



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**ADENOİD HİPERTROFİSİ OLAN ÇOCUKLARDA TLR4 GENETİK
VARYANTININ KLİNİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Pakize KIŞLALIOĞLU

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Nejmiye AKKUŞ

TOKAT- 2025

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Dr. Öğr. Üyesi Nejmiye AKKUŞ danışmanlığında hazırlamış olduğum “Adenoid Hipertrofisi Olan Çocuklarda TLR4 Genetik Varyantının Klinik Etkisinin Araştırılması” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

.../.../...

Pakize KIŞLALIOĞLU

JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI

Pakize KIŞLALIOĞLU tarafından hazırlanan “**Adenoid Hipertrofisi Olan Çocuklarda TLR4 Genetik Varyantının Klinik Etkisinin Araştırılması**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 11.11.2025 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)	İmzası
Üye (Danışman): Dr. Öğr. Üyesi Nejmiye AKKUŞ	
Üye (Başkan) : Dr. Öğr. Üyesi Saime SEZER SONDAŞ	
Üye: Dr. Öğr. Üyesi Nihan BOZKURT	

ONAY

...../...../.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖNSÖZ

Akademik eğitimim sürecinde bilgi, birikim ve yol göstericiliğiyle her aşamada yanımda olan, beni bilimsel ve mesleki anlamda yetiştiren, manevi desteğini her zaman hissettiğim danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nejmiye AKKUŞ'a; engin bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren, bilimsel ve mesleki gelişimime büyük katkı sağlayan tezimi titizlikle inceleyip değerli katkılarını sunan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nihan BOZKURT'a; tezimi titizlikle inceleyip eksik ve geliştirilmesi gereken noktaları gösteren, değerli katkılarını sunan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Saime SEZER SONDAŞ'a teşekkür ederim.

Çalışmam için gerekli olan örneklerin kriterlere uygun olarak toplanmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Elif KAYA ÇELİK'e, laboratuvar çalışmalarım boyunca her zaman yanımda olan, tecrübesi ve samimiyetiyle süreci kolaylaştıran Sayın Öğr. Gör. Yelda DAĞCIOĞLU'na içtenlikle teşekkür ederim.

Bu akademik yolculuk boyunca bana güç veren, sabır ve sevgileriyle daima destek olan Anneme, Babama, Ablalarıma, Kardeşime ve her adımda yanımda olup motivasyonumu artıran, desteklerini esirgemeyen Eşime minnettarım. Bu tezin ortaya çıkmasında katkısı olan herkese gönülden teşekkür ederim.

ÖZET
ADENOİD HİPERTROFİSİ OLAN ÇOCUKLARDA TLR4 GENETİK
VARYANTININ KLİNİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Kışlalıoğlu, Pakize

Yüksek Lisans, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Nejmiye AKKUŞ

Aralık 2025, xii + 69 sayfa

Çalışmamızda, Adenoid Hipertrofi (AH) tanısı almış 2-15 yaş grubu çocuklarda TLR4 genine ait Asp299Gly (rs4986790) ve Thr399Ile (rs4986791) polimorfizmlerinin sıklığı araştırılmış ve bu varyantların hastalığın klinik bulguları ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya, 47 kız çocuk ve 49 erkek çocuk toplam 96 AH tanılı çocuk ile 45 kız çocuk ve 51 erkek çocuk toplam 96 AH tanısı almamış kontrol grubu olmak üzere toplam 192 gönüllü birey dahil edilmiştir. AH tanısı KBB uzmanı değerlendirmesi ve endoskopik bulgulara dayandırılmıştır. Genetik analizler için kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılmış ve PCR-RFLP yöntemi kullanılarak TLR4 Asp299Gly ve Thr399Ile polimorfizmleri belirlenmiştir. Elde edilen genotip dağılımları Fisher - Freeman - Halton Exact Test, allel frekansları, Fisher's Exact Test ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca AH hastalarının klinik özellikleri, genotiplerle ilişkilendirilmiştir. TLR4 Asp299Gly için AH grubunda AA: 87,5% (n=84), AG: 7,3% (n=7), GG: 5,2% (n=5), kontrol grubunda ise AA: 94,8% (n=91), AG: 5,4% (n=5), GG: 0% olarak saptanmıştır (p=1,000). TLR4 Thr399Ile varyantında hasta grubunda CC (%89,6, n=86), CT (%6,3, n=6) ve TT (%4,2, n=4) iken, kontrol grubunda CC (%96,9, n=93), CT (%3,1, n=3) ve TT (%0, n=0) olarak bulunmuştur. (p=1,000). TLR4 Asp299Gly ve Thr399Ile allel frekansları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli farklılıklar sergilediğini göstermektedir (p< 0,05).

Anahtar Kelimeler: Adenoid Hipertrofisi, Asp299Gly, PCR-RFLP, Polimorfizm, Thr399Ile, TLR4

ABSTRACT**INVESTIGATION OF THE CLINICAL EFFECT OF TLR4 GENETIC VARIANT IN CHILDREN WITH ADENOID HYPERTROPHILIA**

Kıslalıoğlu, Pakize

Master's Thesis, Department of Medical Biology

Advisor: Dr. Öğr. Üyesi Nejmiye AKKUŞ

December 2025, xii + 69 pages

In our study, the frequency of the TLR4 gene polymorphisms Asp299Gly (rs4986790) and Thr399Ile (rs4986791) polymorphisms in children aged 2-15 years diagnosed with Adenoid Hypertrophy (AH) and the relationship of these variants with the clinical findings of the disease was investigated. The study included a total of 192 volunteers: 47 girls and 49 boys, for a total of 96 children diagnosed with AH, and 45 girls and 51 boys, for a total of 96 children in the control group who were not diagnosed with AH. The AH diagnosis was based on the evaluation of an ENT specialist and endoscopic findings. For genetic analysis, DNA was isolated from blood samples and the TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms were determined using the PCR-RFLP method. The obtained genotypic distributions were statistically evaluated using the Fisher-Freeman-Halton Exact Test, allele frequencies, and Fisher's Exact Test. Furthermore, the clinical characteristics of AH patients were correlated with genotypes. For TLR4 Asp299Gly, in the AH group, AA: 87.5% (n=84), AG: 7.3% (n=7), GG: 5.2% (n=5), and in the control group, AA: 94.8% (n=91), AG: 5.4% (n=5), GG: 0% (p=1.000). For the TLR4 Thr399Ile variant, the patient group had CC (89.6%, n=86), CT (6.3%, n=6), and TT (4.2%, n=4), while in the control group, CC (96.9%, n=93), CT (3.1%, n=3), and TT (0%, n=0) were found. (p=1.000). The TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile allele frequencies showed statistically significant differences compared to the control group (p< 0.05).

Keywords: Adenoid Hypertrophy, Asp299Gly, PCR-RFLP, Polymorphism, Thr399Ile, TLR4

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK SÖZLEŞME.....	i
JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	ii
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Adenoid Hipertrofi Tanımı	3
2.2. Adenoid Hipertrofi Morfolojisi.....	3
2.3 Adenoid Hipertrofi Epidemiyolojisi	5
2.4. Adenoid Hipertrofi Patogenezi	6
2.5. Adenoid Hipertrofiye Sebep Olan Faktörler	7
2.6. Adenoid Hipertrofi Anatomisi ve Fizyolojisi.....	8
2.7. Toll Benzeri Reseptörler (TLR).....	10
2.8. Toll Benzeri Reseptörlerin Yapısı	11
2.9. TLR Ailesi, Lokalizasyonu ve Ligandları	13
2.10. TLR'lerin Sinyal İletim Yolu.....	15
2.11. TLR 4 (Toll-Like Receptor 4)	16
2.12. TLR4 Geni Polimorfizmi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Etik İzin	20
3.2. Çalışmada Kullanılan Örnekler	20
3.3. Çalışmada Kullanılan Cihaz Ve Kimyasallar	22
3.3.1 Aletler ve Cihazlar	22
3.3.2. Kimyasal Maddeler.....	22
3.3.3. Çözeltiler.....	24
3.4 DNA İzolasyonu.....	24
3.5 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	25
3.5.1 PCR Koşulları	26

3.6 Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) Analizi.....	28
3.6.1 Asp299Gly A>G ve Thr399Ile C>T Kesimi İçin Kullanılan Restriksiyon Enzimleri ve Özellikleri.....	28
3.7 PCR-RFLP Yöntemiyle D299G ve T399I SNP'lerinin Moleküler Tespiti ..	29
3.8 Jel Elektroforezi	29
3.9 İstatiksel Değerlendirme.....	32
4. SONUÇ VE BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	42
6. KAYNAKÇA.....	49
7. ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. AH Hastalarındaki ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	21
Tablo 3.2. Hibrigen Genomic DNA Isolation Kit (Hibrogen, Türkiye) ve GeneAll Exgene Blood SV Mini Kit (GeneAll, Seoul, Korea) ile DNA izolasyonu.....	24
Tablo 3.3. PCR İçin Kullanılan Primerler.....	26
Tablo 3.4. PCR Reaksiyon Karışım Bileşenleri (Toplam hacim: 25 µl).....	27
Tablo 3.5. PCR Sıcaklık, Süre Ve Döngü Sayısı.....	27
Tablo 3.6. TLR4 Asp299Gly ve Thr399Ile polimorfizmleri için RFLP tablosu.....	28
Tablo 3.7. RFLP reaksiyon bileşenleri ve miktarları.....	29
Tablo 4.1. TLR4 Asp299Gly ve TLR4 Thr399Ile Gen Polimorfizminin AH Hastası ve Kontrollerdeki Genotip Sıklıkları.....	39
Tablo 4.2. Çalışmaya Dahil Edilen AH Hastalarının Klinik Özellikleri.....	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 2.1 Adenoid Hipertrofinin Üst Solunum Yolundaki Lokalizasyonu.....	4
Şekil 2.2. Adenoid Hipertrofisi'nin Endoskopik Muayene Görüntüsü.....	5
Şekil 2.3 TLR'nin Temsili Yapısı.....	13
Şekil 2.4 TLR Ailesi, Lokalizasyonu ve Ligandları.....	14
Şekil 2.5 TLR'lerin Sinyal İletim Yolağı.....	16
Şekil 2.6 TLR 4 Bağışıklık Yanıtı.....	18
Şekil 2.7 TLR4 Geninin Genomik Konumu.....	19
Şekil 3.1 Jel Elektroforezi Döküm Alanı ve Yerleştirilmiş Taraklar.....	30
Şekil 3.2 UV Transilluminator Cihazı.....	31
Şekil 4.1 Çalışmaya Dahil Edilen Adenoid Hipertrofi Hastaları Ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Cinsiyet Dağılımı.....	33
Şekil 4.2 TLR4 Asp299Gly (D299G) PCR–RFLP Restriksiyon Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforez Görüntüsü.....	34
Şekil 4.3 TLR4 Asp299Gly Gen Polimorfizminin AH Hastası ve Kontrollerdeki Genotip Frekansları.....	35
Şekil 4.4. TLR4 Asp299Gly Gen Polimorfizminin AH Hastası ve Kontrollerdeki Allel Frekansları.....	35
Şekil 4.5. TLR4 T399I PCR–RFLP Restriksiyon Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforez Görüntüsü.	37
Şekil 4.6 TLR4 Thr399Ile Gen Polimorfizminin AH Hastası ve Kontrollerdeki Genotip Frekansları.....	38

Şekil 4.7 TLR4 Thr399İle Gen Polimorfizminin AH Hastası ve Kontrollerdeki Allel Frekansları.....	38
--	----



