



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Çocuklarda Adenoidektomi ve Adenotonsillektomi Öncesi ve Sonrası Orexin A Düzeylerinin Karşılaştırılması

Dr. Coşkun Atay

Tıpta Uzmanlık Tezi

MUĞLA 2023



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Çocuklarda Adenoidektomi ve Adenotonsillektomi Öncesi ve Sonrası Orexin A Düzeylerinin Karşılaştırılması

Dr.Coşkun ATAY

Tıpta Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sabri KÖSEOĞLU

MUĞLA 2023

TEŞEKKÜR SAYFASI

Asistanlık sürem boyunca desteklerini benden esirgemeyen Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi K.B.B Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Harun Üçüncü'ye, eğitim sürecim boyunca ve tez yazım sürecimde emekleri büyük olan Doç. Dr. Sabri Köseoğlu'na, asistanlık sürem boyunca birlikte çok severek çalıştığım ve kendilerinden birçok şey öğrendiğim değerli hocalarım Doç. Dr. Ozan Gökdoğan, Doç. Dr. Erdoğan Özgür ve Dr. Öğretim Üyesi Mahmut Demirtaş'a teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca birlikte yol arkadaşlığı yaptığımız klinik işlerini birlikte üstlendiğimiz asistan arkadaşlarıma, birlikte bir aile olduğumuz tüm sevinçlerimizi ve üzüntülerimizi paylaştığımız ve hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Tez çalışmamda benden desteklerini hiç esirgemeyen Doç. Dr. Ercan SARUHAN hocam ve Uzm. Dr. Tarkan YAZICI ve Uzm. Dr. Ece GAZELCİ 'ye teşekkür ederim.

Hayatımda önemli yeri olan değerli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Emeklerini asla ödeyemeyeceğim benden desteklerini hiç esirgemeyen, her zaman yanımda olan aileme ve kedim PAMUK'a teşekkür ederim.

ÖZET

Adenotonsiller hastalıklar çocukluk çağının en sık görülen hastalıklarındandır. Adenotonsiller hastalıklar gece ağzı açık uyuma, tekrarlayan ateşli dönemler, boğaz ağrıları, geçmeyen burun akıntıları, ağız kokusu, büyüme gelişme geriliği, işitme kaybı, konuşma bozuklukları, ağız ve diş gelişimi bozuklukları gibi birçok fiziksel sorunun yanı sıra okul başarısında düşme, arkadaş çevresi/sosyal çevreye uyumda zorluk gibi sosyal problemleri de beraberinde getiren, yaşam kalitesini düşüren morbid bir hastalıktır. Bu nedenle adenotonsiller hastalığının medikal ve cerrahi yöntemlerle kontrol altında tutulması gerekmektedir.

Orexinler; orexin a ve orexin b'den oluşan uyku uyanıklık döngüsünü düzenlemede, iştahın regülasyonunda, ödül, bağımlılık davranışlarının düzenlenmesinde görevli olan nöropeptidlerdir. Bu çalışmanın amacı orexin a hormonunun adenoidektomi veya adenotonsillektomi olan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırarak iştah ve çocukların yeme alışkanlıklarına etkisi olup olmadığını saptamaktır.

Bu amaçla adenoidektomi (n=10) ve adenotonsillektomi (n=13) hastalarının operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1. ayda orexin a değerleri karşılaştırıldı. Bunun yanında hastaların 1. derece yakınlarına yine operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1. ayda çocuklarda yeme davranışı anketi uygulandı ve sonuçları karşılaştırıldı.

Adenoidektomi ve adenotonsillektomi olan hastalar birlikte değerlendirildiğinde operasyon sonrası orexin a değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış kaydedilmiştir(p=0,039). Anket sonuçları değerlendirildiğinde hastaların operasyon sonrası gıda hevesi (p<0,001), içme tutkusu (p<0,001) ve tokluk hevesi (p<0,001) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış kaydedilmiştir.

Sonuç olarak opere olan hastalarda operasyon sonrası iştah artışı ile orexin a değerlerinde de artış saptanmıştır. Hastaların yemeğe daha fazla ilgi duyduğu fakat erken doyuma ulaştığı bir yeme paterni oluşmuştur. Orexin a'nın bu yeme davranışının oluşumunda yerinin belirlenebilmesi için yeme davranışını etkileyebilecek diğer hormonlarla birlikte değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Orexin A, Adenoidektomi, Adenotonsillektomi, Çocuklarda Yeme Alışkanlıkları

ABSTRACT

Adenotonsillar diseases are among the most common diseases of childhood. In addition to many physical problems such as, sleeping with mouth open at night, recurrent febrile periods, sore throat, persistent nasal discharge, bad breath, growth and development retardation, hearing loss, speech disorders, mouth and tooth development disorders, adenotonsillar diseases also bring social problems such as difficulty in adapting to the social environment, decrease in school success and in consequence reduce the quality of life.

Orexin a and orexin b are neuropeptides that are responsible for regulating the sleep-wake cycle, regulating appetite, reward and addictive behaviors. The aim of this study is to compare the pre- and postoperative values of orexin a hormone in patients with adenoidectomy or adenotonsillectomy, to determine whether it has an effect on appetite and children's eating habits.

For this purpose, preoperative and postoperative orexin a values of patients with adenoidectomy (n=10) and adenotonsillectomy (n=13) were compared. In addition, an eating behavior questionnaire was applied to the first-degree relatives of the patients before the operation and at the first month after the operation, and the results were compared.

When patients with adenoidectomy and adenotonsillectomy were evaluated together, a statistically significant increase in orexin a value was recorded after the operation ($p=0.039$). Concerning the results of the questionnaire, a statistically significant increase was observed in the patients' desire for food ($p<0.001$), passion for drinking ($p<0.001$) and enthusiasm for satiety ($p<0.001$) after the operation.

As a result, an increase in appetite and orexin a values were detected in the operated patients. An eating pattern was formed in which the patients were more interested in food but reached satiety earlier. In order to determine the place of orexin a in the formation of this eating behavior, studies are needed to evaluate it together with other hormones that may affect the eating behavior.

Keywords: Orexin A, Adenoidectomy, Adenotonsillectomy, Eating Habits in Children

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL SAYFASI VE ONAY SAYFASI.....	Error! Bookmark not defined.
TEŞEKKÜR SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Anatomi.....	2
2.2 Waldeyer Halkası.....	2
2.2.1 Farengeal Tonsil (Adenoid)	2
2.2.2 Palatin Tonsiller	4
2.3 Adenoid ve Palatin Tonsil Embriyoloji ve Histoloji.....	5
2.3.1 Lenfoepitelium	6
2.3.2 Foliküler Germinal Merkez.....	6
2.4 Tonsil İmmünolojisi	7
2.4.1 İnterfoliküler Alan.....	7
2.4.2 İmmünitede Primer Yanıt.....	7
2.4.3 İmmünitede İkincil Yanıt	8
2.5 Adenotonsiller Hastalıklar	9
2.5.1 Adenoidit.....	9
2.5.2 Tonsillit.....	11
2.6 Adenotonsillektomi	12
2.6.1 Adenoidektomi Tarihi	12
2.6.2 Tonsillektomi Tarihi	13
2.6.3 Adenotonsillektomi Yöntemleri	14

2.6.4	Adenotonsillektomi Epidemiyolojisi	14
2.6.5	Adenotonsillektomi Endikasyonları	15
2.6.6	Adenotonsillektomi Komplikasyonları	17
2.6.7	Tonsillektominin İmmünite Üzerine Etkisi	18
2.7	Orexin/Hipokretin	19
2.7.1	Orexin Hücrelerinin Genetiği	20
2.7.2	Hcrt/Orexin Sistemi Yolakları	21
2.7.3	Orexinin Fizyolojik Fonksiyonları	23
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1	İstatistiksel Analizler	34
4.	BULGULAR	34
4.1	Demografik Veriler	34
4.2	Sonuçlar	36
4.3	Korelasyon Analizleri	39
5.	TARTIŞMA	44
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7.	KAYNAKLAR	52
8.	EKLER	61
8.1	Ek 1: Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi	61
8.2	Ek 3: Etik Kurul Kararı	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Adenoidektomi
AC	Anterior Komissür
AH	Adenoid Hipertrofisi
AHI	Apne Hipopne İndeksi
APC	Antijen sunan hücreler
AgRP	Agouti-Related Protein
ARC	Arkuat Nükleus
AT	Adenotonsillektomi
BA	Bazal Amigdala
Bboy	Operasyon Öncesi Hastanın Boy Uzunluğu
BCR	B cell receptor
BDAşY	Operasyon Öncesi Duygusal Aşırı Yeme Değeri
BDaZy	Operasyon Öncesi Duygusal Az Yeme Değeri
BF	Bazal Önbeyin
BGH	Operasyon Öncesi Gıda Heveslilik Değeri
BGKA	Operasyon Öncesi Gıdadan Keyif Alma Değeri
BIT	Operasyon Öncesi İçme Tutkusu Değeri
Bkilo	Operasyon Öncesi Hastanın Kilo Değeri
BNST	Stria Terminalisin Yatak Çekirdeği
BOX	Operasyon Öncesi Orexin Değeri
BREG	B Regulatuar Hücreler
BTH	Operasyon Öncesi Tokluk Heveslisi Değeri
BYS	Operasyon Öncesi Yemek Seçiciliği Değeri
BYY	Operasyon Öncesi Yavaş Yeme Değeri
CD	Cluster of Differentiation
CCK	Kolesistokinin
CEA	Santral Amigdala
CREB	CAMP Response Element Binding Protein
CRF	Corticotropin Releasing Factor
CXCR5+	C-X-C chemokine receptor type 5
DH	Dentritik hücre
DMV	Vagusun Dorsal Motor Nükleusu
DRN	Dorsal Raphe Çekirdeği
EBV	Epstein-Barr virüsü
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ET	Östaki Tüpü
FDC	Foliküler Dendritik hücre
GABA	Gamma Aminobütirik Asit
GABHS	Grup A Beta Hemolitik Streptokok
GH	Büyüme Hormonu

GLP-1	Glucagon- like Peptide
GPCR	G Protein Coupled Receptor
HCRT	Hypocretin
HCRTR	Hypocretin Reseptörü
HEV	High-endotelial venul
HIPP	Hippokampus
HLA	İnsan lökosit antijeni
IC	İnsüler Korteks
ICAM	İnterselüler Adezyon Molekülü
IFN- γ	İnterferon Gama
IG	İmmünoglobulin
IGF	Insulin Like Growth Factor
IGFBP	Insulin Like Growth Factor Binding Protein
IGP	Intragastic Pressure
IL	İnterlökin
KBB	Kulak Burun Boğaz
LA	Lateral Amigdala
LC	Locus Coeruleus
LH	Lateral Hipotalamus
LS	Lateral Septum
M hücreleri	Bağırsak membranöz hücreleri
MCH	Melanin Concentrating Hormone
MHC	Major histocompatibility complex
MS	Medial Septum
mRNA	Messenger Ribonükleik Asit
NAC	Nucleus Accumbens
NPY	Neuropeptide Y
NTS	Nucleus Tractus Solitarius
OM	Otitis Media
OX	Orexin
Pboy	Operasyon Sonrası Boy Uzunluğu
pCREB	Phospho-CAMP Response Element Binding Protein
PFAPA	Periodic fever, aphthous stomatitis
PDAşY	Operasyon Sonrası Duygusal Aşırı Yeme Değeri
PDAzY	Operasyon Sonrası Duygusal Az Yeme Değeri
PGH	Operasyon Sonrası Gıda Heveslilik Değeri
PGKA	Operasyon Sonrası Gıdadan Keyif Alma Değeri
PIT	Operasyon Sonrası İçme Tutkusu Değeri
pIg	Plasma immünoglobulin
pIgR	Plasma immunoglobulin reseptörleri
Pkilo	Operasyon Sonrası Hastanın Kilo Değeri
POA	Preoptik Alan

POX	Operasyon Sonrası Orexin Değeri
PTH	Operasyon Sonrası Tokluk Heveslisi Değeri
PVN	Paraventriküler Nucleus
PVT	Paraventriküler Talamus
PYS	Operasyon Sonrası Yemek Seçiciliği Değeri
PYY	Operasyon Sonrası Yavaş Yeme Değeri
PSG	Polisomnografi
RPM	Revolutions Per Minute
SC	Sekretuar komponent
TFH	Foliküler yardımcı T hücreleri
TGF- β	Transforming growth factor beta
TH	T Helper (Yardımcı) Hücre
TMN	Tuberomamillary Nucleus
TNF- α	Tümör Nekroze Edici Faktör Alfa
TUAS	Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VKI	Vücut Kitle İndeksi
VP	Ventral Pallidum
VTA	Ventral Tegmental Alan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 5ml Kan Santrifüj Edilmeden ve Santrifüj Edildikten Sonra (Sağda) en üstte serum tabakası	28
Şekil 2. Alınan Kan Örneklerinin 2000 Rpm’de 10 dk Santrifüj Edilmesi	29
Şekil 3. Eppendorf Tüplerine Ayrılmış ve Soğutucu Dolaba Konulmuş Serum Örnekleri	29
Şekil 4. -80 C’ye Ayarlı Saklama Dolabı	30
Şekil 5. ELISA Kiti BT-laboratory, Shanghai, China. Katalog no: E1296Hu30	
Şekil 6. Multiskan GO; Thermo Scientific, Rockford, IL, USA	31
Şekil 7. Soruların Klasifikasyonu	33

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Broadsky Sınıflandırması.....	5
Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Kabul Şeması	35
Tablo 3. Demografik Veriler.....	36
Tablo 4. Adenoidektomi ve Adenotonsillektomi olan Hasta Gruplarının Sonuçları	37
Tablo 5. Opere Olan Hastaların Sonuçları.....	38
Tablo 6.Ortalama Orexin A Değişimi	40
Tablo 7.Verilerin Operasyon Öncesi ve Sonrası Değişimi	41
Tablo 8. Orexin A Değerleri ve Yeme Alışkanlıklarına İlişkin Korelasyon Değerleri.....	43

1. GİRİŞ

Kulak burun boğaz hastalıkları uzmanlarının çocukluk çağındaki hastalarda en sık yönetmesi gereken hastalıklar adenoid (geniz eti) ve tonsil (bademcik) dokularının hastalıklarıdır(1). Çoğunlukla 2-6 yaş arasında kendini gösteren bu hastalıklar genellikle bu yaş aralığından sonra hipertrofiye bağlı olarak gelişen hastalıkların sıklığında önemli azalma yaşanmaktadır. Bu da aslında adenotonsiller hastalığının birçok alt tipini kontrol etme amacıyla medikal tedavinin süresi ve cerrahiye karar verme noktasında önemli bir hedef noktası oluşturur. Ancak adenoid ve tonsillerin kronik hastalıklarının cerrahi veya medikal tedavilerle kontrol altında tutulamaması neticesinde büyümüş olan bu dokular çocuklarda başta üst solunum yolu tıkanıklıklarına bağlı yeme güçlükleri ve yetersiz kilo alımı, horlama, apne, ağız solunumu ve buna bağlı yüz ve çene gelişiminde bozukluklar, enuresis noktürna gibi birçok probleme neden olabilmektedir(2, 3).

Adenotonsiller hipertrofi yanında tekrarlayan önemli morbidite nedeni bademcik enfeksiyonlarıdır. Rekürren tonsillit sık poliklinik başvurusu, uzun süreli ve önemli derecede yanlış antibiyotik kullanımına neden olan ateşli hastalık dönemlerine neden olmaktadır. Uzun süre ve gereksiz antibiyotik kullanımı hastanın oral mukozal ve barsak florasının bozarak hastaya zarar vermekte, toplumsal kaynaklı ve nazokomiyal orijinli bakterilerde antibiyotik direncini arttırarak önemli bir halk sağlığı sorunu yaratmaktadır(4). Rekürren tonsillitin tedavisinde tonsillektomi uygulanmaktadır. Fakat son yıllarda bazı probiyotiklerin de rekürren tonsilliti azalttığına dair çalışmalar mevcuttur(5).

Cerrahi tedavi sonrası çocuklarda iştah ve büyümede artış literatürde bilinen araştırılmış bir konudur(6, 7). Fakat bu büyümenin hangi biyokimyasal yolla aracılığıyla gerçekleştiği henüz kesin olarak ortaya konmamıştır. Orexin ailesi 1998’de keşfedilmiş olup orexin a ve orexin b olarak 2 farklı nöropeptidten oluşur(8). Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında orexinlerin uyku uyanıklık döngüsünü düzenlemede, iştahın regülasyonunda, ödül, bağımlılık davranışlarının kontrolünde önemli bir rol aldığı gösterilmiştir(9-11). Bu çalışmanın amacı orexin a hormonunun adenoidektomi veya adenotonsillektomi olan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası

değerlerini karşılaştırarak iştah ve çocukların yeme alışkanlıklarına etkisi olup olmadığını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Anatomi

2.2 Waldeyer Halkası

Farinksin nazal ve oral kavite girişleri lenfoid dokular tarafından korunur. Bu lenfoid dokular nazal kavite ve nazofarenksi halka şeklinde çevrelemiştir. Oluşturulan bu halkaya Waldeyer Halkası denir. Waldeyer Halkası'nı;

- Nazofarenks üst ve arka duvarında yerleşim gösteren farengeal tonsiller(Adenoid)

- Nazofarenkste östaki tüpü açıklığının hemen yanında ve farengeal tonsillerle devamlılık gösterebilen tubal tonsiller

- Orofarenksi koruyan, glossofarengeus kası ile palatofarengeus kası katlantıları arasında yerleşik palatin tonsiller

- Dilin posterior 1/3'ünde yer alan lingual tonsiller oluşturur.(12).

2.2.1 Farengeal Tonsil (Adenoid)

Nazofarenks arka duvarından (rosenmüller fossayı dahil olarak) lateralde östaki tüpü orifisine ve lateral farengeal bantlara uzanan çoğunlukla üçgen biçiminde yerleşmiş doku adenoid olarak adlandırılır. Adenoidlerde yalancı çok katlı prizmatik silyalı epitel (solunum epiteli) çocukluk çağlarında baskındır fakat geçirilen enfeksiyonlar sonucunda bu solunum epitelinin çok katlı yassı epitele veya değişici epitele metaplazi gösterme ihtimali artmaktadır. Adenoid dokusu arteriyel dolaşım 6 ana dal üzerinden sağlamaktadır.

- Basisfenoid arter
- Fasial arterin tonsiller dalı
- Maksiller arterin farengeal dalı
- Asendan palatin arter
- Pteregoid Kanal/ Vidian Arter

Adenoidin venöz drenajı farengeal pleksus aracılığıyla fasial ven ve internal juguler vene olmaktadır. Lenfatik drenajı ise farengomaksiller ve retrofarengeal lenf nodları aracılığıyla olmaktadır(13, 14).



2.2.2 Palatin Tonsiller

Palatin tonsiller, waldeyer halkasını oluşturan lenfoid yapıların orofarenks yan duvarlarındaki parçalarıdır. Önde palatoglossus arkada palatofaringeus kaslarını içeren pilikalar ile sınırlanan tonsiller fossa içinde yer alır. Superior farengeal konstriktör kas, tonsiller fossanın lateral sınırını oluşturur. Bu kasın lateralinde parafarengeal bölge ve tonsiller fossayı ile sınırını oluşturan bukkofarengeal fasya bulunur(12, 15).

