

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KBB KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: DOÇ. DR. MUHAMMET TEKİN

**ADENOİDEKTOMİ VE TONSİLLEKTOMİ YAPILAN
ÇOCUKLARDA BÜYÜME VE GELİŞMENİN
KLİNİK VE BİYOKİMYASAL TAKİBİ**

(Uzmanlık Tezi)

DR. NESLİHAN ZEREN

İSTANBUL-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmem ve kendimi geliştirmem açısından engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, çalışmalarım sırasında, büyük özveri ve sabırla yol gösteren, her konuda benden yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Muhammet Tekin'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bilimsel çalışmalarımızda bizden yardımlarını esirgemeyen ve her zaman destekçimiz olan başhekimimiz Prof. Dr. Hamit Okur'a,

Asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocam Dr. Yavuz Özkan, Klinik Şef Yardımcımız Dr. Hüseyin Karabulut, değerli uzmanlarım Dr. A. Şefik Çağlar, Dr. Fikri Can Arıbal, Dr. Süha Özbilgen, Dr. Okan Akkaya, Dr. İlkay Özdamar ve Dr. Gül Özbilen Acar'a, tezimin laboratuvar çalışmaları sırasında benden yardımlarını esirgemeyen Dr. Alev Orhon'a ve teknisyen Edibe Karaosmanoğlu'na, klinikte beraber çalıştığım tüm doktor, odyometrist ve hemşire arkadaşlarıma, personelimize, 5 yıllık uzmanlık eğitimim süresince beni yalnız bırakmayan aileme, desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen eşime sonsuz teşekkürler.

Ve biricik anneme...

Dr. Neslihan ZEREN

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
ÖZET (TÜRKÇE).....	1
ÖZET(İNGİLİZCE).....	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.TONSİLLERİN GELİŞİMİ.....	4
2.1.a.Palatin Tonsillerin Gelişimi.....	4
2.1.b. Farengeal, Lingual ve Tubal Tonsillerin Gelişimi.....	5
2.2. TONSİLLERİN HİSTOLOJİK YAPISI.....	5
2.2.a. Palatin Tonsillerin Histolojik Yapısı.....	5-6
2.2.b. Farengeal Tonsillerin Histolojik Yapısı.....	6
2.2.c. Lingual Tonsillerin Histolojik Yapısı.....	6
2.2.d. Tubal Tonsillerin Histolojik Yapısı.....	7
2.3. TONSİLLER ANATOMİ.....	7
2.3.a. Tonsilla Palatina.....	7
2.3.a.1. Tonsilla Palatina Anatomisi.....	7
2.3.a.2. Tonsilla Palatina Kanlanması.....	7-10
2.3.b. Farengeal Tonsil (adenoid).....	10-11
2.3.c. Lingual Tonsil.....	11
2.4. TONSİL HASTALIKLARI.....	11
2.4.a. Palatin Tonsil Hastalıkları.....	11
2.4.a.1Akut Tonsillit.....	11-12

2. 4.a.1.i. Tedavi.....	13
2. 4.a.1.ii. Ayırıcı Tanı.....	13-14
2. 4.a.2. Kronik Tonsillit.....	14
2. 4.a.2.i. Tedavi.....	15
2. 4.a.2.ii. Ayırıcı Tanı.....	15
2. 4.a.2.iii. Komplikasyonlar.....	15
2. 4.a.3. Tonsiller Hipertrofi.....	15-16
2. 4.a.4. Farengeal Hiperkeratoz.....	16
2. 4.a.5. Tonsillektomi Endikasyonları.....	17-18
2. 4.b. Farengeal Tonsil (adenoid) Hastalıkları.....	18
2. 4.b.1. Adenoidit.....	18
2. 4.b.2. Adenoid Hipertrofisi.....	18-19
2. 4.b.3. Adenoidektomi Endikasyonları.....	19
2. 4.b.3.i. Enfeksiyon.....	19-20
2. 4.b.3.ii. Obstrüksiyon.....	20
2. 4.b.3.iii. Diğer.....	20
2. 4.b.4. Adenoidektomi Kontrendikasyonları.....	20
2. 4.b.5. Adenoidektomi Komplikasyonları.....	21
2. 5. TONSİL İMMÜNOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	22-23
2. 5.a. Histolojik Özellikler.....	23
2. 5.a.1. Kript Epiteli.....	24
2. 5.a.2. Foliküler Germinal Merkez.....	24
2. 5.a.3. İnterfoliküler Alan.....	24
2. 5.b. İmmünoloji.....	24-26
2. 5.b.1. İmmün Cevapta İlk Basamak (lenfoepitelyum).....	26
2. 5.b.2. İmmün Cevapta İkinci Basamak.....	26-27
2. 5.c. İmmünopatoloji.....	27-29
2. 6. BÜYÜME HORMONU	29
2. 6.a. İntrauterin Büyüme.....	29
2. 6.a.1. İntrauterin Büyüme Etkileyen Faktörler.....	30-31

2. 6.b. Postnatal Büyüme.....	31
2. 6.b.1. Postnatal Büyümeyi Etkileyen Faktörler.....	31-33
2. 6.b.2. Postnatal Dönemde büyüme.....	33-35
2. 6.c. Büyüme Faktörleri.....	35-41
2. 6.d. Büyüme Hormonu Tedavisi.....	42-43
3. MATERYAL VE METOD.....	44-45
4. BULGULAR.....	46-56
5. TARTIŞMA.....	57-60
6. SONUÇ.....	61-62
7. KAYNAKLAR.....	63-71

KISALTMALAR

IGF ;	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP;	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
MALT;	Mukoza assosiyel lenfoid doku
NALT;	Nasofarenks assosiyel lenfoid doku
BALT;	Bronş assosiyel lenfoid doku
GALT;	Gastrointestinal sistem assosiyel lenfoid doku
Ig G ;	İmmünglobulin G
Ig A ;	İmmünglobulin A
Ig M;	İmmünglobulin M
FDH ;	Foliküler dentritik hücre
IDH ;	İnterdigitating (matür) dentritik hücre
HEV ;	High endotelial venül
ICAM-1 ;	İntersellüler adezyon molekül
LFA -1 ;	Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen
BCR ;	B cell (hücre) reseptörü
DH ;	Dentritik hücre
MSS ;	Merkezi sinir sistemi
GH ;	Büyüme hormonu

Ca ;	Kalsiyum
P ;	Fosfat
GHRH ;	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GHS ;	Büyüme hormonu salgılatıcıları
SST ;	Somatostatin
FSH ;	Foliküler stimülan hormon
LH ;	Lüteinleştirici hormon
GHS ;	Ghrelin
ALS ;	Asit labil sabünit
IGF-R ;	İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörü
IGFBP-rP ;	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein benzeri protein
kDA ;	Kilodalton

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1 ; Palatin tonsil arteryel kanlanması.....	Sf - 9
Şekil-2 ; IGF-1 grafiği.....	Sf - 47
Şekil-3 ; IGFBP-3 grafiği.....	Sf - 49
Şekil-4 ; Boy grafiği.....	Sf - 51
Şekil-5 ; Ağırlık grafiği.....	Sf -53

TABLO LİSTESİ

- Tablo- 1** ;Preoperatif , postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. ay IGF-1 değerlendirmesi..... Sf - 46
- Tablo- 2** ; Preoperatif , postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. ay IGFBP-3 değerlendirmesi..... Sf - 48
- Tablo- 3** ; Preoperatif , postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. ay boy değerlendirmesi..... Sf - 50
- Tablo- 4** ; Preoperatif , postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. ay ağırlık (kg) değerlendirmesi..... Sf - 52
- Tablo- 5** ; Cinsiyetlere göre boy artışlarının ve kilo artışlarının değerlendirmesi..... Sf - 53
- Tablo- 6** ; Cinsiyetlere göre IGF-1 ve IGFBP-3 değerlendirmesi..... Sf - 54
- Tablo- 7** ; Tonsil büyüklüklerine göre boy artışlarının ve kilo artışlarının değerlendirmesi..... Sf – 55
- Tablo- 8** ; Tonsil büyüklüklerine göre IGF-1 ve IGFBP-3 değerlendirmesi..... Sf - 56

ÖZET

Kulak burun boğaz kliniklerinde en sık yapılan operasyonlardan olan adenotonsillektominin, ameliyat sonrası kişide oluşturacağı olumlu ve olumsuz etkilerin iyi bir şekilde ortaya konması gereklidir. Söz konusu ameliyattan sonra çocuklarda büyüme ve gelişmenin hızlandığına pratikte inanılmasına rağmen, teorik olarak bu konuda yapılan çalışmalar az sayıdadır.

Bu çalışmanın amacı değişik nedenlerle adenotonsillektomi yapılmış hastalarda, ameliyat sonrası 1-6 aylık süreçte, büyüme ve gelişmenin hormonal göstergesi olan IGF-1 (Insülin like growth faktör 1) ve IGFBP-3 (Insülin like growth faktör binding protein 3) değerlerini ameliyat öncesi değerler ile karşılaştırmaktır.

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, K.B.B. Kliniği'nde Ocak 2007- Ocak 2008 tarihleri arasında adenotonsiller hipertrofi ve rekürren kronik tonsillit nedeni ile opere edilen 28 hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastaların anamnez ve bulguları kaydedildikten sonra, ameliyat öncesi IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeyi tesbiti için kan alındı, boy ve kiloları kaydedildi. Postoperatif 1. ve 6. aylarda hastalar kontrole çağrılarak tekrar IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeyleri tesbiti için kan alındı, boy ve kiloları ölçülerek kaydedildi. Her hasta, kendi kontrol grubu olarak kabul edilerek değerlendirilmeye alındı.

Çalışmaya alınan 28 hastanın tümünde de postoperatif boy/kilo ölçümlerinde, IGF-1 ve IGFBP-3 kan düzeylerinde preoperatif döneme göre anlamlı artışlar tesbit edildi.

ABSTRACT

To bring out the positive and negative effects of adenotonsillectomy on persons after operation-the most common operation in otorhinolaringology clinics is necessary. Although in practice it's believed that the rate of growing and development is increased after this operation, in theoretic there isn't enough study about this subject.

The aim of this study is to compare the preoperative levels of hormonal indicators of growing and development, IGF-1 (insulin like growth factor -1)and IGFBP-3(insulin like growth factor binding protein- 3),with the postoperative 1-6 months levels, in persons those have adenotonsillectomy operation because of many reasons.

28 patients-operated because adenotonsiller hipertrophy and chronic tonsillit –between January 2007-January 2008 at Göztepe Education and Investigation Hospital Otorhinolaringology Clinic-were included in this study. All patients' anamnesis and findings were recorded, preoperative blood levels of IGF-1 and IGFBP-3 were investigated, lenght and weight of the pasienst were measured. Each patient evaluated as the control group of himself.

A significant increase was detected in the levels of IGF-1 and IGFBP-3 in blood and height/weight measurement according to preoperative period in all of 28 patients included in this study.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tonsillektomi ve adenoidektomi, çocukluk çağında en sık yapılan ameliyatların başında gelmektedir. Bu kadar sık yapılmasındaki en büyük etken ise ameliyatın birçok endikasyonunun olmasından kaynaklanmıştır. Bu endikasyonlardan birçoğunun direkt veya dolaylı yönden çocuğun büyüme ve gelişmesi üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle tonsillektomi ve adenoidektomi operasyonlarının büyüme ve gelişme üzerine olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu gözlemin klinik ve biyokimyasal değerlerle ortaya konması amacıyla, ameliyat öncesi ve sonrası boy/kilo ölçümleri, IGF-1 ve IGFBP-3 kan düzeyleri tespiti ve bu bulguların karşılaştırılması ile yapılmaktadır (1,2).

Bu çalışmada amaç, tonsil ve adenoid hastalıkları nedeni ile adenotonsillektomi yapılmış hastaların ameliyat sonrası büyüme ve gelişimlerinin klinik ve biyokimyasal takibini yaparak, preoperatif değerlerle karşılaştırmak ve operasyonun büyüme ve gelişme üzerine olumlu veya olumsuz etkilerini değerlendirmektir. Bu amaçla çalışmaya alınan hastaların herbiri kontrol grubu olarak kabul edilip, postoperatif 1.ve 6. aylardaki boy ve kilo ölçümleri, IGF-1 ve IGFBP-3 kan değerleri ameliyat öncesi değerleri ile karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Yalnızca tonsil terimi kullanıldığında çoğunlukla ağız boşluğundan farenkse uzanan pasajın her iki yanında bulunan lenfoid doku topluluklarından biri ifade edilmektedir. Teknik olarak bu lenfoid doku topluluğu genellikle palatin (faucial) tonsillerdir. Ağız boşluğunda, farenks girişi etrafında bir lenfoid doku halkası (waldeyer halkası) oluşturan başka lenfoid doku toplulukları da vardır. Bunlar nazofarenksin süperior dorsal duvarında ,yoğun lenfosit infiltrasyonlu ,geniş bir yörede yer alan ve bir çok lenf foliküllerini içeren farengeal tonsil(adenoid), orofarenks pasaj yolu tabanında dil kökünde yerleşik lingual tonsiller ve faringotimpanik tüpün farenks açıklığı etrafında yer alan tubal tonsillerdir.

2.1.TONSİLLERİN GELİŞİMİ

2.1.a. PALATİN TONSİLLERİN GELİŞİMİ

İkinci farenks kesesi, 2. ve 3.farengeal arkuslar arasında yer alır. İkinci farenks kesesinin büyük kısmı silinmesine karşın, kalan parçasının endoderminden palatin tonsiller gelişir. Önce kesenin endodermi çoğalarak altındaki mezenkim topluluğu ile birlikte, palatin tonsil taslağını yaparlar. Hücre kordonlarının merkez kısımları parçalanarak açılır ve kriptaları oluştururlar. Kese endodermi, tonsil yüzey epiteline farklılaşır ve kriptaların üzerini döşer. 20. haftada, kripta çevresindeki mezenşim, lenfoid dokuya farklılaşarak, kısa zamanda palatin tonsil lenf foliküllerini oluşturur. Gelişimin son trimesterinde lenf folikülleri ve kriptalar son biçimlerini kazanırlar. Tonsillerin yapıştığı tarafta lenfoid doku kitlesinin artmasıyla mezenşim doku baskılanır ve o yörede yarım tonsil kapsülü oluşur. Palatin tonsiller, ağız boşluğundan farenkse çıkıntılar yaparak büyürler. Her bir tonsilin sefalik kutbuna yakın olacak şekilde, ikinci farenks kese boşluğunun kalıntısı olan ve tonsiller sinüs ya da tonsiller fossa denilen bir çöküntü bulunur (3).

2.1.b. FARENGEAL, LİNGUAL VE TUBAL TONSİLLERİN GELİŞİMİ

Her bir tonsil, buldukları yörenin epitelyum örtüsü altındaki mezenkimal bağ dokusunun, lenfoid doku topluluk ve foliküllerine farklılaşmasıyla gelişirler. Ancak palatin tonsile kıyasla, seyrek, yüzeysel lenf folikülleri ve daha az karmaşık kriptaları olacak biçimde düzenlenirler (3).

2.2.TONSİLLERİN HİSTOLOJİK YAPISI

Tonsiller, ıslak epitelyum membranlarla sıkı ilişkileri olan, kapsülsüz lenfoid doku topluluklarıdır (4).

2.2.a. PALATİN TONSİLLERİN HİSTOLOJİK YAPISI

Boğaz tonsilleri, çift ve oval lenfoid doku toplulukları olup, palatoglossal ve palatofarengeal katlantılar arasında, oral boşluk ve oral farenks sınırında yer alırlar.

Serbest yüzeyleri, ağız ve farenks epitel örtüsünün devamı olan, çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Bu epitel, derinlere doğru inerek, 10-20 adet primer kriptaları ve bunların epitelyum örtüleri de komşu lenfoid doku içine uzanarak, sekonder kriptaları oluşturular. Epitel bir bazal lamina üzerine oturur ve altında ince, fibröz bir bağ dokusu yer almaktadır. Her bir palatin tonsilin derin yüzü, kas dokusundan, fibröz yarım bir kapsülle ayrılır. Tonsil parankiması yaygın bir lenfoid dokuya gömülü, 1 -2 mm kalınlığında pek çok lenf foliküllerinden oluşmaktadır ve kriptaların epiteli altında tek bir tabaka halinde dizilmektedirler. Foliküller, germinal merkezli ya da germinal merkezsiz olabilirler, birbirlerine çok yakın veya birleşmiş olarak ya da birbirlerinden daha gevşek lenfoid bir doku ile ayrılabilirler (5). Epitel kriptaları, sardıkları lenfoid doku tabakalarıyla, kapsüladan invagine olan gevşek bağ dokusu ince bölmeleriyle birbirinden ayrılmaktadırlar. Bu bağ dokusunda, daima farklı büyüklükte, çok sayıda lenfositler, mast hücreleri ve plazma hücreleri bulunmaktadır. Çok çekirdekli lökositlerin çok sayıda gözlenmesi, tonsiller için çok olağan olan enflamasyonun bir göstergesidir. Kripta lümenleri, dökülen yassı epitel

hücreleri, granüler artıklar ve mikroorganizmalarla karışık, canlı ve dejenere lökositleri içerebilirler. Bu kitleler, sonradan peynirimsi plaklar biçiminde atılabilmektedirler. Bunlar, uzun bir zaman kripta lümenlerinde kalacak olurlarsa kireçlenebilirler.