KISALTMALAR LİSTESİ

AH : Adenoid Hipertrofi

bp : Base Pair

CI : Confidence Interval

DNA : Deoksiribonükleik Asit

Enz : Enzim

ERK : Extracellular Signal-Regulated Kinase

FET : Fisher's Exact Test

FFHET : Fisher-Freeman-Halton Exact Test

Het : Heterozygous

Hom : Homozygous

IFN- β : Interferon beta

IKK : I κ B Kinase

IKK ϵ : I κ B Kinase epsilon

I κ B : Inhibitor of NF- κ B

IRF3 : Interferon Regulatory Factor 3

IRAK1 / IRAK4 : IL-1 Receptor-Associated Kinase 1 / 4

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase

MAF : Minor Allele Frequency

MyD88 : Myeloid Differentiation Primary Response 88

NF- κ B : Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

OSA : Obstructive Sleep Apnea

OR : Odds Ratio

PCR : Polymerase Chain Reaction

p : p-değeri

RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

TAK1 : TGF- β -Activated Kinase 1

TBK1 : TANK-Binding Kinase 1

TLR : Toll-Like Receptor

TLR1 / TLR2 / TLR3 / TLR4 / TLR5 / TLR6 / TLR7 / TLR8 / TLR9 / TLR10 : Toll-Like Receptor 1–10

TRAM : TRIF-Related Adaptor Molecule

TRIF : TIR-domain-containing Adapter-Inducing Interferon- β

TRAF6 : TNF Receptor-Associated Factor 6

WT : Wild Type

JNK : c-Jun N-terminal Kinase

p38 : p38 MAP Kinase

LPS: Lipopolisakkarit

PRR: Pattern Recognition Receptor

PAMP : Pathogen-Associated Molecular Pattern

LRR : Leucine-Rich Repeat

IL-1R : Interleukin-1 Receptor

TIR : Toll/IL-1 Receptor

NF- κ B : Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

DAMP : Damage-Associated Molecular Pattern

NALT: Nasal-Associated Lymphoid Tissue

TBE: Tris-Borat-EDTA

EtBr: Etidyum Bromür



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Adenoidler (nazofarenks bademcikleri), Waldeyer halkasının bir parçası olarak, nazofarenksin tavanı ile arka duvarının birleşim noktasında bulunan lenfoid doku kitleleridir. Adenoidler, bağışıklık sisteminin gelişiminde önemli bir rol oynar ve solunum ve sindirim antijenleriyle ilk temas eden organlar olarak enfeksiyonlara karşı bir savunma görevi görürler (Niedzielski ve ark., 2023). Adenoid hipertrofisi (AH), adenoid dokusunun (farenks tonsili) büyümesi durumudur ve genellikle nazofarenkste meydana gelen mekanik tıkanıklık ile kronik iltihabi süreçlerle ilişkilidir (Ahmad ve ark., 2023). Çocuklar ve ergenler arasındaki üst solunum yolu tıkanıklığının en yaygın nedeni AH' dir. Bu durum, yaşamın erken dönemlerinde artan immünolojik aktiviteye doğal bir tepki olarak ortaya çıkar (Pereira ve ark., 2018). AH çocuklarda yaygın olarak görülen bir durumdur ve belirtileri burun tıkanıklığından obstrüktif uyku apne sendromuna kadar farklılık gösterebilir (Alp, 2011). İmmünolojik yanıtı etkileyen faktörlerin belirlenmesi, AH'nin patogenezi hakkında önemli bilgiler sunacaktır (Babademez ve ark., 2016).

Toll benzeri reseptörler (TLR), bağışıklık sisteminde önemli bir rol üstlenen bir PRR (pattern recognition receptor) olarak öne çıkar. TLR aktivasyonu, konakçının enfeksiyonlar ile doku hasarına karşı koruyucu bir savunma mekanizması olarak işlev görür. Bu süreç, inflamatuvar sitokinlerin salgılanması ve bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ile sonuçlanan bir sinyal iletim kaskadını tetikler (Kim ve ark., 2023). Toll-like reseptör 4 (TLR4), doğuştan gelen bağışıklık yanıtının önemli bir düzenleyicisi olarak, bağışıklık sisteminde kritik bir rol üstlenmektedir. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, patojenlere özgü moleküler yapıları tanıyarak aktive olur ve bu süreçte TLR4, Gram-negatif bakterilerin dış zarının bir bileşeni olan ve septik şoka neden olabilen bakteriyel lipopolisakkarit (LPS)'e yanıt veren reseptör olarak tanımlanmıştır (Kawai ve Akira, 2010).

TLR4'ün önemi, yalnızca enfeksiyon hastalıklarıyla sınırlı kalmayıp; kronik inflamasyon, otoimmün hastalıklar ve kanser gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerde de

derinlemesine incelenmiştir. Bu çalışmadaki amacımız, AH tanısı almış çocuklarda TLR4 geninde yer alan Asp299Gly ve Thr399Ile genetik varyantları incelemek ve bu varyantların hastalığın klinik seyri üzerindeki olası etkilerini ortaya koymaktır. Bu kapsamda, TLR4 genetik polimorfizmlerinin AH oluşumuna ve şiddetine katkısının değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

Ayrıca, genetik varyasyonların tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, horlama, ağızdan solunum ve uyku apnesi gibi klinik bulgularla ilişkisi incelenecektir. Elde edilen veriler, AH'nin genetik altyapısına dair literatüre katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

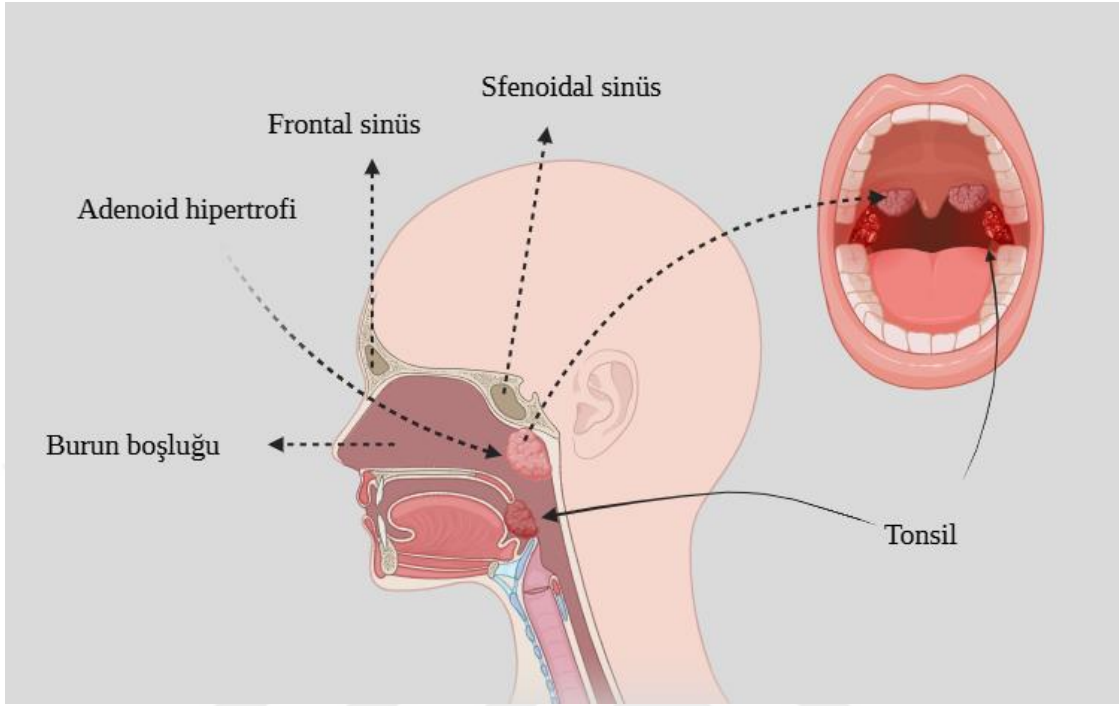
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Adenoid Hipertrofi Tanımı

AH, adenoidlerin boyutunun artışıyla ilgili obstrüktif bir durumdur ve çocukluk döneminde üst hava yolu obstrüksiyonuna en sık sebep olan patolojiler arasında yer almaktadır (Erakman, Ataş ve Güven, 2022). Adenoid dokusu bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olarak enfeksiyonlarla mücadelede rol oynar (Kılıç ve Gürkan, 2019). Ancak, adenoid dokusunun aşırı büyümesi bazı sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu sorunlar arasında burun tıkanıklığı, horlama, uyku apnesi, ağızdan nefes alma, kulak enfeksiyonları ve işitme sorunları sayılabilir (Bluestone ve Klein, 2018). AH, genellikle çocuklarda yaygındır çünkü 2–6 yaş arası çocuklarda adenoid dokusu daha aktif olup büyüme eğilimi gösterir (De Benedictis ve Bush, 2018). Bu durum, enfeksiyonlar, alerjiler veya genetik faktörler gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Tedavi seçenekleri arasında medikal yaklaşımlar, örneğin burun spreyleri ve cerrahi müdahale, yani adenoidektomi bulunmaktadır (Kılıç ve Gürkan, 2019).

2.2. Adenoid Hipertrofi Morfolojisi

Adenoid, nazofarenks içinde yer alan ve yüzeyi oluklarla bölünmüş 6-8 kıvrımdan oluşan bir dokudur. Şekil 2.1.'de nazofarenkste yer alan adenoid dokusunun hipertrofik görünümü ve anatomik konumu gösterilmektedir.



Şekil 2.1 Adenoid Hipertrofisinin Üst Solunum Yolundaki Lokalizasyonu
(<https://app.biorender.com>).

AH, iki şekilde ortaya çıkabilir: fizyolojik (geri dönüşümlü olan) ve patolojik (kalıcı olan). Hipertrofik sürecin başlangıcında, adenoid ile damak boşluğu arasındaki alan, faringeal tonsilin arka-alt kısmı tarafından daraltılır. Bu durumda, ön hipertrofi ve adenoid-koanal boşluğunun kapanması izlenir (Şekil 2.2). AH yaşayan bireylerde, burun açıklığında bozulma, ağızdan solunumda değişiklikler (adenoid yüz), maloklüzyon, ses tonunda değişiklikler, gece horlaması ve uyku apnesi gibi sorunlar gözlemlenir. Ayrıca, östaki borusunun tıkanması eksüdatif orta kulak iltihabına yol açabilir ve bu da işitme kaybına neden olabilir (Niedzielski ve ark., 2021).



Şekil 2.2. Adenoid Hipertrofisi'nin Endoskopik Muayene Görüntüsü.

(Not: Görsel, Doç. Dr. Elif Kaya Çelik'in izniyle kullanılmıştır.)

2.3 Adenoid Hipertrofi Epidemiyolojisi

AH, çocuklar ve ergenlerde %34,46 oranında bir yaygınlık göstermektedir. Bu durum, üst solunum yolu tıkanıklığı ile sıkça ilişkilendirilen yaygın bir rahatsızlık olarak kabul edilmektedir (Alzahrani ve ark., 2023). Epidemiyolojik araştırmalar, adenoid hipertrofisinin çocukların %20-50'sinde bir dereceye kadar görülebileceğini, ancak bu durumun klinik belirtilerle ortaya çıkan vakalarının oranının %10-20 civarında olduğunu ortaya koymaktadır (Di Francesco ve ark., 2008). Pereira ve ekibinin (2018) yaptığı kapsamlı sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmasında, 17 ayrı araştırmadan elde edilen toplam 4. 778 kişinin verileri incelenmiş ve AH'nin genel yaygınlığının %49,7 (95% GA: %39,9-59,5) olarak tespit edildiği bildirilmiştir. Aynı araştırmada, rastgele örnekleme dayalı popülasyon alt gruplarında bu oran %34,5 olarak bulunmuştur (Pereira ve ark., 2018).

Cinsiyet açısından AH'nin erkeklerde biraz daha sık görüldüğü (erkek/kız oranı 1.2–1.5:1) bildirilmekle birlikte, bazı çalışmalarda bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. (Zhang ve ark., 2010, Wang, ve ark., 1997).

Retrospektif bir kohort çalışmasında, 1–14 yaş arası 795 çocukta adenoid hipertrofisi (AH) ile klinik semptomlar arasındaki ilişki incelenmiştir. Bulgular, AH hacminin yaşla anlamlı şekilde değiştiğini ($p < 0.0001$) ve alerji duyarlılığı olan 8–14 yaş çocuklarda patolojik AH oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p = 0.0043$). Nazal obstrüksiyon, AH varlığını güçlü biçimde öngörürken ($OR = 3.27$), yaşın patolojik AH tahminindeki rolü sınırlı bulunmuştur ($OR = 0.81$) (Pagella ve ark.,2015).