Doğumda mevcut olan palatin tonsillerin hacmi 4-5 yaşına dek hızlı olarak artar, 5-18 yaş arası büyüme hızı yavaşlar fakat büyüme devam eder. 18-20 yaş arası son halini alarak gelişim tamamlanır(16).

Palatin tonsillerin luminal kısmı çok katlı yassı epitele sahiptir. Epitel tonsil içine doğru kıvrım yaparak kriptleri oluşturur. Kriptler epitel yüzeyini arttırarak lümeninden antijen alımını kolaylaştırır.

Palatin tonsiller zengin bir arteryal ağ tarafından beslenir. Bu ağ 5 ana arter oluşturur. Bunlar:

- A. facialis'in a. palatina ascendens dalı
- Ramus tonsillaris, a. facialis
- A. carotis externa'nın, a. pharyngea ascendens dalı
- Rami dorsales linguae, a. lingualis
- A. maxillaris'in a. palatina descendens dalıdır.

İnternal juguler ven, lingual ve farengeal venler aracılığıyla palatin tonsillerin venöz dönüşünü sağlar. Palatin tonsillerin genel duyusunu trigeminal sinirin maksiller dalı ve ayrıca glossofarengeal sinirin dalları alır. Palatin tonsillerin afferent lenfatığı yoktur. Peritonsiller pleksus derin servikal ve juguler lenf nodlarına efferent lenfatik drenajı sağlar (17).

Tonsillerin boyutuna göre sınıflandırılması Brodsky sınıflamasına göre yapılmaktadır. Brodsky sınıflaması tablo 1'de belirtilmiştir. (Tablo 1)

Tablo 1. Broadsky Sınıflandırması

Derece (Grade)	
0	Tonsil, tonsil yatağının içinde yer alır.
1	Tonsil, fossa tonsillaris aşar ve orofarengeal açıklığın %25'ini kaplar.
2	Tonsil, orofarengeal açıklığın %26-50'sini kaplar.
3	Tonsil, orofarengeal açıklığın %51-75'ini kaplar.
4	Tonsil, orofarengeal açıklığın >%75'ini kaplar.

2.3 Adenoid ve Palatin Tonsil Embriyoloji ve Histoloji

Adenoid intrauterin 3. ayda glandular primordianın lenfosit ile infiltrasyonu ile oluşumu başlar. 5. Ayda sagittal kıvrımları tamamlanarak üzeri yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel ile kapanmaya başlar. Gelişimini 7. ayda tamamlayarak doğumdaki haline ulaşır. 2. yaştan itibaren tekrarlayan enfeksiyonlar sonucunda büyüme evresine giren adenoid dokusu çocukta büyüme ile 6 yaşından itibaren görece küçülmekte ve hipertrofiye bağlı şikayetler gerilemektedir. Fakat adenoid dokusu ile tüm waldeyer halkasının neden küçüldüğü bilinmemektedir.

Palatin tonsiller ise 2. farengeal poştan gelişmektedir. İntrauterin 16. haftada, lenfositler ve lenfoid progenitör hücreler lamina propria'ya göç eder ve folikülleri oluşturur. Lamina propria ise gelişim sürecinde tonsiller kapsülü oluşturur. Tonsilin medial yüzeyi keratinize olmayan çok katlı yassı epitelden oluşmaktadır(18).

Adenoid ve palatin tonsiller hem doğal hem de adaptif immün sistem mekanizmalarında rol alırlar. Doğal immünitinin başlangıcı epitel hücrelerinde

bulunan antijen sunucu hücreler aracılığıyla gerçekleşir. Tonsillerdeki kriptler ve adenoidin kıvrımlı yapısı sayesinde yüzey alanı artmakta ve antijen sunumu kolaylaşmaktadır. Buna uygun olarak tonsiller doku 4 yapıdan oluşur. Kript epiteli, hemen altında B lenfositlerden oluşan germinal merkez, bunları çevreleyen ‘mantle zone’ ve arasında T lenfositlerin oluşturduğu interfoliküler bölgelerdir(19).

2.3.1 Lenfoepitelium

Kriptlerin oluşturduğu dağınık retiküle epitel, lenfoid germinal merkezlerce zengindir. Bu bölgenin epiteli özel olarak lenfoepitelium olarak adlandırılmıştır. İnce bağırsaktaki peyer plaklarında tanımlanmış bağırsak membranöz hücreleri (M hücreleri) lenfoepitelyum içinde de görülmektedir. Bu hücrelerin görevinin apikal membrandan antijenlerin subepitelyal antijen sunan hücrelere iletilmesi olduğu düşünülmektedir(19).

2.3.2 Foliküler Germinal Merkez

Tonsiller primer foliküller, gebeliğin 16. haftasında oluşmaktadır. Antijenle karşılaşılıp B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşümü ile sonlanan sekonder folikül oluşumu ise ilk olarak doğum sonrası 2. Haftada gerçekleşmektedir.

Lenfoid foliküller; B hücresi gelişimi ve farklılaşması ve T hücresi aktivasyonu olan bölgeleridir. Germinal merkezler santral karanlık zondan ve periferik aydınlık zondan oluşur. Karanlık zon proliferate olabilen sentrioblastlardan oluşur. Periferik aydınlık bölgede ise sentriositlerden oluşur ve evresinin primer gelişimini tamamlamış naive B lenfositlerce oluşturulur. Bu bölgeye ‘mantle zone’ adı verilir. Bunun yanında, bir foliküler merkez dendritik hücre (FDC) ağı içerir. FDC’ler antijen sunan hücreler olarak oluşturdukları antijen komplekslerini uzun süreler boyunca aktif tutabilir ve böylece germinal merkez B hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşması için uygun bir ortam oluşturur(20).

2.4 Tonsil İmmünolojisi

Tonsil ve adenoid dokusunda en yoğun immünolojik aktivite 2-10 yaş arası olur. Tonsil doku büyüklüğü, antijen yükünün sık olması nedeniyle 4-8 yaş arası maksimum seviyeye ulaşır. Tonsil ve adenoid dokuları B lenfositlerce zengindir. B lenfositler tonsiller dokunun yaklaşık %60'ını oluştururken T lenfositler yaklaşık 30%'unu, plazma hücreleri ise %5'ini oluşturur. B lenfosit sayısı ilerleyen dekalarda azalırken buna paralel olarak tonsil dokusunda yaş ilerledikçe belirgin küçülme gözlenmektedir.

Tonsiller dokular hem lokal mukozal hem de sistemik immünitinin oluşmasında önemli bir role sahiptir. Antijenin farenkse ulaşmasından itibaren IgA, IgM, IgD üreten B lenfositler aracılığıyla antijenin tutunmasını engelleyerek mukozal bariyerin devamlılığını sağlar. Diğer yandan APC' ler aracılığıyla antijenler naif T hücrelerine tanıtılır. T hücrelerin ekstrapoliküler alanda B hücrelerini aktive etmesiyle B lenfositler gelişerek, antijene spesifik B lenfositler haline gelir. Bu hücreler germinal merkezleri oluşturur ve antikor üreten plazma hücrelere dönüşür. Lenfositlerin ve Ig'lerin HEV'ler aracılığıyla sistemik dolaşıma entegrasyonu sağlanır(19, 21).

2.4.1 İnterfoliküler Alan

Bu alanda CD4+ (T helper) hücreleri, matür dentritik hücreler ve makrofajlardan oluşur. HEV adı verilen özelleşmiş endoteller T ve B hücrelerinin kandan tonsil dokusuna girişi ve çıkışını düzenler(21).

2.4.2 İmmünitede Primer Yanıt

Antijen girişi tonsili oluşturan kript epiteli üzerinden gerçekleşmektedir. Kriptlerin yüzeyinde bulunan M hücrelerin görevi; antijenlerin kript yüzeyinden interfoliküler bölgeye taşınmasını sağlamaktır. APC'ler üzerindeki MHC molekülleri aracılığıyla antijenleri kendi membranlarında ekspresse ederler. Ekspresse edilen antije ekstrapoliküler bölge ve lenfoid folliküllerdeki T ve B lenfositlerine sunulmaktadır. Sunulan antijen ilk kez karşılaşılan bir antijen ise naif T hücrelerinin T

helper hücrelerine dönüşümünü ve naif B hücrelerinin gelişimini uyarır. Naif B lenfositleri ise BCR'ler aracılığıyla antijenleri işler ve gelişen lenfositler bir germinal merkez oluşur. Bu hücreler daha sonra HEV'ler yoluyla bulunduğu dokudan ayrılır. Mukozal bölgelere gidebilir ve burada baskın olarak IgG ve IgA üretimini sağlar(22, 23).

Palatin tonsillerde çeşitli Ig izotipleri üretilmektedir. Germinal merkezdeki olgun ,sekretuar B lenfositler yaklaşık %82'si IgD, %55'i IgM, %36'sı IgG ve %29'u IgA üretmektedir(24) . IgA, tonsiller mukozal bağışıklık sisteminin önemli bir parçasıdır(25).

2.4.3 İmmünitede İkincil Yanıt

İkincil yanıtta ise antijen T hücrelerine ekspresse edildikten sonra CD4 +T lenfositler ektrafoliküler bölgedeki B lenfositlerini uyarır. B hücreleri bu uyarı sonucunda ektrafoliküler bölgede kalıp kısa ömürlü fakat antikor üretebilen plazma hücrelerine dönüşebilir. Ya da kemokin gradienti boyunca foliküler göçüne devam edip hafıza hücrelerine dönüşebilir. Öte yandan benzer şekilde T hücreleri de folikül içine göç eder ve CD8+ T hücreler antijen sunumunu tamamlayan dentritik hücrelerin apoptozunu sağlar.

Tonsil plazma hücreleri, çoğunluğu IgG [~%65] olmak üzere IgA, IgM, IgD, IgE üretebilmektedir. Ayrıca, lenfoid foliküllerdeki bellek B hücrelerinin antijen teması, ikincil bir bağışıklık tepkisinin oluşturulmasının önemli bir parçasıdır(20, 23).

2.5 Adenotonsiller Hastalıklar

Adenotonsiller hastalıklar kronik adenoidit, kronik tonsillit ve adenotonsiller hipertrofi olmak üzere çocukluk çağının sık görülen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Palatin ve farengeal tonsiller çocuğun yıllar içinde tekrarlayan antijen maruziyeti nedeniyle immün ilişkili veya obstrüktif patoloji gelişme ihtimali artar. Kronik tonsillit/adenoidit, alerjik hastalıklar immünite ile ilgili hastalıkları oluştururken, orofarenks ve nazofarenks obstrüksiyonuna bağlı olarak burun tıkanıklığı, gece ağız solunması, TUAS gelişebilir. Kronik rinosinüzit ve tekrarlayan orta kulak iltihapları hem koana/ östaki tüpü orifisinin tıkanıklığına bağlı hem de immün ilişkili komplikasyonlar olduğu gösterilmiştir(26, 27).

2.5.1 Adenoidit

Enfeksiyonlar adenoid hipertrofisinin ana nedenidir. Klinik olarak hastada horlama, ağız solunumu, tekrarlayan sinüzit, östaki tüpü disfonksiyonu, tat ve koku alma kapasitesinde azalmaya neden olur. Bunun yanında yüz ve davranış gelişimindeki problemlerle ile çocukta TUAS oluşumunda etken olabilir. Bu komplikasyonların oluşumu pediatrik popülasyonda sıklıkla uygulanan adenoidektomi veya adenotonsillektomi ihtiyacını ortaya çıkarır (26, 28).

Palatin ve farengeal tonsillerdeki kriptler virüs ve bakteriler için rezervuar işlevi görürler. Adenotonsiller dokulardan en sık izole edilen bakteriler Haemophilus Influenzae, Staphylococcus Aureus, Streptococcus Pyogenes olarak gösterilmiştir. (29, 30). Virusler ve biofilm üreten bakterilerin adenoid yüzeyinde bulunması kronik ve tekrarlayıcı adenoidit ile üst solunum yollarında enflamasyona neden olur. Bu da rinosinüzit oluşumuna ve ET'nin tıkanması ile OM oluşumu ile sonuçlanır(30).

Adenoid hipertrofisi gelişimindeki gösterilen risk faktörlerinden biri pasif sigara içiciliğidir. Çocukların sigara dumanına maruziyeti nedeniyle hem alt hem de üst solunum yolu hastalıkları gelişmektedir. Buna neden olan iki mekanizma gösterilmiştir. Birincisi; sigara dumanına maruz kalan çocuklarda CD8+ T hücrelerinden IFN- γ salınımı defektifdir. Bu nedenle çocukların enfeksiyona olan

yatkınlıklarının arttığı gösterilmiştir. İkincisi pasif sigara içiciliğinin Th1/Th2 oranının TH2 lehine bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir. Th2 oranının artması hastalarda proinflamatuvar moleküllerin artmasına ve hastaların nazal mukozasında sürekli bir inflamasyon hali oluşturmaktadır. Bunun yanında sigara dumanı nazal mukozal siliyer aktiviteyi bozarak nazal sekresyonları atılmasını engellemekte hem de mukozal bariyeri bozarak bölgeyi enfeksiyonlara açık hale getirmektedir(31, 32).

Alerji ve alerjenlerin adenoidal hastalıklardaki rolü net olarak ortaya konamamıştır. Fakat son yıllarda adenoid dokusunun alerji kökenli inflamasyon oluşturma açısından potansiyel bir kaynak olarak görüldüğü çalışmaların sayısı hızla artmaktadır(33-35). Atopik çocukların adenoid dokusunda tripsin immünfloresan boyama yöntemi kullanılarak IgE+ mast hücrelerinin bulunduğu gösterilmiştir. Bunun yanında Breg ve CXCR5 reseptör taşıyan Tfh hücreler aracılığıyla lenfoid hücre aktivasyonu sağlanması ve IL 10 ile alerjik inflamatuvar cevap gelişmesi de adenoid dokusunda immün cevabın atopi ile korele olabileceğini göstermiştir(36).

Alerjik rinitli çocuklar hassas oldukları alerjenle karşılaştıkları zaman (özellikle mevsimsel alerjik rinitlilerde) adenoid hipertrofisi gelişebilir. Endoskopik muayene ve spirometrik analizler ile adenoid dokuda yıl boyuca gözlenen büyüme ve küçülme ölçülebilir. Fakat toz akarlarına karşı alerjisi olan çocuklarda (en sık perenial alerjik rinit nedenlerinden biri) adenoid hipertrofisi alerjik olmayan veya diğer alerjenlere hassas olanlara kıyasla daha sık gözlenmektedir. Bunun yanında AH'li çocuklarda bitki, polen ve küf mantarı alerjisi, AH olmayan çocuklara göre daha sık olarak gözlenmektedir(37). Bu nedenle bu alerjenlerin yoğun olduğu bölgelerde alerjik rinitin AH'nin ana nedeni olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak alerjik rinit AH gelişimine neden olan faktörlerden biri olmakta ve hipersensitif çocuklarda alerjik rinit tedavisi AH gelişme insidansını önemli oranda azaltmaktadır(35).

2.5.2 Tonsillit

Normal bir tonsil dokusunda sürekli olarak lenfositik hücre uyarımı mevcuttur. Patojen antijenlerin tonsilde çoğalması tonsilin fizyolojik koruyucu özelliğini aşması durumunda inflamasyon ve ödem ile patolojik tonsillit halini alır. Tonsillitin en sık nedeni viral enfeksiyöz etkenlerdir. Bakteriyel tonsillitin hem erişkin hem de çocukta en sık nedeni GABHS'dir. Bunun yanında PFAPA, Kawasaki hastalığı, pemfigus gibi otoimmün nedenler bulunurken, tonsilde yabancı cisim kalması, laringofarengeal reflü, sigara veya kostik madde maruziyeti nedenli non enfeksiyöz tonsillit nedenleri vardır(38-40).

2.5.2.1 Rekürren Tonsillit

Hastanın 1 yılda 7 ve daha fazla, birbirini takip eden iki yılda her yıl en az 5, birbirini takiben üç yılda her yıl en az 3 tonsillit atağı geçirmesine rekürren tonsillit, olarak tanımlanmaktadır. Kronik tonsillit ise tonsillit atağının 3 aydan uzun sürmesine verilen isimdir. Tonsilin kronik ve tekrarlayıcı inflamatuvar hastalıkları çocuklarda ateşli hastalık dönemlerine, okul başarısında düşüşe ve büyüme gelişme geriliğine neden olmaktadır.

Tedaviye dirençli boğaz ağrısı, halitozis, servikal lenfadenopati rekürren ve kronik tonsillitte sıklıkla görülür. Bununla birlikte sistemik inflamasyona bağlı ateş, halsizlik, eklem ve kas ağrıları görülebilir(41).

Rekürren tonsillit tedavisinde sol yıllarda Streptokokkus Salivarius K12 içeren probiyotik kullanımının etkinliğini gösteren çalışmalar mevcut olsa da altın standart tedavi halen cerrahi müdahaledir. Bunun yanında yine obstrüksiyon bulgusunun eşlik ettiği tonsil hipertrofisinin tedavisinde de cerrahi yöntemler kullanılmaktadır(5, 42).

2.6 Adenotonsillektomi

2.6.1 Adenoidektomi Tarihi

Adenoid, kelime kökeni latince *adenioideus*, Grekçe *adenoeides* 'den gelmekte olup kelime anlamı *aden*(bez) ve *eidos*(yapı) yani bez veya gland yapısında anlamındadır. İlk kez Witternberg, Almanya'dan Conrad Victor Schneider (1614-1680) tarafından 1661 yılında tarif edilmiştir. Schneider adenoidi birbirine bağlanan membranlardan oluşan yağa benzer üzeri nemli ve yapışkan bir sıvı salgılayan bir yapı olarak tarifleyip, bu yapının foramen magnum ve vomer arasında olduğunu ve pteregoid laminalar tarafından sınırlandığı tezini savunmuştur. James Yearsley (1805-1869) adenoid ve otitis media ilişkisini kurarken, Hans Wilhelm Meyer ilk kez 1868'de kendi geliştirdiği ucunda yüzük şeklinde bir bıçak olan bir alet ile ilk adenoidektomiye transnazal olarak yapmıştır. Aynı yıl bu ilk ameliyat ile toplam 48 vakalık bir seri yayınlamıştır. Fakat bu dönemde en önemli sorunlardan birisi Meyer' e göre hastalığın sık nüks etmesiydi. Bu nedenle hastalarda sık sık revizyon cerrahi ihtiyacı oluyordu. Meyer dahil birçok klinisyen tarafından gümüş nitrat, sodyum bikarbonat ve tuz solüsyonları gibi cerrahi olmayan tedaviler denendi. 20. yüzyıl başında ise en önemli problem cerrahi işlem sırasında östaki tüpüne zarar verildiği düşünüldüğünden çocukların OM 'sinde ve buna bağlı olarak işitme kaybında beklenen düzelme sağlanmamasıydı. Bu nedenle John Hopkins çalışma grubunda Samuel J. Crowe önderliğinde 1924 ile 1939 arasında hastalara radon ve X ray kullanılarak nazofarenkse radyoterapi uygulandı. Bunun yanında 2. Dünya Savaşı'nda da barotravma yaşayan ve östaki tüpü disfonksiyonu düşünülen hastalara da radyoterapi uygulanmıştır. Fakat hiçbir grupta beklenen başarı sağlanamamıştır. 20. Yüzyıl ortalarından itibaren güvenli pediatrik genel anestezinin gelişimi, Boyle-Davis ve Negus ağız ekartörlerinin ve küretleri geliştirilmesi ile adenoidektomi güvenli ve tek basamaklı bir cerrahi haline gelmiştir(43).