Mikroorganizmalar, bazen tonsillerin enflamasyonuna ve iltihaplanmasına neden olurlar ve vücudun başka yerlerine taşınarak, genel enfeksiyonların kaynağı olabilirler. Palatin tonsillerin enfeksiyonlara karşı duyarlı olmalarının nedeni, müköz salgı yapan bez kanallarının, kripta lümenlerine açılmamasından kaynaklanmaktadır. Kriptalar, bu kanal salgılarıyla yıkanıp temizlenemediğinden, içerikleriyle palatin tonsilleri enfeksiyonlara meyilli kılarlar (6).

2.2.b. FARENGEAL TONSİLLERİN HİSTOLOJİK YAPISI

Farengeal tonsil hipertrofisi, adenoidler olarak da ifade edilmektedir. Yunanca aden, bez anlamını taşımaktadır. Bu nedenle, tonsil lenf foliküllerinin büyümesi, ona bez benzeri bir görünüm kazandırır. Adenoid doku, nazofarenksin tavanında ve posterior duvarında yer almaktadır. Serbest yüzeyi, solunum yollarındaki goblet hücreli, silli, yalancı çok katlı prizmatik epitle kaplıdır. Bazen de, çok katlı yassı epitel adacıklarına rastlamak mümkün olabilmektedir. Farengeal tonsilin yarım kapsülü, palatin tonsillere kıyasla daha incedir. Kapsül altı bağ dokusunda, sero-müköz karışık bezler yer alır ve on adet genişlemiş kanalları, serbest yüzeye ya da katlantılar arasındaki oluklara açılırlar. Bu tonsilde yüzey epiteli, kriptalar yerine pli (pleat) denilen uzunlamasına katlantılar yapmaktadır. Genellikle, lenf folikülleri içeren ve 2 mm kalınlığındaki yaygın lenfoid doku tabakası, epitel altında yer alır ve katlantıların yapısına katılır. Adenoidler, solunum yolunu tıkayabilir ve ağızdan nefes alınmasına neden olabilirler. Büyümüş farengeal tonsil, daima enfektedir (7).

2.2.c. LİNGUAL TONSİLLERİN HİSTOLOJİK YAPISI

Lingual tonsiller, dil kökünde 1/3 posterior dorsal yüzünde, papilla sirkumvallata arkasında yer alırlar. Farklı sayıdadırlar ve yüzeyleri keratinize olmamış çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Lingual tonsillerin derin yüzleri, temellerindeki bağ dokusundan, ince ve dayanıksız kapsül vasıtası ile ayrılırlar.

Lenfoid dokuları yaygın olup, germinal merkezli lenf folikülleri içerirler. Lenf folikülleriyle bağ dokusu arasında, lenfositler ve plazma hücreleri bulunur. Lenfoid dokuyu örten çok katlı yassı epitel, kriptalar biçiminde, aşağıya lenfoid dokuya kadar uzanır. Her bir lingual tonsil, tek bir kriptaya sahiptir. Kriptaların içine, küçük müköz tükrük bez kanalları açılır (7).

2.2.d. TUBAL TONSİLLERİN HİSTOLOJİK YAPISI

Tubal tonsiller (tonsil of Gearlach); farengotimpanik ya da Eustachian orifisi etrafında, küçük lenfoid doku topluluklarıdır. Farengeal tonsillerin lateral uzantılarını oluştururlar. Yüzeyleri, silli, yalancı çok katlı prizmatik epitelle kaplıdır (8).

2.3. TONSİLLER ANATOMİ

2.3.a. TONSİLLA PALATİNA

2.3.a.1. Tonsilla Palatina Anatomisi

Palatin tonsiller orofarenkste her iki tarafta palatoglossal ve palatofarengal plikalar arasındaki tonsil lojunda yer alan lenfoid doku kitleleridir. Ovoid biçimde olup yaşa ve kişiye göre şekli ve büyüklüğü farklılık gösterir. İlk 5-6 yaşlara doğru hiperplaziye olup pubertede en büyük hacmine ulaşır ve ileri yaşlarda ise atrofiye olur.

Tonsilin ortalama vertikal çapı 20mm, transvers çapı 10-15 mm ve kalınlığı 10 mm'dir. Tonsilin uzun eksenini, yukarıdan aşağı ve geriye doğrudur. İç yüz veya medial yüzü serbest olup düz veya kabarıklık yapar. Büyüdükçe nazofarenks veya hipofarenks yönünde uzanır. Bu yüzeyi stratifiye skuamöz epitelle örtülü olup üzerinde yuvarlak oval yarıklar veya üçgen şeklinde delikler bulunur. Bunların çapları değişik olup "fossulae tonsillaris" veya "cryptae tonsillaris" adı verilir. Tonsil dokusu içinde kör uçla sonlanan kriptaların içini döşeyen yassı epitelyum incedir. Epitel dentritik hücreler ve makrofajlar içerirler. Kriptaların sayıları 10-30

kadardır.Kriptalar genellikle túbüler olup tonsil kapsülüne doğru derinlere uzanırlar.Orifisleri dar olduğundan boşalmaları zor gerçekleşmektedir (9).

Tonsilin lateral veya derin yüzeyi aşağı, yukarı ve öne doğrudur. Aşağıda dile yukarıda yumuşak damağa ve önde palatoglossal plikanın aşağısına uzanır.Dış yüzü gevşek fibröz doku aracılığı ile süperior konstriktör adeleye komşudur (9).

2.3.a.2. Palatin Tonsillerin kanlanması

Palatin tonsiller hem eksternal hem de internal karotis sistemden dallar alır(10).

İnternal karotis arter; oftalmik, orta meningeal, infraorbital arter dalları ile tonsili kanlandırır (10).

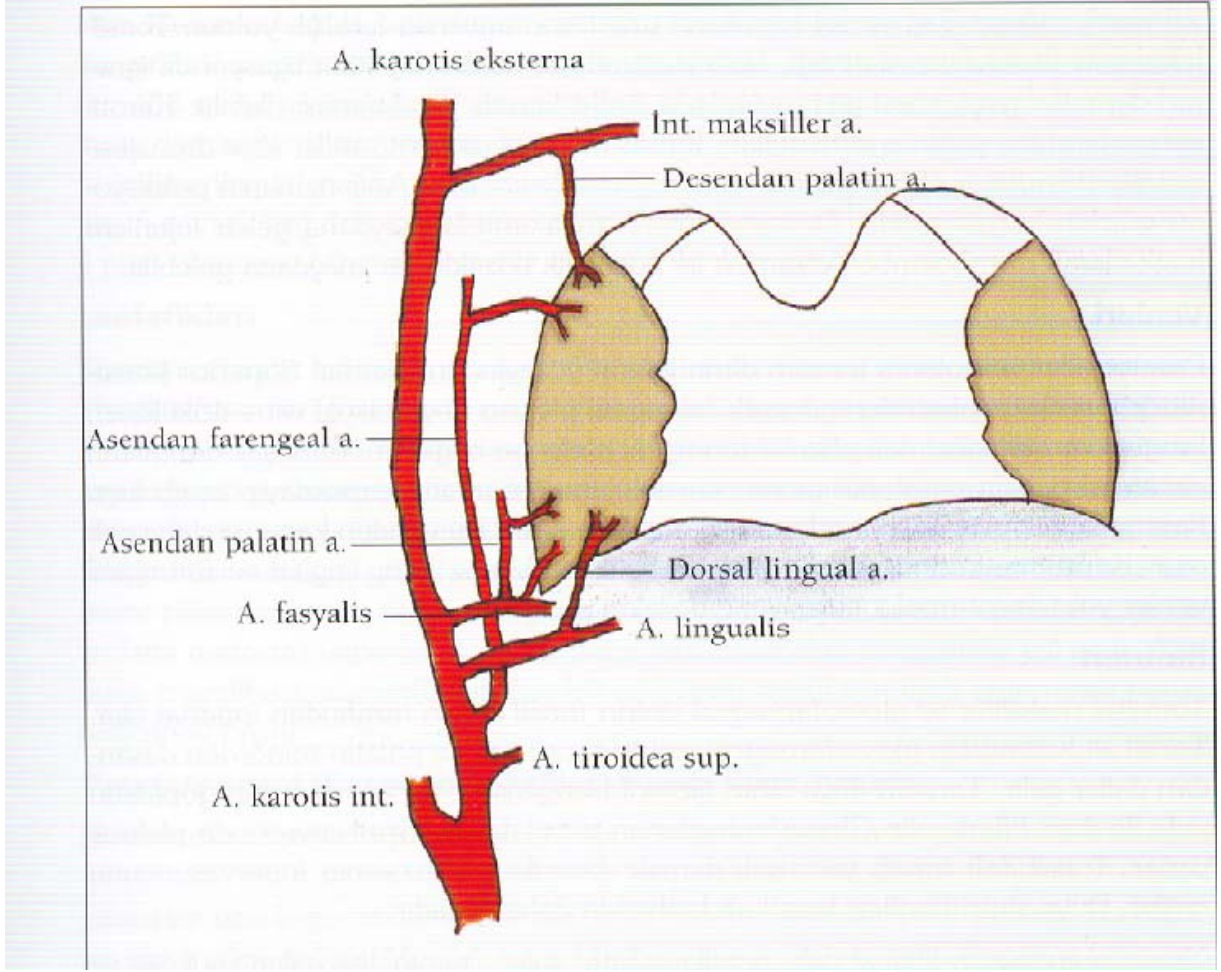
Eksternal karotis arter; fasial, lingual, asendan farengeal ve maxiller arterden dallar ile beslenir (10).

- Asendan faringeal arter; eksternal karotis arterin en küçük dalıdır. Tonsilin üst kısmını besler (10).

- Lingual arter; dorsalis lingua dalı ile tonsil ve plikaları besler (10).

- Fasial arter; asendan palatin arter ve tonsiller dalları ile tonsil alt kutbunu besler (10).

- Maksiller arter; desenden palatin arter dalı ile tonsil üst kutbunu besler (10).



Şekil 1. Palatin tonsil arteryel kanlanması

Venleri ise paratonsiller ven olarak tonsilin derin lateral yüzünden çıkarlar. Süperior konstriktör farenks adelesinden geçerek farengeal pleksus veya fasial vene dökülürler. Lingual ven, tonsiller dalı yolu ile farengeal pleksusa bağlanır. Venöz kan lingual ve farengeal venler yolu ile internal juguler vene boşalır (11).

Sinirleri; maksiler ve glossofarengeal sinirin tonsil dalları tarafından innerve olur. Tonsilin duyu siniri glossofarengeustur. 7.sinirden pterigopalatin yolu ile duyu lifleri gelir (11).

Lenfatikleri; tonsilin, afferent lenfatikleri yoktur. Bu yüzden lenf nodu gibi fonksiyon görmez. Tonsil efferentleri folliküllerin çevresinde lenfatik kapiller

pleksus yaparlar. Kapsülü süperior konstriktör adeleyi geçerek üst derin servikal nodlara özellikle jugulodigastrik nodlara, submandibuler lenf nodlarına ,tonsil ön plikası lenfatikleri ise üst juguler ve submandibuler nodlara drene olurlar (12).

2.3.b. FARENGEAL TONSİL (ADENOİD)

Nazofarenksin posterior duvarında yerleşmiş üçgen şeklinde lenfoid doku kitlesine, adenoid adı verilir. Nazofarenks üst kısmından yumuşak damağın serbest kenarına kadar uzanır. Yanlarda rosenmüller fossanın lenfoid dokusu ve lateral farengeal bantlarla devamlılık gösterir (13,14).

Doğumda mevcut olan adenoid embriyogenezin 4 ile 7. ayları arasında oluşur. Adenoid doku yaşamın ilk birkaç haftasında bakterilerle kolonize olur (15). Çocuklarda 3 –6 yaş civarında en büyük boyutuna erişerek, puberteden sonra gittikçe küçülür ve erişkinlerde tamamen kaybolur (13,15). Çocuk büyüdükçe adenoidin küçülmesi ve nazofarenks büyümesi ile adenoid nedenli obstrüktif durumun azaldığı bilinmektedir (16,17). Waldeyer halkasının neden gerileyip küçüldüğü ise bilinmemektedir (18).

Adenoidler, yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel (solunum epiteli), çok katlı yassı epitel ve değişici (transizyonel) epitel olmak üzere üç tip yüzey epiteline sahiptir. Kronik olarak enfekte veya büyümüş adenoidlerde, özelleşmiş yassı epitel oranında artma eğilimi ve respiratuar epitel oranında da azalma eğilimi vardır (15). Adenoidlerin kanlanması, eksternal karotid arterin dalları olan farengea assendans, internal maksiller arter ile fasial arterden olmaktadır. Venöz drenajı, farengeal pleksus yoluyla internal juguler vene olur. Lenfatik drenaj, önce retrofarengeal lenf nodlarına ve oradan derin juguler lenf nodlarına doğru bir akış izlemektedir. Adenoidlerin afferent lenfatikleri yoktur. Duyusal innervasyonu nervus glossofaringeus ve nervus vagus ile sağlanmaktadır (14,15).

Üst solunum yolundan giren bakteriyel ve viral antijenlere karşı organizmanın korunmasında adenoidler önemli rol oynamaktadırlar. Bu lenfoid dokunun orta kulak ve sinüslerdeki enfeksiyonları engelleyen ve kontrolünü sağlayabilen immünkompetan hücreler için bir kaynak olduğu bilinmektedir (19). Bu lokal

mukozal defans sistemi, özgün olmayan defans sisteminin yanı sıra salgısal ve hücre aracılı immün defans mekanizmalarından oluşur (20). Defans, lokal üretilen ve sekrete edilen immünglobülinler yoluyla sağlanmaktadır. Adenoidlerin kesin olmamakla birlikte mukozal immün sistemin bir parçası olabileceği ileri sürülmektedir (21,22).

2.3.c. LINGUAL TONSİL

Lingual tonsil, dil kökünde yerleşmiş bulunan nonkapsüle, nodüler lenfoid doku kitlesinden ibarettir. Sulkus terminalis tarafından dilin ön kısmından ayrılmaktadır.

Lenfoid doku aralarında tübüler girintiler (çok katlı yassı epitelden oluşan kriptler) bulunur. Lingual tonsil, irregüler büyüklük ve şekilde 30 ila 100 kadar lenfoid folikül içerir (23).

Lingual tonsilin arteryel beslenmesi, eksternal karotid arterin lingual dalları tarafından sağlanır. Venöz drenaj, lingual venler aracılığıyla internal juguler vene olmaktadır. Tonsiller folliküllerin etrafında lenfatik pleksuslar bulunur ve esas olarak süperior derin servikal nodlara ya da juguler nodlara drene olurlar. Sensorial innervasyonu N.Glossofaringeusun lingual dalından gelir, ayrıca superior laringeal sinirden de bazı küçük dallar alabilmektedir (23).

2.4. TONSİL HASTALIKLARI

2.4.a. PALATİN TONSİL HASTALIKLARI

2.4.a.1. Akut Tonsillit

Akut foliküler tonsillit, tonsillerin her ikisini ya da birini tutan, kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyondur. Şiddeti, etken patojenin virülansına ve konağın rezistansına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Etkilenen hastalardan en sık izole edilen mikroorganizmalar β hemolitik streptokoklar, bunun yanında

stafilokoklar, pnömokoklar ve hemofilus türleridir. Ayrıca izole edilen mikroorganizmalar arasında anaeroblar da bulunabilmektedir.

Viral patojenler de sık görülür; influenza, parainfluenza, herpes simpleks, coksackie virus, rhinovirus ve respiratory syncytial virüs en sık rastlanan virüsler arasında yer almaktadırlar. Douglas ve arkadaşlarının (1984) çalışmalarında, okul öncesi dönem çocuklarda viral nedenlerin, sonraki yaşlarda ise bakteriyel nedenlerin daha sık rastlandığı gösterilmiştir (24,25).

Klinik olarak akut tonsillit daha çok adolesan ve genç yetişkinlik döneminde görülür. Aşırı yorgunluk, sıcaklık değişikliklerine maruz kalmak, üst solunum yolu enfeksiyonu varlığı, metabolik ve immünolojik hastalıklar tonsillite predispozisyon oluşturan durumlardır. Başlangıcı genelde çok anidir ve yüksek ateş, üşüme titreme ile birlikte görülebilmektedir. Bunu boğaz ağrısı, yutma güçlüğü izler. Ayrıca kırgınlık, baş ağrısı ve eklem ağrısı gibi sistemik yakınmalar da görülebilmektedir. Herhangi bir komplikasyon oluşmadığı takdirde bu semptomlar 4-6 gün içinde azalma gösterir (23,26).

Akut dönemdeki fizik muayenede; tonsillerde büyüme vardır ve üzerleri beyaz eksuda lekeleri ile kaplıdır. Bu eksudalar genellikle tonsiller fossada sınırlıdır. Özellikle kript ağızlarında bulunur ve kolayca kaldırılabilirler. Ayrıca parankimal ülserasyonlar da görülebilir. Multiple küçük lekelenmeler görülürse folliküller, bunlar birleşme gösterirlerse membranöz ya da pseudomembranöz olarak tanımlanmaktadırlar. Tonsillerdeki enflamasyon ya da enfeksiyona ilave olarak, hemen hemen daima farenjit ve boyun bölgesi lenfatiklerinde de tutulum vardır. Dil üzeri kaplanmıştır ve oral kavite içinde koyu kıvamlı mukoid sekresyon bulunur. Sıklıkla hassas servikal lenfadenopati vardır. Laboratuvar tetkiklerinde enfeksiyon yönünde bulgular vardır. Değişik derecelerde lökositöz saptanır ve erken akut safhada target cell'ler görülür. Bakteriyel tonsillitlerin tanısında gram boyama yapılabilir. Viral etken düşünülen olgularda spesifik aglutinasyon çalışmaları yapılabilir ancak bunlar pahalı ve kesin sonuç vermeyen yöntemlerdir. Ampirik tedaviye cevap vermeyen olgularda bakteriyel kültürler oldukça yararlı bulunmuştur (23,24).