Coğrafi ve sosyoekonomik faktörler de AH prevalansında önemli rol oynamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde, kalabalık yaşam koşulları, pasif sigara dumanına maruziyet, yetersiz hijyen ve sık solunum yolu enfeksiyonları gibi faktörler nedeniyle AH oranları daha yüksek bulunmuştur (Kapusuz ve ark., 2012). Ayrıca alerjik hastalık öyküsü ve çevresel irritanlara maruziyetin de AH gelişiminde etkili olabileceği bildirilmektedir (Modrzynski ve Zawisza, 2007).

2.4. Adenoid Hipertrofi Patogenezi

AH'nin patogenezi multifaktöriyel olup, enfeksiyonlar, genetik yatkınlık, çevresel maruziyetler ve immünolojik tepkilerin bir kombinasyonu sonucu gelişmektedir. (Arambula ve ark., 2021). Deneysel çalışmalar, adenoidin NALT (Nasal-Associated Lymphoid Tissue) sisteminde en erken immünolojik rolü oynadığını göstermektedir (Kuper ve ark,1992). Waldeyer halkası, üst solunum yollarına giriş yapan mikroplara karşı konak savunmasında önemli bir işlev üstlenir. Adenoid epiteli, lenfoepitel barındıran psödostratifiye kolumnar bir yapıdadır ve palatin ile lingual bademciklerin stratifiye epitellerinden farklılık gösterir. Lenfepitel, sıkı bağlantılar ve TLR mekanizmaları sayesinde bağışıklık yanıtları arasında köprü görevi görür (Ogasawara ve ark., 2011). Adenoid epitelinde bulunan M hücreleri (Microfold cells), antijenleri örnekleyip taşır ve dendritik hücrelere sunarak mukosal bağışıklık yanıtının

başlatılmasını sağlar. Bu yapı, adenoidin sürekli olarak dış antijenlere karşı bir savunma hattı oluşturmasını ve epitel bariyerinin bütünlüğünü korumasını sağlar (Ogasawara ve ark., 2011).

Bağışıklık bozuklukları arasında sitokin üretiminin değişmesi de tanımlanmıştır. Örneğin, adenoid dokusunda interlökin (IL)-32'nin artmış ekspresyon gösterilmiştir ve bu, NOD1/2/TLR4/NLRP3 yolu (nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı içeren protein/toll benzeri reseptör/nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı, lösin açısından zengin tekrar ve pirin alanı içeren proteinler) aracılığıyla insan burun epitel hücrelerinde proinflamatuvar sitokin üretiminin uyarılması ve piroptoz yoluyla AH ilerlemesi üzerinde potansiyel bir etkiye sahip olabilir (Zhang ve ark.,2021). Ayrıca, AH'li çocuklarda yüksek duyarlılıklı C reaktif protein, IL-1 ve IL-10, interferon- γ (IFN- γ), TNF- α (tümör nekroz faktörü α) ve hücreler arası adhezyon molekülü-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (Marcano-Acuña ve ark., 2019).

Genetik faktörler arasında, SCGB1D4 (bağışıklık hücrelerinin kemotaksisini düzenleyen IFN- γ uyarılı sitokin), TLR2 ve TLR4 patojenlerde yaygın olarak bulunan moleküler kalıpların tanınması yoluyla bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. (Niedzielski ve ark., 2023).

2.5. Adenoid Hipertrofiye Sebep Olan Faktörler

Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, kronik bademcik iltihapları, alerjik rinit, astım ve genetik yatkınlık gibi durumlar, bağışıklık sisteminin gelişim sürecini etkileyen önemli faktörlerdir. AH enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan etiyolojiler nedeniyle ortaya çıkabilir. AH'nin enfeksiyöz nedenleri arasında hem viral hem de bakteriyel patojenler bulunur. Gastroözofageal reflü, alerjiler ve sigara dumanına maruz kalma gibi AH'nin birden fazla enfeksiyon dışı nedeni de öne sürülmüştür (Geiger & Gupta, 2023).

Çocuklarda AH gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri alerjik rinit varlığıdır; ayrıca pasif sigara dumanına maruziyet, adenoid dokuda inflamasyonu artırarak hipertrofik büyümeyi desteklemektedir (Evcimik ve ark., 2015).

Çocuklarda alerjik rinit ile adenoid hipertrofisi arasındaki önemli ilişki ve bu durumların hastalığın klinik seyrine etkileri gösterilmiştir. Alerjik rinit ile birlikte adenoid hipertrofisi bulunan çocuklarda (ana grup), burun tıkanıklığı (%100), yorgunluk (%100) ve gece uyanmaları (%95) gibi semptomlar, yalnızca alerjik riniti olan çocuklara (karşılaştırma grubu) göre daha yoğun olarak gözlenmiştir. Bu bulgular, alerjik çocukların adenoid hipertrofisi açısından riskli olabileceğini ve epidemiyolojik değerlendirmelerde alerji durumunun önemli bir değişken olduğunu ortaya koymaktadır (Nurmukhamedova ve Erkinova, 2025).

2.6. Adenoid Hipertrofi Anatomisi ve Fizyolojisi

Adenoid, embriyonik yaşamda nispeten erken, 12–14. gebelik haftasında gelişir. Tamamen olgunlaştığında, 1,5 ila 3,3 gram ağırlığında, yuvarlak kenarlı dörtgen bir şekle sahiptir. Yüzey alanı, bazal bağ dokusu kılıfından büyüyen ve lenf dokusu için destek oluşturan oluklarla ayrılan 3–6 kıvrıma sahip olarak genişler. Adenoidin yüzeyini örten epitel, psödostratifiye silyalı kolumnar epitelden oluşur ve hücrel ve humoral tipte bağışıklık yanıtı oluşturmak için gerekli hücre tiplerini içeren solunum yolunun karakteristiğidir. Lenfoid foliküller (esas olarak B hücreleri ve daha az sayıda T hücresi ve dendritik hücrelerle çevrili iltihaplı hücre kümelerini içeren küçük doku kitleleri) bu mukozal kıvrımlar boyunca düzenlenmiştir (Regauer, 2006). Adenoid dokusunun kriptleri tübüler divertiküllere benzer. Fibrovasküler çekirdeği lenfoid doku ile çevrilidir ve epitel yüzeyi, epitelin lümen yüzeyi boyunca uzanan keratinize olmayan çok katlı yassı epitelden oluşur. Kriptler, çok katlı yassı epitel ve retiküle kript epiteli ile kaplıdır. Retiküle epitel hem epitel hem de epitel olmayan hücreler, özellikle lenfoid hücreler içerir (Isaacson & Parikh, 2008).

Üç ana lenfoid hücre türü vardır: B hücreleri, T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler. B hücreleri (veya B lenfositleri) kemik iliğinde ortaya çıkar ve olgunlaşır. Antijenler tarafından çoğalıp efektör hücrelere dönüşmek üzere aktive edildiklerinde, immünoglobulin salgılayan plazma hücreleri oluştururlar. T hücreleri (veya T lenfositleri) olgunlaşmalarını timusta gerçekleştirir. Bir T hücresi sınıfı, virüslerle enfekte olmuş hedef hücreleri öldüren sitotoksik T hücrelerine farklılaşır. İkinci T hücresi sınıfı (yardımcı T hücreleri), makrofajlar, B hücreleri ve sitotoksik T hücreleri gibi diğer hücrelerin aktive olmasına yardımcı olur. Efektör yardımcı T hücreleri, yerel araçlar olarak görev yapan sinyal proteinleri olan sitokinleri salgılar. Üçüncü bir lenfoid hücre türü olan NK hücreleri, bazı anormal hücreleri, yani virüsle enfekte olmuş hücreleri tespit edip saldırabilir. Antijene özgü reseptörlerden yoksun oldukları için, hücre içi patojenlere karşı doğuştan gelen bağışıklık savunmasının önemli bir parçası oldukları düşünülmektedir (Niedzielski ve ark.,2023).

Nazofarenks mukozasındaki yaygın lenf düğümleriyle birlikte adenoid, solunum ve sindirim antijenleriyle ilk temas noktası NALT sisteminin bir parçasını oluşturur. Sağlıklı bir bireyde birinci basamak savunmadan sorumlu olan lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücrelerden oluşur; mikrobiyal istilaya karşı koruma sağlar ve otoimmüniteyi önler. Bu lenfoid doku hücreleri, adenoidin antijenleri tanımasını ve böylece bir bağışıklık tepkisi oluşturmalarını sağlar (Surján, 1988).

Apoptosis veya programlanmış hücre ölümü, adenoidlerin sürekli olarak yeni antijenlerle temas etmesiyle homeostazın korunmasına yardımcı olan önemli bir olgudur. Bu süreç aynı zamanda organlardaki otoreaktif veya spesifik olmayan bağışıklık hücrelerini ortadan kaldırmayı da amaçlar. Normal koşullarda apoptozis, otoimmün hastalıklardan veya patolojik lenfoid organ hiperplazisinden korur. Lenfoepitelyal dokunun anormal immün aktivasyonu veya regülasyonu, potansiyel olarak çeşitli tıbbi komplikasyonlara yol açabilir. Bazı hastalarda kronik adenoidit veya rinosinüzit gibi patolojik immün sistemle ilişkili süreçler gelişir. Diğer hastalarda ise obstrüktif uyku apnesi gibi nazofarenksin anatomik tıkanıklığına neden olan adenoid büyümesiyle ilişkili durumlar ortaya çıkar. Büyümüş adenoid dokusu ayrıca östaki borusu ağzını mekanik

olarak tı kayabilir ve bu da orta kulakta negatif basınca yol açabilir. Ayrıca, patojenler adenoid yüzeyinden orta kulak boşluğuna göç edebilir. Bu durum, efüzyonlu otitis media (OME) gibi ciddi orta kulak rahatsızlıklarına neden olabilir (Niedzielski ve ark.,2023).

Adenoid dokusundaki inflamatuvar hücreler ve medyatörler üzerine birçok araştırma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, mast hücrelerinin ve histaminin inflamasyon sürecinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (Faruk Oktay ve ark., 2007). İmmünolojik yanıtlarda önemli rol oynayan sitokinler, inflamasyon sürecini etkileyebilir. Ayrıca, sitokinlerdeki belirli geninde tek nükleotid polimorfizmi (SNP, single nucleotide polymorphism) atopik hastalıklara yatkınlığa katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Huntürk Atilla ve ark., 2017).

Adenoid dokusu, üst solunum yolu epiteli ve lenfoid hücrelerden oluşur ve burada Toll-Like Reseptörler (TLR), özellikle TLR4, patojenleri tanıyarak inflamatuvar sitokinlerin üretimini tetikler. TLR4 aktivasyonu NF- κ B ve diğer sinyal yollarını aktive ederek IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artırır; bu durum lenfosit proliferasyonu ve adenoid dokuda hipertrofik büyümeye yol açar (Zhang ve ark., 2021). TLR4'ün 896A/G (rs4986790) polimorfizminin enfeksiyon hastalıkları ile ilişkisini meta-analiz yöntemiyle inceleyen bir çalışma gerçekleştirilmiştir. TLR4'ün ana ligandı olan LPS ile etkileşimi, Gram-negatif bakterilere karşı duyarlılığı artıran önemli bir mekanizma olarak dikkat çekmektedir ((Jessé Abrahão Silva ve ark., 2022).

2.7. Toll Benzeri Reseptörler (TLR)

Bağışıklık sistemi, zararlı patojen mikropları inceleyerek kendine ait olanlarla olmayanları ayırt edip ortadan kaldırmaktadır. Bağışıklık sistemi, "doğuştan gelen immün sistem" ve "adaptif immün sistem" olarak ayrılmaktadır (Hoffman ve ark. 1999). Adaptif immün sistem, B ve T hücrelerinin yüzeyinde bulunan antijen reseptörleri aracılığıyla peptit antijenlerini tanıyarak yabancı olanları belirlemektedir. B ve T hücreleri, çok çeşitli potansiyel antijenlere yanıt verebilmek amacıyla immünoglobulin ve T hücresi reseptör genlerini tekrar düzenleyerek binlerce farklı antijen reseptörü türü üretmektedir. Antijen

reseptörlerinin uygun antijenle etkileşimi, lenfositlerin klonal çoğalmasını ve antijene özgü antikorların üretimini başlatmaktadır. Bu oldukça karmaşık sistem yalnızca omurgalılarda bulunmaktadır ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı güçlü bir savunma mekanizması oluşturur. Diğer yandan, yaklaşık bir asır önce tanımlanan doğuştan gelen bağışıklık sistemi ise filogenetik olarak korunmuş olup neredeyse tüm çok hücreli canlılarda mevcuttur (Hoffman ve ark., 1999).