2.6.2 Tonsillektomi Tarihi

Andres Vesalius 1543'te, 'De Humani Corporis Fabrica' isimli anatomi kitabında tonsillerin makroskopik özelliklerini ve kanlanma paternlerini tanımlayan ilk kişidir. Duverney, 1761'de farengeal bölgenin tanımını yapmıştır. Anatomik olarak tonsillerin dağılımını, 19. yüzyılda bu yapılara üzerinde histolojik çalışmalar da yapan Heinrich Wilhelm Gottfried Von Waldeyer olmuştur(44).

Cornelius Celsus, milattan önce birinci yüzyılda, Roma'da enfekte ve inflame tonsil dokusunu parmakla diseksiyon yöntemiyle tonsillektomiye tanımlayan ilk kişidir. Celsus tonsillektomi sonrası kanamayı azaltmak adına hastalara sirke ile gargara yaptırıp, içeriği bilinmeyen renkli bir ilaç ile boyuyormuş. Pare (1564) ve Scultetus (1655) ipele uvula etrafından tonsili boğmak suretiyle işlemi gerçekleştirirken o dönem uvulotomi amacıyla ilk kez giyotine benzer bıçaklar kullanılmaya başlanmıştır. Ans kullanımı bu dönemde başlamış ve yaygınlaşmıştır. 19. yüzyılda giderek yaygınlaşan operasyon genel anestezi olmaması nedeniyle cerrahların hızlı yapması gereken bir işlemdi. Bu dönemde Physick'in kendi ismini taşıyan giyotini tonsillektominin o dönem hızlandırılması açısından önemli bir rol oynamıştır. 19. Yüzyıla dek genel cerrahlar tarafından uygulanan bu yöntem bu yüzyıla birlikte illüminasyon tekniklerine daha hâkim olan KBB doktorları tarafından yapılmaya başlanmıştır(44, 45).

Crowe 1911-1917 arası Johns Hopkins Hastanesinde 1000 tonsillektomiden oluşan bir vaka serisi yayınlamıştır. Crowe Davis ağız ekartörünün icadı ve 1846'da anesteziye eterin kullanılmaya başlanmasından sonra Crowe, tonsillektomide rekümbent pozisyonunu kullanmaya başlamıştır. Kanama kontrolünde ipekle bağlama ve baskı kullanan Crowe, kullandığı tekniklerle modern soğuk bıçak tonsillektominin atası olarak kabul edilmektedir. Beck Mueller Ans'ı ve Sluder'ın Giyotini de o dönemde ün kazanan enstrümanlardır(45).

2.6.3 Adenotonsillektomi Yöntemleri

Adenoidektomi; ağız içinden küret yardımıyla kör olarak yapılan klasik yöntemle birlikte son 20 yılda teknolojinin ilerlemesiyle yine transoral yolla ayna yardımıyla veya transnazal endoskopun asiste ettiği mikrobebrider, elektrokoterizasyon, koblasyon gibi elektrik gücünün kullanıldığı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler adenoidektomi yanı sıra tonsillektomide de kullanılan tekniklerdir(45).

Tonsil cerrahisi kapsül yatağının da alındığı ve tonsil dokusunun sınırlarını oluşturan kas tabakasının açıkta kaldığı ekstrakapsüler tonsillektomi ve tonsil kapsülünün korunduğu intrakapsüler tonsillektomi/tonsillotomi olarak ikiye ayrılır. Tonsilin inflamatuvar durumları, neoplazi şüphesi gibi durumlarda ekstrakapsüler tonsillektomi tercih edilirken obstrüktif semptomlar nedeniyle opere olan hastalarda kapsülün korunduğu cerrahiler tercih edilebilir. Tonsillektomide en sık kullanılan yöntemler; klasik soğuk bıçak yöntemi, mikrobebrider, lazer tonsillektomi, radyofrekans tonsillektomi, koblasyon tonsillektomi ve elektrodiseksiyon yöntemleridir(46-48).

2.6.4 Adenotonsillektomi Epidemiyolojisi

Sağlık bakanlığı verilerine göre 2017 yılında Türkiye’de adenoidektomi yapılan 23.847, adenotonsillektomi yapılan 25.031, sadece tonsillektomi yapılan 11.732 hasta bulunmaktadır. Toplama bakıldığında tonsil ve adenoid ameliyatları bütün ameliyat grupları içinde en sık yapılan 7. Ameliyat konumundadır(49).

Tonsillektominin ekonomiye etkileri konusunda Avusturalya’da yapılan bir çalışmada her hastanın ortalama 2224 Avusturalya Doları yatış ve operasyon masrafının olduğu, tonsillektomi sonrası kanama ve diğer komplikasyonlarla beraber tekrar yatış gerektiren durumlar da hesaplanarak tonsillektominin Avusturalya’ya yıllık maliyetinin 126.705.989 Avusturalya Doları olduğu hesaplanmıştır(50).

Tonsillektomi, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 300.000 vaka ile 15 yaş ve altı çocuklara uygulanan en yaygın ambulator cerrahi prosedürlerden biri olarak bildirilmiştir.(52)

2.6.5 Adenotonsillektomi Endikasyonları

2.6.5.1 Adenoidektomi Endikasyonları

Adenoidektomi temelde enfeksiyöz ve obstrüksiyon semptomlarına bağlı endikasyon alır. Enfeksiyon gelişimine bağlı endikasyonlar;

- Rekürren ve kronik pürülan adenoidit

- Adenoid hipertrofisi ile kronik seröz otit, rekürren akut otit, kronik otit, otore veya ventilasyon tüpüne bağlı kronik otore gelişimi

Adenoid hipertrofisine bağlı obstrüksiyon gelişimine bağlı endikasyonlar;

- Horlama ve ağız solunumu

- Uyku apnesi

- Disfaji

- Kor pulmonale

- Konuşma bozuklukları

- Kraniofasial gelişim bozuklukları

- Gelişim geriliği

Ve bunların yanında özellikle erişkinde malignite şüphesi ve kronik sinüzit de adenoidektomi endikasyonlarıdır (51, 52).

2.6.5.2 Tonsillektomi Endikasyonları

Tonsillektomi endikasyonları son yıllarda literatürde oldukça değişken olmakla birlikte Amerikan Kulak Burun Boğaz Akademisi-Baş Boyun Cerrahisi Vakfı'nın 2019 yılında yayınlanan tonsillektomi rehberine göre tonsillektomi endikasyonları:

1)Her biri tıbbi dokümanlarla kayda alınmış herhangi bir yılda en az 7, birbirini takip eden iki yılda her yıl en az 5, birbirini takiben üç yılda her yıl en az 3 tonsillit atağı ile aşağıdaki kriterlerden en birinin mevcut olması;

-38.3 C üzeri ateş

-Servikal lenfadenopati

-Tonsiller eksuda veya boğaz kültüründe A beta-hemolitik streptokok pozitifliği)

2)Rekürren tonsilit öyküsü olup da bu kriterlerin tamamını karşılamayan hastalarda multiple antibiyotik alerjisi, PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis) ya da en az 2 peritonsiller abse olması durumunda

3)Tonsiller hipertrofiye bağlı obstrüksiyon bulguları varsa

Hastanın obstrüktif bulguları olup 2 yaşından küçükse ve hastada obezite, Down Sendromu, kraniyofasiyal anormaller, orak hücre hastalığı, mukopolisakkaridozlar, nöromusküler bozukluklardan biri varsa PSG için sevk edilmelidir.

Bunun yanında hastanın fizik muayenesi ile şikayetleri arasında uyumsuzluk olan çocuklarda ve TUAS semptomları olan hastalar için tonsillektomiden önce PSG yapılması önerilmektedir(53).

4)Tümör şüphesi mevcutsa

2.6.6 Adenotonsillektomi Komplikasyonları

Adenotonsillektomi riskleri olan majör bir ameliyattır. Hastalar postoperatif hafif ağrıdan, hayatı tehdit eden durumlara dek geniş bir yelpazedeki farklı olasılıklara hazırlıklı olmalı, cerrah bu olasılıklar hakkında hastaya yeterli bilgi sağlamalıdır. Adenotonsillektomi komplikasyonları, komplikasyonun oluş zamanına göre intraoperatif, erken postoperatif ve geç postoperatif komplikasyonlar olarak üçe ayrılabilir(54).

İntraoperatif; genel anestezi verilirken entübasyona travmasına bağlı larinks ödemi, diş, temporomandibular eklem hasarları, ekstübasyon sırasında ciddi solunum sıkıntısına yol açabilecek laringospazm, bronkospazm gelişebilir. Cerrahi travma olarak, ağız ekartörü takılırken diş ve mandibula kırığı, temporomandibular eklem çıkığı, özellikle Down Sendromlularda başın hiperekstansiyona bağlı atlantoaksiyel sublüksasyon, koter kullanımı sırasında ağız içi yanıklar, karotiste yaralanma, tat değişiklikleri, dilde ödem gelişebilir(55, 56).

Operasyon sonrası ilk 24 saatte gelişen komplikasyonlar erken postoperatif komplikasyonlardır. Erken postoperatif dönemde kulağa vuran boğaz ağrısı, bulantı, kusma, dehidratasyon gelişebilir. Bu gibi durumlar semptomatik tedavi (ibuprofen, asetaminofen, ondanstron) ve uygun hidrasyon ile çözülebilir. Bunun yanında intraop tek doz deksametazon verilmesinin postoperatif ağrı, bulantı, kusmayı azalttığı ve oral alıma geçişi hızlandırdığı gösterilmiştir(53).

Adenotonsillektominin en yaygın komplikasyonlarından biri ise post operatif kanamadır. Kanamalar ilk 24 saatte oluşuyorsa birincil, 24 saatten sonra oluşan kanamalar ikincil kanama olarak adlandırılır. Adenoidektomi sonrası kanamalar çoğunlukla birincil kanamalardır ve 0.5-0.8% arasında gözlenmektedir. Adenoidektomi sonrası birincil kanamalarda hastanın tekrar genel anestezi altında bipolar koter ile kanama kontrolü yapılması gerekebilir. Tonsillektomi sonrası birincil kanama 0.2-2.2%, ikincil kanama ise 0.1-3% arasında görülmektedir(57, 58). Birincil kanamaların en önemli nedeni yetersiz hemostaz sağlanması olurken, bu hastalarda yakın hemogram takibi hastanın hospitalize takibi ile kanama hafif ise sadece soğuk su ile gargara, eğer hasta koopere ise adrenalin ve lidokain emdirilmiş tampon ile kanama bölgesine baskı yapılabilir. Eğer hasta müdahaleye koopere değilse ve kanama

şiddetliyse genel anestezi altında bipolar koterizasyon, sütür ile bağlama gibi lokal cerrahi müdahaleler uygulanır. Tekrarlayan ve hayati risk oluşan hastalarda eksternal karotisin ligasyonu veya anjiyografi eşliğinde embolizasyonu seçenekleri göz önüne alınmalıdır(59, 60).

Bunun yanında özellikle kor pulmonaleli çocuklarda operasyon sonrası obstrüksiyonun düzelmesine bağlı olarak, pulmoner basıncın rölatif artmasıyla postobstrüktif akciğer ödemi gelişebilir. Bu hastaların yoğun bakım ihtiyacı olabileceğinden dikkatli olunması gerekmektedir(56).

Geç postoperatif komplikasyonlar arasında tortikollis, velofarengeal yetmezlik, nazofarengeal stenoz, adenotonsiller hipertrofinin rekürrensi ve en sık 5 ve 10. günler arasında gerçekleşen ikincil kanamalar gerçekleşebilir. İkincil kanamaların en önemli nedeni, tonsillektomi sonrası kalan müküler doku üzerindeki granülasyon dokusunun erken ayrılmasıdır. Bu ayrılmanın nedeni olarak da lokal enfeksiyonlar ve diyetle uyulmayıp bölgenin travmatize edilmesi olarak gösterilmektedir. Sıcak tonsillektomi tekniklerinin de soğuk tekniklere oranla daha fazla granülasyon dokusu oluşumuna neden olup sekonder kanama riskini arttırdığı gösterilmiştir. İkincil kanamaların kontrol altına alınmasında yine birincil kanamalarda anlatılan yöntemler kullanılmaktadır(61).

2.6.7 Tonsillektominin İmmünite Üzerine Etkisi

Tonsil epitel yüzeyinden antijen taşınması ve sunumu rekürren tonsillit nedeniyle M hücrelerinin epitel ile dokudan ayrılması sonucunda değişim göstermektedir. Tonsil folikül içine doğrudan antijen akışı, matür B hücre klon sayısını, anormal olarak artırır ve sonuç olarak, daha az immatür bellek B hücreleri, J zinciri pozitif IgA immünoisitler haline gelmekte ve farengeal mukozal bariyer sistemi bozulmaktadır. Bunun yanında, tonsiller lenfositler, özellikle biyofilm oluşturabilen antijen çeşidinin öyle bir uyarı maruziyetine kalır ki diğer antijenlere yanıt veremeyebilecek hale gelebilir. Bunun neticesinde, tonsilin ne kendisi üst solunum yollarını korumada işlev görebilir ne de üst solunum yollarının sekretuar immünitesini sağlayacak etkenlerin oluşmasını sağlayabilir. Sonuç olarak hastalık üreten patolojik

bir tonsilin çıkarılması hastalığın engellenmesi ve hastanın hayat kalitesini arttırması yönünde olumlu etkiler sağlayabilir(62).

Literatüre genel olarak bakıldığında adenotonsillektominin immünite üzerine majör bir etkisi bulunduğunu söylemek mümkün değildir. 1980 ve 1990’larda yapılan bazı çalışmalarda total Ig miktarının beklenenin aksine artış gösterdiği söylene de son yıllarda yapılan çalışmalarda total IgA, IgM ve IgG değerlerinde operasyon sonrası hafif bir düşme gözlene de hiçbirinde seviyelerin normal sınırlar altına düştüğü gösterilmemiştir(62-64).

Klinik çalışmalara bakıldığında ise adenotonsillektominin astım, enfeksiyon insidansını ve atopi riskini hem arttırdığı hem de azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur(65-67).

2.7 Orexin/Hipokretin

Hipokretinler; Hcrt1(Orexin A) ve Hcrt2(Orexin B) olmak üzere, hipotalamik mRNA olan prepro- Hcrt mRNA’nın kodladığı prekürsör polipeptid olan prepro-hipokreninin oluşturduğu 2 nöropeptiddir. Hipokretin keşfedildikten sonra adı konulurken, hipotalamustan salgılanması ve gastrointestinal sistemden salgılanan sekretin ile önemli derecede ortak aminoasit sayısı bulunması göz önünde bulundurulmuştur(68). Bu sırada diğer bir grup Orphan GPCR’ler üzerinde araştırma yaparken 2 yeni nöropeptid keşfeder ve Grekçe orexis yani iştah anlamına gelen orexin adını verir. Bunun nedeni deneylerinde santral olarak uygulandığında belirgin iştah artışına neden olmasıydı(69).

2 çeşit Hcrt/OX reseptörü mevcuttur. Hcrt1/OX1 reseptörü Hcrt1’e yüksek afinite de bağlanırken, Hcrt2/OX2 reseptörü hem Hcrt1 hem de Hcrt2’yi bağlama özelliğine sahiptir. Hipokreniterjik sistemle ilgili oldukça fazla yayın yapılmıştır(11).

Hipokretinlerin ana fonksiyonu uyanıklığı sağlamaktır. Hcrt nöron kaybı veya HcrtR2 mutasyonu hastada katapleksi ile birlikte narkolepsi oluşumuna neden olabilir(70). Yapılan araştırmalarda Hcrt nöronlarının uyarılma sayısının hayvanlarda uyanma ve taranma, yemek yeme ve keşfetme gibi istemli davranışların aksiyonu boyunca maksimize olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında Hcrt nöronları ödül, bağımlılık, öğrenme, hafıza oluşturma gibi fonksiyonlarla ilgili süreçlerde yer almaktadır. Hem hipokretin hem de orexin adı dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır(71, 72).

2.7.1 Orexin Hücrelerinin Genetiği

Orexin ekspresyonu yaşamın erken döneminde, nociceptin ve orphanin nöropeptidleri aracılığıyla lateral hipotalamik bölgedeki Hcrt nöronlarının uyarılması ile başlar(73). Genetik analizlerde Hcrt/Orx'nin patolojik ve fizyolojik durumlarda salınımını etkileyen birçok genin bulunduğu tespit edilmiştir. Önceleri IGF Binding Protein 3, Tribbles Homolog 2, Lhx9 transkripsiyon faktörleri, Hcrt regülatör genleri olarak tanımlanmıştır(74). Öte yandan hayvanlarda ise potasyum kanalı alt ünitesi olan Kcnh4a geninin ekspresyondan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar Ahr1, Pcsk1, Pdyn, Peg3, Plagl1, Lhx9, Nek7, Nr2f2, Nptx2, Prrx1, Rfx4, Six6 genlerinin de Hcrt'ye özgü belirteç olduğunu göstermiştir(75, 76).

Hcrt hücre sayısının kemirgenlerde birkaç bin, insanlarda 50.000-90.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Hücre sayısı yaşam boyunca çeşitli faktörlere bağlı değişebilir. Farelerde hücre sayısının yaşamın ilk 400 gününde hem erkek hem dişi bireylerde eşit olup sabit kaldığı, 400-800. günler arası yavaş, 800-1200. günler arası hızlı bir düşüş gösterdiği gözlemlenmiştir. Ortalama yaşam sonunda ise erkek farelerde dişi farelere göre 15-20% oranında daha fazla Hcrt hücresinin mevcut olduğu görülmüştür(77, 78).

Hcrt/Orx hücrelerinin beyin içindeki sayısı az olmasına rağmen, santral sinir sisteminde ve periferik organlarda dağılım gösteren yaygın sinir ve reseptör ağına sahiptir. Bundan dolayı Hcrt/Orx moleküler ve hücrel belirteçleri ve fonksiyonel süreçler açısından heterojenite gösterir(79).

Yapılan son çalışmalar bu hücrelerin glutamat orijinli olduğu gösterilmekle birlikte yarısında GABA sentezleyen Gad1 geni ekspresyonu gösterilmiştir. Fakat Gad1'in Hcrt üstündeki rolü tam olarak belirlenememiştir. Çünkü Hcrt hücrelerinde tipik GABAerjik nöronlarda bulunan vezikül salınım mekanizması bulunmamaktadır(80).

2.7.2 Hcrt/Orexin Sistemi Yolakları

Afferent nöronlar Hcrt nöronlarının çalışmasını aktive ve inhibe edici nörotransmitterler aracılığıyla düzenler. Hcrt nöronları amigdala ve bazal ön beyinden kolinerjik nöronlar, preoptik alandan GABAerjik nöronlar, raphe nükleus, hipotalamustan ventromedial hipotalamus, dorsomedial hipotalamus, paraventriküler nükleus; infralimbik ve prelimbik korteks, nükleus akumbens kabuk bölgesi ve stria terminalisin yatak çekirdeğinden projeksiyonlar alırlar. Alınan afferent sinyaller ise Hcrt nöronları aracılığıyla 4 ana bölge hedeflenerek dağılır. Bunlar; yoğun intrahipotalamik uyarım, monoaminerjik uyarı sistemleri (nöradrenejik lokus seruleus, dopaminerjik ventral tegmental bölge, histaminerjik tuberomamiller nükleus, seratonerjik raphe nükleus), kolinerjik bazal önbeyin ve medial talamustur. Bu bölgelerde farklı ekspresyon düzeyinde HcrtR tipleri bulunmaktadır(81) (Tablo 2).