Genellikle kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon olmakla birlikte, akut tonsillitin persistan enfeksiyonu, bazı komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bunlar peritonsiller abse, derin boyun enfeksiyonu, septisemi şeklinde olabilmektedir. Peritonsiller ödem solunum yolu obstrüksiyonu oluşturabilir. Beyin, kalp, akciğer gibi diğer uzak yerlerde de enfeksiyona neden olabilmektedirler.

2.4.a.1.i. Tedavi

Akut tonsillitin tedavisi, enfeksiyonun eradikasyonu ve destek tedavisinden ibarettir. Sıcak bir ortam, yeterli sıvı alımı ve uygun hijyen önemlidir. Dilüe(%3) hidrojen peroksit ya da ılık salin solüsyonu ile lavaj, oral hijyenin sağlanması için uygundur. Ağrının giderilmesi için analjezikler kullanılabilir. Sistemik antibiyotik tedavisinde genellikle penisilin, eritromisin ya da tetrasiklin yeterli olabilmektedir. Tetrasiklin, dişlerde diskolorasyona yol açacağından çocuklarda kullanılmamalıdır. Antibiyotik dozu hastanın yaşı ve ağırlığına göre ayarlanmalıdır. Tedaviye dirençli hastalarda medikasyona başlamadan önce kültür alınabilir ve tedavi 7–10 gün olarak tamamlanmalıdır, aksi halde antibiyotiklere karşı direnç gelişimi söz konusudur (23).

2.4.a.1.ii. Ayırıcı Tanı

Difteri; daha tedrici olarak başlar ve sistemik bulgular o kadar belirgin değildir. Sıklıkla stridor ve krup tarzında öksürük vardır. Difterik membranlar kirli beyaz görünümde ve tonsile sıkı bir şekilde yapışık olup bu görünüm difteri için patognomoniktir. Membranlar kaldırıldığında alttaki dokuda kanama olabilmektedir. Nörotoksik ve kardiyotoksik etkileri olan exotoxin üretirler. Enfeksiyonun tanısı Klebslöfler basiline gram boyaması ile ya da kültürüyle konur (23,24).

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

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

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

Membranöz ya da pseudomembranöz tonsillit oluşturan diğer patolojiler; agranülositoz, lökoplaki, pemfigus, lösemi ve epitelyal malignansiler şeklinde olabilmektedir. Fungal enfeksiyonlar, sifilis (gummöz) ve tüberküloz da tonsiller lezyonlar gösterebilir ancak, bunlar kronik enfeksiyon olarak kabul edilirler (23).

2.4.a.2. Kronik Tonsillit

Kronik tonsillit, rekürren akut tonsillit ya da subklinik enfeksiyonlara bağlı olarak oluşan persistan inflamasyondur. Tonsillerde büyüme, parankimal hiperplazi ya da kriptlerde obstrüksiyon oluşturan fibrinoid dejenerasyona bağlı olarak gelişir. Bununla birlikte kronik olay atrofiye de neden olabilir. Kronik tonsillit sıklıkla erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte herhangi bir yaşta görülebilir. Neden olan organizmalar akut olgularla benzerlik gösterir ve sıklıkla gram pozitifler etken olmaktadır. Bunun yanında diğer bakteriyel ve viral ajanlar da izole edilebilmektedir. Bu durum, uygun tedavi seçimi açısından önemlidir. Hastalar sıklıkla tekrarlayan boğaz ağrısından şikayet ederler ve destek tedavisi ile kısmen rahatlama sağlanabilmektedir. Birlikte ateşli ataklar ya da sistemik şikayetler (halsizlik, eklem ağrısı) görülebilir. Servikal adenopati nadir değildir ancak, akut ataklar sırasında daha belirgindir. Halitozis tonsiller kriptleri obstrükte eden debrislerden kaynaklanır (25,26).

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

2.4.a.2.i. Tedavi

Kronik tonsillitte kesin tedavi tonsillektomidir; çünkü tonsil kronik enfeksiyon odağı haline gelmiştir ya da tonsilin kan akımı medikal tedavinin etkinliğini azaltacak şekilde bozulmuştur. Semptomatik tedavide ise akut tonsillitte olduğu gibi istirahat, bol sıvı, analjezik ve antibiyotikler kullanılabilir (23).

2.4.a.2.ii. Ayırıcı Tanı

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

2.4.a.2.iii. Komplikasyonlar

Enfeksiyon, regional ve uzak bölgelere yayılım gösterebilir. Bu durum daha çok tedavi edilmeyen olgularda görülür. Lokal venöz tromboz, tromboflebit, endokardit, nefrit, peritonit ve beyin absesi görülebilir. Enfeksiyonun yayılımı ile supraglottik ödem oluşabilir, trakeotomi gerekebilir. Faringomaksiller boşluğun tutulumunda eksternal drenaj gerekebilir. Drenaj submandibuler üçgenden yapılabilir. Nekrotizan fasciitis fatal bir komplikasyon olarak görülebilir. Tiroid kartilajlarda perikondritis oluşabilir. Pü'nün aspirasyonu ile pnömoni, pulmoner abse gelişebilir. Dramatik bir tablo olarak karotis arter ya da juguler venden hemoraji görülebilir (23).

2.4.a.3. Tonsiller Hipertrofi

Tonsiller hipertrofi, erken çocukluk döneminde başlar ve püberteye kadar devam etmektedir. Daha sonra atrofik değişiklikler görülebilir. Bu değişimin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte değişik nedenler sayılabilir; diet, genetik, humoral değişiklikler gibi.

Tonsiller, lokal ya da sistemik enfeksiyon ataklarını takiben büyüme gösterebilir. Tonsiller hiperplazide büyüme, parankimal hücre sayısındaki artışa bağlıdır. İnflamatuvar değişikliklere bağlı hipertrofide ise büyüme daha çok konnektif doku artışı, kripleri tıkayan sellüler debrisler ya da inorganik depositlere bağlıdır.

Tonsil büyüklüğü mekanik obstrüksiyon, solunum ve yutma güçlüğü oluşturmadığı sürece klinik olarak çok önemli değildir. Büyümüş tonsiller malignite bulgusu olabilir ve biopsi (tonsillektomi) ile doğrulanabilmektedir. Şu özellikle vurgulanmalıdır ki; diğer klinik bulgular olmaksızın tonsillerde büyüme tek başına tonsillektomi endikasyonu değildir. Bazı anksiyöz (tedirgin, huzursuz) hastalarda psikolojik tatmin önemlidir. Bu tür olgularda bir takım minör farengeal şikayetlerin tonsiller enfeksiyona bağlanması gereksiz olup, çoğu zaman bir postnazal akıntıya bağlı sekonder farenjit ya da tonsillit bulgusu olabilmektedir. Bu tür durumlarda destek tedavisi ve takip yeterli bir yaklaşımdır (23).

2.4.a.4. Farengeal Hiperkeratoz

Farengeal lenfoid dokular üzerinde, tonsiller ve adenoidlerin üzerinde beyaz-sert oluşumlarla karakterizedir. Daha çok genç yetişkinlerde görülmekle birlikte daha ileri yaşlarda da görülebilir. Düşkün hastalarda görülme eğilimi vardır. Klinik olarak foliküller tonsillitle karıştırılabilir. Funguslardan *Leptothrix buccalis* bu duruma neden olarak düşünülmüş olmakla birlikte, şu an şüpheli karşılanmaktadır.

Metabolik bozukluklara da bağlı olabilmektedir. Semptomlar genelde belirgin değildir. Farengeal irritasyon bulguları ve yabancı cisim hissi olabilmektedir. Keratotik çıkıntılar rekürren öksürük nöbetleri yada sık sık yutkunma ihtiyacı oluşturabilir. Yabancı cisim hissi görülebilmektedir. Karotis artere bası dolaşımı etkileyebilir. Lokal hassasiyet ve başağrısı bulunabilir. Otalji ya da tinnitus görülebilmektedir.

2.4.a.5. Tonsillektomi Endikasyonları (27)

Kesin:

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

İsteğe bağlı:

- a- Reküren akut tonsillit,
- b- Kronik tonsillit,
 - i- Reküren akut tonsillitin eşlik ettiği,
 - ii- Reküren akut tonsillitin eşlik etmediği,
- c- Halitosiz,
- d- Persiste servikal lenfadenomegali,
- e- Magma, tonsil debris,
- f- Tonsil kistleri,
- g- Tonsillolitiyazis,
- h- Nonobstruktif tonsil hipertrofisi (aşağıda bildirilen sorunlara neden olan),
 - i- Yutma sorunu,
 - ii- Horlama,
 - iii- Konuşma bozukluğu,

- iii- Diğer nedenlerle açıklanamayan gelişme geriliği ve kor pulmonale
- ı- Febril konvülziyonlara neden olan tonsillit atakları,
- j- Difteri/ B hemolitik grup A streptokok taşıyıcılığı,
- k- Eagle sendromu,
- l- Tüberküloz lenfadenit.

2.4 .b. FARENGEAL TONSİL (ADENOİD) HASTALIKLARI

2.4.b.1. Adenoidit

Adenoid, çocuklarda normal olarak hipertroftiktir. Adenoid büyümesinin antijenik uyarılara yanıt olarak oluştuğu bildirilmektedir (15,28). Enfeksiyonlara verdiği yanıt ise germinal merkezin hem sayıca hem de ebat olarak artması şeklindedir. Adenoidler ancak burun solunumu engellendiği veya östaki obstrüksiyonu sonucu effüzyonlu veya akut otitis mediaya yol açtığı durumlarda önem kazanmaktadır.

Akut adenoidit'de pürülan rinore, nazal obstrüksiyon, ateş ve sık otitis media görülebilir. Akut enfeksiyon esnasında yüksek sesli horlama görülmesi, epizoddan sonra ise horlama kaybolması veya azalması akut enfeksiyon olma ihtimalini arttıran bir bulgudur. Rekürren akut adenoidit, altı aylık periyotta dörtten fazla ayrı akut adenoidit atağı olması halidir (15).

Kronik adenoidit, inatçı burun akıntısı, kötü kokulu nefes, postnazal akıntı, öksürük, uvula arkasında ve üzerinde kurutlar ve kronik konjesyon görülen adenoid enfeksiyonu durumudur (15). Bu saydığımız semptomlar kronik sinüzitte de bulunduğundan ayırıcı tanı yapılması oldukça güçtür.

2.4.b.2. Adenoid hipertrofisi

Obstrüktif adenoid hiperplazisi, horlama, hem gündüz hem de gece zorunlu ağız solunumu ve hiponazal konuşmanın oluşturduğu semptom triadı, büyümüş adenoidler tarafından oluşturulan nazofarengeal obstrüksiyon ile uyumludur.

Rinore, postnazal akıntı ve kronik öksürük, yaygın görülmekte ama bu semptomlar nonspesifiktir.

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

Bilindiği üzere adenoiditler genellikle tonsillit ile birlikte seyretmektedirler. Çocukta ağızdan nefes alma, nazal konuşma görülmektedir. Çocuklarda ilerleyen zaman içerisinde maksilla gelişimi üzerine olan olumsuz etki sonucu karakteristik yüz görünümü oluşup, bu oluşan duruma da "adenoid yüzü" denilmektedir (29,30). Görünüm olarak çocuklarda aptal bir görünüm ve ağız açıklık vardır.

Haemophilus influenzae, A grubu β hemolitik streptokok, Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis ve Streptococcus pneumoniae adenoid doku kültürlerinde yaygın olarak üreyen patojen mikroorganizmalardır (15,31).

Adenoid doku hastalıklarında tedavi medikal veya cerrahi olmak üzere iki şekilde yapılır. Adenoid'in akut inflamatuvar hastalıklarında medikal tedavi uygulanmaktadır.

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

2.4.b.3. Adenoidektomi endikasyonları (28,27)

2.4.b.3.i. Enfeksiyon

- a- Pürülan adenoidit
- b- Effüzyonlu kronik otitis media
- c- Kronik rekürren otitis media

- d- Perforasyonlu kronik otitis media
- e- Otore veya kronik tp otore
- f- Rekürren, kronik alt solunum yolu enfeksiyonları
- g- Solunum yolu alerjileri, astım.

2.4.b.3.ii. Obstrüksiyon

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

2.4.b.3.iii. Diğer

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

2.4.b.4. Adenoidektomi kontrendikasyonları (13,15,16,32)

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

Yarık damaklı hastalarda velofarengeal yetmezlik ihtimali olması nedeniyle adenoidektomi yapılmamalıdır.

2.4.b.5. Adenoidektomi komplikasyonları (28,32)

- a- Hemoraji
- b- Otitis media
- c- Nazofarengeal skatrisyel stenoz
- d- Hipernazal konuşma

Adenoidektomide oluşan hemoraji kendiliğinden durma eğilimi göstermektedir. Ancak nadir de olsa posterior tampon gerektiren vakalar olabilmektedir. Adenoidektomi komplikasyonu olarak Otitis media, nazofarenksteki infeksiyonun orta kulağa geçmesi ile meydana gelir. Nazofarengeal skatrisyel stenoz ise, adenoidektomi sonrası 3/100000'de oranında bildirilmiş olup, oluşum nedeni olarak aşırı mukoza destrüksiyonu, akut infeksiyon sırasında adenoidektomi yapılması ve lateral farengeal bantların çıkarılması sonucu oluşmaktadır. Yine adenoidektomi komplikasyonlarından olan hipernazal konuşma da velofarengeal yetersizlik sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunu önlemek için operasyon öncesi sert ve yumuşak damak kısılığı, yumuşak damak kaslarının durumu, yarı damak varlığı tam olarak değerlendirilmelidir. Çünkü bu kişilerde adenoid dokusu nazofarenksi daraltmakta ve velofarengeal istmusun yeterli kapanmasını sağlamaktadır. Adenoidektomi yapıldığında ise kapanma yeterli olmayarak hava kaçışına neden olacaktır. Aşırı hipertrofi mevcudiyetinde ise kısmi olarak adenoidektomi yapılabilir.

Adenoidektomi sonrası ağrı nedeniyle de hipernazal konuşma görülebilmektedir. Bu durum ağrının geçmesi ile düzelme gösterir. Düzelme olmaz ise konuşma terapisi yapılmalıdır (16).

2.5. TONSİL İMMÜNOLOJİ ve FİZYOLOJİSİ

Çoğunluğu zararsız olan antijenlere hem ağız hem de solunum yoluyla sürekli maruz kalınmaktadır. Tehlike arz edebilecek antijenlerin hızlı ve etkili bir biçimde elimine edilerek kalıcı bağışıklık oluşması gerekmektedir. Bu nedenle müköz membranlarda anatomik ve fonksiyonel olarak bağımsız bir immün sistem gelişmiştir. Vücudun iç yüzeyini kaplayan bu lenfoepitelyal sistem mukoza assosiyel lenfoid doku (MALT) şeklinde adlandırılmaktadır. Alt ve üst solunum yolları ve gastrointestinal sistemde sırasıyla; nazofarenks assosiyel lenfoid doku (NALT), bronş assosiyel lenfoid dokular (BALT) ve gastrointestinal sistem assosiyel lenfoid doku (GALT) bu entegre immün sistemin parçasıdır. Bu sistem, hem antijenin yakalanması hem de efektör ve hafıza immün cevabının oluşmasını sağlar (33).

NALT, solunum ve gastrointestinal sistem için ortak giriş yeri olan ağız ve orofarenksi içeren bölgede farengeal duvarın lamina propriasına lokalize lenfoid hücre agregatlarından oluşan sekonder lenfoid dokudur. Waldeyer halkası olarak da bilinen bu doku; farengin arka duvarına yerleşmiş nazofarengeal tonsil, Eustachian borusunun farengeal ostiumunda bulunan bir çift tubal tonsil, orofarenkse lokalize bir çift palatin tonsil ve glossoepiglottik boşlukta yer alan lingual tonsil olmak üzere dört ayrı tonsil dokusundan oluşmaktadır. Meyer, "salgı bezine benzeyen vejetasyonlar" anlamına gelen farengeal tonsillerin patolojik olarak büyümesiyle oluşan adenoid vejetasyonu tanımlamış ve daha sonra bu yapı "adenoidler" olarak anılmaya başlanmıştır. Bu halka tonsil çiftlerinden oluşmasına rağmen genellikle klinisyenler "tonsil" terimini daha çok palatin tonsiller için kullanmaktadırlar (33).

Tonsillerin diğer lenfoid dokulardan bazı ayırt edici özellikleri vardır (33);

1. Dalak veya lenf nodlarının aksine tamamen kapsüllü değildir.

2. Dalağa benzer Şekilde ancak lenf nodlarının aksine afferent lenfatik iğermezler.

3. Dalak ve lenf nodları gibi lenforetiküler yapılar olmalarına rağmen onların aksine aynı zamanda lenfoepitelyal organlardır.

4. Tonsiller epitel sadece yzeyi koruyan bir yapı olmayıp aynı zamanda kıvrımlar yaparak tonsiller kripleri kaplar.

NALT'ın fizyolojisi, fonksiyonu ve immnolojisi hakkında bilinenler giderek artmaktadır. Bu dokuda nazo veya orofarenkse tropizm gsteren viral ve bakteriyel patojenlere nce lokal sonra sistemik spesifik antikor cevaplarının geliŐtiđi bilinmektedir. İntranazal ve intratonsiller aŐılama sonrasında, tonsillerde aŐıya spesifik antikor salgılayan hcre cevabı geliŐirken parenteral immnizasyonun tonsiller cevap oluşturmadığı gsterilmiŐtir. GeliŐen lokal B hcre cevabı, immunoglobulin G (IgG) ve IgA tipi antikor üretimi Şeklinde olup hemen arkasından bunu sistemik aŐı-spesifik antikor cevabı takip eder. Üretilen, özellikle IgA tipi antikorlar tüm MALT'a dağılır. Yine ikincil tonsiller immnizasyon daha efektif cevapla sonuğlanır.