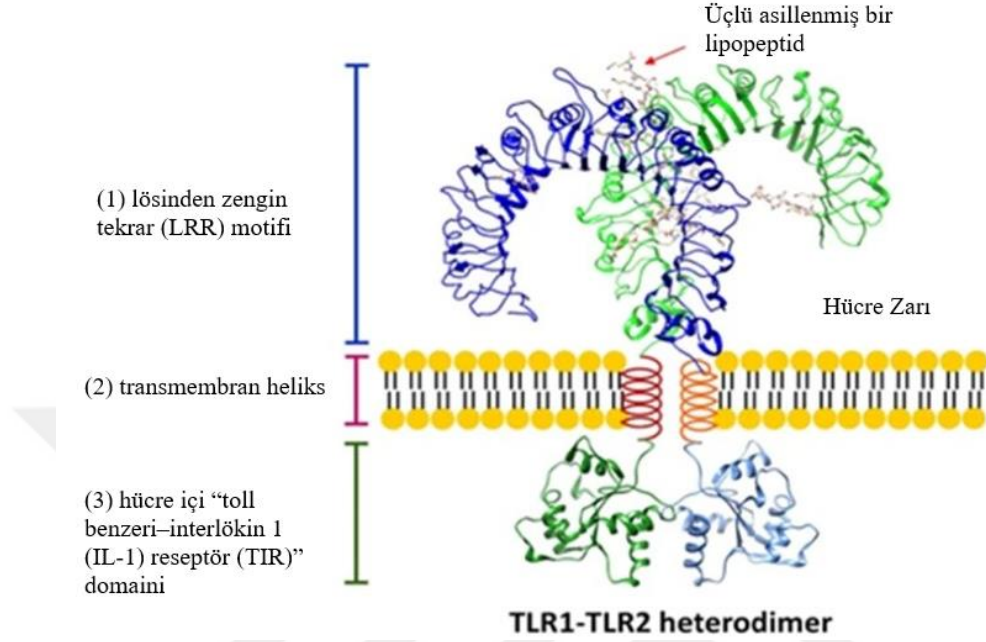
TLR'ler, doğal bağışıklık sisteminin patojen tanımasını sağlayan antijen tanıma reseptörleri olarak kritik bir rol oynar (Takeda ve Akira, 2005). TLR'ler, bağlandıkları ligandlara ve hücre içindeki konumlarına göre sınıflandırılabilir. TLR1, 2, 5 ve 6, hücre yüzeyinde bulunur ve genellikle patojenlerin zarındaki belirli molekülleri tanır. Diğer taraftan, TLR3, 7, 8 ve 9 hücre içi bölmelerde yer alarak mikrobiyal nükleik asitleri tespit eder. TLR4 hem plazma zarında hem de endozomal bölmelerde ifade edilmesi nedeniyle TLR'ler arasında özel bir konuma sahiptir. TLR4'ün hücre içindeki konumu, etkileşime girdiği farklı sinyal yollarını belirler ve sonuç olarak ortaya çıkan sitokin profilini etkiler (Regina Ferreira Gonçalves, 2017).

2.8. Toll Benzeri Reseptörlerin Yapısı

Bütün TLR'ler, hastalık etkenlerine eşlik eden moleküler yapılar (PAMP-Pathogen-Associated Molecular Pattern) ve hasarla ilişkili moleküler yapıları (Damage associated molecular pattern, DAMP) tanıyan at nalı biçimindeki proteinlerdir. Moleküler ağırlıkları 90 ile 115 kDa arasında değişen, 16-28 hücre dışı lösin zengin tekrarlardan (LRR- Leucine-Rich Repeat) oluşan bir ektodomaine sahip olmaları ve IL-1 reseptörüne benzerlikleri nedeniyle TIR (toll like/Interleukin1) adı verilen bir sinyal iletimine katılan transmembran bölümleri bulunmaktadır. TLR'lerin transmembran alfa-heliks bölümleri ile korunan iç kısımları, insanlardaki interlökin reseptör 1 (IL-1R) ve interlökin reseptör 18 (IL-18R) ile homologdur. TLR'ler, homodimer olarak kendileri arasında veya ko-reseptörler ve yardımcı moleküllerle heterodimer olarak yer alırlar (Özbek ve ark.,2017).

TLR'ler, korunmuş PAMP'ler, patojenlerin korunmuş yapılarını veya patojenlerin konakçı içinde neden olduğu hasarı tanıma yetenekleri nedeniyle patojenlere karşı ilk savunma hattında kilit bir konuma sahiptir (Behzadi ve ark., 2021). Motif tanıma reseptörleri (PRR'ler, Pattern recognition receptors), enfeksiyona maruz kalmayı ilk olarak algılama ve patojeni ve enfekte olmuş hücreyi nihai olarak ortadan kaldırmak için hücre içi sinyal kaskadını tetikleme yetenekleri nedeniyle doğuştan gelen bağışıklığın önemli bir bileşenini oluşturur (Takeuchi ve Akira, 2010). Tüm PRR'ler, patojenlerde yaygın olarak bulunan ancak konakçı moleküllerinden farklı olan çok çeşitli yabancı molekülleri (örneğin, lipit, karbonhidrat, peptit ve nükleik asit) tanıyabilen germ hattı kodlu proteinlerdir ve bu nedenle genellikle PAMP'ler olarak adlandırılırlar. PRR'lerin aktivasyonu, downstream transkripsiyon aktivasyonu ve çok sayıda inflamatuvar mediatörün ekspresyonuna yol açar. Ek olarak, PRR sinyalleşmesi, otofaji, hücre ölümü, sitokin işleme ve fagositoz ile ilgili çeşitli süreçlerin tetiklenmesine de yol açar (Sameer ve Nissar, 2021).

Patern/motif tanıma reseptörleri (PRR'ler, Pattern recognition receptors): Mikroorganizmalar, doğal bağışıklık sistemine ait hücreler tarafından tanınabilen geniş bir PAMP yelpazesi meydana getirir. "Kendine ait olmayan" unsurların bu biçimde tanınması, konakçı tarafından PRR'ler aracılığıyla gerçekleşir. Bu durum, mikrobiyal kökenli işaretlerin, doğal bağışıklığın kendine ve yabancıya ayırım yapması için uygun işaretler olduğunu ileri sürmektedir. Bu patojenlerin tespit edilmesi hızlı bir şekilde gerçekleşir. TLR'ler; PRR ailesinin bir üyesidir ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı konağın savunmasında önemli rol oynadıkları için doğal bağışıklık tepkisini meydana getirirler. Doku yıkımından kaynaklanan hem PAMP'leri hem de DAMP'leri tanıyabilirler. TLR'nin temsili yapısı Şekil 2.3'te görülmektedir. TLR ligandları, hidrofilik nükleik asitlerden hidrofobik lipidlere ve küçük moleküllerden büyük makromoleküllere kadar çeşitli bir yelpazeye sahiptir (El-Zayat ve ark., 2019).

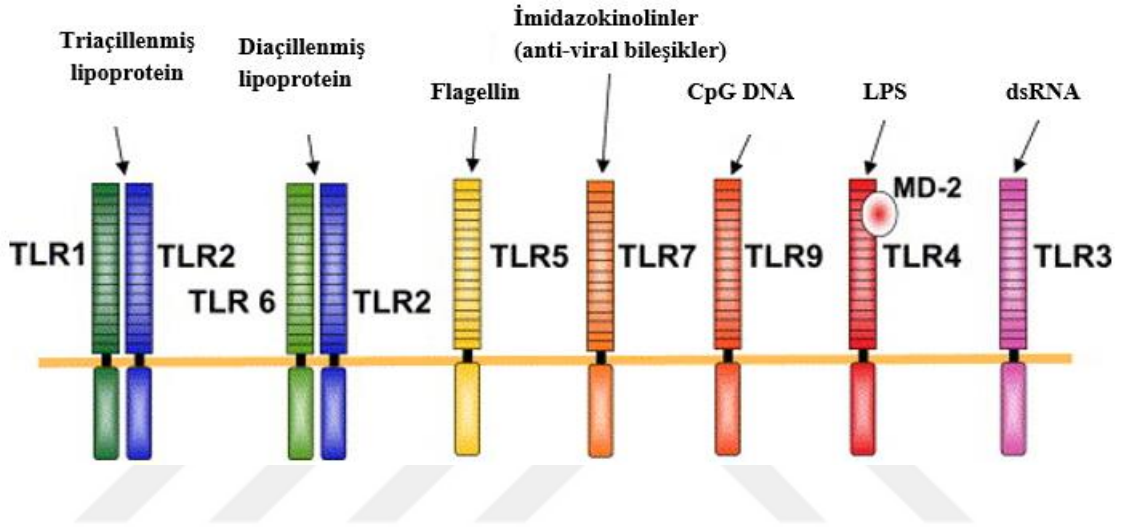


Şekil 2.3 TLR'nin temsili yapısı (El-Zayat ve ark. 2019) : Tüm TLR'lerin korunan yapısal özellikleri üç kritik bileşenden oluşur: (1) lösinden zengin tekrar (LRR) motifi; (2) transmembran heliks; (3) hücre içi "toll benzeri-interlökin 1 (IL-1) reseptör (TIR)" domaini. LRR yapısı, TLR1-TLR2 heterodimer modeline dayanmaktadır. Toll benzeri-interlökin 1 (IL-1) reseptör (TIR)

2.9. TLR Ailesi, Lokalizasyonu ve Ligandları

Toll-like reseptör (TLR) ailesi, 10 farklı alt türe (TLR1–TLR10) sahiptir ve her bir alt tip, özgün mikrobiyal bileşenleri tanıma yeteneğine sahiptir. Bu reseptörler, konumlarına göre iki ana gruba ayrılır: TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 ve TLR10 gibi reseptörler plazma membranında bulunurken, TLR3, TLR7, TLR8 ve TLR9 ise endozomal membranlarda yer alır. Bu yapısal dağılım, tanıyacakları PAMP'ler hücrel giriş yollarına göre belirlenmektedir. Örneğin, TLR4 bakteriyel lipopolisakkaritleri (LPS), TLR5 bakteriyel flagellinleri ve TLR3 çift sarmallı viral RNA'yı tanımaktadır. Her bir TLR'nin spesifik ligandı, reseptörün bulunduğu hücrel bölge ile doğrudan

bağlantılıdır; bu ilişki Şekil 2.4'te gösterilmiştir. Bu etkileşim sonucunda, MyD88 veya TRIF gibi adaptör proteinler aracılığıyla sinyal iletimi başlatılır ve böylece proinflatuvar sitokinlerin üretimi gerçekleşir. Bu farklılıklar, TLR ailesinin geniş bir patojen yelpazesine karşı etkili bir savunma oluşturmasının yanı sıra, immün yanıtın türüne göre şekillenmesine de olanak tanır (Sameer & Nissar, 2021).



Şekil 2.4 TLR Ailesi, Lokalizasyonu ve Ligandları.