Tablo 2: Hcrt Nöronal Projeksiyon Bölgeleri ve Reseptör Ekspresyon Dereceleri

	HcrtR1	HcrtR2
AC	-	+
Arc	-	+++
BA	+	-
BF	++	+++
BNST	+++	++
CeA	+	-
DRN	++	++
IC	+	-
LA	+	+++
LC	+++	+
LH	+	+++
LS	-	+
MS	-	+++
NAC	-	+
POA	+	++
PVN	++	+++
TMN	-	+++
VTA	++	++
VP	+	-

AC: Anterior Komissür, Arc: Arkuat Nükleus, BA: Bazal Amigdala, BF: Bazal Önbeyin
BNST: Stria Terminalisin Yatak Çekirdeği, CeA: Santral Amigdala, DRN: Dorsal Raphe Çekirdeği, IC: İnsüler Korteks, LA: Lateral Amigdala, LC: Locus Coeruleus, LH: Lateral Hipotalamus, LS: Lateral Septum, MS: Medial Septum, NAC: Nucleus Accumbens, POA: Preoptik Alan, PVN: Paraventriküler Nucleus, TMN: Tuberomamillary Nucleus, VTA: Ventral Tegmental Alan, VP: Ventral Pallidum

2.7.3 Orexinin Fizyolojik Fonksiyonları

Bireyin fizyolojik fonksiyonları ve davranış özellikleri, nöral yolların her ikisini de regüle etmesi nedeniyle, birbiriyle oldukça ilintilidir. Özellikle Hcrt/Orx sistemi hayvanlarda hem beynin homeostatik fonksiyonlarının kontrol edilmesinde hem de kompleks davranışlarının yönetilmesinde önemli bir nöral devredir. Enerjinin alımı, kullanımı ve bunu sağlamak için yeterli uyanıklık seviyesinin sağlanması canlıların hayatta kalmak için yapılması gereken günlük işlerin ve davranışların gerçekleştirilmesinde vazgeçilmez fonksiyonlardır(79).

2.7.3.1 İki Yönlü Enerji Kontrolü

Hayvanların, özellikle omurgalıların günlük aktivitelerinin gerçekleştirilebilmesi için enerji alımı ve kullanımı fonksiyonu hayati önemdedir. LH besin alımının düzenlendiği merkezdir. Çeşitli nöral yolların keşfedilmesi ile LH iştah ve beslenme merkezi olmasındaki rolü daha iyi anlaşılmıştır(82). Hcrt/Orx hem enerji alımını yani beslenme mekanizmasını hem de enerji harcanmasını artırır. Erkek ratlarda intraserebroventriküler Hcrt enjeksiyonu (hem Hcrt 1/OrxA hem de Hcrt 2/Orx B) sonrası kısa dönemli bir iştah artışı sağlandığı gösterilmiştir(83). Öte yandan yine erkek ratlarda paraventriküler çekirdek, dorsomedial nükleus ve lateral hipotalamik/ preforinikal bölgeye uygulanan lokal Hcrt 1/Orx A sonrası iştah artışı gözlemlenmiştir(84). Yapılan bir başka çalışmada SB-334867 kodlu selektif Hcrt 1 antagonisti verilen dişi ve erkek kemirgenlerde iştahın baskılandığı görülmüştür(83). Eksojen alınan Hcrt/Orx 'in yemek alımını arttırmasının yanında, Hcrt nöronlarının canlının enerji ve beslenme düzeyi ile yakın ilişkide olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda dişi primatlarda ve erkek kemirgenlerde açlık ve akut hipoglisemi durumlarında Hcrt/Orx mRNA regülasyonunda artış ve buna bağlı Hcrt/Orx ve Hcrt/Orx nöronlarında c-fos ekspresyonunda artış gözlemlenmiştir. Bu artışın da leptin tedavisi ile inhibe edilebileceği görülmüştür(85, 86).

Hcrt/Orx'in santral sinir sistemindeki etkilerinin yanı sıra enerji alımının arttırılmasını sağlayan periferik organların çalışmasını düzenleyen santral ve periferik yollar mevcut. Erkek kemirgenlerde Hcrt'nin santral uygulanması sonrası hem gastrik asit sekresyonunda hem de gastrik motor fonksiyonlarında artış gözlenmiştir.

Bu iki sistem vagusun dorsal motor nükleusu (DMV) tarafından kontrol edilmektedir. Hcrt/Orx nöronları bu bölgeyi innerve ederek, gastrointestinal uzanımlı DMV nöronlarının uyarılmasını sağlar(87). Erkek ratlarda hipogliseminin tetiklediği Hcrt/Orx'in salınımında artış sonucu c-fos ekspresyonu ve DMV uyarımı gözlenmiştir(88). Öte yandan dişi farelerde Hcrt/Orx'in duodonal düz kasların kasılmasını direkt olarak uyardığı görülmüştür(89).

Hcrt/Orx'e benzer nitelikte iştahı arttıran ARC'den salınan NPY ve AgRP'nin enerji harcanmasının baskılanma özelliğine karşın Hcrt/Orx hayvanlarda enerji harcanmasını arttırır(90). Erkek fare ve ratlarda Hcrt-1'in 3. ventriküle mikroenjeksiyonu ve beraberinde ARC, PVN ve LHA'nın uyarılması ile hayvanlarda egzersiz ile ilişkisiz fiziksel aktivitenin ve oksijen kullanım oranının arttığı, buna bağlı olarak da metabolizmanın hızlandığı kaydedilmiştir. Metabolizmadaki artışın hem fiziksel aktivite hem de istirahat durumunda mevcut olduğu da anlaşılmıştır(91). Bu sonuçlarla uyumlu olarak glukoz emiliminin ve iskelet kaslarında glukojen sentezinin de arttığı görülmüştür. Fakat glukojen sentezi beyaz yağ dokusunda artış göstermez. Bunun nedeni olarak VMH-sempatik sistem yolağının olduğu bilinmektedir(92). Bunun yanında kahverengi yağ dokusunun mobilizasyonunda Hcrt/Orx gereklidir. Erkek ratlarda yapılan bir çalışmada Hcrt nöronları içeren sinir dokularının LHA'dan raphe pallidus uyarımı yolu ile kahverengi yağ dokusu ile ilişkili termogenezin uyarıldığı keşfedilmiştir. Bu çalışmada Hcrt mutant ratlar incelendiğinde normal ratlara göre kanda daha yüksek seviyede preadiposit belirteçleri, dokularda daha az mitokondri bulunduğu görülmüştür(93). Bu tür bir defekt yağdan zengin beslenme ve soğuğa maruziyet halinde hayvanlarda termogeneizde defekt oluşturabilir(93, 94).

2.7.3.2 İstemli Uyanıklık Kontrolü

Gelişmiş canlıların hayatta kalmak için yemek arama, avcısından kaçma, çevreyi keşfetme gibi davranışları mevcuttur. Bunun yanında üreme döneminde genetik mirasını yeni döllere iletmek için eş bulma noktasında rakipleri ile yarışır. Bu tip ilkel fakat yararlı fonksiyonların sürdürülebilmesi amacıyla duyular vasıtasıyla alınan uyarıların beyinde işlenmesi ve işlenen uyarıların davranışa dönüşmesi için hedef organa iletilmesi önemlidir. Bu bağlamda canlının iyi düzenlenmiş bir homeostatik işlemciye ve bir uyku uyanıklık döngüsüne ihtiyacı

vardır. Uyanıklık sisteminin fizyolojik fonksiyonların (enerji metabolizması, su/tuz dengesi, kardiyovasküler ve solunum fonksiyonları) düzenlenmesinde rolü vardır(9, 79, 95).

Hipotalamus, uyku uyanıklık siklusunu kontrol etmede birincil sorumlu merkezdir(9). Constantin Von Economo (1876-1931) ilk kez posterior hipotalamus ve orta beyin kavşak lezyonlarının uyku haline, anterior hipotalamik lezyonların ise uykusuzluğa neden olduğu tezini savunmuştur(96). Sonrasında maymun, rat ve kedilerde yapılan çalışmalarda posterior hipotalamusun hipotalamusun inhibe olduğu durumlarda uykuya meyilin arttığı gösterilmiştir(97-99). Hcrt/Orx'in keşfine dek LHA'nın bu fonksiyondaki görevi de tam olarak anlaşılmış değildi. Erkek kemirgenlerin, erkek ve dişi maymunların beyin omurilik sıvılarından bakılan Hcrt/Orx'in uyku/uyanıklık ile paralel olduğu, uyku fazında Hcrt seviyesinin azaldığı, uyanıklık durumunda ise arttığı gözlemlenmiştir(100). Bunun Hcrt/Orx'in uyanıklığı sağlayan majör bölgelere (locus coeruleus, bazal ön beyin vs.) direkt projeksiyonlarının olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir(101). Bununla birlikte köpek, fare ve insanlarda Hcrt peptidi ve/veya HcrtR2 deki eksiklik durumunda narkolepsi görülürken, Hcrt/Orx'in aşırı ekspresyonunun da zebra balıklarında uykusuzluğa yol açtığı görülmektedir(102-104).

Normal döngünün sağlanmasındaki rolüne ek olarak Hcrt/Orx, uyanıklığın istemli olarak olağan dışı devam ettirilmesi gereken durumlarda (kızgınlık, sosyal etkileşim vs.) da görevlidir. Erkek ratlara uykusuz kalacak şekilde uyarı verildiğinde, Hcrt/Orx nöronal uyarımında ve buna bağlı olarak c-fos ekspresyonunda artış kaydedilmiştir(105). Yine aktivite bağımlı uykusuzluk durumunda Hcrt/Orx nöronlarında da eksitator glutamaterjik sinapslarda plastisite gelişmektedir. Bunun yanında yine aynı koşullardaki uykusuz zebra balıklarında inhibitör Hcrt/Orx sinapslarında azalma, rebound uyku durumundaki zebra balıklarında ise bu sinaps sayısında artış gözlenmiştir(106, 107). Sonuç olarak Hcrt/Orx hem sirkadyen hem de aktivite bağımlı olarak uyanıklığı düzenler. Her ne kadar erkek kemirgenlerde Hcrt/Orx salınımının suprakiazmatik çekirdek tarafından kontrol edildiğini gösteren veriler varsa da (108)aktiviteden bağımsız uyku/uyanıklık kontrolünde suprakiazmatik çekirdeğin düzenlediği sirkadyen ritim ve Hcrt/Orx'in düzenlediği kor ritmin hücresel plastisiteyi birlikte nasıl sağladığına dair kesin bir kanıt yoktur.

2.7.3.3 Ödül, Bağımlılık ve Stres Davranışları

Preformikal ve lateral hipotalamik bölge beyin ödül arama davranışlarını oluşturan merkez olarak da bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan hayvan modellemeleri ve insan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda Hcrt nöronlarının madde bağımlılığında önemli bir düzenleyici olduğu ortaya konulmuştur. Erkek hayvanlarda yapılan çeşitli modellemelerde kokain, amfetamin, opiat ve nikotin verilen hayvanlarda Hcrt/Orx nöronlarının cFos ve pCREB ekspresyonunun artışı ile aktive olduğu görülmüştür(109). Buna paralel olarak Hcrt reseptör aracılı uyarım yollarında anomali veya bu yolların SB334867 Hcrt-1 selektif antagonisti ile inhibe olması sonucunda yine morfin, kokain, amfetamin ve nikotin ile indüklenen madde arama davranışında azalma olduğu bildirilmiştir(110). Hcrt/Orx madde arama davranışlarını; VTA, bazal ön beyin, insular korteks, nucleus accumbens, hipotalamik paraventriküler çekirdek, stria terminalisin yatak çekirdeği, talamusun paraventriküler çekirdeği ve santral amigdaladaki nöron ve reseptörleri aracılığıyla düzenler. Erkek hayvan çalışmalarında kokaine lokomotor duyarlılığın artması ve kokain ile tetiklenen hücresel plastisitenin oluşmasında, Hcrt/Orx'in VTA'daki dopaminerjik nöronlarının glutamaterjik sinapslardaki reseptör sayısının arttırılmasında oynadığı rol ön plandadır(111-114).

Hem madde bağımlılığının gelişiminde hem de madde arama davranışının tekrarlamasında en önemli faktörlerden biri strestir. Hcrt/Orx sistemi erkek ve dişi hayvanlarda stresin tetiklediği davranış değişimlerinin güçlü bir düzenleyicisidir. Akut ve kronik streste Hcrt/Orx sistemi aktive olur. Akut streste; Hcrt hücreleri, stres etkenine maruziyetten itibaren 5 dk içinde pik yapan CREB fosforilasyonu aracılığıyla aktive olur. Bu da yine PVN'den stres etkisi ile CRF'nin salınımına benzer bir süreçtir(10, 115).

Stres uyarısı sırasında erkek farenin pasif ve aktif stresle başa çıkma stratejisini belirlemede (örneğin soğuk suda yüzme zorunluluğu) Hcrt/Orx sistemi katkı sağlar. Korku ile ilişkili öğrenmeden ziyade korku ile oluşturulan hafızanın eliminasyonunda rol alır. Bunlarla birlikte erkek ve dişi hayvanlarda anksiyete, depresyon ve panik atak benzeri davranışların yönetilmesinde Hcrt/Orx gereklidir. Bu anlamda Hcrt/Orx'in terapötik etkileri vardır. Sosyal yenilgi sonrası kalori kısıtlaması yapılan bireylerde

Hcrt/Orx nöronlarının aktive olması antidepresan etkiler oluşturmıştır. Ek olarak stres uyaranı sonrası Orx A/Hcrt-1 ile erken müdahale edilen hayvanlarda posttravmatik stres bozukluğu prevalansında azalma görülmüştür(116, 117).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13/04/2022 tarihli ve 8/IX sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışma 15/04/2022-15/10/2022 tarihleri arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'nda yapıldı. Kan örneklerinin laboratuvar değerlendirilmesi Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı

Çalışma prospektif klinik gözlemsel tanımlayıcı bir çalışmadır. Bu çalışmaya adenotonsiller hipertrofiye bağlı tıkalı apne sendromu (TUAS), rekürren tonsillit (bir yılda 7 kez veya 2 yıl üst üste her yıl 5 kez veya 3 yıl üst üste her yıl 3 kez tonsilit atağı), 1'den fazla peritonsiller apse, kronik sinüzit, nedeniyle adenoidektomi veya adenotonsillektomi olan çocuklar dahil edilmiştir. Hastalar aynı cerrahi ekip tarafından opere edilmiş olup adenoidektomi operasyonu adenotom ile klasik yöntem uygulanarak, tonsillektomi operasyonu ise soğuk bıçak yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Operasyon sonrası kanama kontrolü ıslak tampon ve bipolar koterizasyon ile sağlanmıştır. Ayrıntılı olarak çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri şunlardır:

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Hasta ebeveynlerinden ve 7 yaş ve üzeri okuma yazma bilen çocukların kendinden aydınlatılmış onam formu alınan hastalar
- Adenotonsiller hastalık nedeniyle adenoidektomi veya adenotonsillektomi nedeniyle opere edilen hastalar,
- Kronik hastalığı olmayanlar,
- 3-18 yaş aralığına uyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

-3 yaş altında çocuklar

-18 yaş üstü erişkinler

-Sistemik hastalığı olanlar

-Kronik hastalığı olanlar

olarak belirlenmiştir.

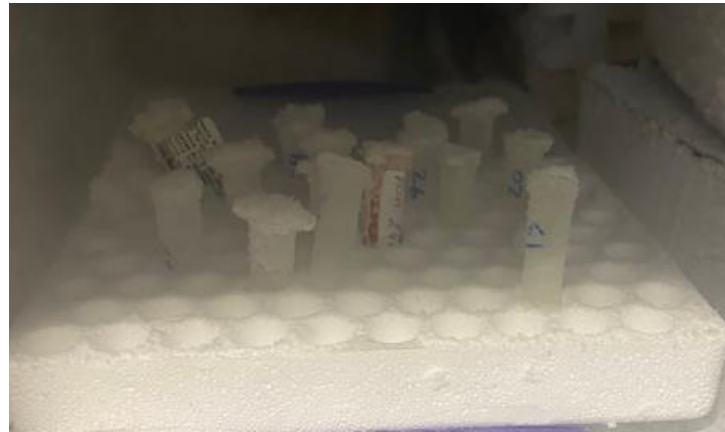


Şekil 1. 5ml Kan Santrifüj Edilmeden ve Santrifüj Edildikten Sonra (Sağda) en üstte serum tabakası



Şekil 2. Alınan Kan Örneklerinin 2000 Rpm’de 10 dk Santrifüj Edilmesi

Çalışmaya katılmak isteyen ve onam formunu imzalayan gönüllülerden operasyon öncesi ve 1 ay sonrasında birer adet katkısız düz tüpe beşer ml kan alındı. (Şekil 1) Çalışmaya katılan gönüllülerden kan örnekleri alındıktan sonra 10 dk. 1500-2000 xg’de santrifüj edilerek serumları ayrıldı (Şekil 2) ve eppendorf tüplerine aktarıldı. (Şekil 3) Eppendorf tüplerindeki serumlar çalışma zamanına kadar -80C’de soğutma dolabında (Şekil 4) saklandı.

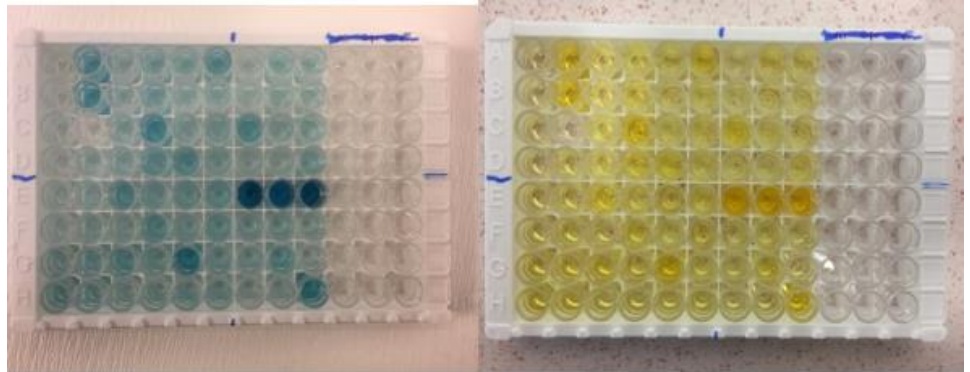


Şekil 3. Eppendorf Tüplerine Ayrılmış ve Soğutucu Dolaba Konulmuş Serum Örnekleri



Şekil 4. -80 C'ye Ayarlı Saklama Dolabı

Hasta sayısı tamamlandıktan sonra serumlar çalışılmak üzere soğutucudan alındı ve serum örneklerinde Orexin-A düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Şekil 5) (BT-laboratory, Shanghai, China. Katalog no: E1296Hu) kullanılarak 'double-antibody sandwich' methodu ile ölçüldü. Ölçümler ELISA plak okuyucuda (Multiskan GO; Thermo Scientific, Rockford, IL, USA) (Şekil 6) 450 nm'de gerçekleştirildi. ELISA kitinin ölçüm içi ve ölçümler arası tekrarlanabilirlik (CV) değerleri <8% ve <10%, ölçüm aralığı 5-2000 pg/mL ve duyarlılığı 2.53 pg/mL'dir.