NALT'ın sadece lokal ve sistemik antikor cevabının indüklendiği bölge olmayıp aynı zamanda sistemik immn sistemden bağımsız olarak immnolojik hafızanın geliŐtiđi bir bölge olduğu çeşitli gözlemlerle kanıtlamıŐtır (33).

2.5.a. HİSTOLOJİK ÖZELLİKLER

Tonsiller histolojik olarak iyi tanımlanmış dört mikrokompartmentten oluŐmuŐtur. **Kript epiteli**, ona paralel yerleŐim gsteren büyük oranda B lenfositlerden oluşan **foliküler germinal merkez**, bunları çevreleyen taç Şeklinde **"mantle zone"** ve bunların arasında daha çok T lenfositlerin bulunduğu **interfoliküler** bölgeler . Tonsillerin anatomik ve histolojik yapısı antijenin direkt yakalanabilmesine uygundur (33).

2.5.a.1. Kript Epiteli

Kript epiteli immün antijenin yakalanmasını takiben immün cevabın başlatılmasında anahtar rol oynamaktadır. T ve B hücreleri epitelin her bölgesinde bulunmaktadır. İntraepitelyal lenfositlerin %50'si immunoglobulin üreten B hücreleridir.

Plazma hücreleri ağırlıklı olarak intraepitelyal kapillerlerin etrafında yerleşmiştir. Kript epitelinde az miktarda spesifik T hücre popülasyonu mevcuttur. Bu hücrelerin antijenle modifiye olmuş epitelyal hücrelere karşı sitolitik aktivite gösterdiği bilinmektedir. Dağınık yerleşimli makrofajlar ve dendritik (daha çok immatür) hücreler non-epitelyal hücre popülasyonuna dahildir (33).

2.5.a.2. Foliküler Germinal Merkez

Lenfoid foliküller hemen epitelin altında bulunan yuvarlak veya oval yapıda oluşumlardır. T hücre bağımlı antijen cevapları sırasında, primer lenfoid foliküllerde germinal merkezler gelişerek sekonder lenfoid foliküller meydana gelir. Lenfoid foliküller, bir foliküler dendritik hücre (FDH) ağını da içerir. Lenfoid foliküllerde ultra yapısal olarak yedi ayrı özellikte FDH belirlenmiştir. Ancak bunların fonksiyonel farklılıkları olup olmadığı bilinmemektedir (33).

2.5.a.3. İnterfoliküler Alan

Bu alan; çoğunlukla CD4+ olmak üzere T hücreleri, "interdigitating" (matür) dendritik hücre (IDH), makrofaj ve "high endotelyal venül (HEV)" olarak adlandırılan özelleşmiş venüller içerir. HEV, T ve B hücrelerin kandan tonsil dokusuna girişinde oldukça önemli fonksiyona sahiptir. Bu alanda yer alan hücreler belli sitokinleri salgılamaktadır (33).

2.5.b. İMMÜNOLOJİ

Tonsillerde en belirgin immünolojik aktivite 3-10 yaş civarında gözlenmektedir. Maksimum postnatal büyüme, tubal tonsil ve nazofarengeal tonsil için 4-7 yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Tonsil dokusunun boyutları çocukluk çağında bakteriyel yük ve T - B hücre sayısı ile orantılı olarak daha büyüktür. Adenoid ve

tonsiller predominant olarak B lenfosit organlarıdır. B lenfositler adenoid ve tonsillerdeki lenfositlerin % 50 - 65 'ini, T lenfositler adenoid ve tonsillerdeki lenfositlerin % 40 'ını, matür plazma hücreleri % 3'ünü oluştururken, periferik kanda T lenfositler % 70 oranında bulunur (34). Altmış yaşına kadar immunoglobulin pozitif B hücreleri tüm tonsil kompartmanlarında azalırken T hücre sayısındaki değişim sınırlıdır. Böylece yaşa bağımlı olarak tonsil boyutlarında küçülme gözlenmektedir. Palatin tonsil 14 yaşından itibaren küçülmeye başlarken bu süre lingual tonsil için dördüncü dekada uzamaktadır (33). Farenksten alınan sekretuar materyel içinde IgG, IgA ve IgM, gestasyonun beşinci haftası gibi erken bir dönemde tespit edilmektedir. Yaşla immunoglobulin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Farenks mukozası kompleks bir sekretuar immün sisteme sahiptir. B hücreleri MALT içinde antijen ile uyarıldıktan sonra immunoglobulin üreten hücreler olarak glandüler bölgelere göç etmektedir. Burada üretilen immunoglobulinin büyük çoğunluğu IgA polimerleri şeklindedir ve salgı bezi hücrelerinden bir epitelyal protein reseptör kompleksi olarak lümene salınmaktadır. Hem bakteri hem de virüslerin farengal epitele tutunmasını önleyen sekretuar IgA (slgA) mukozayı korumayı başarılı bir şekilde sağlamaktadır.

Enfekte olmayan bir tonsilde belli bir antijene spesifik çok az sayıda immünkompetan (immün yetenekli) hücre olması nedeniyle lenfosit trafiği immün cevabın sürekliliği için şarttır. Lenfositlerin kandan tonsillere ve tonsilden kana geri dönmesi immün yeteneklilik için gereklidir. Hayvan deneylerinde, lenfositlerin devamlı olarak kandan tonsillere HEV aracılığıyla göç ettiği ve aynı şekilde lenf yoluyla dolaşıma döndüğü gösterilmiştir. Lenfosit göçü birçok sitokin ve adhezyon molekülü aracılığı ile olur (33).

Dalak ve lenf nodülleri gibi sekonder bir lenfoid organ olan tonsiller, antijenin işlendiği bölgelerdir. Kript epiteline M hücreleri tarafından yakalanıp dendritik hücrelere ulaşan antijenler bu hücreler tarafından işlendikten sonra ektrafoliküler bölgeye ulaşır ve orada HEV aracılığıyla dokuya geçen naif T hücrelerine sunulur. Lenfositlerde sinyal iletimi ve aktivasyonda birçok reseptör ve kostimulatör molekül yer alır. Ektrafoliküler alanda aktive T hücreler tarafından aktive edilen, spesifik antijeni tanıyan B hücreleri germinal merkeze yerleşir. Orada proliferasyon olarak

antikor üreten plazma hücreleri haline gelirler. Buradan diğer mukozal bölgelere dağılırlar. Bir kısım B hücresi ise hafıza hücrelerine dönüşür (33).

2.5.b.1. İmmün Cevapta İlk Basamak (Lenfoepitelyum)

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

2.5.b.2. İmmün Cevapta İkinci Basamak

Antijenler kript epitelinin geçtikten sonra ektrafoliküler bölge veya lenfoid foliküllere ulaşır. Ektrafoliküler bölgede özelleşmiş HEV bulunmaktadır. Bu venüllerde adhezyon moleküllerinden biri olan ICAM- 1 belirgin olarak eksprese edilmekte ve LFA- 1 taşıyan lenfositlerin bölgede tutulmasını sağlamaktadır (33).

Uyarılmış T hücrelerin bir kısmı efektör veya hafıza hücresi haline gelerek tonsili terkeder. Ancak etkin T hücre proliferasyonu ve hafıza T hücre üretimi uyarılmış T hücrelerin B hücreler ile etkileşimiyle mümkündür. T hücreden zengin ektrafoliküler bölgenin dış kısımlarında naif B hücreleri bulunur. Yakalanmış antijenlerden birisine spesifik olan B hücre reseptörünü (BCR) taşıyan B hücre, antijeni alarak işler. Yapılan son çalışmalar direkt T ve B hücre teması dışında DH' nin de B hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenlediğini göstermiştir (33).

Ektrafoliküler bölgenin dış kısmında bulunan T hücre bölgesinde aktive olan B hücreler proliferer olur veya kemotaktik gradient boyunca lenfoid foliküle göç ederek germinal merkez oluşturur ya da ektrafoliküler bölgede kalır. Ektrafoliküler bölgede kalan B lenfositler klonal olarak çoğalmaya devam eder ve ömrü iki-üç gün kadar kısa olan düşük affinitede antikor üreten plazma hücresi haline gelir. Benzer şekilde aktive T hücreleri de lenfoid foliküllere göç ederek orada çoğalırlar. Antijenin girişinden bir hafta sonra antijen spesifik T hücreleri tonsiller foliküllerde bulunmaktadır. Yine antijen sunumu tamamlandıktan sonra DH'nin, T hücreler tarafından öldürüldüğü veya apoptoz ile öldüğü bilinmektedir (33).

T ve B hücrenin hem aktivasyon hem de birbiriyle etkileşimini takiben lenfoid foliküle girmesiyle primer lenfoid folikülde germinal merkezler oluşur ve sekonder lenfoid folikül haline gelir. Germinal merkezler B hücrelerin, proliferasyon, somatik mutasyon, BCR affinite maturasyonu ve immunoglobulin izotip değişimi sonucu hafıza, B hücre ve plazma hücresi haline dönüşmesi için uygun mikroçevreyi sağlamaktadır. Tonsildeki germinal merkez reaksiyonunda Liu ve arkadaşları (1994) tarafından fenotipik olarak beş farklı B hücre alt grubu tanımlanmıştır (33).

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

Başlangıçtaki antijen uyarısını takiben 3–4 hafta içinde germinal merkez boyutları küçülür. Geriye sadece FDH'ye yakın yerleşimli az sayıda antijen spesifik B-blastlar kalır (33).

2.5.c. İMMÜNOPATOLOJİ

İmmün sistemin bir parçası olarak NALT, üst solunum yolunu antijenlerden korumakta önemli rolü olan organize bir lenfoepitelyal yapıdır. Ancak bu fonksiyonun gerçekleşmesi için diğer lenfoid organlarda olduğu gibi antijen sunan hücreler ve lenfositler arasında komplike bir etkileşim gerekmektedir. Özellikle de CD40-CD40L etkileşimi, germinal merkez oluşumu, somatik mutasyon, yüksek affinitedeki mutantların seleksiyonu ve izotip değişimi için oldukça temel bir basamaktır. Tonsiller de immün sistemde rol alan hücre ve moleküllerdeki defektlerden diğer lenfoid dokulara benzer şekilde etkilenir.

Bazı B ve T hücre yetmezliklerinde tonsillerin hipoplazik oluşu ve immün cevap oluşturamaması bu duruma örnektir. Sağlıklı palatin tonsilde sürekli bir lenfoid hücre uyarımı gerçekleşmekte ve bu sabit aktivasyon hali de tonsillerin

"fizyolojik inflamasyonu" olarak bilinmektedir. Eğer tonsiller lenfoid dokuda patojenlerin aktivite ve çoğalması, aktive lenfositler ve immunoglobulin üreten hücrelerin koruyucu potansiyelini aşarsa "tonsillit" halinden bahsedilmektedir. Kronik veya reküren enfeksiyonlu vakalarda cerrahi olarak tonsillerin çıkarılması bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmekteyse de tonsillektomi endikasyonunun dikkatle konulması gerekmektedir. Çok sayıda immünkompetan hücrenin elimine edilmesi sonucu serum IgA seviyelerinin tonsillektomiye takiben bir miktar azaldığı bilinmektedir.

Hem humoral (immunoglobulin üretimi) hem de selüler (CD8/CD4 oranı, gecikmiş tip deri reaksiyonu) immünolojik parametrelerde adenotonsillektomiye takiben istatistikî olarak anlamlı düşme gözlenirken altı ay içerisinde bu değerlerin normale döndüğü tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, kronik tonsillitli hastalarda tonsillektomi öncesi ortalama kemotaktik indeksin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük iken postoperatif dönemde istatistikî olarak önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Tonsiller çocukluk çağında yetişkinlere oranla daha büyük boyutlardadır ve tonsil büyüklüğü tek başına enfeksiyon, obstruksiyon bulguları eşlik etmiyorsa bir cerrahi tedavi endikasyonu olarak kabul edilmemelidir (33). Tonsillektomi endikasyonları açıklık kazandıktan sonra araştırmacıların dikkati tonsillektominin uzun dönemde ortaya çıkan istenmeyen etkilerine odaklanmıştır. Örneğin operasyondan sonra nasofarenkste bulunan polio virüsüne karşı oluşturulan spesifik IgA antikoru azalmaktadır. Tonsillektomi yapılmış ve yapılmamış olan çocuklarda polio virüsüne karşı nazofarengeal antikor cevabı karşılaştırıldığında, tonsillektomi yapılmamış olanlarda antikor cevabı belirgin derecede yüksek olarak bulunmuştur (35).

Adenotonsillektomililerde polio virüsüne karşı immun cevapta ölçülebilir bir azalma görülmektedir. Küçük çocuklarda tonsillektomi sonrası respiratuvar sistemdeki antipolio savunma mekanizmasında yetersizlik ortaya çıktığı düşünülmektedir. Lokal immünsistemdeki bu yetersizlik, nasofarenkstekki poliovirüsün sinir kökleri aracılığıyla MSS yayılımını arttırmaktadır. Poliomyelit epidemileri sırasında tonsillektomi yapılması paralizi insidansını arttırmaktadır (35).

Başka bir çalışmada tonsillektomize olgularda Hodgkin lenfoma insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (36). Ayrıca tonsillektomili olguların orofarengeal mukozasından alınan kültürlerde patojenik mikroorganizmaların üreme insidansı daha yüksek olarak tespit edilmiştir (37). Geçmiş sayılara bakılacak olursa antibiyotik öncesi dönemde tonsil ve adenoidlerin alınma endikasyonları, çeşitlilikler göstermektedir. 1970 'lerde bu operasyonların çok azaldığı görülmektedir. 1980 'lerde ise çok daha rasyonel bir yaklaşımla sadece seçilmiş hastalarda uygulanmaya başlanmıştır. Antimikrobial tedavinin gelişimiyle süperatif tonsil ve adenoid infeksiyonlarının korkulan komplikasyonları olan derin boyun absesi, glomerulonefrit, romatizmal ateş azalmıştır.

2.6. BÜYÜME HORMONU

2.6.a. İNTRAUTERİN BÜYÜME

İntrauterin dönem büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. Dölleniş tek bir hücre ile hayata başlayan fetus 200'den fazla değişik hücre tipine farklılaşır ve boyu ise 500 kat artış göstermektedir. İlk trimesterin 1–3. haftasında embriyonik diskten ektoderm, mesoderm ve endoderm gelişir. 4–8. haftalarda ise hızlı bir büyüme ve farklılaşma ile organ sistemleri gelişir. İkinci trimesterde ise fetusta en belirgin olay hücre hiperplazisidir. Bu dönem fetal büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. 16–20. haftalarda ayda 10–11 cm'lik bir büyüme hızı görülür. 3. trimesterde ise bu büyüme hızı azalmaya başlar ve ayda 2 cm'e düşer (38). Buna karşılık son trimesterde yağ ve kas dokusundaki artış nedeni ile vücut ağırlığı belirgin olarak artar ve miadında bir yeni doğan ortalama 3300 gr olarak doğar.

2.6.a.1. İnrauterin Büyüme Etkeyen Faktörler

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

I. Genetik Faktörler: Embriyo döneminde büyüme genetik olarak programlanmış bir dizi olay sonucu gelişir (39). Emriyonal dönemdeki hızlı hücre bölünmesi ve farklılaşması ile organ gelişimi homeoboks gen ailesi tarafından yönlendirilir (40).

Fetal büyüme ise genetik faktörlerden çok, beslenme ve metabolik etmenler ile anne ve plasentadan sağlanan oksijen ve hormonlara bağlıdır. Buna en güzel örnek doğum ağırlığının anne-baba boy ortalamasından çok annenin doğum öncesi ağırlığı ile ilişki göstermesidir (41).

II. Hormonlar ve büyüme faktörleri: Doğumsal hipotiroidi ve panhipopituitarizmde doğum ağırlığı normal veya normale yakın olduğundan büyüme hormonu(GH) ve tiroid hormonunun intrauterin dönemde somatik büyüme üzerine bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir (42).

Fetal büyüme üzerine en önemli etkiyi hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran insüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler) gösterir. Prenatal dönemdeki serum IGF düzeyleri postnatal döneme göre düşük olup, hamilelik süresince artar ve doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterir (43). IGF-2, IGF-1 'e göre fetal büyüme üzerine daha etkilidir. Fetusta kan IGF-2 düzeyi IGF-1 'e göre daha yüksektir (44).

Prenatal dönemde GH 'nun IGF-1 düzeyleri üzerine etkisi yok gibidir. IGF-I salınımı daha çok beslenme ile ilişkilidir. Beslenme sonrasında kan glukoz düzeyinde artış ve buna yanıt olarak insülin salgısındaki artış IGF-I salınımını tetiklemektedir (39,43). Plasentanın fetuse oksijen ve yeterli besin sağlama dışında hormon ve büyüme faktörlerinin regülasyonunu sağlama görevi vardır. Plasental somatotropinler (plasentalaktojenler) IGF-1 ve IGF-2 sentezini uyarır.