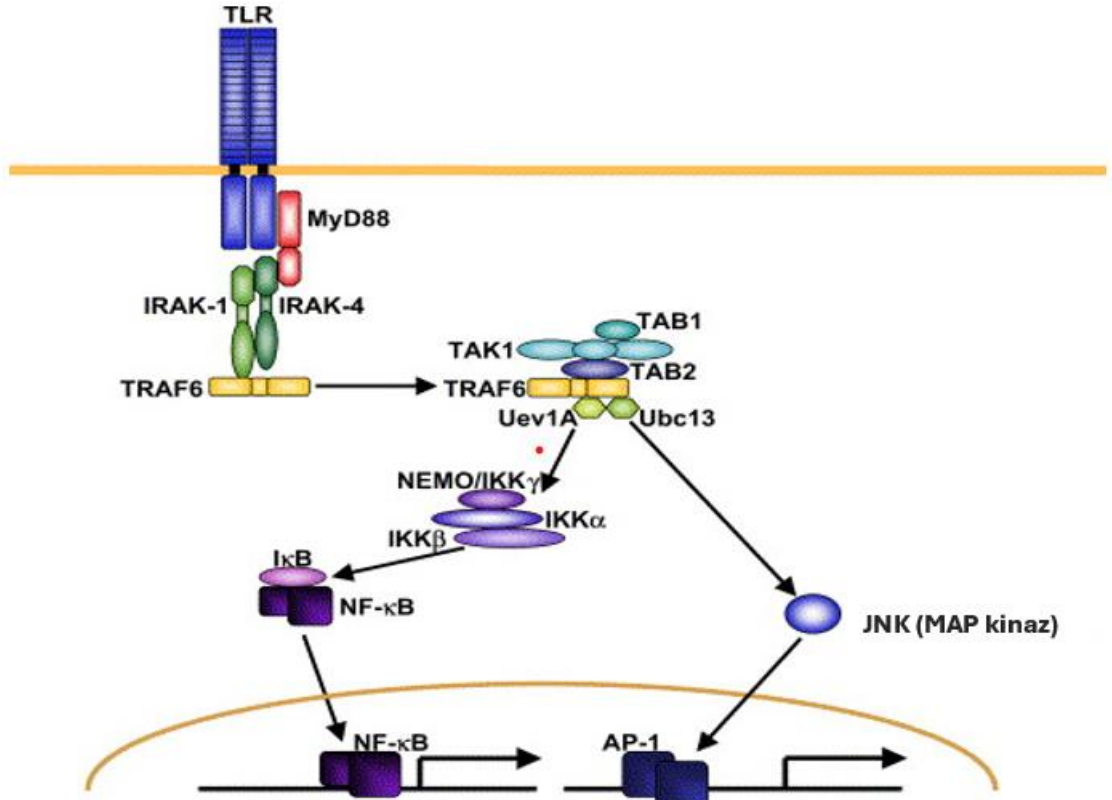
(Takeda & Akira, 2004)

TLR'ler üç ana bölümden oluşur: ligandı algılayan bir ekstraselüler alan (ECD), TLR'yi membranlar içinde sabit tutan bir transmembran alan (TM) ve sinyalleme başlatmak amacıyla diğer TIR içeren adaptörlerle etkileşime giren Toll/interlökin-1 (IL-1) reseptör (TIR) alanı. TLR'lerin sinyalleşmesi, dimer birleşimine bağlıdır ve herhangi bir ligandın yokluğunda TLR'ler, sinyalleme başlatamayan monomerik veya zayıf dimerik formlarda bulunurlar. Ligandın bağlanması, dimerin stabilitesini artırırken TIR alanında bir yeniden yönlendirme gerçekleştirir ve bu da sinyalleme başlatan bir konformasyonel değişikliğe yol açar. TLR'ler, hem bilinen modülatörler olarak hem de terapötik potansiyele sahip olmasından dolayı bağışıklık modülasyon stratejileri için oldukça uygun hedeflerdir (Ayaz Anwar ve ark., 2018).

2.10. TLR'lerin Sinyal İletim Yolağı

Ligandların TLR'lere bağlanması ile konakçıda savunma reaksiyonlarını başlatan spesifik hücre içi downstream sinyal iletim kaskadları uyarılır. Bu şekildeki PAMP-PRR etkileşimleri, bağışıklık yanıtı belli mikroorganizmalara karşı yönlendiren proenflamatuvar sitokinler ile tip 1 interferon üretimine yol açar (El-Zayat, ve ark., 2019).

Şekil 2.5'te bir ligand bir TLR ile etkileşime girdiğinde, örneğin LPS ile TLR4, reseptör dimerleşir ve bu da MyD88, IRAK ve TRAF6 tarafından aracılık edilen sitoplazmik tarafta bir fosforilasyon kaskadını başlatır ve TRAF6, 2 E3 ubiquitin ligaz, Uev1A (Ubiquitin conjugating enzyme variant 1A) ve Ubc13 (Ubiquitin conjugating protein 13) ile 3 diğer protein, TAB1, TAB2 ve TAK1 (TGF-beta activated kinase 1) içeren bir kompleksin oluşmasına yol açar. Bu kompleks, IKK α , IKK β ve IKK γ (I κ B kinaz için) olmak üzere 3 proteinden oluşan başka bir kompleksi fosforile eder ve bu kompleks de I κ B ile ilişkili NF- κ B'yi fosforile ederek onun çekirdeğe translokasyonunu sağlar (Varin, 2014).



Şekil 2.5 TLR'lerin Sinyal İletim Yolağı (Varin, 2014)

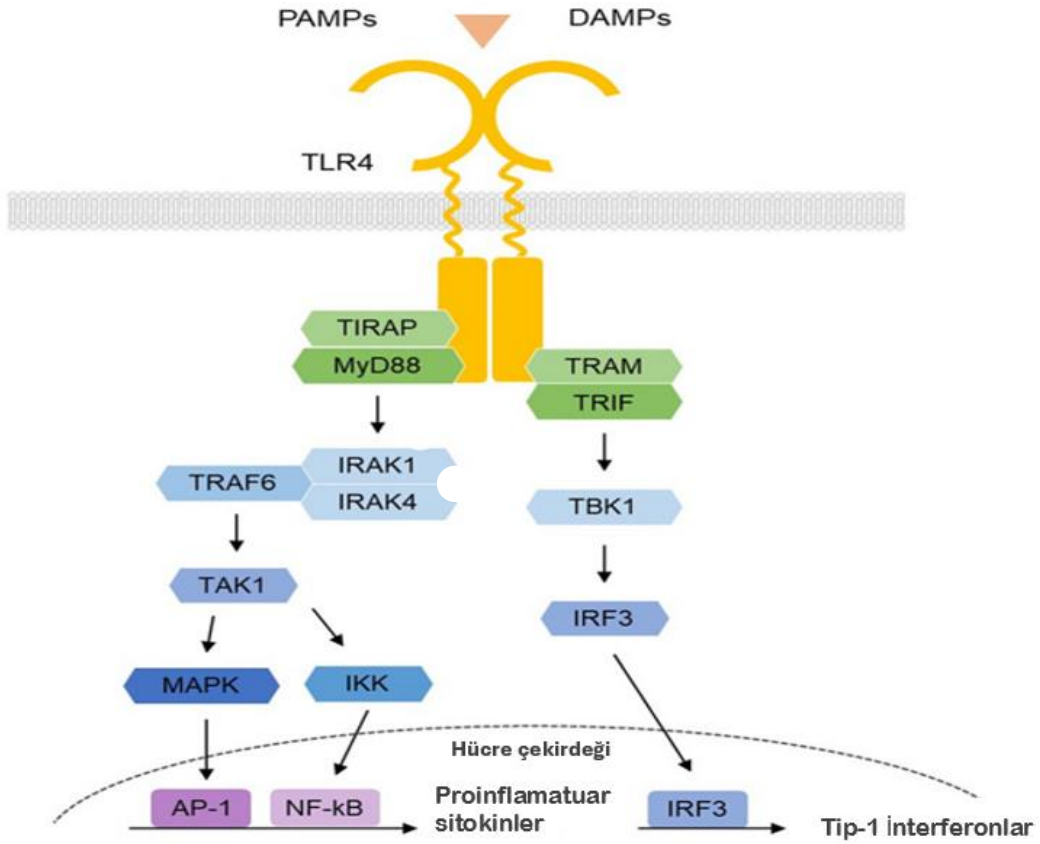
2.11. TLR 4 (Toll-Like Receptor 4)

İnsanda TLR4, örüntü tanıma reseptörleri grubunun bir üyesi olan TLR4 geni tarafından kodlanan bir transmembran proteindir. Aktivasyonu, doğuştan gelen bağışıklık tepkisini tetiklemekten sorumlu olan hücre içi bir sinyalleşme zinciri ve inflamatuvar sitokin çıkışı ile sonuçlanmaktadır (Korneev ve ark., 2017).

TLR4'ün işlevinin merkezinde, bakteriyel enfeksiyonlara karşı erken bir uyarı sinyali olarak görev yapan Gram-negatif bakterilerden gelen lipopolisakkarit (LPS) tanıma yeteneği bulunmaktadır. Bu etkileşim süreci, liganda bağlı olan reseptörün homodimerleşmesiyle karmaşık bir şekilde bağlantılıdır ve MD-2 ile CD14 gibi kofaktörlerin yer almasını gerektirir ve MD-2'nin LPS ile etkileşimini nasıl

kolaylaştırdığını ortaya koymaktadır. Bu, NF- κ B'nin aktive olmasına ve ardından ve inflamatuvar sitokinlerinin üretilmesine yol açan downstream sinyal kaskadlarını başlatan önemli bir aşamadır. TLR4'ün aktivasyonunun etkileri, yalnızca patojenlerin tanınmasıyla sınırlı kalmaz; aynı zamanda septik şok gibi ciddi enflamatuvar tepkileri de tetikleyebilir ve bu durum, reseptörün konak savunma mekanizmalarındaki ve patolojideki çift yönlü rolünü gösterir (Loes, 2019).

TLR4, üç ana bölümden meydana gelen bir transmembran proteini olarak tanımlanır: dış hücre alanı, zar içi alan ve sitoplazma bölgesi. Dış hücre alanı, her biri 20-29 amino asitten oluşan LRR (Leucine-Rich Repeat) barındırarak ligand ile etkileşim için özel bölgeler sunar (Kim ve ark., 2007). Gram negatif bakterilerden elde edilen LPS, TLR4 için belirgin bir ligand rolü üstlenir. LPS, TLR4 ile doğrudan etkileşim yapmadığı için, bu bağlanma adaptör proteini miyeloid farklılaşma faktörü-2 (MD-2) aracılığıyla gerçekleşir. Sonrasında, LPS/TLR4/MD-2 birleşimi bir dimer forma getirerek hücre içindeki sinyal iletimini başlatır (Şekil 2.6). LPS dışında, TLR4, bakteri, virüs ve mantar türevli farklı PAMP'ler tarafından da aktive edilir. Hücrelerden salınan DAMP (Damage associated molecular pattern)'ler, hücre dışı matris bileşenlerini ve HMGB1 (High Mobility Group Box 1) gibi DNA'ya bağlanan proteinlerle, hücrel HSP (Heat Shock Proteins)'leri de içerebilir. Bazı DAMP'ler için TLR4 ile kesin bağlanma mekanizmaları henüz ortaya konmamış olsa da, TLR4 aracılığıyla bağışıklık yanıtı oluşturdıkları bilinmektedir. (Kim ve ark., 2023)



Şekil 2.6 TLR 4 Bağışıklık Yanıtı

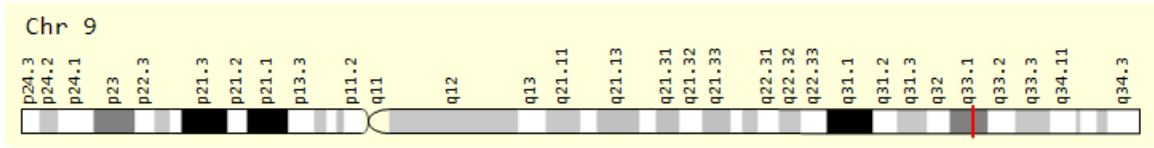
(Kim ve ark., 2023).

2.12. TLR4 Geni Polimorfizmi

DNA polimorfizmi, aynı türün bireyleri arasındaki nükleotid dizisindeki bir varyasyondur. Bu varyasyonlar; DNA dizisinde tek baz çifti değişiklikleri, eklemeler, silmeler ve hatta baz çifti ve kopya sayısındaki değişiklikler olabilir. SNP'ler, insanlarda en sık görülen DNA polimorfizmidir. Bir polimorfik gen varyantı, anormal bir ifade düzeyine veya anormal bir gen tipinin gelişimine katkıda bulunabilir. Bu hastalığa neden olabilir veya hastalıkla ilgili olabilir (Jin ve ark., 2018).