Şekil 5. ELISA Kiti BT-laboratory, Shanghai, China. Katalog no: E1296Hu



Şekil 6. Multiskan GO; Thermo Scientific, Rockford, IL, USA

Bunun yanında hastaların operasyon öncesi boy ve kiloları ölçüldü, 1. derece yakınlarına hastalarla ilgili, 2011 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan, çocuklarda yeme davranışı anketi(şekil 7) (118) yapıldı(Bkz. Ek 1). Operasyon sonrası 1. ayda aynı işlemler tekrarlanarak tamamı kayıt altına alındı.

Anketteki cevaplar; Asla (1), Nadiren (2), Arada Bir (3), Sıklıkla (4), Her Zaman (5) olmak üzere verilen cevaplara göre puanlanır. Puanlanan cevaplar sorunun çeşidine göre alt kategorilere ayrılarak toplanır. (Şekil 8) Bu alt kategorileri;

- Gıda Heveslisi (5 soru 5-25 puan)
- Duygusal Aşırı Yeme (4 soru 4-20 puan)
- Gıdadan Keyif Alma (5 soru 5-25 puan)
- İçme Tutkusu (3 soru 3-15 puan)
- Tokluk Heveslisi (7 soru 7-35 puan)
- Yavaş Yeme (4 soru 4-20 puan)
- Duygusal Az Yeme (4 soru 4-20 puan)
- Yemek Seçiciliği (3 soru 3-15 puan) oluşturur.

Sonuç analizlerimizde yaş, cinsiyet, yapılan operasyon bağımlı değişkenlerimizle birlikte çalışmanın demografik verilerini oluşturmaktadır. Anket sorularına operasyon öncesi ve sonrası verilen cevapların kategorilere göre puanlanıp toplanması ile elde edilen sonuçlar, boy, kilo ölçümü ve orexin a ölçümleri bağımsız değişkenleri oluşturacaktır.

Gıda heveslisi

- 12 Çocuğum sürekli yemek ister
- 14 İzin verilirse çocuğum çok fazla yiyecektir,
- 19 Şans verilirse, çocuğum tüm zamanını yemek yiyerek geçirir,
- 20 Çocuğum öğün zamanlarını ipe çeker,
- 28 Çocuğum doymuş (tok) bile olsa sevdiği yiyeceğe midesinde yer bulur

Duygusal aşırı yeme

- 2 Çocuğum endişeliyken, üzgün olduğunda çok yer
- 13 Çocuğum sıkıntılı, rahatsız olduğunda çok yer
- 15 Çocuğum huzursuzken, endişeliyken çok yer
- 27 Çocuğum yapacak bir şeyi olmadığına daha çok yer

Gıdadan keyif alma

- 1 Çocuğum yiyecekleri, yemeği sever
- 3 Çocuğum çok iştahlıdır
- 4 Çocuğum yemeğini hızlıca bitirir
- 5 Çocuğum yemeğe önem verir, yiyeceklerle ilgilidir
- 22 Çocuğum yemek yemekten hoşlanır

İçme tutkusu

- 6 Çocuğum sürekli içecek bir şey ister
- 29 Çocuğum şans verilirse, gün boyu içecek (meşrubat, su vs.) içecektir
- 31 Çocuğum, şans verilirse, daima içecek bir şey bulabilir

Tokluk heveslisi

- 7 Çocuğum yeni yemekleri başlangıçta reddeder,
- 17 Çocuğum yemeğin sonunda tabağında yemek bırakır
- 21 Çocuğum yemeği bitmeden doyar
- 24 Çocuğumun yemekle mutlu etmek zordur
- 26 Çocuğum çabuk doyar
- 30 Çocuğum yemekten hemen önce abur cubur yerse, atıştırır
- 33 Çocuğum tadını bile bakmadan bir yiyecekten hoşlanmadığına karar verir

Yavaş yeme

- 8 Çocuğum yavaş yer
- 18 Çocuğumun yemeğini bitirmesi 30 dakikadan uzun sürüyor
- 34 Şans verilirse çocuğum ağzında yemek, lokma tutar
- 35 Yemek süresi boyunca çocuğum yavaş, daha yavaş yer

Duygusal az yeme

- 9 Çocuğum kızginken, sinirliyken daha az yer
- 11 Çocuğum yorgunken daha az yer
- 23 Çocuğum mutlu olduğunda daha çok yer
- 25 Çocuğum mutsuz olduğunda daha az yer

Yemek seçiciliği

- 10 Çocuğum yeni yiyecekleri, yemekleri tatmaktan hoşlanır
- 16 Çocuğum çok çeşitli yiyeceklerden hoşlanır
- 32 Çocuğum daha önceden bilmediği, tatmadığı tatları tatmakla ilgilenir

Şekil 7. Soruların Klasifikasyonu (Kaynak 118'den alınmıştır.)

3.1 İstatistiksel Analizler

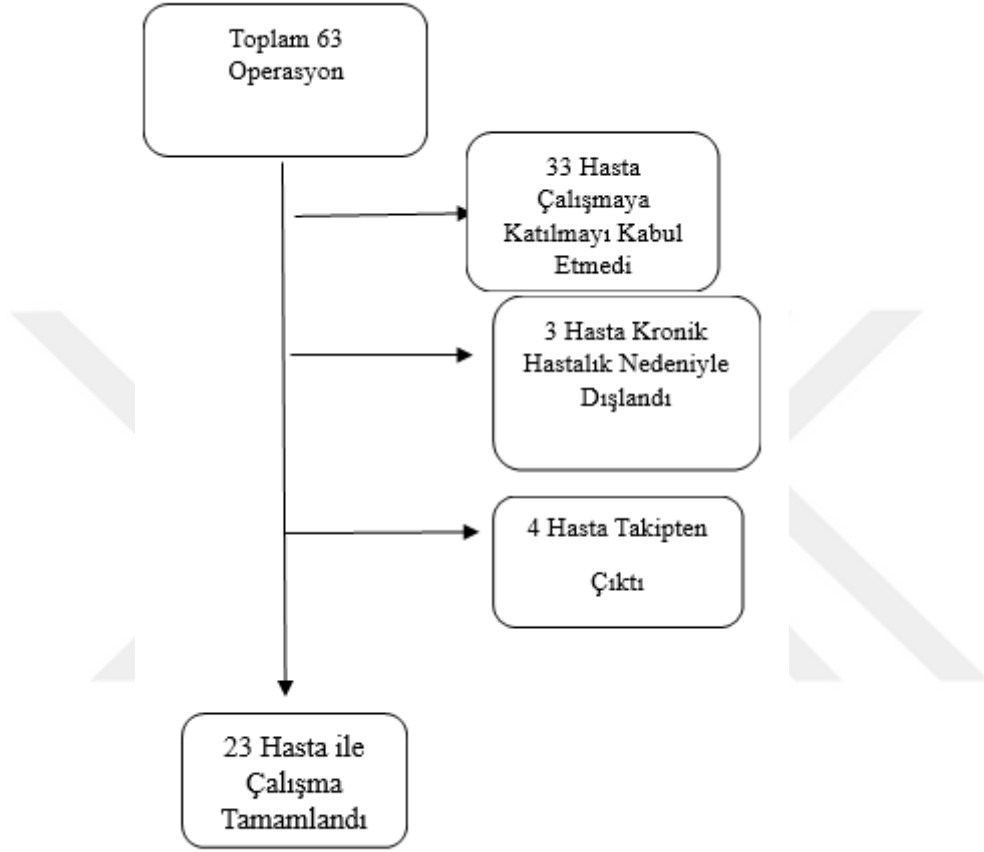
Hastaların verileri SPSS 23.00 paket programı ile analiz edildi. Veriler tanımlayıcı istatistiklerden sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan ile açıklanmıştır. Elde edilen verilerin normal dağılıp dağılmadığına, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile karar verilmiştir. Verilerin analizinde, normal dağılıma uygunluğuna göre, Bağımlı değişkenlerde Student t testi, Mann Whitney U, Wilcoxon testi, Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Veriler

15/04/2022-15/10/2022 tarihleri arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'nda yapıldı. Kliniğimizde bu tarihler arasında adenoidektomi veya adenotonsillektomi operasyonu yapılan hastalarda rastgele 63 kişide adenoidektomi ve adenotonsillektomi gruplarındaki dengeyi gözetmek amacıyla blok randomizasyon yapıldı. Hastaların 30'u çalışmaya dahil olmayı kabul ederken 1 hasta epilepsi öyküsü olduğu için, 2 hasta ise tip 1 diyabet hastası olması nedeniyle çalışma harici bırakıldı. 4 hasta ise takibe gelmemesi nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Sonuç olarak toplamda 23 hasta çalışmaya dahil edilmiş oldu (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Kabul Şeması



Çalışmaya katılanların 11'i erkek 12'si kızdır. 23 hastanın 10'u adenoidektomi olurken 13'ü adenotonsillektomi operasyonu olmuştur. Toplamda hastaların yaş ortalaması 6,3 (1,86) olurken adenoidektomi ve adenotonsillektomi olan gruplar arasında yaş ($P=0.82$) ve cinsiyet($P=0.067$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Demografik Veriler

Adenoidektomi (n=10)		Adenotonsillektomi (n=13)	P
Yaş (Ort)(±SD)	6,2(2,34)	6,38(1,5)	0,82
Cinsiyet (%)			0,067
Erkek	7(63,6)	4(39,4)	
Kadın	3(25)	9(75)	

4.2 Sonuçlar

Operasyon tipine göre ameliyat öncesi ve sonrası hastaların tanımlayıcı verileri adenoidektomi ve adenotonsillektomi olarak ayrılarak Tablo 4'te gösterilmiş, grupların istatistiksel anlamlılık açısından p değerleri eklenmiştir. Çalışmamızda gruplar arasında sadece operasyon öncesi içme tutkunluğu skorları adenoidektomi olan hastalarda (11 ± 3) adenotonsillektomi olan hastalara kıyasla (8 ± 3) daha yüksek çıkmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,03$). Gruplara ayırmadan opere olan tüm hastaların tanımlayıcı verileri de Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Adenoidektomi ve Adenotonsillektomi olan Hasta Gruplarının Sonuçları

Adenoidektomi(n=10)						Adenotonsillektomi(n=13)					
Ortalama	Standart Deviasyon	Medyan	Minimum	Maksimum		Ortalama	Standart Deviasyon	Medyan	Minimum	Maksimum	P
Yaş	6	2	6	3	11	6	2	6	5	10	0,067
BOX	429	171,1	382	284,8	846,6	435,9	126,3	388,5	273,7	672,7	0,62
POX	626,2	468,3	406,9	251,4	1765	684,1	950,4	381,1	288,6	3796	0,9
BGH	11	5	10	5	22	8	2	8	5	12	0,27
PGH	13	4	13	6	21	10	4	10	5	20	0,08
BDAşY	8	4	6	4	16	7	2	7	4	11	0,66
PDAşY	8	4	6	4	16	7	3	6	4	13	0,33
BGKA	15	6	14	8	24	12	5	12	6	21	0,23
PGKA	15	7	14	7	25	11	4	11	5	19	0,24
BIT	11	3	12	5	15	8	3	7	4	14	0,03*
PIT	11	3	12	6	15	9	3	9	4	15	0,07
BTH	22	6	23	14	29	21	4	21	15	29	0,75
PTH	21	6	22	12	29	20	5	20	14	31	0,61
BYY	10	4	9	6	20	12	4	10	7	19	0,26
PYY	11	4	10	7	21	12	4	12	7	18	0,49
BDAzY	13	3	14	4	17	13	2	13	9	16	0,45
PDAzY	14	3	15	9	17	13	2	13	8	16	0,33
BYS	8	3	8	5	14	7	3	7	3	11	0,43
PYS	9	3	9	6	15	7	3	6	3	12	0,12
Bboy	118	16	120	95	150	121	14	118	108	153	0,82
Pboy	120	15	122	97	150	122	13	118	110	153	0,97
Bkilo	22	12	20	12	55	24	7	23	17	38	0,3
Pkilo	23	12	21	13	55	25	7	23	19	39	0,26

*p<0,05

**P skorları Mann Whitney U Testi Kullanılarak hesaplanmıştır.

***BOX ve POX değerleri pg/ml değeriyle verilmiştir.

****Kilo değeri kg, boy değeri cm cinsinden ölçülmüştür.

*****BOX (operasyon öncesi orexin a değeri), POX (operasyon sonrası orexin a değeri), BGH (operasyon öncesi gıda hevesi değeri), PGH (operasyon sonrası gıda hevesi değeri), BDAşY (operasyon öncesi duygusal aşırı yeme değeri), PDAşY (operasyon sonrası duygusal aşırı yeme değeri), BIT (operasyon öncesi içme tutkusu değeri), PIT (operasyon sonrası içme tutkusu değeri), BTH (operasyon öncesi tokluk hevesi değeri), PTH (operasyon sonrası tokluk hevesi değeri), BYY (operasyon öncesi yavaş yeme değeri), PYY (operasyon sonrası yavaş yeme değeri), BDAzY (operasyon öncesi duygusal az yeme değeri), PDAzY (operasyon sonrası duygusal az yeme değeri), BYS (operasyon öncesi yemek seçme değeri), PYS (operasyon sonrası yemek seçme değeri), Bboy (operasyon öncesi boy uzunluğu), Pboy (operasyon sonrası boy uzunluğu), Bkilo(operasyon öncesi kilo değeri), Pkilo (operasyon sonrası kilo değeri)

Tablo 5. Opere Olan Hastaların Sonuçları

Adenoidektomi ve Adenotonsillektomi (n=23)					
	Ortalama	Standart Deviasyon	Medyan	Minimum	Maksimum
Yaş	6	2	6	3	11
BOX	432,9	143,8	388,5	273,7	846,6
POX	658,9	763,7	381,1	251,4	3796
BGH	9	4	8	5	22
PGH	12	4	11	5	21
BDAşY	7	3	7	4	16
PDAşY	8	3	7	4	16
BGKA	13	6	12	6	24
PGKA	13	6	11	5	25
BIT	9	3	9	4	15
PIT	10	3	9	4	15
BTH	21	5	21	14	29
PTH	21	5	20	12	31
BYY	11	4	10	6	20
PYY	11	4	10	7	21
BDaZy	13	3	13	7	17
PDaZy	13	3	14	8	17
BYS	8	3	7	3	14
PYS	8	3	8	3	15
Bboy	120	14	119	95	153
Pboy	121	14	121	97	153
Bkilo	23	10	20	12	55
Pkilo	24	9	21	13	55

*Kilo değeri kg, boy değeri cm cinsinden ölçülmüştür.

**BOX (operasyon öncesi orexin a değeri), POX (operasyon sonrası orexin a değeri), BGH (operasyon öncesi gıda hevesi değeri), PGH (operasyon sonrası gıda hevesi değeri), BDAşY (operasyon öncesi duygusal aşırı yeme değeri), PDAşY (operasyon sonrası duygusal aşırı yeme değeri), BIT (operasyon öncesi içme tutkusu değeri), PIT (operasyon sonrası içme tutkusu değeri), BTH (operasyon öncesi tokluk hevesi değeri), PTH (operasyon sonrası tokluk hevesi değeri), BYY (operasyon öncesi yavaş yeme değeri), PYY (operasyon sonrası yavaş yeme değeri), BDAZy (operasyon öncesi duygusal az yeme değeri), PDAZy (operasyon sonrası duygusal az yeme değeri), BYS (operasyon öncesi yemek seçme değeri), PYS (operasyon sonrası yemek seçme değeri), Bboy (operasyon öncesi boy uzunluğu), Pboy (operasyon sonrası boy uzunluğu), Bkilo(operasyon öncesi kilo değeri), Pkilo (operasyon sonrası kilo değeri)

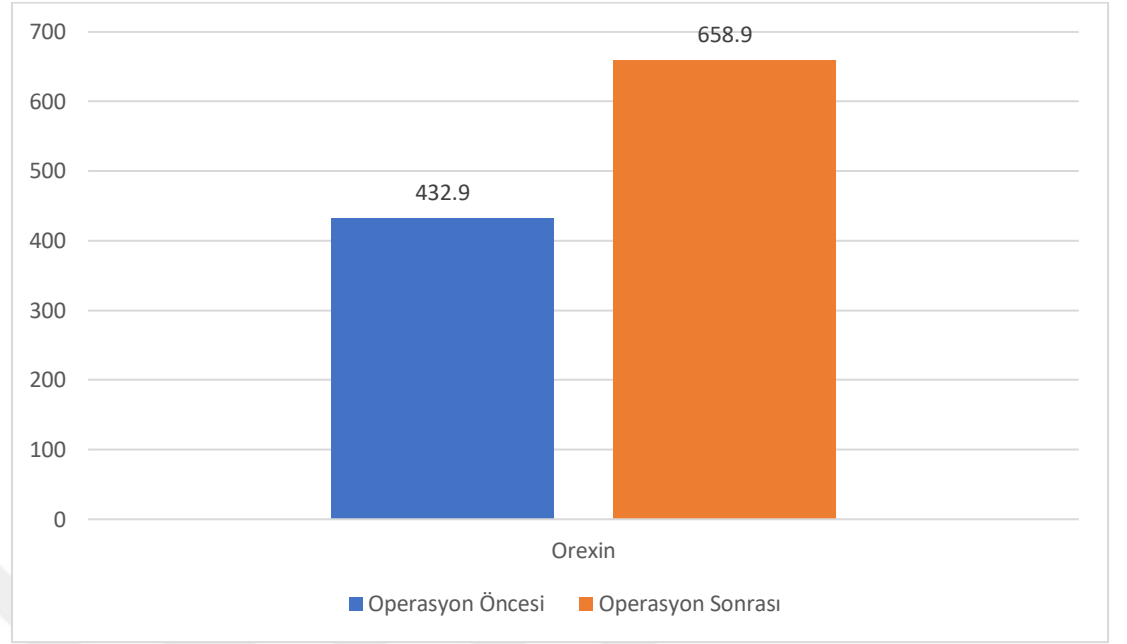
Yapılan normalite analizlerinde yaş ($p=0,06$), BGH($P=0,05$) /PGH($p=0,49$), BDAşY($p=0,09$)/PDAşY($p=0,49$),BIT($p=0,33$)/PIT($p=0,43$),BTH($p=0,3$)/PTH($p=0,5$),BDAzY($p=0,63$)/PDAzY($p=0,24$),BYS($p=0,63$)/PYS($p=0,29$),Bboy($p=0,23$)/Pboy($p=0,32$) değerleri normal dağılım göstermiş olup, bu değerlerin karşılaştırılmasında bağımlı değişkenlerde t testi, korelasyon analizlerinde Pearson Testi kullanılmıştır.

BOX($p<0,001$) /POX($p<0,001$), BGKA($p=0,035$) /PGKA($p=0,037$), BYY($p=0,038$)/PYY($p=0,033$), Bkilo($p<0,001$)/Pkilo($p<0,001$) analizlerinde ise değerlerin normal dağılım göstermediği tespit edilmiş olup, bu değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi ve korelasyon analizlerinde Spearman Testi kullanılmıştır.