IGF'lerin prenatal dönemdeki etkileri Tip 1 IGF reseptörleri aracılığı ile biyolojik etkileri ise IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) tarafından düzenlenmektedir (45,46). IGFBP-1 ve IGFBP-2'nin fetal kanda ve amniyotik sıvıda yüksek olması bu faktörlerin fetal büyüme üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. IGFBP-3 ise ancak son trimesterde artmaya başlar. Sonuç olarak IGF-2, IGFBP-1 ve IGFBP-2 fetal büyüme üzerine etkili en önemli büyüme faktörleridir. IGF'ler dışında epidermal büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, fibroblast pnömonosit faktör, fibroblast büyüme faktörü ve endotelin gibi faktörlerin de fetal büyüme üzerine etkili oldukları bildirilmektedir.

İnsülin de fetal büyüme ve doğum ağırlığı üzerine etkili olmaktadır. İnsülinin fetal lipojenik etkisi, 3. trimesterde yağ dokusunun oluşmasını sağlar, protein sentezinin ve hepatik glikojen deposunun oluşmasına neden olur. İnsülin ayrıca besin alımını ve kullanımını direkt anabolik etkisi ile sağlar. Fetal dokudan büyüme faktörlerinin salınımına neden olmaktadır (39).

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

2.6.b. POSTNATAL BÜYÜME

2.6. b.1. Postnatal Büyüme Etkileyen Faktörler

I.Genetik Faktörler: Prenatal dönemde olduğu gibi postnatal dönemde de büyüme etkiler. Gerek X ve gerekse Y kromozomu üzerinde büyüme düzenleyen genler vardır. X kromozomu üzerinde büyüme ve vücut oranlarını düzenleyen genler bildirilmiştir. Ayrıca 17. kromozomun uzun kolunda GH genini

oluşturan birbirine benzer 5 gen vardır (47). Bu genlerden 2'si GH, 2'si plasental laktojenleri biri de plasental laktojenlere benzer proteinler içindir. Genetik faktörler erişkin boyunu etkilemektedir. Kısa boylu ailelerin çocukları kısa, uzun boylu ailelerin çocukları uzun olmaktadır. Buna en güzel örnek çocuğun boyu ile anne-baba boy ortalamasının iyi bir korelasyon göstermesidir. Çocuk genetik potansiyeline uygun persantil eğrisine 18 aylıktan sonra yerleşir(48).

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

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

III. Hormonal Faktörler: Büyümeyi sağlayan başlıca hormon GH ve IGF'lerdir. Bunun dışında tiroid hormonu, adrenal androjenler, seks steroidleri, glukokortikoid, leptin ve insülin büyümeyi sağlamaktadır. GH ön hipofizden salgılanmaktadır. GH'nin salgılanmasını hipotalamustan salgılanan büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH) ve somatostatin düzenlemektedir (47). GH, büyümeyi IGF-1 ve onun ana bağlayıcı proteini olan IGFBP-3'ü uyarmak yolu ile sağlamaktadır. Beslenmesi normal bir organizmada IGF-1 'in ana düzenleyicisi GH'dur. Beslenme bozukluğu olanlarda IGF-1 düzeyi düşüktür. Ayrıca karaciğerden salgılanan IGF-1 düzeyi üzerine insülin tiroid hormonu ve kortizolün etkisi vardır. Puberte döneminde artan seks hormonları IGF-1'i de arttırmaktadır.

Tiroid hormonu postnatal dönemlerin hepsinde büyümeyi sağlayan ana hormonlardan biri olarak ele alınmaktadır. Ancak GH olmadan tek başına hücre çoğalmasını sağlayamamaktadır. GH ile tiroid hormonu arasında sinerji mevcuttur. Tiroid hormonu eksikliğinde somatotrop hücrelerde ve GH salınımında azalma olmaktadır. Bu durumda GH uyarı testleri cevapsız kalmaktadır. Postnatal hipotiroidizmde büyüme ve kemik olgunlaşmasında gerilik gözlenmektedir. Tiroid

hormonu doğrudan epifiz kıkırdağını etkilediği gibi dolaylı olarak GH-IGF -1 aksını da etkileyerek büyümeyi sağlamaktadır.

Ergenlikte büyümenin hızlanmasını sağlayan ana etken GH ve cins steroidleridir. Kızlarda overlerden salgılanan, erkeklerde ise testosterondan ekstraglandüler dokularda aromataz enzimlerinin etkisi ile dönüşen estradiol GH salgısını artırmaktadır. Androjenler ise doğrudan IGF-1 üretimini uyarır. Cins steroidleri osteoblastları da etkileyerek kemik olgunlaşmasını ve sonuçta epifiz plağının kapanmasını sağlayarak uzun kemiklerde büyümenin sonlanmasına neden olmaktadır. Ergenliğin önemli bir olayı olan bu durum daha çok östrojen tarafından sağlanır (49). Testosteron ise doğrudan kas büyümesini sağlamaktadır (50).

Aşırı miktarda glukokortikoid hem GH salınımını somatostatini artırmak yolu ile baskılar, hem de doğrudan kondrositlerde büyüme hormonu ve IGF-1' in etkisini önleyerek büyümeyi bozmaktadır. Dihidroepiandrosteron sulfatın da kıkırdak kalsifikasyonunu etkilediği bildirilmiştir. Kemik mineralizasyonu için gerekli olan kalsiyum, fosfor metabolizmasının ana düzenleyicisi ise parathormondur.

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

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

2.6.b.2. Postnatal Dönemde Büyüme

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

I. Süt çocukluğu dönemi: Postnatal dönemin ilk yılında büyüme ve ağırlık artışı fetal yaşamdaki kadar olmamakla beraber hızlıdır. Bu hızlı büyüme intrauterin dönemin GH ve tiroid hormonundan bağımsız hücre çoğalmasına bağlı hızlı büyümenin bir devamıdır. Büyümedeki en hızlı artış ilk aylarda görülmektedir. Büyüme 6. aydan sonra yavaşlar ve çocuk 1 yaşına geldiğinde ağırlığı doğum ağırlığının 3 katına çıkar. Ortalama 25 cm'lik boy kazanır ki, 1 yaşında eriştiği boy doğum boyunun %50' si kadardır. 3-6 ay arası erkek çocukların kızlara göre daha hızlı büyüdüğü bunun nedeninin artmış testosteron olduğu ileri sürülmüştür. 12-24 ay arası büyümedeki düşüş devam etmekte ve 2 yaştan sonra büyüme hızı çocukluk dönemindeki durağan hızına düşmektedir. Doğumdan sonraki ilk aylarda vücudun en hızlı büyüyen bölümü baştır. Sağlıklı bir çocukta baş büyümesi beynin büyümesini yansıtmaktadır. Doğumda baş uzunluğunun doğum boyuna oranı 1/4'tür. Vücut büyümesi ön plana geçtikçe bu oran küçülerek erişkinde 1/8'e iner.

II. Çocukluk dönemi: Çocukluk dönemi 2. yaştan pubertenin başladığı 8-9 yaşlara kadar olan dönem olarak kabul edilmektedir. Bu dönemde büyüme durağandır ve büyüme hızı diğer fazlara göre düşük olmasına rağmen süresi en uzun dönem olarak ele alınmaktadır. Bu dönemde büyüme, çocuğun genetik olarak belirlenmiş hedef boyuna uyan çizgide devam eder. Yıl içindeki büyüme sürekli aynı tempoda olmayıp, büyüme hızında yıl içinde mevsimsel farklılıklar ve değişken hızlanmalar görülmektedir. Bu nedenle büyüme hızının saptanması için 12 aylık izlem ideal olarak düşünülmektedir(51).

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

III. Puberte dönemi: Puberte döneminin en önemli özelliklerinden biri büyümenin hızlanması şeklinde düşünülmektedir. Bu hızlanmaya paralel olarak GH-IGF aksında değişiklikler olur. GH, IGF-1 ve IGFBP-3 puberte döneminde artış göstermektedir.

Ergenlikteki büyümeyi GH ile birlikte cins steroidleri sağlamakta ve tiroid hormonunun normal olması da büyüme için gerekli görülmektedir.

Ergenliğe kadar kız ve erkekler nihai boylarının % 80'ine ulaşmaktadırlar. Ergenliğin en önemli özelliklerinden biri büyüme hızlanması olarak düşünülüp, bu hızlanmanın en fazla olduğu evreye doruk büyüme hızı (DBH) denilmektedir. Pubertenin sonunda her iki cins, boyunun % 99'unu tamamlamıştır. Kızlar ergenlik boyunca 16-20 cm, erkekler 25-48 cm uzar ve kızlarda yaklaşık 16, erkeklerde yaklaşık 18 yaş civarı hızlanan kemik olgunlaşması ve büyüme kıkırdaklarının kapanması ile büyüme durmaktadır. Ergenliğin başlama yaşı ve temposu ulaşılacak nihai boyu belirlemektedir. Ergenlik süresince kızlar toplam ortalama 16 kg, erkekler ise 20 kg almaktadırlar(52). Bunların dışında vücut yapısında değişiklikler görülmektedir. Önce kollar ve bacaklarda uzama daha sonra da gövde uzaması olmaktadır. Erkeklerde omuzlar, kızlarda kalçalar genişler. Baş büyümesi 10 yaş civarında erişkin değere ulaşır ama yüz gelişimi ergenlikte olur. Çene ve burun erkeklerde daha fazla olmak üzere her iki cinsten elmacık ve alın sinüsleri ile kaş kavsi gelişmektedir.

Türk kız çocuklarında ergenlik başlama yaşı ortalama 10.1 yaş, Türk erkek çocuklarda ise ergenlik başlama yaşı ortalama 11.6 yaş olarak kabul edilmektedir.

Her iki cinsten de nihai boyu etkileyen en önemli faktör ergenliğin başlangıcındaki boy uzunluğudur.

2.6.c. BÜYÜME FAKTÖRLERİ

I. Büyüme hormonu

Büyümeye çeşitli hormonların etkisi olmakla birlikte, postnatal büyümeyi düzenleyen en önemli hormon büyüme hormonudur (GH). GH, büyüme ve metabolizma üzerine önemli etkileri olan bir polipeptid hormondur. GH, ön hipofizin somatotrop hücrelerinde sentez edilmektedir. Sadece iskelet ve organ büyümesini uyarmaz ayrıca hücre içi aminoasitlerin, protein sentezine girmelerini hızlandırır, yağ dokusundan mobilizasyonu artırır ve insülinin yağ dokusu ve iskelet kası üzerine olan etkisini antagonize eder. GH'nun sentezi ve sekresyonu multifaktöriyeldir. Büyüme hormonu salınımı hipotalamusun kontrolü altındadır. Hipotalamus ise bu konuda yüksek kortikal merkezlerin denetiminde olup

katekolaminerjik nörotransmitterlerle regüle edilmektedir. Çeşitli faktörler bu etkileşimler üzerine uyarıcı veya inhibe edici etki gösterirler (53,54). Glukoz büyüme hormonunun salgılanmasını baskımlarken, bazı aminoasitler salgılanmayı uyarır (arginin gibi). Büyüme hormonu bazı farmakolojik stress, egzersiz gibi bazı fizyolojik etkenlerle de uyarılmaktadır. Klonidin, L-dopa ,propranolol, glukagon, pridostigmin, insülin büyüme hormonunu uyarmak için test amacı ile kullanılırlar (55,56).

Büyüme hormonunun büyük kısmı plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanmış olarak dolaşmaktadır (57).

Büyüme hormonunun temel düzenleyicileri GHRH (büyüme hormonu salgılatıcı hormon), GHS (büyüme hormonu salgılatıcıları) ve somatostatin (SST)'dir (54).

II. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (GHRH)

GHRH salgılayan nörosekretuar hücreler, hipotalamusta arkuat nukleustadır. GHRH nöronlarının aksonları hipofizer portal sistemin kapillerinde sonlanmaktadır.

Beyinde birçok bölgede GHRH nöronları olup, bu GHRH'nın nöromodülatör bir rolünün de olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca ovaryum ve testiste, pankreasta ve gastrointestinal sistemde GHRH mRNA saptanmış olup granüloza ve sertoli hücresinde FSH, leyding hücresinde LH etkisini arttırdığı düşünülmektedir. GHRH fetal yaşamın 18- 29. haftaları arasında belirlemektedir. Kordon kanında yüksek olup, puberteye kadar azalır. Puberte de erkeklerde 2, kızlarda 5 katı artar, daha sonra azalır bu azalmaya GH da eşlik eder (somatopoz). GHRH yapımında azalma somatotrop hipoplaziye, artma ise somatotrop hiperplaziye neden olmaktadır (53,56).

Glukokortikoid eksikliğinde GHRH bağlanması ve dolayısıyla GH sekresyonu azalmaktadır. Ayrıca glukokortikoid fazlalığı da GHRH'ya GH yanıtını bozar ve büyümeyi baskılar. Tiroid eksikliğinde ise GHRH-R ekspresyonu ve GH

sekresyonu belirgin şekilde bozulmuştur. Tiroid hormonunun somatotrop hücrelerin GHRH'ya duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (58).

III. Ghrelin (GHS)

Büyüme hormonu salgılatıcısı olan Ghrelin (GHS) en çok mide hücrelerinde yapılır ve büyüme hormonunu hipofizden kendi reseptörlerine bağlanarak direkt olarak salgılatmaktadır(59). Gastrektomi ile ghrelin salgısı % 65 azalır. Morfin, enkefalin ve analogları Ghrelin salgısını uyarır. Ghrelinin bulunduğu diğer dokular hipofiz, hipotalamus, kalp, böbrek, pankreas immün hücreler ve plasentadır. Hipotalamusta arkuat nükleusta bulunur. İştah üzerine uyarıcı etkisinin olduğu bilinmektedir.

Ghrelin iştahı açar, yağ kitesini artırır ve hayvanlarda enerjinin büyük çoğunluğunu karbonhidratlardan alma dürtüsünü tetiklemektedir. Leptinin aksine obezlerde Ghrelin düzeyi azalmıştır ve malnutrisyonda artmıştır. Anoreksiya nervoza da kilo alımından sonra plazma Ghrelin düzeyi azalır. Dolaşımdaki Ghrelin gıda alımı ile dalgalanma göstermektedir; bu durum yemekten önce artar, yemekten sonra azalır. Ghrelin GH eksenini ve gıda alımının regülasyonu üzerine olan dual etkisi ile enerji dengesi ve büyüme arasında önemli bir iletişim düzenleyicidir (60,61).

Ghrelin; uyku, davranış, gastrik motilite, insülin ve glikoz metabolizması üzerine de etkileri vardır (62).

IV. İnsüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler)

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

IGF'ler özellikle IGF- 1, büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetiklemektedirler. Hipofizde feedback etki göstererek GH salgısını baskılar. IGF' ler ve bağlayıcı proteinleri (IGFBP' ler ve ALS) büyüme hormonu eksikliğinde azalır ve fazlalığında artarlar. Ancak büyüme hormonunun tüm anabolik etkisinin IGF'ler aracılığı ile olmadığı insanda IGF tedavisi ile de görülmüştür (54).

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

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

IGF-1 ve IGF-2 'nin büyüme üzerindeki önemli etkilerini hayvan deneyleri net bir şekilde göstermiştir. IGF-2 geni yok edilmiş sıçanlarda ağır fetal büyüme geriliği olur ve sıçanlar normal doğum boyutunun yarısına bile erişememektedirler. Doğum sonrası ise bu sıçanların büyümesi normale yakın bir tempoda gider, ancak intrauterin gerilik nedeni ile kardeş sıçanların boyutuna yine de erişememektedirler. Bu bize IGF-2' nin öncelikle bir fetal büyüme faktörü olduğunu, göstermiştir. IGF-1 geni yok edilmiş fareler de doğumda küçüktür (normalin % 40.7 kadar), bunlar doğum sonrasında da ağır bir büyüme duraklaması gösterirler. Bu bize IGF-1 'in büyümenin her evresinde kritik bir önemi olduğunu göstermektedir.

Büyüme hormonu eksik sıçanlar ise in-utero normal büyür ve postnatal büyüme geriliği gösterirler. Buradan çıkan sonuç intrauterin dönemde IGF-1'in büyüme hormonu tarafından regüle edilmediği ve prenatal kontrolünün endokrin değil genetik faktörlerle ilgili olduğu anlaşılmaktadır. Bunun aksine, IGF-1 veya büyüme hormonu geni aktarılmış sıçanlar normalden daha büyüktürler. IGF-2 geni aktarılmış sıçanlar ise doğumdan sonra hızlı büyüme göstermezler (54,63) .

V. IGF Reseptörleri (IGF-R)

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

IGF-1 reseptör geninin yok edilmesi IGF-1 ve IGF-2 geninin yok edilmesi ile benzer sonuç verir ve ağır intrauterin büyüme geriliğine yol açar (normalin %30'u kadar kalır.)

Son çalışmalar IGF- 1 reseptör ailesinden gelen ancak biyolojik etkileri insülin ve tip- 1 IGF reseptörüne benzerlik gösteren bir grup reseptörün varlığını göstermiştir (54,56).

Tip 2 IGF reseptörü insülin reseptör ailesinden olmayıp, bazı sitokin reseptörleri ile benzerlik gösterir. Yapı olarak farklıdır ve özellikle IGF-2'ye bağlanma gösterirken, mannoz -6-fosfat yapısı olan ligandlarda buna bağlanma gösterir. Tip 2 IGF reseptörünün, fetal yaşamda, fazla IGF 2'nin lizozomda parçalanmasını sağlayıcı bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Tip 2 reseptörünün harabiyeti kardeşlerinden daha iri sıçanların doğmasına yol açar ki bu da onun negatif büyüme yönlendirici etkisini göstermektedir (58, 64, 65).