TLR4 geni, 9q31 kromozom bölgesinde yer alır ve dört ekzondan oluşur. İnsan TLR4 proteini 624 amino asitten oluşur ve hücre dışına bakan kısmında bazı SNP'ler

bulunur; bu SNP'ler genellikle hafif etkiler gösterir. TLR4 polimorfizmleri, özellikle reseptörün ligand tanıma bölgesindeki konumları nedeniyle enfeksiyonların duyarlılığı üzerinde bir etkiye sahiptir (Vaure ve ark., 2014). Şekil 2.7. TLR4 geninin genomik konumunu göstermektedir (Silva ve ark., 2022).



Şekil 2.7 TLR4 geninin genomik konumu.

(Silva ve ark., 2022).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik İzin

Çalışma için gerekli izin Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.10.2023 tarihli toplantısında 23-KAEK-160 proje numarası ile alındı. Bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'nca 2023/89 proje no ile desteklenmiştir.

3.2. Çalışmada Kullanılan Örnekler

Bu araştırma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Biyoloji, Tıbbi Genetik ve Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dallarında yürütülmüştür. Çalışmaya, akrabalık ilişkisi bulunmayan 47 kız çocuk ve 49 erkek çocuk toplam 96 AH tanılı çocuk ile 45 kız çocuk ve 51 erkek çocuk toplam 96 AH tanısı almamış kontrol grubu olmak üzere toplam 192 gönüllü birey dahil edilmiştir. AH hastalarındaki ve kontrol grubundaki bireylerin çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri Tablo 3.1.'de gösterilmiştir. Katılımcılara araştırmanın amacı ve kapsamı hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş, ardından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Hasta ve kontrol gruplarındaki çocuklardan alınan kan örnekleri ile TLR4 Asp299Gly (rs4986790) ve Thr399Ile (rs4986791) gen polimorfizmleri incelenmiştir.

Tablo 3.1. AH Hastalarındaki ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.

Kriter Türü	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Dahil Edilme Kriterleri	Klinik olarak adenoid hipertrofisi tanısı konmuş olması (endoskopi veya radyolojik görüntüleme ile doğrulanmış).	Sağlıklı birey olması, adenoid hipertrofisi, kronik tonsillit veya tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunmaması.
	Yaş aralığı: 2–15 yaş.	Yaş aralığı: 2–15 yaş.
	Ebeveyn/vasi yazılı onamı alınmış olması.	Ebeveyn/vasi yazılı onamı alınmış olması.
	Kan örneği alınmasına uygun genel sağlık durumu.	Kan örneği alınmasına uygun genel sağlık durumu.
	Demografik ve klinik bilgilerin eksiksiz kaydedilmesi.	Demografik bilgilerin eksiksiz kaydedilmesi.
Dışlanma Kriterleri	Son 2–4 hafta içinde akut solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olması.	sık akut solunum yolu enfeksiyonu veya ateşli hastalık öyküsü.
	Son 4 hafta içinde antibiyotik veya sistemik kortikosteroid kullanımı.	Son 4 hafta içinde antibiyotik veya sistemik kortikosteroid kullanımı.
	Bilinen bağışıklık yetmezliği veya otoimmün hastalık varlığı.	Alerjik rinit, astım veya kronik immünolojik hastalık öyküsü.
	Down sendromu veya kraniofasiyal anomaliler gibi konjenital/genetik sendromlar.	Önceden adenoidektomi/tonsillektomi geçirmiş olması.
	Son 3 ay içinde kan transfüzyonu öyküsü.	Son 3 ay içinde kan transfüzyonu öyküsü.
	Kronik sistemik hastalık (kalp, böbrek, karaciğer vb.).	Kronik sistemik hastalık veya ilaç kullanımı.
	Kan alma için tıbbi kontrendikasyon varlığı.	Ebeveyn/vasinin onam vermemesi.
	Ebeveyn/vasinin onam vermemesi.	

3.3. Çalışmada Kullanılan Cihaz Ve Kimyasallar

3.3.1 Aletler ve Cihazlar

1. PCR Cihazı (BIOER, TC-96/G/H/(b)C, ÇİN)
2. Manyetik Karıştırıcı (HANDK, EXD, ÇİN)
3. Bilgisayar Monitörü (LG, 22M38A, GÜNEY KORE)
4. Derin Dondurucu (VESTEL, PULI KA/321F, TÜRKİYE)
5. Buzdolabı (VESTFROST, PULI AK/453-FLN, DANİMARKA)
6. Su Banyosu (MICROTEST, ÇİN)
7. Manyetik Karıştırıcı (NEVATION, I Stir MS10, HİNDİSTAN)
8. Isıtıcı Blok (THERMOSTAT GNOME, TÜRKİYE)
9. Mini Santrifüj (ALLSHENG, iCEN-24, ÇİN)
10. Güç Kaynağı (CLEAVER, BİRLEŞİK KRALLIK)
11. Jel Görüntüleme Sistemi (MAESTRO GEN, İTALYA)
12. Jel Görüntüleme Sistemi (FISHER SCIENTIFIC, ABD)
13. Pipet (0.5–10 μ l, 2–20 μ l, 10–100 μ l, 100–1000 μ l) (SMART, ACCUMAX, HİNDİSTAN)
14. Mikrodalga Fırın (Arçelik Intellowave, MD 554, TÜRKİYE)

3.3.2. Kimyasal Maddeler

1. 1 OneTaq[®] 2X Master Mix with Standard Buffer (NEB)
2. HinfI ve NcoI Restriksiyon Enzimi (NEB)
3. Primerler (BiOligo)

4. Agaroz (MCLAB)
5. Loading dye (NEB.)
6. 10XTBE Buffer (NewBioscience)
7. Etidyum Bromür (NEB)
8. Ethanol
9. DNA izolasyon kiti

GeneAll Exgene Blood SV Mini Kit (GeneAll, Seoul, Korea)

- Proteinaz K
- Buffer JBL (Lysis / Digestion Buffer)
- Buffer JBW (J Blood Wash):
 - 63 mL konsantre JBW + 77 mL %96–100 etanol → 140 mL çalışma çözeltisi
- Buffer NW (Wash Buffer 2):
 - 50 mL konsantre NW + 200 mL %96–100 etanol → 250 mL çalışma çözeltisi
- Buffer AE (Elution Buffer)
- Nükleaz-Free Water
- DNA Saflaştırma Kolonları (Toplama tüpleri ile)

Hibriden Genomic DNA Isolation Kit (Hibriden, Türkiye)

- Proteinaz K
- DP (DNA Precipitation Buffer)
- DA (DNA Adsorption Buffer)
- DB (Digestion Buffer)
- DY (DNA Wash Buffer)
- Elution Buffer

3.3.3. Çözeltiler

1XTBE (Tris-Borat-EDTA) Tamponu: 10XTBE tamponundan distile su ile seyreltme yapılarak 1XTBE hazırlandı.

3.4 DNA İzolasyonu

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki bireylerden 2 mL periferik venöz kan, antikoagülan olarak EDTA içeren vakumlu tüplere alınmıştır. Kan numuneleri, DNA izolasyonu gerçekleştirilene kadar 4 °C'de muhafaza edilmiştir. Genomik DNA'nın izolasyonu, Hibrigen Genomic DNA Isolation Kit (Hibrigen, Türkiye) ve GeneAll Exgene Blood SV Mini Kit from GeneAll (Seoul, Korea) izolasyon kiti kullanılarak, üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde yapılmıştır (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Hibrigen Genomic DNA Isolation Kit (Hibrigen, Türkiye) ve GeneAll Exgene Blood SV Mini Kit from GeneAll (Seoul, Korea) izolasyon kiti.

Aşama	Hibrigen Genomic DNA Isolation Kit (Hibrigen, Türkiye)	GeneAll Exgene Blood SV Mini Kit (GeneAll, Seoul, Korea)
Başlangıç örneği	200 µl koagüle olmamış total kan	200 µl kan örneği tüpe alınır.
Lizis aşaması	600 µl DP (DNA Precipitation) Tamponu eklenir, vortekslenir, 7600 xg'de 5 dk santrifüj edilir.	Her tüpe 20 µl Proteinaz K eklenir.
Pellet işlemi	Süpernatant atılır, pellet üzerine 200 µl DA (DNA Adsorption) Tamponu eklenir, vortekslenir.	200 µl Buffer JBL(Lysis / Digestion Buffer) eklenir, vorteks yapılır.
Sindirim (digestion)	20 µl Proteinaz-K ve 220 µl DB (Digestion Buffer) eklenir, 65°C'de 20 dk inkübe edilir.	56°C ısıtıcı blokta 10 dk bekletilir.
Etanol ekleme	220 µl önceden soğutulmuş etanol eklenir, vortekslenir, kolona aktarılır.	200 µl etanol eklenir, tüp alt-üst edilir (vorteks 30 sn, spin down 10 sn).

Tablo 3.2.(Devamı) Hibrigen Genomic DNA Isolation Kit (Hibrigen, Türkiye) ve GeneAll Exgene Blood SV Mini Kit from GeneAll (Seoul, Korea) izolasyon kiti.

Yıkama adımları	500 µl DY (DNA Wash Buffer) eklenir, 10.900 xg'de 1 dk santrifüj edilir (iki kez tekrarlanır).	Kolonlara aktarılır, 1 dk santrifüj edilir (13.000 rpm).500 µl Buffer JBW(J Blood Wash) eklenir, santrifüj edilir. (iki kez tekrarlanır).
Kurutma	Kolon boş santrifüj edilir (10.900 xg, 1 dk).	700 µl Buffer NW(Wash Buffer 2) eklenir, 1 dk santrifüj edilir (13.000 rpm).
Elüsyon	30–100 µl Elution Buffer eklenir, 1 dk beklenir, 10.900 xg'de 2 dk santrifüj edilir.	Kolon temiz tüpe aktarılır, santrifüj edilir (15.000 rpm, 3 dk).
Elde edilen ürün	Saf genomik DNA, ependorf tüpte saklanır.	Kolon kapaklı Eppendorf tüpüne konulur, 100 µl Buffer AE(Elution Buffer) eklenir, 2 dk oda sıcaklığında bekletilir, 1 dk full speed santrifüj edilir (15.000 rpm). DNA kullanıma hazırdır.

3.5 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

PCR, DNA örneklerinin çoğaltılması amacıyla kullanılan hassas ve hızlı bir yöntemdir. İşlem üç temel aşamadan oluşur: denatürasyon, bağlanma (annealing) ve uzama (extension). Denatürasyon aşamasında DNA 95°C'ye kadar ısıtılarak çift zincirli yapıdaki hidrojen bağları kırılır. Bağlanma aşamasında, primerler 55–72°C aralığında tek zincirli DNA'ya bağlanır ve DNA sentezi için başlangıç noktası sağlar. Uzatma aşamasında, DNA polimeraz 5'→3' yönünde yeni zincirler sentezler; bu süreç 75–80°C'de enzim aktivitesini optimize eder. PCR döngüleri termal döngü cihazı ile tekrarlanır ve her döngüde hedef DNA'nın çok sayıda kopyası üretilir. Çoğaltım sonrası DNA, agaroz jel elektroforezi ile etidyum bromür kullanılarak görselleştirilir. PCR, az miktarda nükleik asitten (1–100 ng) 10⁶–10⁹ kopya DNA üretme kapasitesine sahiptir ve

kısa sürede sonuç verir. Ayrıca terminal uçlara restriksiyon bölgeleri eklenerek klonlama ve ekspresyon çalışmaları için uygun hâle getirilebilir (Khehra ve ark., 2025).

3.5.1 PCR Koşulları

Hasta ve kontrol grubuna ait DNA örnekleri, TLR4 Asp299Gly (rs4986790, A>G) ve TLR4 Thr399Ile (rs4986791, C>T) polimorfizmlerinin tespiti amacıyla Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemi ile çoğaltılmıştır.. PCR reaksiyonları, OneTaq® 2X Master Mix with Standard Buffer (New England Biolabs, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Primerler BiOligo (Türkiye) tarafından sentezlenmiştir (Tablo 3.3). PCR reaksiyonları BIOER TC-96/G/H/(b)C cihazında yürütülmüştür. PCR reaksiyon karışım bileşenleri Tablo 3.4'te verilmiştir. PCR sıcaklık, süre ve döngü sayısı Tablo 3.5'te verilmiştir

Tablo 3.3. PCR İçin Kullanılan Primerler.