4.3 Korelasyon Analizleri

Yapılan operasyona tipine bakılmaksızın operasyon öncesi ve sonrası anket sonuçları boy/kilo ve orexin a değerleri karşılaştırıldığında anket alt kategorilerinden içme tutkusu ($\rho =0,95$) ($p=0,002$), gıda hevesliliği ($\rho =0,76$) ($p=0,001$), tokluk hevesi ($\rho =0,95$) ($p=0,041$), kilo ($\rho =0,97$) ($p<0,001$) ve boy ($\rho =0,99$) ($p<0,001$) yapılan operasyon ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Operasyon öncesi ($432,9\pm143,8$) ve sonrası ($658,9\pm763,7$) orexin a değerleri (Tablo 6) karşılaştırıldığında pozitif bir korelasyon ($\rho=0,82$) söz konusudur ve istatistiksel olarak anlamlıdır($p=0,039$) (Tablo 7).

Tablo 6.Ortalama Orexin A Değişimi



*Değerler pg/ml cinsinden verilmiştir.

Tablo 7.Verilerin Operasyon Öncesi ve Sonrası Değişimi

	Korelasyon Katsayısı(ρ)	P
BOX-POX	0,82	0,039*
BGH-PGH	0,76	<0,001*
BDAşY-PDAşY	0,88	0,22
BGKA-PGKA	0,93	0,73
BIT-PIT	0,96	<0,001*
BTH-PTH	0,95	<0,001*
BYY-PYY	0,93	0,61
BDAzY-PDAzY	0,74	0,91
BYS-PYS	0,86	0,14
Bboy-Pboy	0,99	<0,001*
Bkilo-Pkilo	0,97	<0,001*

*p<0,005

**BOX (operasyon öncesi orexin a değeri), POX (operasyon sonrası orexin a değeri), BGH (operasyon öncesi gıda hevesi değeri), PGH (operasyon sonrası gıda hevesi değeri), BDAşY (operasyon öncesi duygusal aşırı yeme değeri), PDAşY (operasyon sonrası duygusal aşırı yeme değeri), BIT (operasyon öncesi içme tutkusu değeri), PIT (operasyon sonrası içme tutkusu değeri), BTH (operasyon öncesi tokluk hevesi değeri), PTH (operasyon sonrası tokluk hevesi değeri), BYY (operasyon öncesi yavaş yeme değeri), PYY (operasyon sonrası yavaş yeme değeri), BDAzY (operasyon öncesi duygusal az yeme değeri), PDAzY (operasyon sonrası duygusal az yeme değeri), BYS (operasyon öncesi yemek seçme değeri), PYS (operasyon sonrası yemek seçme değeri), Bboy (operasyon öncesi boy uzunluğu), Pboy (operasyon sonrası boy uzunluğu), Bkilo(operasyon öncesi kilo değeri), Pkilo (operasyon sonrası kilo değeri)

Adenoidektomi ve adenotonsillektomi olan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde hem adenoidektomi hastalarında POX'un ($626,2 \pm 468,3$ pg/ml), BOX'a ($429 \pm 171,1$ pg/ml) göre artış gösterdiği, yine adenotonsillektomi hastalarında POX'un ($684,1 \pm 950,4$ pg/ml), BOX'a ($435,9 \pm 126,3$ pg/ml) göre artış gösterdiği görülmekte olmasına rağmen ne adenoidektomi hastalarında ($p=0,11$) ne de adenotonsillektomi hastalarında ($p=0,17$) kaydedilen artışlar istatistiksel olarak

anlamli çıkmıştır. Bunun yanında BGH-PGH ve operasyon öncesi ve sonrası boy ölçümleri toplam opere edilen grup istatistikleri ile uyumlu olarak hem adenoidektomi($p=0,03/p=0,005$) hem de adenotonsillektomi ($p=0,01/p=0,006$) grubunda anlamli ölçüde artmıştır. Operasyon ncesi ve sonrası içme tutkusu ölçümlerinde adenotonsillektomi hastalarında istatistiksel olarak anlamli artış saptanırken($p=0,013$), adenoidektomi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamli değişim çıkmamıştır($p=0,15$). Öte yandan operasyon sonrası kilo artışı adenoidektomi hastalarında anlamli çıkarken ($p=0,014$), adenotonsillektomi hastalarında operasyon ile birlikteki artış istatistiksel olarak anlamli değildir($p=0,07$).

Her iki grupta da duygusal aşırı yeme, yavaş yeme, tokluk hevesi duygusal az yeme, gıdadan keyif alma anket alt kategorilerinde operasyon ile anlamli bir değişim gözlenmemiştir.

Operasyon ncesi ve sonrası orexin a değerleri anket alt grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli pozitif veya negatif korelasyon gösteren bir cevap alt grubu tespit edilmemiştir. Bununla birlikte operasyon öncesi orexin değerleri hastaların operasyon öncesi gıda hevesi, tokluk hevesi, yaş, yavaş yeme, boy ve kilo değerleri ile negatif, duygusal aşırı yeme, gıdadan keyif alma, içme tutkusu, duygusal az yeme, yemek seçme değerleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. Öte yandan operasyon sonrası orexin a değerleri yaş, tokluk hevesi, yavaş yeme, duygusal az yeme, yemek seçme, boy uzunluğu ile negatif, gıda hevesi, duygusal aşırı yeme, içme tutkusu ve operasyon sonrası kilo değerleri ile pozitif korelasyona sahiptir. Bu noktada operasyon öncesi orexin a değerleri ile negatif korelasyon gösteren gıda hevesliliği ve hastaların kütle değerlerinin, operasyonla birlikte artan orexin değerleri ile pozitif korelasyon göstererek artması dikkat çekicidir. Öte yandan operasyon öncesi operasyon öncesi orexin a değerleri ile pozitif korelasyon gösteren duygusal az yeme ve yemek seçme değerleri operasyon sonrası orexin a artışının tersine negatif korelasyon göstermiştir. Bu iki özellik orexin a ile bağlantılı olarak çocukların yeme alışkanlıklarında sayılabilecek değişikler olmasına karşın istatistiksel olarak anlamli değildir. Orexin a değişimi ile hastaların yeme alışkanlıklarına ilişkin korelasyon ve p değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Orexin A Değerleri ve Yeme Alışkanlıklarına İlişkin Korelasyon Değerleri

	BOX	POX
Yaş (p)	-0,27	-0,26
p	0,19	0,23
BGH(p)	-0,14	-0,031
p	0,94	0,88
PGH(p)	0,13	0,093
p	0,54	0,67
BDAşY(p)	0,18	0,048
p	0,41	0,87
PDAşY(p)	0,056	0,057
p	0,798	0,795
BGKA(p)	0,25	0,18
p	0,24	0,39
PGKA(p)	0,21	0,18
p	0,34	0,4
BIT(p)	0,08	0,19
p	0,71	0,38
PIT(p)	0,04	0,13
p	0,85	0,55
BTH(p)	-0,22	-0,87
p	0,29	0,69
PTH(p)	-0,27	-0,13
p	0,19	0,53
BYY	-0,23	-0,14
p	0,28	0,51
PYY(p)	-0,35	-0,17
p	0,1	0,42
BDAY(p)	0,05	-0,64
p	0,79	0,77
PDAzy(p)	0,075	-0,005
p	0,73	0,98
BYS(p)	0,23	0,15
p	0,27	0,47
PYS(p)	-0,16	-0,13
p	0,45	0,54
Bboy(p)	-0,2	-0,21
p	0,34	0,33
Pboy(p)	-0,23	-0,21
p	0,28	0,32
Bkilo(p)	-0,08	-0,02
p	0,7	0,92
Pkilo(p)	-0,04	0,005
p	0,84	0,98

*BOX (operasyon öncesi orexin a değeri), POX (operasyon sonrası orexin a değeri), BGH (operasyon öncesi gıda hevesi değeri), PGH (operasyon sonrası gıda hevesi değeri), BDAşY (operasyon öncesi duygusal aşırı yeme değeri), PDAşY (operasyon sonrası duygusal aşırı yeme değeri), BIT (operasyon öncesi içme tutkusu değeri), PIT (operasyon sonrası içme tutkusu değeri), BTH (operasyon öncesi tokluk hevesi değeri), PTH (operasyon sonrası tokluk hevesi değeri), BYY (operasyon öncesi yavaş yeme değeri), PYY (operasyon sonrası yavaş yeme değeri), BDAzY (operasyon öncesi duygusal az yeme değeri), PDAzY (operasyon sonrası duygusal az yeme değeri), BYS (operasyon öncesi yemek seçme değeri), PYS (operasyon sonrası yemek seçme değeri), Bboy (operasyon öncesi boy uzunluğu), Pboy (operasyon sonrası boy uzunluğu), Bkilo(operasyon öncesi kilo değeri), Pkilo (operasyon sonrası kilo değeri)

5. TARTIŞMA

Adenotonsiller hastalıklar çocukluk çağının en sık görülen hastalıklarındandır. Adenotonsiller hastalıklar gece ağzı açık uyuma, tekrarlayan ateşli dönemler, boğaz ağrıları, geçmeyen burun akıntıları, ağız kokusu, büyüme gelişme geriliği, işitme kaybı, konuşma bozuklukları, ağız ve diş gelişimi bozuklukları gibi birçok fiziksel sorunun yanı sıra okul başarısında düşme, arkadaş çevresi/sosyal çevreye uyumda zorluk gibi sosyal problemleri de beraberinde getiren, yaşam kalitesini düşüren morbid bir hastalıktır(119).

Adenoid hipertrofisi ve kronik adenoidite bağlı gelişen ve özellikle nazal alerji ile birliktelik gösteren komplikasyonlarda nazal topikal steroid, uygun endikasyonlarda topikal veya oral antihistaminik kullanımı ve salin ile nazal lavaj uygulaması medikal tedavi olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda medikal tedaviler ile ilgili çalışma niceliğinin ve niteliğinin artışı ile cerrahi tedaviye ihtiyaç duyan hasta sayısında ve cerrahi komplikasyonların sayısında azalma hedeflenmiştir. Buna rağmen büyüme gelişme geriliği, kraniofasiyal gelişim geriliği, konuşma geriliği olan hastalarda ve bunun yanında timpanik membranda retraksiyon ve/veya ciddi işitme kaybının eşlik ettiği, ventilasyon tüpü takılması planlanan adenoid hipertrofili hastalarda, medikal tedavi ile takipten ziyade öncelikle adenoidektomi yapılması önerilmektedir(51, 119).

Öte yandan tonsil hipertrofisi ve kronik/rekürren tonsillite bağlı komplikasyonların tedavisinde altın standart tonsillektomidir. Son yıllarda kronik ve rekürren tonsillit tedavisinde oral kavite ve orofarenks florasını değiştirmeye yönelik tedaviler uygulanmış fakat henüz uluslararası kılavuzlara girmemiştir(5, 42). Tonsillektomi, riskleri olan bir operasyondur. Temporomandibular eklem disfonksiyonlarından, tat değişikliğine, karotis yaralanmasından atlantoaksiyel luksasyona dek oldukça geniş bir skalada morbidite ve mortalite yaratan komplikasyonlara sahiptir. Bu nedenle gereksiz cerrahiden sakınmak ve operasyon endikasyonlarını bilmek klinisyen için oldukça önemlidir(54-56, 61, 120). Dünya çapında da bilinirliği arttırmak adına kolay ulaşılabilen endikasyon kılavuzları geliştirilmiştir. Bunların en bilinenlerinden biri Amerikan Kulak Burun Boğaz

Akademisi-Baş Boyun Cerrahisi Vakfı'nın 2019 yılında yayınlanan tonsillektomi rehberidir(53).

Son yıllarda dünya çapında yapılan çalışmalarda, cerrahi komplikasyonların azaltılmasına yönelik gelişen bir diğer trend de tonsil yatağının korunduğu cerrahilerin tonsil hipertrofisine bağlı hastalıkların tedavisinde ön plana alınmasıdır. İntrakapsüler tonsillektomi veya tonsillotomi adı verilen bu işlem; koter, lazer, mikrobebrider, koblatör gibi cihazlar yardımı ile hipertrofik tonsil dokusunun tonsil yatağı üzerinde az miktarda rest bırakacak şekilde eksizyonunu temel alır. Literatürde tonsil yatağı ve tonsil yatağını besleyen majör damarların ve pediküllerinin korunması ile operasyon sonrası kanama ile ilgili komplikasyonların azaldığı gösterilmiştir. Diğer yandan tonsil yatağının korunduğu cerrahilerde postoperatif ağrı skorlarının da konvansiyonel tonsillektomiye göre daha az olduğu bildirilmektedir(121, 122).

Adenotonsillektomi için hastaların en az 3 yaşını tamamlamış olması önerilmektedir. Üç yaşını tamamlamamış çocuklarda özellikle postoperatif pulmoner komplikasyonların arttığı belirtilmiştir. Öte yandan 3 yaşının tamamlamamış çocukların operasyon sonrası dehidratasyon ve kanama gibi komplikasyonlara toleransı 3 yaşını tamamlamış çocuklara göre daha azdır. Bu çocuklarda komplikasyon gelişmesi morbid ve mortal sonuçların doğma ihtimalini arttırmaktadır. Bizim çalışmamızda adenoidektomi yapılan hastaların yaş ortalaması 6,2, adenotonsillektomi yapılan hastaların yaş ortalaması 6,32 çıkmıştır. Bu da literatürde sunulan çalışmalara dahil edilen hastaların yaş ortalaması ile uyumludur(123, 124).

Dünya gezegeninde yaşayan tüm canlıların beslenme, enerji üretme, internal ve eksternal uyarılara karşı tepki verme ve türün devamını sağlama için üreme gereksinimi vardır. Tüm omurgalı hayvanların beyinde santral sinir sistemi ile endokrin sistem arasında köprü görevi olan aynı zamanda limbik sistemin de bir parçası olan hipotalamus mevcuttur. 20. yüzyılın ikinci yarısında hipotalamus, omurgalı hayvanlarda bireylerin ve türün devamı açısından esansiyel fonksiyonların işleyişini sağlayan kritik bir beyin bölgesi olarak tanınmıştır(125). Yapılan

alışmalarla birlikte birçok hipotalamik alt ünite de tanımlanmıştır. Fakat, yaklaşık 20 yıl önce ilk kez tarif edilen ve her geçen yıl literatürde hakkında bilgi düzeyi artan Hipokretin/Orexin'in ve fonksiyonlarının keşfi ile hipotalamusun nörobiyolojik işlemleri hakkında eşsiz bilgiler edinilmiştir. Bu işlemler hayvanlarda kompleks davranışların, insanlarda ise nörolojik ve psikiyatrik düzeyin temelini oluşturur. Hcrt/Orx ise enerji dengesi, su elektrolit balansı, uyku uyanıklık döngüsü, sirkadyen ritim gibi temel fizyolojik fonksiyonların yanı sıra ödül arayıcı davranış, doğal ve sosyal etkilere stres cevabı gibi kompleks davranışların yönetilmesinde görev alır. Hcrt/Orx sisteminin regüle ettiği fonksiyonlarda, Hcrt/Orx'in disregülasyon veya eksikliği durumunda obezite, yeme bozukluğu (Prader Willi Sendromu), yasadışı madde bağımlılığı, doğal veya sosyal destekleyici etkenlere bağımlılık, uyku bozukluğu insomnia, depresyon, anksiyete ve şizofreni gibi hastalıkların ortaya çıkabileceği gösterilmiştir(72, 116, 117, 126).

Çalışmamız bilinen literatürde adenoidektomi ve adenotonsillektomi olan hastalarda orexin a değişimi ve bunun hastaların beslenme davranışlarına olan etkilerini ölçen ilk çalışmadır. Çalışmamızda orexin a ölçümü elisa kiti aracılığıyla 'double antibody sandwich' metodu ile ölçülmüştür. Hastaların beslenme davranışları ise çocuklarda yeme davranışı anketinin Türkçe uyarlaması ile değerlendirilmiştir(118).

Çocuklarda yeme davranışı anketi ilk kez 2001 yılında 'Journal of Child Psychology and Psychiatry' dergisinde yayınlanmıştır ve sonrasında birçok dilde tercümesi ve geçerlilik çalışması yapılmıştır(127). Ankette ocukların yeme davranışın literatürün de üzerinde durduğu 6 ana başlıkta incelenmiştir.

- 1) Tokluk Cevabı: Anketimizde tokluk cevabı, tokluk hevesliliği alt kategorisinde ölçülmüştür. Tokluk hevesliliğine ait cevaplar çocuğun gerek yemek öncesi atıştırmalıklarla gerek yemek sırası hızlı doyararak, yemek işlevini erken terk etmesini ve çocuğun yeni besinleri reddetme sıklığını sorgular. Olası nedenleri anketimizde 7 soruda incelenmiştir.
- 2) Yemek Cevabı: Anketimizde gıdadan keyif alma alt kategorisinde ölçülmüştür. Gıdadan keyif almaya ait cevaplar çocuğun yemeğe ayırdığı

zamanda aldığı keyfi ve buna bağlı olarak yemeğini bitirmedeki hızı ölçer. 5 ayrı soru ile ölçülmüştür.

- 3) Duygusal Yeme: Anketimizde duygusal az yeme ve duygusal aşırı yeme alt kategorilerinde değerlendirilmiştir. Çocuğun emosyonel durumuna göre (sinirli, mutlu, huzursuz vs.) iştah artışı veya azalışı olup olmadığını değerlendirir. 2 alt kategoride toplam 8 soru ile değerlendirilir.
- 4) Yemeğe Olan Genel İlgi: Anketimizde gıda heveslisi ve içme tutkusu alt kategorisinde değerlendirilir. İştah olarak değerlendirilir ve çocuğun yemeye veya içmeye gün içinde ne kadar zaman ayırdığı ve ne kadar talepkâr olduğu araştırılır. 2 alt grupta 8 soru ile değerlendirilir.
- 5) Yeme Hızı: Anketimizde yavaş yeme alt kategorisinde değerlendirilir. Çocuğun subjektif ve objektif yeme hızı ölçülür. 30 dakikadan uzun süren öğün, yavaş olarak değerlendirilir. Toplamda 4 soru vardır.
- 6) Yemek Seçiciliği: Çocuğun diyet yelpazesinde yemekler arasında ne kadar seçici olduğunu ölçer. Tek alt grup altında 3 soru ile değerlendirme yapılır(127).

Çocuklarda yeme davranışı anketi, özellikle obezite ile çocukların yeme davranışı ilişkisini konu alan araştırmalarda sıklıkla yer almaktadır(128, 129). Bu çalışmaları derleyen ve 2021 yılında yayınlanan 27 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde gıda hevesi, duygusal aşırı yeme ve gıdadan keyif alma maddeleri çocuklarda adipozite ile sürekli olarak pozitif korelasyon göstermektedir. Bu maddeler arasında adipozite ile en çok ilişkili olarak gıda hevesi başlığı bildirilmiştir ($r=0,22$, $\beta=0,21$). Öte yandan tokluk hevesi, duygusal az yeme, yavaş yeme çocuklarda adipozite ile negatif korele olarak tespit edilmiştir. Bunlar arasında en çok tokluk hevesi ilişkili gösterilmiştir ($r = -0,21$, $\beta = -0,33$)(128).