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

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

IGFBP-2'nin molekül ağırlığı 31 kDa'dır; serumda, serebrospinal sıvıda, seminal plazmada bulunur. Birçok hücre tarafından salgılanır, fetal ve erişkin birçok dokuda bulunmaktadır. IGFBP-3 postnatal yaşamda en önemli bağlayıcı proteindir. Serumda bulunur, başta hepatositler olmak üzere birçok hücre cinsi tarafından sentez edilir.

Plazmada 150 kDa'lık bir kompleks olarak bulunur. Bu komplekste ALS ve IGF molekülünde vardır ki, hepsi büyüme hormonuna bağımlıdır. IGFBP-4, 24 kDa'lık bir proteindir; serumda ve seminal plazmada bulunur ve birçok hücre tarafından sentezlenmektedir.

IGFBP-5 serebrospinal sıvıda ve az miktarda serumda bulunur. Hızlı büyüyen fetal dokularda gösterilmiştir. IGFBP-6 serebro spinal sıvıda bulunur ve transformasyona uğramış fibroblastlar tarafından üretilir. IGFBP-6'nın IGF-2 'ye, göreceli artmış bir spesifitesi vardır (56,58).

Bağlayıcı proteinler önemli oranda benzerlik gösterirler. IGFBP'ler çeşitli endokrin faktörler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve ontogenez boyunca da eksprese olurlar.

IGFBP'ler IGF'ler ve reseptörleri arasındaki ilişkide üç muhtemel etkileşim söz konusudur. Birinci mekanizma, IGFBP'lerin serbest IGF'ler ile IGF reseptörleri arasındaki etkileşimi regüle etmesidir. IGFBP'ler fazla olduğunda IGF etkisini baskılayıcı etki göstermektedir. Ayrıca bazı trofik hormonların, kendi etki alanlarındaki hücrelerde, IGFBP yapımını baskıladığı gösterilmiştir. Örnek olarak TSH'nın tiroid hücresinde IGFBP-2'yi baskılaması, ve FSH'nın sertoli hücresinde

IGFBP-3'ü baskılaması, ve FSH'nın IGFBP-5 üreten granuloza hücrelerini baskılaması verilebilir. Bunun aksine kemik hücrelerinde inhibitör etki gösteren 1.25 (OH)₂ D vitamini, IGFBP-4 yapımını uyarıcı etki gösterir. Bu örneklerde IGFBP'lerin baskılanması veya uyarılmasının hücre büyümesini uyardığı veya baskıladığı sanılmaktadır.

IGFBP-3'ün hücre içine girebildiği ve bazı hücrelerin nükleuslarında lokalize olabildiği gösterilmiştir. Nükleus içindeki IGFBP'nin rolü çok iyi bilinmemektedir. Gen transkripsiyonunda rol oynayabilir. Sonuçta bazı invitro sistemlerde görüldüğü gibi IGFBP'ler IGF'den bağımsız bir hücre inhibisyonuna sahiptir. IGFBP-3'ün hücre membranında özel reseptörlere bağlanabildiği gösterilmiştir. IGFBP-3 bu reseptörleri ile IGF'den bağımsız olarak büyüme baskılayıcı etki gösterebilmektedir (66,67).

VII. IGFBP Proteazlar

IGF etkisini, potansiyel olarak yönlendiren bir grup enzim tanımlanmıştır. Bu enzimler IGFBP'leri parçalayabilme özelliğindedir. İlk defa gebe serumunda tanımlanmış ve IGFBP-3 üzerinde proteolitik aktivite göstererek gebelerin serumunda intakt IGFBP -3'ün kaybolmasına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca IGFBP proteazlar kaşeksiye girmiş ağır hastalarda büyüme hormonu reseptör eksiklili olan hastalarda, prostat kanseri ve diğer malign hastalıklarda da gösterilmiştir. Proteolitik aktivite, doku düzeyinde IGF etkisini, bağlayıcı proteinlerin büyüme faktörlerine olan affinitesini değiştirerek sağlayabilir, serbest IGF'ler açığa çıkarak reseptöre bağlanması artabilmektedir (54,63,68).

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

Son zamanlarda geniş IGFBP ailesinde bazı IGFBP- rP' ler tanımlanmıştır ki bunlar IGF'lere zayıf bir affinite ile bağlanır. IGFBP'ler ve IGFBP-rP'lerde iyi korunmuş sisteinden zengin bir N terminal kısmı vardır. Bu kısmın çeşitli biyolojik etkilerin oluşumunda kritik önemi vardır. IGFBP-rP1 ve IGFBP-rP2 formları başta olmak üzere, bunların dışında başka IGFBP-rP'ler de mevcut olup, bunların hücre büyümesinde kritik etkileri vardır ve öncelikli etkileri IGF'den bağımsızdır (54,58).

2.6.d. BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ

Büyüme hormonu eksikliği tanısı kesin ise büyüme hormonu tedavisi başlanması gerekmektedir. İnsanda ilk büyüme hormonu tedavisi 1950' li yılların sonlarında kadavra hipofizlerinden ekstrakte edilerek hazırlanan insan büyüme hormonunun enjektabl hale getirilmesi ile başlatılmıştır. Tedavi haftada 3 gün ve intramusküler şeklinde yapılmaktaydı. Bu tedaviyi görmüş olan çocuklardan bazılarında, 50 yaşını geçirmiş insanlarda 1/1000000'da bir görülebilen ve öldürücü sponjiyöz bir ensefalopati olan Kruzelvilt-Jakop hastalığının görülmesi ile 1985 yılında ABD ve birçok Avrupa ülkesinde hipofizer büyüme hormonu tedavisi yasaklandı. Hastalık prion adını alan bulaştırıcı protein parçacıklarının enfekte hipofizin ekstraksiyonu sırasında, hormona karışması ile oluşuyordu. Büyüme hormonu tedavisi alanlar arasında bu hastalıktan ABD'de 20/8000, Fransa'da 60/1700, İngiltere'de ise 32/1900 kişi kaybedildi (69,70,71). Tedavi sırasında IGF-1, IGFBP-3 düzeylerini aralıklarla ölçmek yararlı görülmektedir. IGF-1 artarken IGFBP-3'ün artmaması malignite (prostat, meme, kolorektal) riskini arttırdığı ileri sürülmektedir. Kemik yaşının tespiti için radyolojik çekimin sık tekrarlanması gerekli görülmeyip, ancak tedaviyi kesme kararı verilmesi düşünüldüğü zaman çekilmelidir. Tedavide iyi büyüme hızı sağlanmamışsa;

- 1-Tedaviye uyum kusuru,
- 2-Hatalı enjeksiyon,
- 3-Subklinik hipotiroidi,
- 4-Kronik hastalık,
- 5-Glukokortikoid tedavi,
- 6-Spinal ışınlama öyküsü,
- 7-Epifizlerin kapanmış olması,
- 8-Antikor oluşumu,

9-Büyüme hormonu direnci,

10-Yanlış tanı gibi olasılıklar düşünölmelidir.

Büyüme hormonu enjeksiyonları enjektör, kalem ve deri içine iğnesiz püskürtme yöntemi gibi uygulamalar ile yapılabilmektedir. Tedavi maliyeti yüksek olup 20 kg.lık bir çocuğun bir yıllık tedavi gideri ABD'de yaklaşık 15000\$'dır. Bu gider yaklaşık olarak Türkiye için de geçerlidir (69,70,71).

3. MATERYAL ve METOD

Göztepe Eğitim ve Araştırması KBB Kliniğinde Ocak 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında adenoid vegetasyon, kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil nedeni ile opere edilen 4-13 yaşları arasındaki 20'si erkek 8'i kız olmak üzere 28 hasta çalışmaya alınmıştır(ortalama yaş 6.78+/-2.58).

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

Fizik muayenede tüm hastalara otoskopik muayene, gerekli durumlarda diyapozon testleri ve odyometri, timpanometri, anterior rinoskopi ve orofarenks muayenesi yapıldı. Ayrıca anterior rinoskopide burun tıkanıklığı yapacak konka hipertrofisi ve septum deviasyonuna sahip hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastaların muayenesinde ayrıca faringeal duvarın granüle olup olmadığı ,önpalikalarda hiperemi olup olmaması kriplerde magma olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Tonsil büyüklüğünde Brodsky ve ark.nın yapmış oldukları sınıflandırma referans alınmıştır (72). Bu sınıflandırmaya göre tonsil hava yolunda görünmüyorsa tonsillerin büyüklüğü 0,%25 altında hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsiller 1+, %25-50 arasında hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsiller 2+, %50-75 arasında hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsiller 3+, %75 ve daha fazla obstrüksiyon yapan tonsiller 4+ olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların tümüne tonsillektomi ve adenoidektomi aynı seansta uygulanmıştır.

Hastaların adenoid hipertrofi düzeyleri yumuşak doku dozunda direkt yan servikal grafi ve operasyon esnasında yapılan palpasyon ile tespit edilmiştir. Hastaların tonsil büyüklüğü 3+ ve üstü olanlar hipertrofik tonsil olarak değerlendirilip operasyona alınmış diğer hastalar ise semptom ve öykülerine dayanılarak kronik tonsillit olarak değerlendirilip operasyona alınmıştır.

Bütün hastaların operasyon öncesi boy ve kilo ölçümleri yapılmıştır. Hastalardan IGF-1 ve IGFBP-3 ölçümleri için jelli biyokimya tüpüne venöz kan alınmıştır. Postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. ayda aynı işlemler tekrarlanmıştır. Alınan kan örnekleri hemen santrifüj edilmiştir. Örnekler -20°de saklandı ve hepsinin ölçümü birlikte yapılmıştır. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında aynı teknisyen tarafından ölçümler gerçekleştirilmiştir.

Veri skalasında boy, kilo, IGF-1 ve IGF-PB3 değerleri preop ve postop gözden geçirdi daha sonra literatür ile karşılaştırıldı.

Çalışmamız için, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan 27.03.2008 tarih ve 45/K numaralı kararı ile onay alınmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde paired sample +testi, farklara göre yapılan değerlendirmelerde ise Mann Whitney u test kullanıldı. Sonuçta %95'lik güven aralığında anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Ocak 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz servisinde tonsillektomi ve adenoidektomi operasyonu geçiren çocukların büyüme ve gelişme takibi için yaşları 4 ile 13 arasında değişmekte olan toplam 28 çocuk üzerinde yapılmıştır. Çocukların yaş ortalaması 6.78 ± 2.58 'dir.

Tablo 1: Preoperatif, Postoperatif 1.ay ve Postoperatif 6. ay IGF-I Değerlendirilmesi

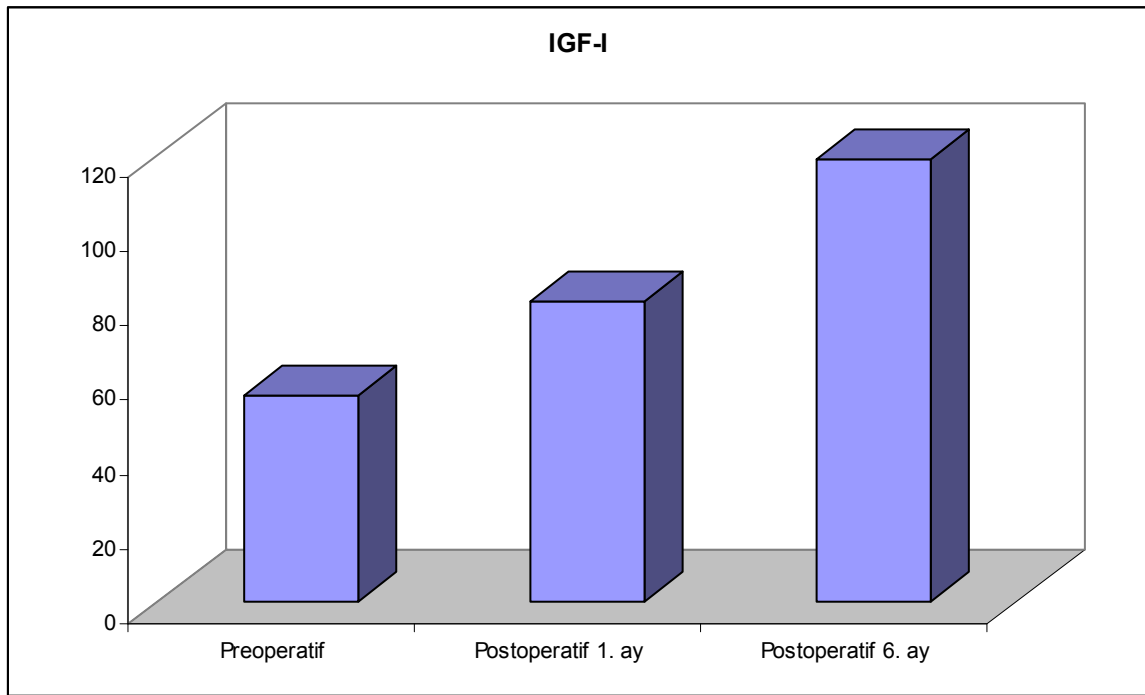
	IGF-I Ort±SD	p ⁺
Preoperatif	55,41±24,63	
Postoperatif 1. ay	80,89±25,43	0,001**
Postoperatif 6. ay	119,11±40,43	
Preop-Postop 1. ay p⁺⁺	0,001**	
Preop-Postop 6. ay p⁺⁺	0,001**	
Postop 1.ay-Postop 6.ay p⁺⁺	0,001**	

⁺ Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi

⁺⁺ Paired Sample t test

**** p<0.01**

Preoperatif, postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. ay IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). Preoperatif IGF-1 düzeyine göre postoperatif 1. ay ($p:0.001$; $p < 0.01$) ve postoperatif 6. ay ($p:0.001$; $p < 0.01$) IGF-1 düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır. Postoperatif 1. ay IGF-1 düzeyine göre postoperatif 6. ay ($p:0.001$; $p < 0.01$) IGF-1 düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır.



Şekil 2: IGF-1 Grafiği

Tablo 2: Preoperatif, Postoperatif 1.ay ve Postoperatif 6. ay IGFBP-3 Değerlendirilmesi

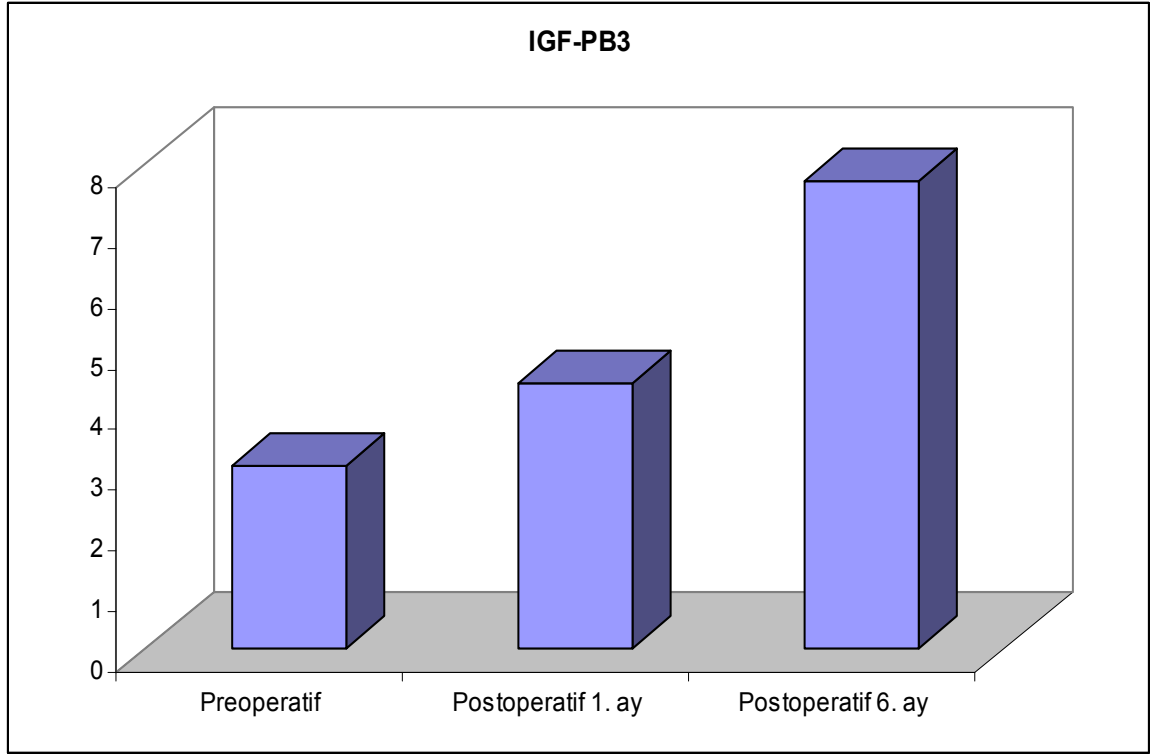
	IGFBP-3	<i>p</i> ⁺
	Ort±SD	
Preoperatif	3,00±1,17	
Postoperatif 1. ay	4,38±1,14	0,001**
Postoperatif 6. ay	7,70±1,78	
<i>Preop-Postop 1. ay p</i>⁺⁺	0,001**	
<i>Preop-Postop 6. ay p</i>⁺⁺	0,001**	
<i>Postop 1.ay-Postop 6.ay p</i>⁺⁺	0,001**	

⁺ *Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi*

⁺⁺ *Paired Sample t test*

**** *p*<0.01**

Preoperatif, postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. ay IGFBP-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (*p*<0.01). Preoperatif IGFBP-3 düzeyine göre postoperatif 1. ay (*p*:0.001; *p*<0.01) ve postoperatif 6. ay (*p*:0.001; *p*<0.01) IGFBP-3 düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır. Postoperatif 1. ay IGFBP-3 düzeyine göre postoperatif 6. ay (*p*:0.001; *p*<0.01) IGFBP-3 düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır.