Polimorfizm		Nükleotid Dizisi (5-3)	bp
TLR4- D299G	896 A>G	F: 5'- ATT AGC ATA CTT AGA CTA CTA CCT CCA R: 5'-GAT CAA CTT CTG AAA AAG CAT TCC CAC-3'	249
TLR4-T399I	1196 C>T	F: 5'-GGT TGC TGT TCT CAA AGT GAT TTT GGG AGA A-3' R: 5'- ACC TGA AGA CTG GAG AGT GAG TTA AAT GCT-3'	406

bp = baz çifti.

Tablo 3.4. PCR Reaksiyon Karışım Bileşenleri (Toplam Hacim: 25 µl)

Bileşen	Hacim (µl)	Konsantrasyon / Özellik	Tedarikçi / Ülke
OneTaq® 2X Master Mix with Standard Buffer	12,5	2X	NEB, ABD
Forward primer	1 µl	10 pmol/µl	BiOligo, Türkiye
Reverse primer	1 µl	10 pmol/µl	BiOligo, Türkiye
DNA örneği	2 µl	50–100 ng/µl	—
Nükleaz içermeyen su	8,5 µl	—	—
Toplam	25	—	—

F = İleri primer; R = geri primer

Tablo 3.5. PCR Sıcaklık, Süre ve Döngü Sayısı

PCR Döngüleri	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü sayısı
Ön denatürasyon	94	30 sn	-
Denatürasyon	94	30 sn	30 Döngü
Bağlanma (Annealing)	61	45 sn	
Uzama	68	1 dk	
Son uzama	68	5 dk	-
Reaksiyon sonrası saklama	4	∞	-

3.6 Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) Analizi

Restriksiyon enzimleri vasıtasıyla DNA'nın çeşitli boyutlardaki kesimi ve bu DNA kesim ürünleri jel elektroforez yöntemi ile tespit edilmesi işlemi RFLP (Restriksiyon Fragment Length Polymorphism/Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi) olarak adlandırılır (Kolören ve ark.,2017).

TLR4 Asp299Gly ve Thr399Ile polimorfizmleri için kullanılan restriksiyon enzimleri Tablo 3.6'da verilmiştir.

3.6.1 Asp299Gly A>G ve Thr399Ile C>T Kesimi İçin Kullanılan Restriksiyon Enzimleri ve Özellikleri

Tablo 3.6. TLR4 Asp299Gly ve Thr399Ile Polimorfizmleri İçin RFLP Tablosu

Özellik / Varyant	Asp299Gly (A>G)	Thr399Ile (C>T)
dbSNP ID	rs4986790	rs4986791
Nükleotid Değişimi	A → G	C → T
Amino Asit Değişimi	Aspartik Asit → Glisin	Treonin → İzolösin
PCR Ürünü Uzunluğu	249 bp	406 bp
Restriksiyon Enzimi	NcoI	HinfI
Mutasyon Etkisi	G alleli: NcoI kesim bölgesi oluşur.	T alleli: HinfI kesim bölgesi oluşur.
Buffer	rCutSmart™ Buffer (1X)	rCutSmart™ Buffer (1X)
Enzim Miktarı	0,5 µl	0,5 µl
İnkübasyon Sıcaklığı	37 °C	37 °C
İnkübasyon Süresi	Gece boyu	4 saat
Kesim Ürünleri	AA: 249 bp AG: 249, 223, 26 bp GG: 223, 26 bp	CC: 406 bp CT: 406, 377, 29 bp TT: 377, 29 bp
Agaroz Jeli	%2 agaroz	%2 agaroz
Boyama Yöntemi	EtBr	EtBr
Görüntüleme Sistemi	UV Transillüminatör	UV Transillüminatör

3.7 PCR-RFLP Yöntemiyle D299G ve T399I SNP'lerinin Moleküler Tespiti

Restriksiyon işlemi sonrasında oluşan DNA ürünleri, agaroz jel elektroforezi kullanılarak analiz edilmiştir. TLR4 Asp299Gly (D299G) polimorfizmi için 249 bp'lık bir PCR ürünü amplifiye edilmiş ve 37 °C'de bir gece boyunca NcoI enzimi (NEB, ABD) ile kesilmiştir. Polimorfizmin varlığı, PCR ürününün 226 bp ve 23 bp'lık fragmanlara ayrılması ile belirlenmiştir. TLR4 Thr399Ile (T399I) polimorfizmi için ise 406 bp'lık bir PCR ürünü çoğaltılmış ve 37 °C'de 4 saat boyunca HinfI enzimi (NEB, ABD) ile kesilmiştir. Polimorfizmin varlığı, PCR ürününün 377 bp ve 29 bp'lık fragmanlara ayrılması ile belirlenmiştir. RFLP reaksiyon bileşenleri ve miktarları Tablo 3.7'de verilmiştir.

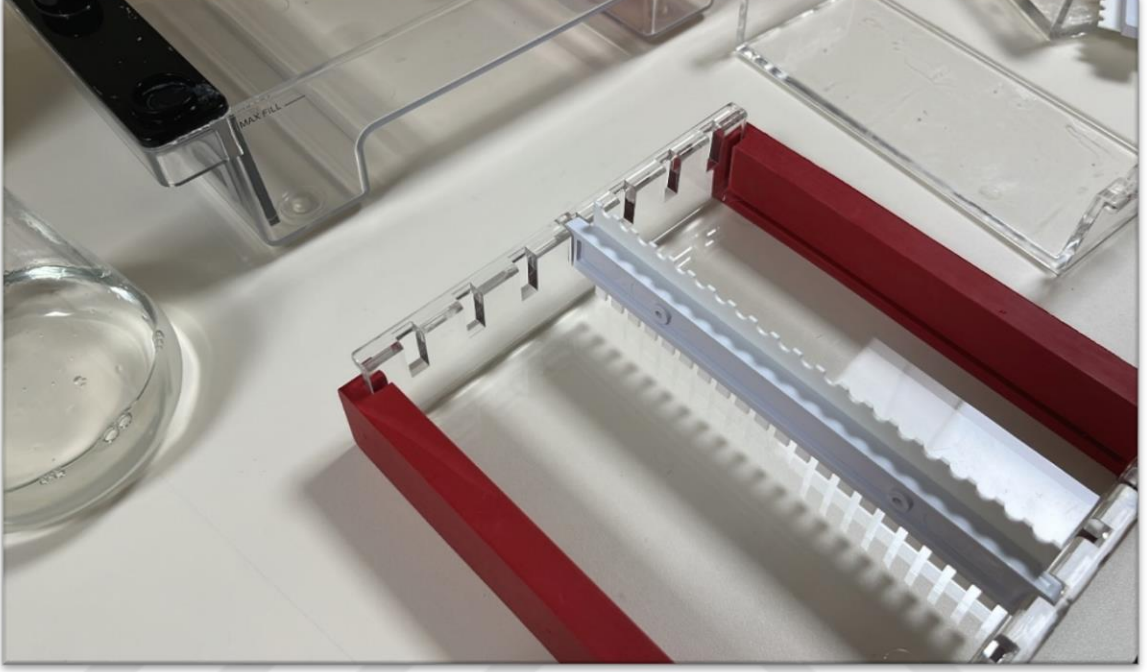
Tablo 3.7. RFLP Reaksiyon Bileşenleri ve Miktarları.

RFLP Bileşeni (Stok)	Miktar (µl)
PCR ürünü	10 µl
Restriksiyon enzimi	0,5 µl
rCutSmart Buffer(10x)	2 µl
ddH ₂ O	7,5 µl
TOPLAM	20 µl

3.8 Jel Elektroforezi

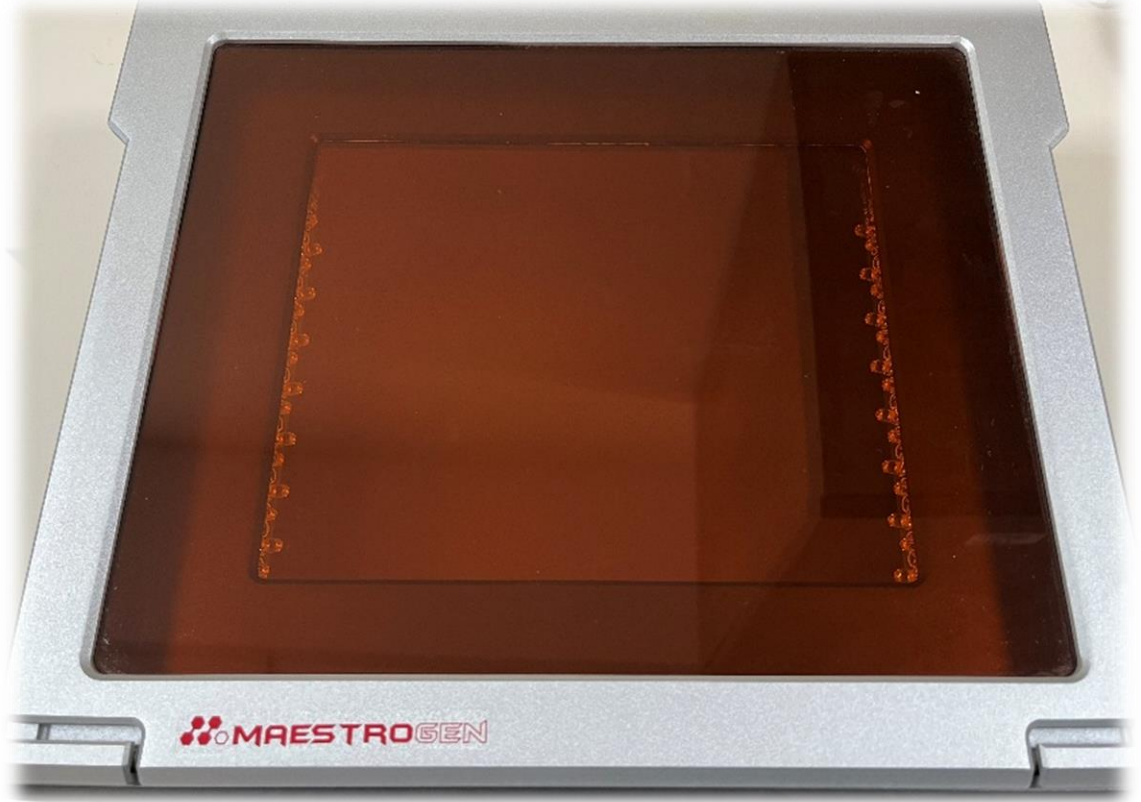
%2'lük Agaroz Jel (100ml) için; 2 gram agaroz ve 100 mililitre 1XTBE bir erlenmayer içine konuldu ve mikrodalga fırında 2 dakika boyunca karışım homojen olana kadar ısıtıldı. Sıcaklığın yaklaşık 65 santigrat dereceye düşmesi beklendikten sonra 1

mikrolitre etidyum bromür ilave edilerek hızlı bir şekilde iyice karıştırıldı. Tarakları takılmış olan kasetin içine hazırladığımız karışım ilave edildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 Jel Elektroforezi Döküm Alanı ve Yerleştirilmiş Taraklar.

PCR ve kesim ürünleri, %2 oranında hazırlanmış Tris-Borat-EDTA (TBE) agaroz jellerinde çalışılmıştır. Jeller, etidyum bromid (EtBr) ile boyanarak UV transillüminatör cihazı ile görselleştirilmiştir (Şekil 3.2).



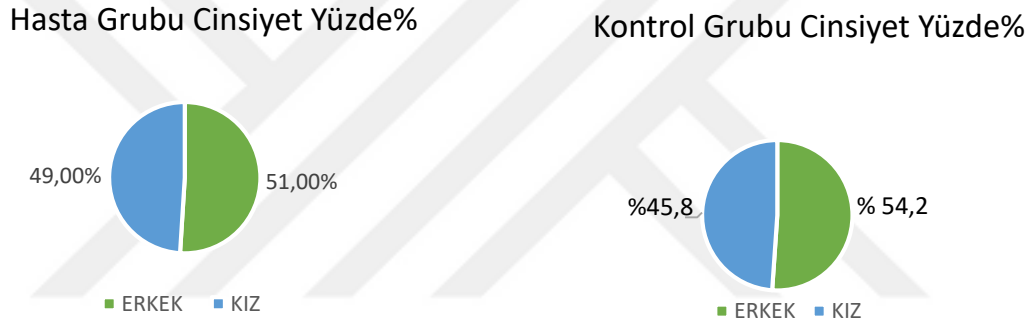
Şekil 3.2 UV Transilluminator Cihazı.