Anket ve Hcrt-1/ Orexin A ile ilgili bilgileri, yaptığımız çalışma ile değerlendirecek olursak opere olan hastaların ameliyat sonrası 1. ay orexin a değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür($p=0,039$). Literatürde erişkinlerde de TUAS hastalarında da orexin a seviyelerinde artış görülmüştür(130). Bizim çalışmamızda TUAS dışındaki diğer endikasyonlara bağlı operasyon yapılan hastalar da dahil edilmiştir. Operasyon endikasyonuna bağlı seçim yan tutmasını

azaltmak amacıyla hastalar klinikte yapılan operasyon havuzundan rastgele seçilmiştir. Böylece operasyon endikasyonunun, sonuçlara etkisini minimize etmek hedeflenmiştir. Sonuç olarak çalışmamızdaki hedef endikasyonun değil, operasyonun orexin a'ya olan etkilerini gözlemlemektir.

Operasyon alt tiplerine baktığımız zaman hem adenoidektomi hem adenotonsillektomi hastalarında orexin a değerlerinde postoperatif artış görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Bunun da en önemli nedeni hastaların gruplara ayrıldığında istatistiksel gücü sağlayacak yeterli örneklem sayısına ulaşamamış olmasıdır. Bu nedenle operasyon niteliğine bağlı istatistikler, korelasyonlar hakkında fikir vermesine karşın, kesin olarak karar verdirici niteliğe sahip olduğunu söylemek güçtür.

Orexin a artışına ek olarak iştah artışını açıklayan gıda hevesliliği ($p=0,001$) ve içme tutkusu ($p=0,002$) değerlerinde anlamlı artış görülmüştür. Fakat literatürde iştah azalması ile bağdaştırılan tokluk hevesi de artış göstermiştir. ($p<0,001$). Bu da operasyonun hastalarda hem sıvı hem katı gıdalara olan iştahın arttığı fakat hastaların erken tokluğa ulaştığı bir beslenme fenotipi ortaya çıkartması nedeniyle olmuş olabilir. Bu fenotipi açıklamak için orexinin santral olduğu kadar periferik mekanizmalarından da bahsetmek gereklidir.

Gastrointestinal sistem ve beyin arasındaki hormonal ve nöral bağlantılardan oluşan iki yönlü iletişim, açlık ve tokluk dengesini gözetir. Gastrointestinal sistemde yemek olmaması açlığı, olması ise tokluk hissini tetikler. Tokluk mekanizmasının aktive olmasında duodenal enteroendokrin hücrelerinin besin içeriği etkisiyle negatif geribildirim/tokluk oluşumuyla gerçekleşir. Negatif geribildirim enteroendokrin hücrelerinin bazolateral hücrelerinden salgılanan GLP-1 ve CCK sayesinde oluşur. Bunlar tokluk peptidleri olup salgılandıktan hemen sonra ilgili vagal afferentleri uyarır ve dolaşıma katılırlar. Gastrik motiliteyi ve boşaltımı azaltırlar. Sonuç olarak IGP artar ve beraberinde vagal uyarı ile tokluk tetiklenir(131). Bu noktada periferik orexinin etki mekanizmasından bahsetmek gereklidir. Periferik orexin'in görevi ve çalışma sistemi tam olarak ortaya konulamasa da immünomodulasyon, fizyolojik sinyal iletiminde ve

özellikle beyin ve boşaltım sistemi arasında önemli bir haberci görevi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Periferik orexin sistemi Hcrt-1/Orexin A ve reseptörü aracılığıyla gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda Hcrt-1/Orexin A reseptörlerinin, CCK ve leptin reseptörlerini de taşıyan vagal affarent nöronlarda bulunduğu keşfedilmiştir. Bu da her ne kadar santral orexinin hipotalamik yollar aracılığıyla iştahı etkilemese de gastrik motiliteyi azaltıp, IGP artışına neden olup tokluk hissinin oluşmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir(87). Bundan dolayı çalışmamızda orexin a, gıda hevesi ve içme tutkusu skorlarının artışına paralel olarak tokluk hevesinde artış gözlenmesi yeni, fakat son yıllarda orexin ile ilgili keşfedilen fizyolojik süreçler göz önüne alındığında şaşırtmayan bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır.

Adenoidektomi ve adenotonsillektomi sonrasında çocuklarda büyüme ve gelişme ivmesinin arttığı yapılan birçok çalışmada vurgulanmıştır. Yapılan bir derleme çalışmasında normal ve fazla kilolu çocuklarda adenotonsillektominin operasyon sonrası kilo artışı ile ilişkili olduğu ve çocukların VKİ'sinde anlamlı artışlar gözlemlendiği değerlendirilmiştir(132). Adenotonsillektomi yapılan 815 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada ise VKİ percentil cinsinden çocukların kilo alım ivmesinin artarak ameliyat sonrası 90%'ının 4,5-6. Aylar arası plato, 18-24. aylar arası pik yaptığı gözlenmiştir. Bunun yanında 4 yaşından küçük çocukların ve operasyon zamanı VKİ percentili en düşük çocukların, operasyon sonrası en yüksek kütle alım ivmesine ulaştığını gözlemlemişlerdir(7). Öte yandan Mistretta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adenotonsillektomi yapılan TUAS'lı çocuk hastaların operasyon öncesi yıllık kilo artışı, yıllık VKİ artışı ve yıllık boy uzaması değerleri operasyon sonrası değerlerine göre artış göstermiştir(6). Bizim çalışmamızda da postoperatif opere edilen tüm hastalarda boy ($p<0,001$), kilo($p<0,001$) artışı gözlenmiştir. Literatür bilgimize göre çalışmamız postoperatif 1. ayda operasyonun büyüme ve gelişme belirteci olan boy kilo etkisini en erken araştıran çalışma olarak da kaydedilmiştir.

Adenoidektomi ve adenotonsillektomi sonrası hızlanan büyüme gelişmeyi açıklamak için bugüne dek birkaç farklı molekül çalışılmıştır. Fakat büyümeye katkı sağlayan hormonlar arasında, operasyon sonrası büyümenin nedeni olarak üzerinde uzlaşı sağlanmış bir molekül yoktur. Literatürde bu hormonlar arasında IGF-1'12 ve

18 aylık periyodlarda kilo artışına paralel olarak arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur(133-135). Yapılan bir çalışmada postoperatif 1. yılda, preoperatif döneme kıyasla IGF-1 ile IGFBP-3 ve leptin değerlerinin arttığı ve ghrelin seviyelerinin azaldığı kaydedilmiştir(136). Gümüşsoy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada postoperatif 6. ayda yine IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinde artış ile diurnal GH sekresyonunda artış ve postoperatif besin alımı artışı sonucunda ghrelin hormonunda azalmayı kaydetmişlerdir(137).

Çalışmamızın güçlü yönleri;

- Çalışmamız adenotonsiller hastalığı olan çocukların yeme davranışını ve operasyonun çocukların yeme davranışına olan etkisini araştıran ilk çalışmadır.
- Çalışmamız orexin a'nın santral ve periferik etki mekanizmalarının insanlar üzerindeki etkilerini doğrudan yeme davranışı anketi ile açıklamaya çalışan ilk çalışmadır.
- Çalışmamız adenotonsillektomi operasyonunun çocukların üzerindeki boy uzama ve kilo alma etkilerini 1. ayda araştıran ilk çalışmadır.

Çalışmamızın zayıf yönleri;

- Çalışmamızda adenotonsillektomi ve adenoidektomi olan hastaların ayrı ayrı değerlendirildiğinde ortaya çıkan orexin a ve yeme davranışı anket sonuçları, etkin ve kesin bir sonuç çıkmasına yetecek hasta sayısına ulaşamamıştır.
- Çalışmamızda orexin a dışında çocukların yeme davranışını etkileyebilecek oreksijenik ve anoreksijenik hormonlar çalışılamamıştır.
- Anketler hasta çocukların ebeveynleri tarafından doldurulması nedeniyle anket sonuçları hatırlama yan tutmasına açık olabilir.
- Çalışmamızda adenotonsillektomi operasyonunun çocukların üzerindeki boy uzama ve kilo alma etkilerini uzun dönemde değerlendirme yapılamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuç ve önerileri şunlardır:

- Adenoidektomi ve veya adenotonsillektomi operasyonu sonrası hastaların orexin a değerlerinde operasyon öncesine göre artış gözlenmiştir.
- Hastaların operasyon sonrası gıda hevesi, içme tutkusu ve tokluk hevesi değerlerinde anlamlı artışlar gözlenmiştir.
- Operasyon sonrası çocuklarda katı ve sıvı gıdaya karşı artmış iştah ile çocukların erken doyuma ulaştığı bir yeme paterni ortaya çıkmıştır.
- Çocukların boy ve kilolarında operasyon sonrası 1. ayda anlamlı artışlar kaydedilmiştir.
- İştah ve büyümedeki artış orexin a artışı ile ilişkili olabilir. Fakat orexin a' nın bu artıştaki yeri ve önemini belirlemek amacıyla oreksijenik ve anoreksijenik hormonların, büyüme hormonu ve büyüme faktörlerinin dahil edildiği kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.
- Çalışmamız çocuklarda adenoidektomi ve adenotonsillektomi olan hastaların yeme alışkanlıkları ve orexin a değerlerini anlamaya yönelik öncül bir çalışmadır. Adenoidektomi, tonsillektomi ve adenotonsillektominin, çocuk ve erişkin gruplarda ayrı ayrı bakılarak operasyon çeşidi ve yaş grubunun orexin a ve yeme alışkanlıklarına olan etkileri daha geniş sayıda hasta popülasyonunun dahil edildiği kapsamlı çalışmalarla değerlendirilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Pereira L, Monyror J, Almeida FT, Almeida FR, Guerra E, Flores-Mir C, et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;38:101-12.
2. Zautner AE. Adenotonsillar disease. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2012;6(68):121-9.
3. Abdollohi-Fakhim S, Talebi A, Naghavi-Behzad M, Piri R, Nazari MS. Effects of adenotonsillar hypertrophy corrective surgery on nocturnal enuresis of children. *Niger Med J.* 2016;57(1):69-73.
4. Johnston JJ, Douglas R. Adenotonsillar microbiome: an update. *Postgrad Med J.* 2018;94(1113):398-403.
5. Di Pierro F, Donato G, Fomia F, Adami T, Careddu D, Cassandro C, et al. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media. *Int J Gen Med.* 2012;5:991-7.
6. Mistretta A, Modica DM, Pitruzzella A, Burgio S, Lorusso F, Billone S, et al. OSAHS Growth Impairment and Resolution after Adenotonsillectomy in Children. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2022;34(122):145-53.
7. Czechowicz JA, Chang KW. Analysis of Growth Curves in Children After Adenotonsillectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(6):491-6.
8. Prober DA. Discovery of Hypocretin/Orexin Ushers in a New Era of Sleep Research. *Trends Neurosci.* 2018;41(68):70-2.
9. Sun Y, Tisdale Ryan K, Kilduff Thomas S. Hypocretin/Orexin Receptor Pharmacology and Sleep Phases. *The Orexin System Basic Science and Role in Sleep Pathology. Frontiers of Neurology and Neuroscience* 2021. p. 22-37.
10. Tan Y, Hang F, Liu ZW, Stoilkovic M, Wu M, Tu Y, et al. Impaired hypocretin/orexin system alters responses to salient stimuli in obese male mice. *J Clin Invest.* 2020;130(9):4985-98.
11. Dale NC, Hoyer D, Jacobson LH, Pfleger KDG, Johnstone EKM. Orexin Signaling: A Complex, Multifaceted Process. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2022;16.
12. Arambula A, Brown JR, Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2021;7(3):155-60.
13. Fossum CC, Chintakuntlawar AV, Price DL, Garcia JJ. Characterization of the oropharynx: anatomy, histology, immunology, squamous cell carcinoma and surgical resection. *Histopathology.* 2017;70(7):1021-9.
14. S S, E H, CH J, AW. DJ. Pharynx. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice.* 39 ed: Elsevier; 2005. p. 619–31.
15. Casselbrant ML. What is wrong in chronic adenoiditis/tonsillitis anatomical considerations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;49 Suppl 1:S133-5.
16. Ishida T, Manabe A, Yang SS, Yoon HS, Kanda E, Ono T. Patterns of adenoid and tonsil growth in Japanese children and adolescents: A longitudinal study. *Sci Rep.* 2018;8(1):17088.

17. Ohtsuka K, Tomita H, Murakami G. Anatomy of the tonsillar bed: topographical relationship between the palatine tonsil and the lingual branch of the glossopharyngeal nerve. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002(546):99-109.
18. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67 Suppl 1:S69-76.
19. Stanisce L, Sims E, Hou C, Koshkareva Y, Gaughan JP, Kuzin I, et al. Differential cellular composition of human palatine and pharyngeal tonsils. *Arch Oral Biol.* 2018;96:80-6.
20. Boyaka PN, Wright PF, Marinaro M, Kiyono H, Johnson JE, Gonzales RA, et al. Human nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissues. Functional analysis of subepithelial and intraepithelial B and T cells from adenoids and tonsils. *Am J Pathol.* 2000;157(6):2023-35.
21. Randall TD, Mebius RE. The development and function of mucosal lymphoid tissues: a balancing act with micro-organisms. *Mucosal Immunol.* 2014;7(3):455-66.
22. MacLennan IC. Germinal centers. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:117-39.
23. Brandtzaeg P, Halstensen TS. Immunology and immunopathology of tonsils. *Adv Otorhinolaryngol.* 1992;47:64-75.
24. Korsrud FR, Brandtzaeg P. Immune systems of human nasopharyngeal and palatine tonsils: histomorphometry of lymphoid components and quantification of immunoglobulin-producing cells in health and disease. *Clin Exp Immunol.* 1980;39(68):361-70.
25. Feller L, Altini M, Khammissa RA, Chandran R, Bouckaert M, Lemmer J. Oral mucosal immunity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(5):576-83.
26. Pawlowska-Seredynska K, Umlawska W, Resler K, Morawska-Kochman M, Pazdro-Zastawny K, Krecicki T. Craniofacial proportions in children with adenoid or adenotonsillar hypertrophy are related to disease duration and nasopharyngeal obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;132:109911.
27. Koparal M, Ege B, Sirik M, Kurt MY, Kurt E. Evaluation of the associations between maxillary sinus dimensions and adenoid hypertrophy using multislice computed tomography. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022;123(4):459-64.
28. Mashat GD, Tran HH, Urgessa NA, Geethakumari P, Kampa P, Parchuri R, et al. The Correlation Between Otitis Media With Effusion and Adenoid Hypertrophy Among Pediatric Patients: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(11):e30985.
29. Subtil J, Rodrigues JC, Reis L, Freitas L, Filipe J, Santos A, et al. Adenoid bacterial colonization in a paediatric population. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(4):1933-8.
30. Huang CC, Chang TH, Lee CY, Wu PW, Chen CL, Lee TJ, et al. Tissue microbiota in nasopharyngeal adenoid and its association with pneumococcal carriage. *Microb Pathog.* 2021;157:104999.
31. Xu Z, Wu Y, Tai J, Feng G, Ge W, Zheng L, et al. Risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in children. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;49(1):11.

32. Marseglia GL, Avanzini MA, Caimmi S, Caimmi D, Marseglia A, Valsecchi C, et al. Passive exposure to smoke results in defective interferon-gamma production by adenoids in children with recurrent respiratory infections. *J Interferon Cytokine Res.* 2009;29(8):427-32.
33. Zhang H, Sun Y, Shen C, Jin P, Yue W, Zhang Q, et al. Evaluation Value of Allergy in Adenoid Hypertrophy Through Blood Inflammatory Cells and Total Immunoglobulin E. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2022;35(4):139-44.
34. Ekici NY, Gorgulu O, Yucel G, Kulahci O, Arikan OK, Durmaz C. Can the number of eosinophils in adenoid and tonsil tissue determine the allergy in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;108:35-9.
35. De Corso E, Galli J, Di Cesare T, Lucidi D, Ottaviano G, Seccia V, et al. A systematic review of the clinical evidence and biomarkers linking allergy to adeno-tonsillar disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021;147:110799.
36. Feng C, Zhang Q, Zhou G, Zhang J, Zhang Y. Roles of T follicular helper cells in the pathogenesis of adenoidal hypertrophy combined with secretory otitis media. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(13):e0211.
37. Karaca ÇT, Toros SZ, Noseri H, Külekçi S, Kalayck Ç, Oysu Ç, et al. Role of Allergy in Children With Adenotonsillar Hypertrophy. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2012;23(6):e611-e3.
38. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(4):973-87.
39. Sekhar P, el-Jassar P, Ell SR. Recurrent unilateral tonsillitis secondary to a penetrating foreign body in the tonsil. *J Laryngol Otol.* 1998;112(6):584.
40. Ramly B. Lymph-node-first Kawasaki disease and giant coronary artery aneurysm. *BMJ Case Rep.* 2019;12(68).
41. Georgalas C, Tolley N, Kanagalingam J. Measuring quality of life in children with adenotonsillar disease with the Child Health Questionnaire: a first U.K. study. *Laryngoscope.* 2004;114(10):1849-55.
42. Di Pierro F, Risso P, Poggi E, Timitilli A, Bolloli S, Bruno M, et al. Use of *Streptococcus salivarius* K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects. *Minerva Pediatr.* 2018;70(3):240-5.
43. Ruben RJ. The adenoid: Its history and a cautionary tale. *Laryngoscope.* 2017;127 Suppl 2:S13-S28.
44. De Diego JI, Prim MP, Sanchez-Carrion S. [History of the tonsil surgery]. *An Otorrinolaringol Ibero Am.* 2007;34(68):183-93.
45. Younis RT, Lazar RH. History and current practice of tonsillectomy. *Laryngoscope.* 2002;112(8 Pt 2 Suppl 100):3-5.
46. Baijal RG, Wyatt KE, Shittu T, Chen EY, Wei EZ, Tan CJ, et al. Surgical Techniques for Tonsillectomy and Perioperative Respiratory Complications in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;166(68):373-81.
47. Liu G, Xiao C, Zhou X, Liu F. Plasma Ablation vs Other Hot Techniques for Tonsillectomy: A Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(5):860-9.
48. Soaper AL, Richardson ZL, Chen JL, Gerber ME. Pediatric tonsillectomy: A short-term and long-term comparison of intracapsular versus extracapsular techniques. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;133:109970.