Şekil 3: IGFBP-3 Grafiği

Tablo 3: Preoperatif, Postoperatif 1.ay ve Postoperatif 6. ay Boy Değerlendirilmesi

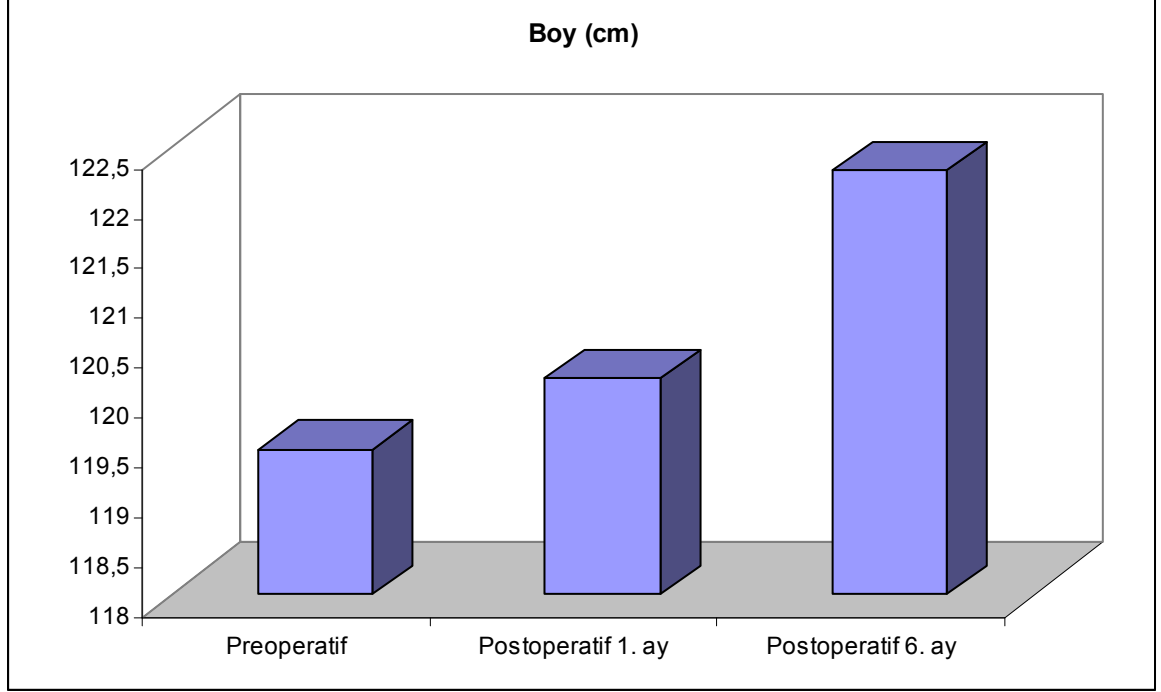
	Boy (cm)	<i>p</i> ⁺
	Ort±SD	
Preoperatif	119,46±15,09	
Postoperatif 1. ay	120,17±14,99	0,001**
Postoperatif 6. ay	122,26±15,00	
Preop-Postop 1. ay <i>p</i>⁺⁺	0,001**	
Preop-Postop 6. ay <i>p</i>⁺⁺	0,001**	
Postop 1.ay-Postop 6.ay <i>p</i>⁺⁺	0,001**	

⁺ Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi

⁺⁺ Paired Sample *t* test

** *p*<0.01

Preoperatif, postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. ay boy ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (*p*<0.01). Preoperatif dönemdeki boy ortalamasına göre postoperatif 1. ay (*p*:0.001; *p*<0.01) ve postoperatif 6. ay (*p*:0.001; *p*<0.01) boy ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır. Postoperatif 1. ay boy ortalamasına göre postoperatif 6. ay (*p*:0.001; *p*<0.01) boy ortalamasında görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır.



Şekil 4: Boy Grafiği

Tablo 4: Preoperatif, Postoperatif 1.ay ve Postoperatif 6. ay Ağırlık (kg) Değerlendirilmesi

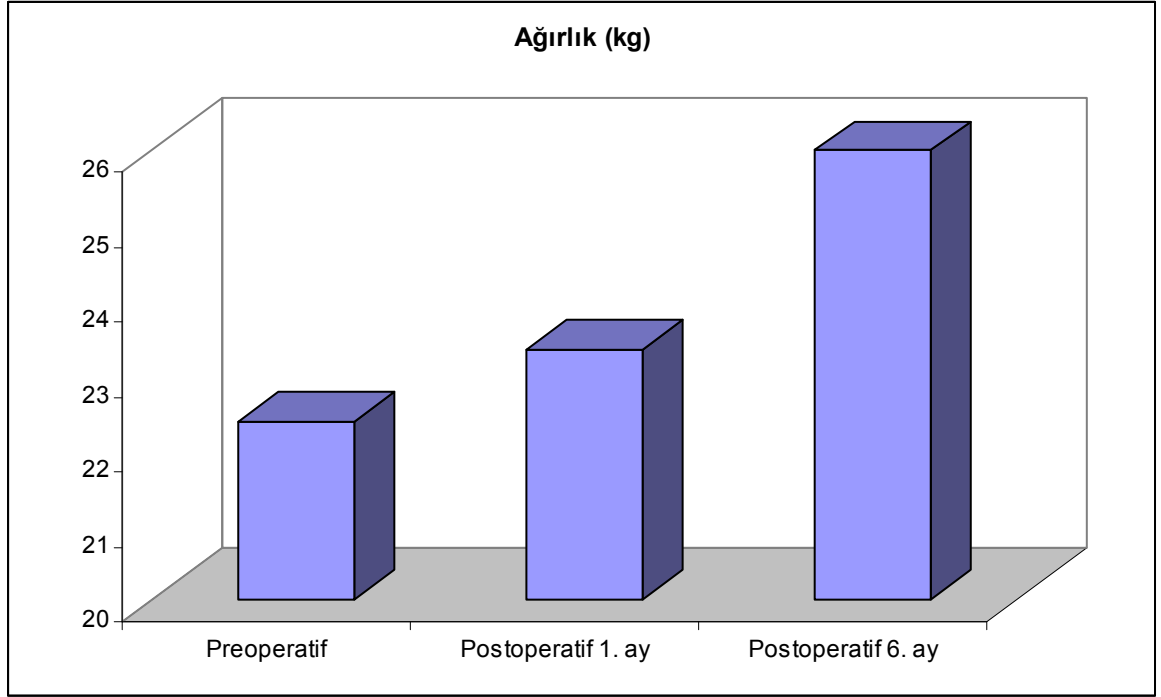
	Ağırlık (kg)	p ⁺
	Ort±SD	
Preoperatif	22,37±7,30	
Postoperatif 1. ay	23,33±7,55	0,001**
Postoperatif 6. ay	25,99±7,58	
<i>Preop-Postop 1. ay p⁺⁺</i>	0,001**	
<i>Preop-Postop 6. ay p⁺⁺</i>	0,001**	
<i>Postop 1.ay-Postop 6.ay p⁺⁺</i>	0,001**	

* Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi

** Paired Sample t test

** p<0.01

Preoperatif, postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. ay ağırlık ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Preoperatif dönemdeki ağırlık ortalamasına göre postoperatif 1. ay (p:0.001; p<0.01) ve postoperatif 6. ay (p:0.001; p<0.01) ağırlık ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır. Postoperatif 1. ay ağırlık ortalamasına göre postoperatif 6. ay (p:0.001; p<0.01) ağırlık ortalamasında görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır.



Şekil 5: Ağırlık Grafiği

Tablo 5: Cinsiyetlere göre boy artışlarının ve kilo artışlarının değerlendirilmesi

		Cinsiyet		p•
		Kız	Erkek	
		Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
Boy Fark	Preop-1.ay	0,88±0,18 (1,0)	0,64±0,25 (0,65)	0,017*
	Preop-6.ay	2,90±0,76 (2,75)	2,76±0,97 (2,50)	0,523
Kilo fark	Preop-1.ay	0,83±0,39 (1,0)	1,0±0,99 (0,80)	0,644
	Preop-6.ay	3,63±0,53 (3,85)	3,61±1,20 (3,50)	0,428

•: Mann Whitney U test

*p<0,05

Preoperatif döneme göre postoperatif 1.ay boy farkları cinsiyetlere göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$); kızların farkları erkek olgulardan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Preoperatif döneme göre postoperatif 6.ayda alınan boy ölçümleri farkları ise cinsiyetlere göre anlamlılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Preoperatif döneme göre postoperatif 1.ay kilo farkları cinsiyetlere göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>,05$); Preoperatif döneme göre postoperatif 6.ayda alınan kilo ölçümleri farkları da cinsiyetlere göre anlamlılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 6: Cinsiyetlere göre IGF-1 ve IGFBP-3 değerlendirmesi

		Cinsiyet		<i>p</i> *
		Kız	Erkek	
		Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
IGF-I Fark	Preop-1.ay	20,4±23,5(14,8)	27,5±19,2 (23,3)	0,127
	Preop-6.ay	57,2±49,5 (42,1)	66,3±38,2 (57,1)	0,509
IGFBP- 3 fark	Preop-1.ay	1,52±0,84 (1,49)	1,32±1,04 (1,22)	0,309
	Preop-6.ay	4,63±2,59 (3,90)	4,73±1,78 (4,68)	0,799

*: Mann Whitney U test

Preoperatif döneme göre postoperatif 1.ay IGF-1 farkları cinsiyetlere göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$); Preoperatif döneme göre postoperatif 6.ayda alınan IGF-1 ölçümleri farkları da cinsiyetlere göre anlamlılık göstermemektedir ($p>0,05$)

Preoperatif döneme göre postoperatif 1.ay IGFBP-3 farkları cinsiyetlere göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$); Preoperatif döneme göre postoperatif 6.ayda alınan IGFBP-3 ölçümleri farkları da cinsiyetlere göre anlamlılık göstermemektedir ($p>0,05$)

Tablo 7: Tonsil büyüklüklerine göre boy artışlarının ve kilo artışlarının değerlendirilmesi

		Tonsil Büyüklüğü		<i>p</i> [*]
		Grade 2	Grade 3	
		Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
Boy Fark	Preop-1.ay	0,61±0,32 (0,55)	0,76±0,20 (0,80)	0,217
	Preop-6.ay	2,76±0,80 (2,55)	2,82±0,98 (2,50)	0,942
Kilo fark	Preop-1.ay	0,68±0,36 (0,65)	1,11±1,01 (1,00)	0,116
	Preop-6.ay	3,42±0,43 (3,45)	3,72±1,26 (3,75)	0,386

* : Mann Whitney U test

Preoperatif döneme göre postoperatif 1.ay boy farkları tonsil büyüklüklerine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$); Preoperatif döneme göre postoperatif 6.ayda alınan boy ölçümleri farkları da tonsil büyüklüklerine göre anlamlılık göstermemektedir ($p>0,05$)

Preoperatif döneme göre postoperatif 1.ay kilo farkları tonsil büyüklüklerine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$); Preoperatif döneme göre postoperatif 6.ayda alınan kilo ölçümleri farkları da tonsil büyüklüklerine göre anlamlılık göstermemektedir ($p>0,05$)

Tablo 8: Tonsil büyüklüklerine göre IGF-1 ve IGFBP-3 değerlendirmesi

		Tonsil Büyüklüğü		
		Grade 2	Grade 3	<i>p</i> •
		Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
IGF-I Fark	Preop-1.ay	30,8±26,3 (24,4)	22,5±16,3 (18,2)	0,443
	Preop-6.ay	62,6±37,8 (56,6)	64,3±43,7 (57,1)	0,962
IGFBP-3 fark	Preop-1.ay	1,18±1,08 (0,64)	1,49±0,93 (1,52)	0,350
	Preop-6.ay	4,44±2,19 (4,50)	4,84±1,92 (4,86)	0,666

• : Mann Whitney U test

Preoperatif döneme göre postoperatif 1.ay IGF-1 farkları tonsil büyüklüklerine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$); Preoperatif döneme göre postoperatif 6.ayda alınan IGF-1 ölçümleri farkları da tonsil büyüklüklerine göre anlamlılık göstermemektedir ($p>0,05$)

Preoperatif döneme göre postoperatif 1.ay IGFBP-3 farkları tonsil büyüklüklerine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>,05$); Preoperatif döneme göre postoperatif 6.ayda alınan IGFBP-3 ölçümleri farkları da tonsil büyüklüklerine göre anlamlılık göstermemektedir ($p>0,05$)

5. TARTIŞMA

Adenotonsillektomi operasyonu sonrası çocuklarda büyüme ve gelişmenin hızlandığına dair klinik gözlemler olmasına karşın literatürde bu ilişkiyi araştıran çalışmalar pek bulunmamaktadır. Tonsil ve /veya adenoid hipertrofinin çocuklarda obstrüktif sleep apne sendromunun en sık nedeni olduğu bilinmektedir (73). Bu hastalığın çocuklarda gelişmenin duraksamasıyla ilişkili olduğu gösterilmiş olup OSAS nedeniyle yapılan adenotonsillektomi operasyonları sonrasında büyüme ve gelişmede artışlar gözlemlendiği bildirilmiştir (74,75,76).

Postnatal dönemde büyüme ve gelişme ile doğrudan ilişkili olan GH'nin anabolik ve büyümeyi arttıran etkileri başlıca karaciğer ve periferik dokulardaki IGF-1 ekspresyonunun stimülasyonunun aracılığıyla oluşmaktadır (77,78). GH'nin diüurnal salınımı nedeniyle günün her saatinde kandaki seviyesi aynı olmayıp, değişik zaman dilimlerinde kan seviyeleri farklılık gösterir. Ayrıca GH salınımının uyku ve uyanıklık siklusu ile de yakın bir ilişkisi vardır. Bu nedenle günün herhangi bir saatinde alınan kan örneklerinden yapılacak GH ölçüleri gerçek GH değerlerini göstermeyecektir. Halbuki GH'nun dolaylı göstergeleri olan IGF-1 ve IGFBP-3 'ün kan seviyesi günün her saatinde aynı düzeydedir (1,2). Bu yüzden GH eksikliğinde tarama testi olarak GH'nun ortalama günlük değerinin gösteren serum IGF-1 ölçümü kullanılmaktadır (79,80).

Ayrıca IGFBP-3 'ün de günlük ortalama GH düzeyleri arasında benzer bir ilişki olduğu bildirilmiştir (1). Bununla birlikte sonuçlar değerlendirilirken yaşı puberte ve beslenme durumunda göz önüne alınması gerektiği öne sürülmüştür (81).

IGFBP-3'ün hücreler üzerinde bazı etkileri bulunabilse de esas rolü IGF-1'in yarılanma ömrünü uzatmaktadır (82).IGFBP-3'ün teshisteki en önemli avantajı IGF-1 'e göre daha uzun bir periyot boyunca GH salınımının güvenilir bir biçimde ölçülmesine izin vermesidir (83).IGFBP-3 ve IGF-1 düzeyleri doğal olarak yaşa

bağımlıdır, ancak IGFBP-3 düzeyleri IGF-1 düzeylerinden daha az yaşa bağımlılık gösterir. Protein enerji malnütrisyonu ve anoreksiya nervosa gibi beslenme eksikliklerinde GH salınımındaki azalmalar nedeniyle IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerindedeki azalma olduğu bulunmuştur (84,85).

Adenotonsiller hipertrofi çocuklarda hangi mekanizma ile somatotropik hormon salınımının bozulduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda bazı teoriler öne sürülmüştür. Patofizyolojik olarak ileri sürülen teoriler; anoreksiya ve disfaji, noktürnal hipoksemi, noktürnal respiratuar asidoz beslenmedeki zorluklar, artmış kalorik harcama ve uyuma sırasında artmış solunum eforu nedeni ile oluşan noktürnal GH salınım bozukluğu şeklindedir. Bütün etkenlerin adenotonsiller hipertrofi çocuklarda gelişme geriliğine katkı sağladığı düşünülmektedir (75,86,87).

Aydoğan ve ark.(88) yaptıkları çalışmada adenotonsiller hipertrofi çocuklarda postoperatif dönemde serum IGF-1 düzeylerinde anlamlı bir artış saptamamışlardır. Bunun nedenini serum IGF düzeylerinin yaş, cinsel gelişim derecesi ve beslenme durumu tarafında etkilenmesi ile açıklamışlardır. Biz ise çalışmamızda hastalarımızın tümünde postoperatif 1. ve 6. aylarda IGF-1 düzeylerinde artış saptadık. Bu artışın cinsiyet ayrımı ve tonsil büyüklüğüne göre bir farklılık gözlemediği saptandı. Postoperatif 1. aydaki IGF-1 değerlerimizin artış oranlarını postoperatif 6.aydaki IGF-1 değeri artışlarından daha yüksek tespit ettik. Ersoy ve ark'nın(89).,Bar ve ark.'nın(2) ve Selimoğlu ve ark 'nın (90) yaptıkları çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde ettiklerini gözlemledik.Yılmaz ve ark .nın (91) yapmış oldukları bir çalışmada postoperatif dönemde serum IGF-1 seviyelerinde artış tespit ettiklerini ancak bu artış için cerrahiden sonra en az 3 ay geçmesi gerektiğini vurgulamışlardır.Ancak biz çalışmamızda postoperatif 1.ayda serum IGF-1 düzeylerinde hızlı bir yükselme tespit ettik ve 3 aylık bekleme süresinin gerekli olmadığı sonucuna vardık.