49. Başara BB, Soyutun İ, Aygün ÇA, Özdemir TA, Kulali B, Uzun SB, et al. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019-2021.
50. Tran AHL, Liew D, Horne RSC, Rimmer J, Nixon GM. Cost and economic determinants of paediatric tonsillectomy. *Aust Health Rev.* 2022;46(68):153-62.
51. Randall DA. Current Indications for Tonsillectomy and Adenoidectomy. *J Am Board Fam Med.* 2020;33(6):1025-30.
52. Sameema VV, Soni K, Deora S, Sharma JB, Choudhury B, Kaushal D, et al. Assessment of preoperative and postoperative cardiac function in children with adenotonsillar hypertrophy: a prospective cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(6):3013-9.
53. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)-Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(68):187-205.
54. Belyea J, Chang Y, Rigby MH, Corsten G, Hong P. Post-tonsillectomy complications in children less than three years of age: a case-control study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(5):871-4.
55. Konstantinopoulou S, Gallagher P, Elden L, Garetz SL, Mitchell RB, Redline S, et al. Complications of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in school-aged children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(68):240-5.
56. Marrugo Pardo G, Romero Moreno LF, Beltran Erazo P, Villalobos Aguirre C. Respiratory Complications of Adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea in the Pediatric Population. *Sleep Disord.* 2018;2018:1968985.
57. Tomkinson A, Harrison W, Owens D, Fishpool S, Temple M. Postoperative hemorrhage following adenoidectomy. *Laryngoscope.* 2012;122(6):1246-53.
58. Sarny S, Ossimitz G, Habermann W, Stammberger H. Hemorrhage following tonsil surgery: a multicenter prospective study. *Laryngoscope.* 2011;121(12):2553-60.
59. Windsor AM, Soldatova L, Elden L. Endovascular Embolization for Control of Post-Tonsillectomy Hemorrhage. *Cureus.* 2021;13(68):e13217.
60. Windfuhr JP. Excessive post-tonsillectomy hemorrhage requiring ligation of the external carotid artery. *Auris Nasus Larynx.* 2002;29(68):159-64.
61. Lindquist NR, Feng Z, Patro A, Mukerji SS. Age-related causes of emergency department visits after pediatric adenotonsillectomy at a tertiary pediatric referral center. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;127:109668.
62. Kaygusuz I, Alpay HC, Godekmerdan A, Karlidag T, Keles E, Yalcin S, et al. Evaluation of long-term impacts of tonsillectomy on immune functions of children: a follow-up study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(3):445-9.
63. Friday GA, Jr., Paradise JL, Rabin BS, Colborn DK, Taylor FH. Serum immunoglobulin changes in relation to tonsil and adenoid surgery. *Ann Allergy.* 1992;69(3):225-30.
64. Prusek W, Agopsowicz T, Podwysocka M. T and B lymphocytes in peripheral blood and tonsils of children after tonsillectomy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1983;31(4):489-96.
65. Goldstein NA, Thomas MS, Yu Y, Weaver DE, Watanabe I, Dimopoulos A, et al. The impact of adenotonsillectomy on pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(1):20-6.

66. Yurtsever N, Soyyigit S, Sozener ZC, Mungan D, Kose SK, Misirligil Z. Is Adenoidectomy and/or Tonsillectomy a Risk Factor for Allergic Diseases and Asthma in Adulthood? *Eurasian J Med.* 2018;50(3):152-5.
67. Song L, Guo J, Liao W, Ye P, Liu L, Chen T, et al. Long-term effects of adenotonsillectomy on serum-specific immunoglobulin E. *Pediatr Res.* 2017;82(5):801-5.
68. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(1):322-7.
69. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 1998;92(4):573-85.
70. Pedersen NW, Holm A, Kristensen NP, Bjerregaard AM, Bentzen AK, Marquard AM, et al. CD8(+) T cells from patients with narcolepsy and healthy controls recognize hypocretin neuron-specific antigens. *Nat Commun.* 2019;10(1):837.
71. Tyree SM, Borniger JC, de Lecea L. Hypocretin as a Hub for Arousal and Motivation. *Front Neurol.* 2018;9:413.
72. Arrigoni E, Chee MJS, Fuller PM. To eat or to sleep: That is a lateral hypothalamic question. *Neuropharmacology.* 2019;154:34-49.
73. Van Den Pol AN, Patrylo PR, Ghosh PK, Gao XB. Lateral hypothalamus: early developmental expression and response to hypocretin (orexin). *J Comp Neurol.* 2001;433(3):349-63.
74. Yelin-Bekerman L, Elbaz I, Diber A, Dahary D, Gibbs-Bar L, Alon S, et al. Hypocretin neuron-specific transcriptome profiling identifies the sleep modulator *Kcnh4a*. *Elife.* 2015;4:e08638.
75. Seifinejad A, Li S, Mikhail C, Vassalli A, Pradervand S, Arribat Y, et al. Molecular codes and in vitro generation of hypocretin and melanin concentrating hormone neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(34):17061-70.
76. Mickelsen LE, Bolisetty M, Chimileski BR, Fujita A, Beltrami EJ, Costanzo JT, et al. Single-cell transcriptomic analysis of the lateral hypothalamic area reveals molecularly distinct populations of inhibitory and excitatory neurons. *Nat Neurosci.* 2019;22(4):642-56.
77. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci.* 1998;18(23):9996-10015.
78. Brownell SE, Conti B. Age- and gender-specific changes of hypocretin immunopositive neurons in C57Bl/6 mice. *Neurosci Lett.* 2010;472(1):29-32.
79. Gao XB, Horvath TL. From Molecule to Behavior: Hypocretin/orexin Revisited From a Sex-dependent Perspective. *Endocr Rev.* 2022;43(4):743-60.
80. Mickelsen LE, Kolling FWt, Chimileski BR, Fujita A, Norris C, Chen K, et al. Neurochemical Heterogeneity Among Lateral Hypothalamic Hypocretin/Orexin and Melanin-Concentrating Hormone Neurons Identified Through Single-Cell Gene Expression Analysis. *eNeuro.* 2017;4(5).
81. Li SB, de Lecea L. The hypocretin (orexin) system: from a neural circuitry perspective. *Neuropharmacology.* 2020;167:107993.

82. Rossi MA, Basiri ML, McHenry JA, Kosyk O, Otis JM, van den Munkhof HE, et al. Obesity remodels activity and transcriptional state of a lateral hypothalamic brake on feeding. *Science*. 2019;364(6447):1271-4.
83. Rodgers RJ, Halford JC, Nunes de Souza RL, Canto de Souza AL, Piper DC, Arch JR, et al. SB-334867, a selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats. *Eur J Neurosci*. 2001;13(7):1444-52.
84. Dube MG, Kalra SP, Kalra PS. Food intake elicited by central administration of orexins/hypocretins: identification of hypothalamic sites of action. *Brain Res*. 1999;842(68):473-7.
85. Diano S, Horvath B, Urbanski HF, Sotonyi P, Horvath TL. Fasting activates the nonhuman primate hypocretin (orexin) system and its postsynaptic targets. *Endocrinology*. 2003;144(9):3774-8.
86. Beck B, Richy S, Dimitrov T, Stricker-Krongrad A. Opposite regulation of hypothalamic orexin and neuropeptide Y receptors and peptide expressions in obese Zucker rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;286(3):518-23.
87. Mediavilla C. Bidirectional gut-brain communication: A role for orexin-A. *Neurochem Int*. 2020;141:104882.
88. Cai XJ, Evans ML, Lister CA, Leslie RA, Arch JR, Wilson S, et al. Hypoglycemia activates orexin neurons and selectively increases hypothalamic orexin-B levels: responses inhibited by feeding and possibly mediated by the nucleus of the solitary tract. *Diabetes*. 2001;50(1):105-12.
89. Squecco R, Garella R, Luciani G, Francini F, Baccari MC. Muscular effects of orexin A on the mouse duodenum: mechanical and electrophysiological studies. *J Physiol*. 2011;589(Pt 21):5231-46.
90. Ferreira J, Bittencourt J, Adamantidis A. Melanin-concentrating hormone and sleep. *Current opinion in neurobiology*. 2017;44:152-8.
91. Semjonous NM, Smith KL, Parkinson JR, Gunner DJ, Liu YL, Murphy KG, et al. Coordinated changes in energy intake and expenditure following hypothalamic administration of neuropeptides involved in energy balance. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(7):775-85.
92. Murakami M, Ohba T, Kushikata T, Niwa H, Kurose A, Imaizumi T, et al. Involvement of the orexin system in sympathetic nerve regulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;460(4):1076-81.
93. Tupone D, Madden CJ, Cano G, Morrison SF. An orexinergic projection from perifornical hypothalamus to raphe pallidus increases rat brown adipose tissue thermogenesis. *J Neurosci*. 2011;31(44):15944-55.
94. Sellayah D, Sikder D. Orexin receptor-1 mediates brown fat developmental differentiation. *Adipocyte*. 2012;1(1):58-63.
95. Nepovimova E, Janockova J, Misik J, Kubik S, Stuchlik A, Vales K, et al. Orexin supplementation in narcolepsy treatment: A review. *Med Res Rev*. 2019;39(3):961-75.
96. Economo CV. Sleep as a problem of localization. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1930;71(3):249-59.
97. Lin JS, Sakai K, Vanni-Mercier G, Jouvet M. A critical role of the posterior hypothalamus in the mechanisms of wakefulness determined by microinjection of muscimol in freely moving cats. *Brain Res*. 1989;479(68):225-40.

98. Nauta WJ. Hypothalamic regulation of sleep in rats; an experimental study. *J Neurophysiol.* 1946;9:285-316.
99. Ranson SW. Somnolence caused by hypothalamic lesions in the monkey. *Archives of Neurology & Psychiatry.* 1939;41(1):1-23.
100. Yoshida Y, Fujiki N, Nakajima T, Ripley B, Matsumura H, Yoneda H, et al. Fluctuation of extracellular hypocretin-1 (orexin A) levels in the rat in relation to the light-dark cycle and sleep-wake activities. *Eur J Neurosci.* 2001;14(7):1075-81.
101. Feng H, Wen SY, Qiao QC, Pang YJ, Wang SY, Li HY, et al. Orexin signaling modulates synchronized excitation in the sublateralodorsal tegmental nucleus to stabilize REM sleep. *Nat Commun.* 2020;11(1):3661.
102. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet.* 2000;355(9197):39-40.
103. Prober DA, Rihel J, Onah AA, Sung RJ, Schier AF. Hypocretin/orexin overexpression induces an insomnia-like phenotype in zebrafish. *J Neurosci.* 2006;26(51):13400-10.
104. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell.* 1999;98(3):365-76.
105. Modirrousta M, Mainville L, Jones BE. Orexin and MCH neurons express c-Fos differently after sleep deprivation vs. recovery and bear different adrenergic receptors. *Eur J Neurosci.* 2005;21(10):2807-16.
106. Rao Y, Liu ZW, Borok E, Rabenstein RL, Shanabrough M, Lu M, et al. Prolonged wakefulness induces experience-dependent synaptic plasticity in mouse hypocretin/orexin neurons. *J Clin Invest.* 2007;117(12):4022-33.
107. Elbaz I, Zada D, Tovin A, Braun T, Lerer-Goldshtein T, Wang G, et al. Sleep-Dependent Structural Synaptic Plasticity of Inhibitory Synapses in the Dendrites of Hypocretin/Orexin Neurons. *Mol Neurobiol.* 2017;54(8):6581-97.
108. Deurveilher S, Semba K. Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience.* 2005;130(1):165-83.
109. Plaza-Zabala A, Flores A, Maldonado R, Berrendero F. Hypocretin/orexin signaling in the hypothalamic paraventricular nucleus is essential for the expression of nicotine withdrawal. *Biol Psychiatry.* 2012;71(3):214-23.
110. LeSage MG, Perry JL, Kotz CM, Shelley D, Corrigan WA. Nicotine self-administration in the rat: effects of hypocretin antagonists and changes in hypocretin mRNA. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;209(68):203-12.
111. Schmeichel BE, Herman MA, Roberto M, Koob GF. Hypocretin Neurotransmission Within the Central Amygdala Mediates Escalated Cocaine Self-administration and Stress-Induced Reinstatement in Rats. *Biol Psychiatry.* 2017;81(7):606-15.
112. Matzeu A, Kerr TM, Weiss F, Martin-Fardon R. Orexin-A/Hypocretin-1 Mediates Cocaine-Seeking Behavior in the Posterior Paraventricular Nucleus of the Thalamus via Orexin/Hypocretin Receptor-2. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;359(68):273-9.
113. Ubaldi M, Giordano A, Severi I, Li H, Kallupi M, de Guglielmo G, et al. Activation of Hypocretin-1/Orexin-A Neurons Projecting to the Bed Nucleus of the Stria Terminalis and Paraventricular Nucleus Is Critical for Reinstatement of Alcohol Seeking by Neuropeptide S. *Biol Psychiatry.* 2016;79(6):452-62.

114. Borgland SL, Taha SA, Sarti F, Fields HL, Bonci A. Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine. *Neuron*. 2006;49(4):589-601.
115. Kovacs KJ, Sawchenko PE. Sequence of stress-induced alterations in indices of synaptic and transcriptional activation in parvocellular neurosecretory neurons. *J Neurosci*. 1996;16(1):262-73.
116. Heydendaal W, Sengupta A, Beck S, Bhatnagar S. Optogenetic examination identifies a context-specific role for orexins/hypocretins in anxiety-related behavior. *Physiol Behav*. 2014;130:182-90.
117. Cohen S, Matar MA, Vainer E, Zohar J, Kaplan Z, Cohen H. Significance of the orexinergic system in modulating stress-related responses in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):10.
118. Yilmaz R, Haluk E, Erkorkmaz U. Çocuklarda Yeme Davranışı Anketinin Türkçe uyarlama çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2011;12:287-94.
119. Sakarya EU, Bayar Muluk N, Sakalar EG, Senturk M, Aricigil M, Bafaqeeh SA, et al. Use of intranasal corticosteroids in adenotonsillar hypertrophy. *J Laryngol Otol*. 2017;131(5):384-90.
120. Caetta A, Timashpolsky A, Tominaga SM, D'Souza N, Goldstein NA. Postoperative respiratory complications after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;148:110835.
121. Blackshaw H, Springford LR, Zhang LY, Wang B, Venekamp RP, Schilder AG. Tonsillectomy versus tonsillotomy for obstructive sleep-disordered breathing in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD011365.
122. Zhang LY, Zhong L, David M, Cervin A. Tonsillectomy or tonsillotomy? A systematic review for paediatric sleep-disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;103:41-50.
123. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2366-76.
124. Kang Y, Ku EJ, Jung IG, Kang MH, Choi YS, Jung HJ. Dexamethasone and post-adenotonsillectomy pain in children: Double-blind, randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(68):e24122.
125. Brooks CM. The history of thought concerning the hypothalamus and its functions. *Brain Res Bull*. 1988;20(6):657-67.
126. Abreu AR, Molosh AI, Johnson PL, Shekhar A. Role of medial hypothalamic orexin system in panic, phobia and hypertension. *Brain Res*. 2020;1731:145942.
127. Wardle J, Guthrie CA, Sanderson S, Rapoport L. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001;42(7):963-70.
128. Kininmonth A, Smith A, Carnell S, Steinsbekk S, Fildes A, Llewellyn C. The association between childhood adiposity and appetite assessed using the Child Eating Behavior Questionnaire and Baby Eating Behavior Questionnaire: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2021;22(5):e13169.
129. Özer S, Bozkurt H, Sönmezgöz E, Bilge S, Yılmaz R, Demir O. Evaluation of Eating Behaviour in Obese Children. Tuberculin skin test in children. 2015.

130. Ozturk O, Cebeci D, Sahin U, Tuluceoglu EE, Calapoglu NS, Gonca T, et al. Circulating levels of ghrelin, galanin, and orexin-A orexigenic neuropeptides in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2022;26(3):1209-18.
131. Tack J, Verbeure W, Mori H, Schol J, Van den Houte K, Huang IH, et al. The gastrointestinal tract in hunger and satiety signalling. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(6):727-34.
132. Van M, Khan I, Hussain SS. Short-term weight gain after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnoea: systematic review. *J Laryngol Otol*. 2016;130(3):214-8.
133. Keskin N, Keskin S. Association between adenotonsillar hypertrophy and leptin, ghrelin and IGF-1 levels in children. *Auris Nasus Larynx*. 2021;48(68):248-54.
134. Jabbari Moghaddam Y, Golzari SE, Saboktakin L, Seyedashrafi MH, Sabermarouf B, Gavvani HA, et al. Does adenotonsillectomy alter IGF-1 and ghrelin serum levels in children with adenotonsillar hypertrophy and failure to thrive? A prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(9):1541-4.
135. Farmarzi M, Shishegar M, Heydari ST, Haghighi A, Sharouny H. Effects of Adenotonsillectomy on Serum Levels of IGF-1 and IGFBP-3 and Growth Indices in Children with Adenotonsillar Hypertrophy or Recurrent Tonsillitis. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2016;28(88):329-35.
136. Karalok ZS, Akdag M, Turhan M, Uzun G, Ozdem S, Dinc O, et al. Leptin and ghrelin levels in children before and after adenoidectomy or adenotonsillectomy. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(1):20-4.
137. Gumussoy M, Atmaca S, Bilgici B, Unal R. Changes in IGF-I, IGFBP-3 and ghrelin levels after adenotonsillectomy in children with sleep disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(12):1653-6.

8. EKLER

8.1 Ek 1: Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi

	Asla	Nadiren	Arada Bir	Sıklıkla	Her Zaman
Çocuğum yiyecekleri, yemeği sever	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum endişeliyken, üzgün olduğunda çok yer	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum çok iştahlıdır	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum yemeğini hızlıca bitirir	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum yemeğe önem verir, yiyeceklerle ilgilidir	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum sürekli içecek içecek bir şey ister	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum yeni yemekleri başlangıçta reddeder	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum yavaş yer	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum kızginken, sinirliyken daha az yer	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum yeni yiyecekleri, yemekleri tatmaktan hoşlanır	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum yorgunken daha az yer	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum sürekli yemek ister	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum huzursuzken, endişeliyken çok yer	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum çok çeşitli yiyeceklerden hoşlanır	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum yemek sonunda tabağında yemek bırakır	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğumun yemeğini bitirmesi 30 dk'dan uzun sürüyor	☐	☐	☐	☐	☐
Şans verilirse çocuğum tüm zamanını yemek yiyerek geçirir	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum öğün zamanlarını iple çeker	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum yemeği bitmeden doyar	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum yemek yemekten hoşlanır	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum mutlu olduğunda daha çok yer	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğumu yemekle mutlu etmek zordur	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum mutsuz olduğunda daha az yer	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum çabuk doyar	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum yapacak bir şeyi olmadığında daha çok yer	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum doymuş (tok) bile olsa sevdiği yiyeceğe midesinde yer bulur	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum şans verilirse gün boyu içecek (meşrubat, su, meyve suyu) içecektir	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum yemeklerden hemen önce abur cubur yerse, atıştırırsa yemek yiyemez	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum şans verilirse, daima içecek bir şey bulabilir	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum daha önceden bilmediği, tanımadığı tatları tatmakla ilgilenir	☐	☐	☐	☐	☐
Çocuğum tadına bile bakmadan bir yiyecekten hoşlanmadığına karar verir	☐	☐	☐	☐	☐
Şans verilirse çocuğum ağzında yemek, lokma tutar	☐	☐	☐	☐	☐
Yemek süresi boyunca çocuğum yavaş, daha yavaş yer	☐	☐	☐	☐	☐

8.2 Ek 3: Etik Kurul Kararı



T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-72855364-050.01.04-417070
Konu : Kararlar

21.04.2022

Sayın Doç. Dr. Sabri KÖSEOĞLU

Çocuklarda Adenoidektomi ve Adenotonsillektomi Öncesi ve Sonrası Orexin A Düzeylerinin Karşılaştırılması isimli çalışmamız Klinik Araştırmalar Etik Kurulumuzun 13/04/2022 tarih ve 8/IX sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Müesser ÖZCAN
Kurul Başkanı

Ek: 13.04.2022 TARİHLİ ETİK KURUL KARARLARI

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 617NS9-2532BX

Belge Doğrulama Adresi: <https://ebis.mn.edu.tr>

mail

Bilgi için: Mesut CAN

Telefon No: null Faks No: null

Telefon No: 02522114893

e-Posta: null İnternet Adresi: null

Keş Adresi: muglaskuiversitesi@hs01.kep.tr