Yine bizim çalışmamızda tüm hastaların postoperatif 1.ve 6. Aylarda serum IGFBP-3 düzeylerinde artış saptandı. Ve bu artış cinsiyet farkı ve tonsil büyüklüğüne göre bir farklılık göstermedi. IGFBP-3 normal insan serumundaki major IGFBP dir(88)ve açık bir şekilde GH bağımlılığı gösterir (88). GH eksikliği tanısında IGFBP-3 ün serum konsantrasyonunun Radyoimmün assay (IRMA)

yoluyla tespitinin IGF-1den daha üstün olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca IGFBP-3 tespiti sadece IGF-1 düzeylerini değil aynı zamanda IGF-2 düzeylerindeki yansıttığından IGFBP-3 tespitinin yaşa bağımlılığı IGF-1inkı kadar çarpıcı değildir (88). Ersoy ve ark'nın(89) ,Yılmaz ve Ark.'nın (91) ve Aydoğan ve Ark.'nın (88) yapmış oldukları çalışmalarda postop dönemdeki serum IGFBP-3 sonuçları bizim sonuçlarla paralellik gösterdiğini gözlemledik. Ancak Bar Ark.'nın(2) ve Selimoğlu ve Ark.'nın (90)yapmış oldukları çalışmada serum IGFBP-3 değerlerinde bir artış gözlemediklerini, bunun da nedeni olarak IGF-1 ve IGFBP sistemlerindeki karmaşıklığı ileri sürmektedirler, şöyle ki; bu sistemler basit tek bir yoldan ziyade birkaç pozitif ve negatif feedback yolları tarafından kontrol altında tutulmaktadır. IGF-1 düzeylerindeki artışa eşit oranda IGFBP-3 düzeylerinde değişikliğin eşlik etmemesi serbest IGF-1 düzeylerinde artış olduğunu gösterebilir. Ayrıca IGF1 artışı olurken IGFBP3'te artış olmamasını IGF1'in IGFBP-3'e göre düzenleyicilere daha hassas olması ile açıklamışlardır. Ancak bizim sonuçlarımızda IGFBP-3 değerlerinde de artış elde ettiğimiz için GH hormon aksının düzelmesiyle hem IGF-1 hem de IGFBP-3 değerlerinin düzeldiğini saptadık.

Bu çalışmada hastaların boy ve kilo ölçümlerinin anlamlı biçimde artış gösterdiği saptandı. Bu artışın tonsil büyüklüğünden etkilenmediği istatistiksel verilerle objektif olarak gözlemlendi. Cinsiyete göre değişimlerinde ise postoperatif 1. ayda kız çocuklarında boy artışının daha fazla olması dışında bir farklılık gözlemlenmedi. Adenotonsiller hipertrofi ve kronik tonsillitli çocuklarda büyüme ve gelişmeyi sekteye uğratan birçok faktör; beslenme güçlüğü, disfaji, kilo alım güçlüğü ,üst hava yolu obstrüksiyonuna bağlı solunum güçlüğü nedeniyle artmış efor ve enerji tüketimi,OSAS'a bağlı oluşan uyku düzensizlikleri nedeniyle bozulan GH salınımı operasyon sonrasında ortadan kalktığı için hastaların gelişiminde hızlı bir düzelme olduğu gözlemlendi. Ersoy ve Ark.nın (89) yaptıkları çalışmada adenotonsiller hipertrofi çocuklarda preop dönemde boyların sağlıklı kendi yaş gruplarına göre daha kısa olduğunu ,operasyonda sonra ise postop 1.yılda yaşlılarıyla aynı ortamlara eriştiğini tespit etmişlerdir.Yine çalışmalarında postoperatif 6.ayda kiloda belirgin artış olduğunu belirtmişlerdir.Tespit ettikleri büyüme hızı artışını beslenmenin düzene girmesi ve GH salınımının düzelmesine bağlamışlardır.Bar ve Ark.nın(2) çalışmasında adenotonsiller hipertrofi 13

prepubertal çocukta postoperatif 12 aylık takip döneminde kilo ölçümlerinde anlamlı artış bulurken boy değerlerinde artış yönünde anlamlılık tespit etmediklerini ifade etmişlerdir . Adenotonsiller hipertrofiye bağlı OSASlı çocuklarda uyku esnasında meydana gelen solunum bozukluğunu büyüme ve gelişim geriliğinin major faktörü olarak değerlendiren ekip bunun sekteye uğrayan GH salınımına bağlamışlardır ve bunların ortadan kalkmasıyla kilo artışının oluştuğunu tespit etmişlerdir. Selimoğlu ve Ark.(90) çalışmalarında postoperatif dönemde kalori alımının artması ve uykuda enerji tüketiminin azalmasıyla kilo ve boy değerlerinde anlamlı artışlar elde ettiklerini belirtmişlerdir. Yine Aydoğan ve Ark. çalışmalarında postoperatif dönemde besin alımının artması, GH salınımının artması enerji tüketiminin azalması sonucunda boy uzamasında ve kilo alımında artış gözlemlediklerini ifade etmişlerdir. Bu çalışmalara bakıldığında sonuçlarımız mevcut literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda adenoid vegetasyon ve kronik tonsillit /tonsiller hipertrofisi olan hastalarda operasyon sonrası boy ve kilo değişimlerinin, serum IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin arttığını ve artışın anlamlı olduğunu saptadık. Bu artışın obstrüksiyona bağlı beslenme güçlüğü uyku düzensizlikleri ve artmış enerji tüketiminin ortadan kalkması ile meydana geldiğini gözlemledik. Artışın obstrüktif semptomları olmayan kronik tonsillit olgularında da olması sebebiyle artışın nedeninin önceki çalışmalarda öne sürüldüğü gibi sadece obstrüksiyonlar nedeniyle düzensiz GH aksının düzelmesi ile değil ayrıca kronik enfeksiyon odağının ortadan kalkmasıyla ilgili olduğu kanısına varıldı.

6. SONUÇ

Adenotonsillektomi yaptığımız hastaların postoperatif büyüme ve gelişimlerdeki değişim klinik ve biyokimyasal veriler ışığında gözlemlendi;

1- Çalışmaya dahil edilen hastaların postoperatif boy/kilo değerlerinin, preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği tespit edildi.

2- Boy/ kilo artış oranları arasında fark gözlenmedi.

3-Cinsiyetlere göre boy ve kilo değerlerindeki değişimlerin karşılaştırılmasında sadece postoperatif 1.ayda kız çocuklarında boy artışında anlamlılık tespit edildi. Diğer artışların cinsiyete göre herhangi bir fark göstermediği gözlemlendi.

4- Büyümenin biyokimyasal olarak en önemli göstergesi GH'nun; kandaki en önemli belirteçleri olan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri preoperatif dönemle karşılaştırıldığında dikkat çekici düzeyde anlamlı artış gösterdiği tespit edildi.

5- IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerindeki artışın cinsiyetlere göre herhangi bir farklılık göstermediği tespit edildi.

6- Tonsil büyüklüğüne göre hem boy/kilo artışlarında hemde IGF-1/IGFBP-3 serum değer artışlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

7- Üst solunum yolu obstruksiyonu nedenlerinden biri olarak adenotonsiller hipertrofi ve/veya rekürren kronik tonsillit nedeni ile adenotonsillektomi operasyonu uygulanan hastaların tümünde postoperatif büyüme ve gelişmede artış tespit edilmiştir. Bu sonuç itibari ile daha önceki çalışmalarında desteklediği gibi adenotonsiller hipertrofinin neden olduğu üst solunum yolu obstruksiyonlarına ilaveten rekürren kronik tonsillit geçiren çocuklardada büyüme ve gelişmede duraksama olabileceğine dair anlamlı veriler elde edildi. Dolayısı ile çocuklarda büyüme ve gelişmede duraksama nedenleri arasında rekürrent kronik tonsillit gibi

üst solunum yolu obstruksiyonunun eşlik etmediği patolojilerinde sayılması gerektiği ve buna yönelik daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

Ve bu deliller ışığında adenotonsiller hipertrofi veya kronik tonsillite bağlı büyüme ve gelişimin duraklamasında adenotonsillektominin kûratif olabileceğini düşündüren kanıtlar elde edildi.

7. KAYNAKLAR

1) Blum WF, Albertsson-Wikland Kanser, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-1) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. J Clin Endocrinol Metab; 1993 ;76: 1610–1616.

2) Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Philip M, Tal A: The effect of adenotonsillectomy on serum IGF-1 and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. J Pediatr 1999;135: 76–80.

3) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 13.

4) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 14.

5) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 15.

6) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 16.

7) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 17.

8) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 18.

9) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 22.

10) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 28.

11) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 30.

12) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 31.

13) Özşahinoğlu C, Soylu L, Seçinti E. *Pratik Pediatrik Otolaringoloji*. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1993.

14) Kornblut AD. The Pharynx: Non- neoplastic disease of the tonsils and adenoids. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. Eds *Otolaryngology vol 3: Head and Neck*, 3 nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991; 2129–2147.

15) Brodsky L. Tonsillitis, tonsillectomy, and adenoidectomy. In: Bailey BJ, Calhoun KH. Eds. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology Vol 1*, 2 nd Ed., New York: Lippincott- Raven Press, 1998 ; 1221-1235.

16) Gates CA. Adenoidectomy for otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol (Suppl 16)* ,1994; 5 : 54–58.

17) Gerwat J. The structure and function of the nasopharyngeal lymphoid tissue with special reference to the etiology of secretory otitis..J *Laryngol Otol*, 1975 ; 89: 169- 174.

18) Casselbrant ML What is wrong in chronic adenoiditis/ tonsillitis anatomical considerations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 1999 ; 49 : 133- 135.

19) Bernstein JM, Rich GA, Odziemiec C, Ballou M. Are thymus-derived lymphocytes (Tcells) defective in the nasopharyngeal and palatine tonsils of children? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109:693 – 700.

20) Brandtzaeg P. Immune function of human nasal mucosa and tonsils in health and disease. In: Bienstock J Eds: *Immunology of Lung and Upper Respiratory Tract*, New York: McGraw-Hill, 1984; 28 – 95.

21) Bernstein JM, Scheeren R, Schoenfeld E, Albin B. The distribution of immunocompetent cells in the compartments of palatine tonsils in bacterial and viral infections of the upper respiratory tract. *Acta Otolaryngol Suppl (Stoch)*, 1988; 454: 153- 162.

22) Bernstein JM. Immunologic reactivity in the middle ear in otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North America Review*, 1991; 24 : 845- 58.

23) Alan D, Kornblut A: Non neoplastic diseases of the tonsils and adenoids. In, Paparella M, Shumrick D. A, Gluckman J. L, Meyerhof WL. Otorhinolaryngology. W. B. Saunders Company, 1991; 3 : 2129–2147.

24) Bilgehan H: A grubu streptokokların oluşturdukları lokalize enfeksiyonlar. Klinik Mikrobioloji. Barış Yayınları, 1990; 219–222.

25) Bilgehan H: Bolaz, Nazofarenks ve Burun Enfeksiyonlarının Mikrobiolojik İncelemesi. Klinik Mikrobiolojik Tanı. Barış Yayınları, 1995; 2.baskı. 329–335.

26) Felek S: Üst Solunum Yolları enfeksiyonları. Sistemik enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, 1997; 81–83.

27) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005 ; 186–190.

28) Richardson MA. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Medical Clinics of North America*, 1999; 83 : 75-84.

29) Dere F. *Anatomi Atlası ve Ders Kitabı*. 5. Baskı, Adana: Nobel Kitabevi, 1999; 735 –736.

30) Hibbert J. Tonsils and adenoids. In: Kerr AG, Evans JNG Eds. *Scott-Brown's Otolaryngology: Pediatric Otolaryngology*. 5 th ed. London, Butterworths, 1987; 368- 383.

31) McClay JE. Resistant bacteria in the adenoids. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000 ; 126: 625- 629.

32) Deutsch ES. Tonsillectomy and adenoidectomy. *Pediatric Clinics of North America* 1996 ;43 : 1319- 1338,.

33) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005; 38–48.

34) Richtsmeier WJ, Shikhari AM. The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. in *Otolaryngology Clinics Nort Am*. 1987.

35) Ogra PL. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal

antibody response to polio virus New England J:Med, 1971; 284–59.

36) Gray LP The T's and A' s problem assesment and reassesment. J.Laryngol. Otol , 1977 ; 91:11.

37) Gorney AJ et al. indication for tonsilectomy New Engl. Med1978; 298–1318.

38) Mac Gillivray MH. Disorders of growth and development. In: P. Felig, LA. Frohman (eds). Endocrinology and Metabolism. (4th ed.). New York, London. Mc Grow-Hill inc, 2002; 1265- 1314.

39) Styne DM. Fetal growth. Clin Perinatol, 1998 ;25: 917–938.

40) Mark M. Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embriyogenesis and pathogenesis. Pediatr Res,1997; 42 : 421–429.

41) Garn SM, Pesich SD. Relationship between various maternal body mass meassure and size of the newborn. Am J Clin Nutr ; , 1982; 36: 664–669.

42) Liebhaber SA, Urbanek M. Ray J, et al. Characterization and histologic localization of human growth hormone-variant gene expression in the placenta. J Clin invest , 1989 ; 83: 1985–1989.

43) Gluckman PD. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: The role of insülin-like growth factors. J Clin Endocrinol Metab, 1994 ;80:1047–1050.

44) Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, et al. Serum insulin like growth factors and insülin-like growth factor binding proteins in human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with inrauterine growth retardation. Pediatr Res, 1991 ; 29:219.

45) Pinchas C, Fielder PJ, Yukihuro H, Frich H, et al. Clinical aspeets of insulin-like growth factor binding proteins. Acta Endocrinol (Copenh) , 1991; 124:72.

46) D' Ercole AJ. Insulin-like growth factors and their receptors in growth. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996 ; 25:573.

47) Strabl JS, Thomas MJ. Humon growth hormone. *Pharmacol Rev*, 1994; 46: 1-34.

48) Smith DW. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancs. *J. Pediatr*, 1976; 89:225–230.

49) Matkovic V. Skeletal development and bone turnover revisited (editorial). *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81:2013–2016.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

59) Ghrelin: endocrine and non-endocrine actions. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2002; 5 : 1219–1227.

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

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

62) Broglio, F, Goltera C, Arvat E and Chio E: Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin, *Horm Res*, 2003 ; 109–117.

63) Clemmons DR. Insuline-like growth factors- 1 and its binding proteins. In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). *Endocrinology* (4th ed) vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2001; 439-460.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

76) Nieminen P, Löppönen T, Tolonen U, Lanning P, Knip M, Löppönen H: Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea. *Pediatrics*, 2002; 109 : 55.

77) C. Ohlsson, B.A. Bengtsson, O.G. Isaksson, T.T. Andreassen, M.C. Sootwag, Growth hormone and bone, *Endocr. Rev*, 1998 ; 19 : 55–79.

78) W.H. Daughaday, P. Rotwein, IGF–1 and II. Peptide, Messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations, *Endocr. Rev*, 1989; 10 : 69–91.

79) Barkan AI, Bitens IZ, Ke1ch RP Plasma-insulin-like growth factor–1/somatamedin C in acromegaly: correlation with degree of growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 67: 69–73.

80) Melamed S. Acromegaly, *N Engl J Med*, 1990; 322: 966–977.

81) P.D. Lee, D.M. Wilson, L. Rountree, R.L. Hintz, R.G. Rosenfeld, Efficacy of insulin-like growth factor 1 levels in predicting the response to provocative growth hormone testing, *Pediatr. Res*, 1990; 27: 45–51.

82) R.G. Rosenfeld, V. Hwa, L. Wilson, The insulin-like growth factor binding protein superfamily: new perspectives, *Pediatrics*, 1999; 104 : 1018–1021.

83) W.F. Blum, K. Albertsson-Wikland, S. Rosberg, M.B. Ranke, Serum levels of insulin like growth factor 1 (IGF–1) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion, *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1993; 76: 1610- 1616.

84) J. Argente, N. Caballo, V. Barrios, Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in patients with anorexia nervosa: effect of short and long term weight reduction, *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1997; 82: 2076–2083.

85) A.C. Palacio, F. Perez-Bravo, J.L. Santos, L. Schlesinger, F. Monckeberg, Leptin levels and IGF-binding proteins in malnourished children: effect of weight gain, *Nutrition*, 2002; 18: 17–19.

86) Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, Hamer A, Lutz J, Loughlin GM: Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr*, 1994; 125: 556 – 562.

87) Bland RM, Bulgarelli S, Ventham JC, Jackson D, Reilly JJ, Paton JY: Total energy expenditure in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J*, 2001; 18: 164 – 169.

88) Aydogan M, Toprak D, Hatun S, Yüksel A, Gokalp AS. The effect of recurrent tonsillitis and adenotonsillectomy on growth in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007 Nov;71: 1737–42. Epub 2007 Sep 11.

89) Ersoy B, Yuceturk A.V., Taneli F, Ürk V, Uyanik B.S., Changes in growth pattern, body composition and biochemical markers of growth after adenotonsillectomy in prepubertal children. *Int. J. Pediatr. Otolaryngol*, 2005 ; 69: 1175–1181.

90) E. Selimoglu, M.A. Selimoglu, Z. Orbak, Does adenotonsillectomy improve growth in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy? *J. Int. Med. Res*, 2003; 31: 84–87.

91) M.D. Yılmaz, A.S. Hoşal, H. Oğuz, N. Yordam, S. Kaya, The effects of tonsillectomy on serum IGF–1 and IGFBP3 levels in children. *Laryngoscope*, 2002; 112: 922–925.