3.9 İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için IBM SPSS İstatistik Paket Versiyon 27.0.1 programı kullanıldı. TLR4 geni Asp299Gly (A>G) ve Thr399Ile (C>T) polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımlarında Hardy–Weinberg dengesinden (HWE) sapma olup olmadığını belirlemek için Ki-kare testi uygulandı. Adenoid hipertrofisi bulunan çocuklar ve kontrol grubunun allel frekanslarını karşılaştırmak için Fisher’s Exact Test, genotip frekanslarını karşılaştırmak için Fisher-Freeman-Halton Exact testi kullanıldı. Genotip dağılımları cinsiyete göre değerlendirilmesi Ki-kare testi ile yapıldı. P değerleri <0,05 anlamlı kabul edildi. G*Power 3. 1. 9. 4 yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilen güç analizinde, bağımsız gruplar arasında iki örnekleme modeline dayanarak %80 güç, %5 hata payı ve 0,05 etki büyüklüğü ile çalışmak için toplam 192 kişi (96 hasta, 96 kontrol) gerekli olduğu belirlendi.

4. SONUÇ VE BULGULAR

Çalışmamızda, TLR4 genindeki Asp299Gly ve Thr399Ile polimorfizmlerinin adenoid hipertrofisi ile olan ilişkisini incelemek amacıyla, yaş ortalaması 6,58 (min 2, max 15) olan, 47 kız çocuk ve 49 erkek çocuktan oluşan 96 adenoid hipertrofisi bulunan hasta grubu ile yaş ortalaması 6,61 (min 3, max 13) olan, 44 kız çocuk ve 52 erkek çocuktan oluşan 96 AH tanısı almamış kontrol grubu değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen adenoid hipertrofi hastaları ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet dağılımı şekil 4.1’ de gösterilmiştir.



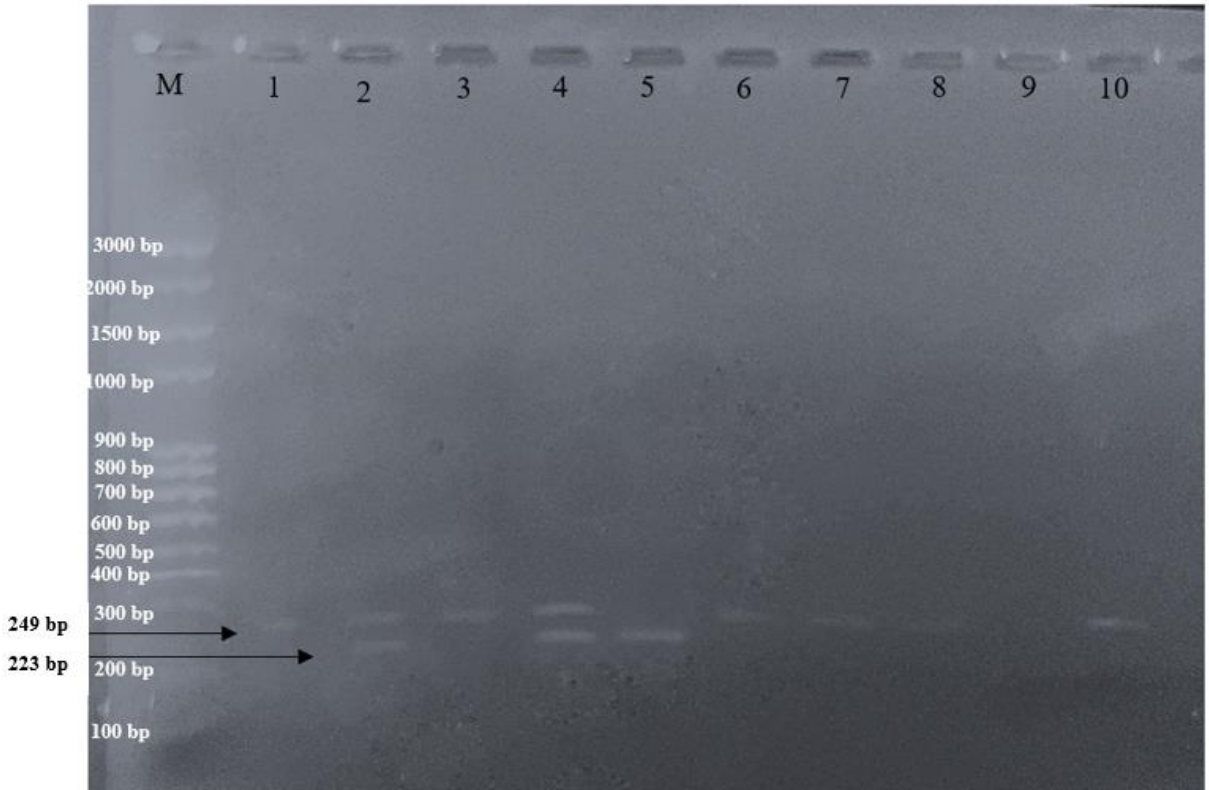
Şekil 4.1 Çalışmaya Dahil Edilen Adenoid Hipertrofi Hastaları ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Cinsiyet Dağılımı.

Hasta ve kontrol gruplarında TLR4 Asp299Gly ve Thr399Ile genotip dağılımları cinsiyete göre değerlendirildiğinde, Ki-kare testi ile anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

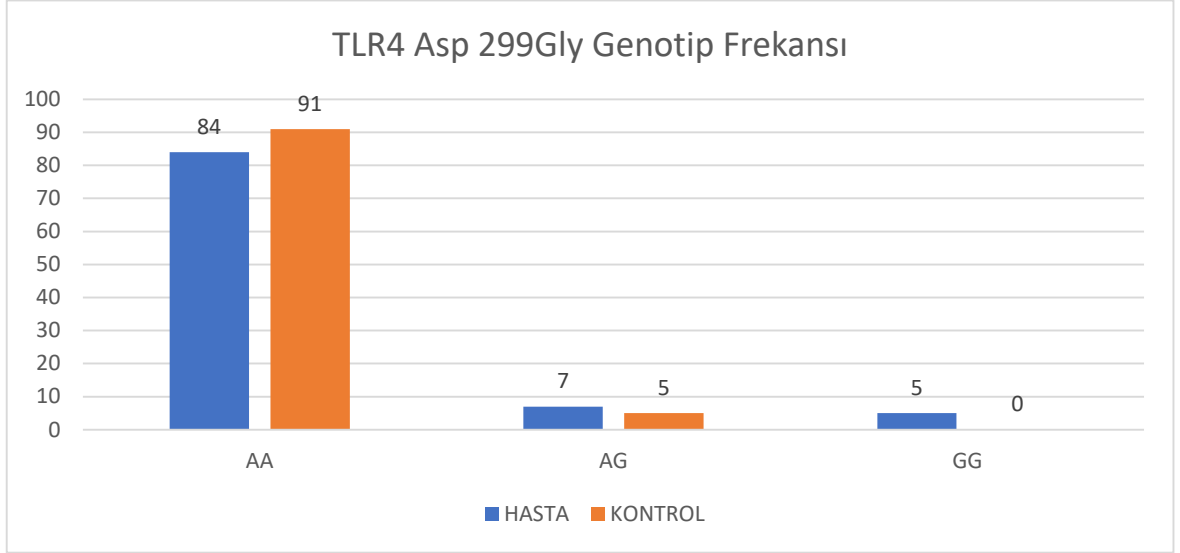
TLR4 geninin Asp299Gly (D299G) polimorfizmi, PCR–RFLP yöntemi ile analiz edilmiş ve elde edilen restriksiyon ürünleri agaroz jel elektroforezi ile görselleştirilmiştir (Şekil 4.2). PCR-RFLP analizinin sonuçlarına göre, TLR4 Asp299Gly varyantı için hasta grubunda ($n=96$) homozigot dominant (AA) olarak 84 kişi (%87,5), heterozigot (AG) olarak 7 kişi (%7,3) ve homozigot resesif (GG) olarak 5 kişi (%5,2) tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ($n=96$) ise homozigot dominant (AA) 91 kişi (%94,8), heterozigot (AG) 5 kişi (%5,4) tespit edilmiştir ve homozigot resesif (GG) bulunmamaktadır (Şekil

4.3). TLR4 Asp299Gly varyantı için allel frekansları değerlendirildiğinde, hasta grubunda toplam 192 allelden 175'i (%91,1) A alleli, 17'si (%8,9) G allelidir. Kontrol grubunda ise toplam 192 allelden 187'si (%97,4) A alleli, 5'i (%2,6) G allelidir (Şekil 4.4).

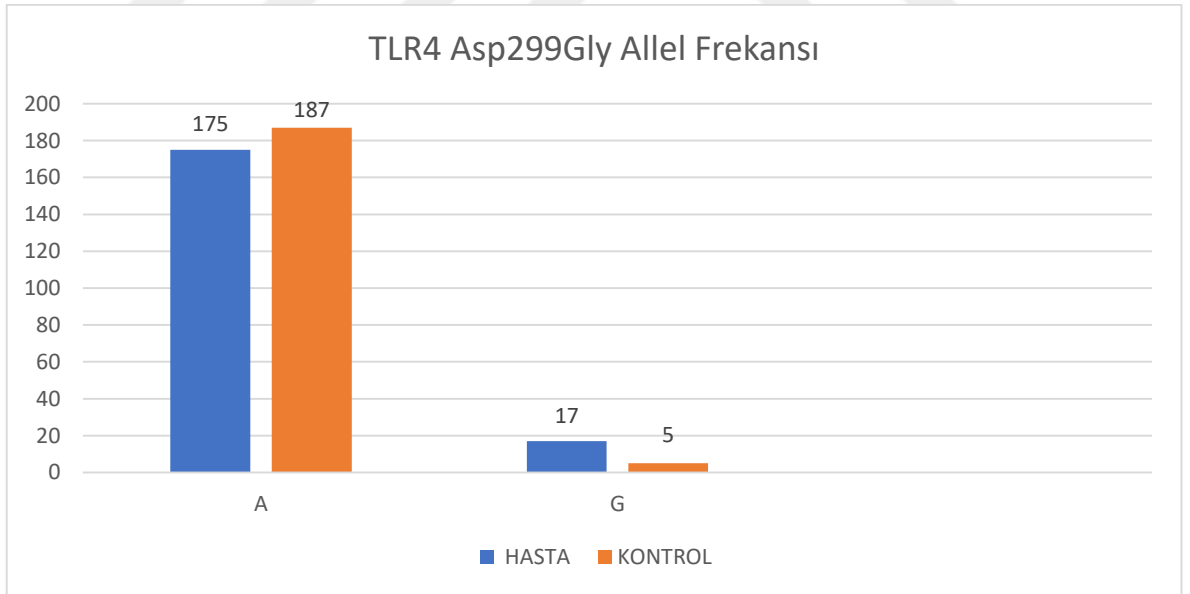
Hasta ve kontrol gruplarında TLR4 Asp299Gly genotip dağılımlarının karşılaştırılmasında Fisher-Freeman-Halton Exact Test uygulanmış; analiz sonucunda iki grup arasında genotip frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p=1,000$). Bununla birlikte, Hasta ve kontrol gruplarındaki TLR4 Asp299Gly allel frekanslarının karşılaştırılması Fisher's Exact Test ile değerlendirilmiş ve iki grup arasında allel düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Bu da G allelinin AH'ye potansiyel bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 4.2 TLR4 D299G PCR-RFLP Restriksiyon Ürünlerinin Agaroza Jel Elektroforez Görüntüsü. M: 100 Bp DNA Lader, Şerit 1: AA Genotipi (249 Bp), Şeritler 2 ve 4 AG Genotipi (249 + 223 + 26 Bp), Şerit 5: GG Genotipi (223 + 26 Bp)



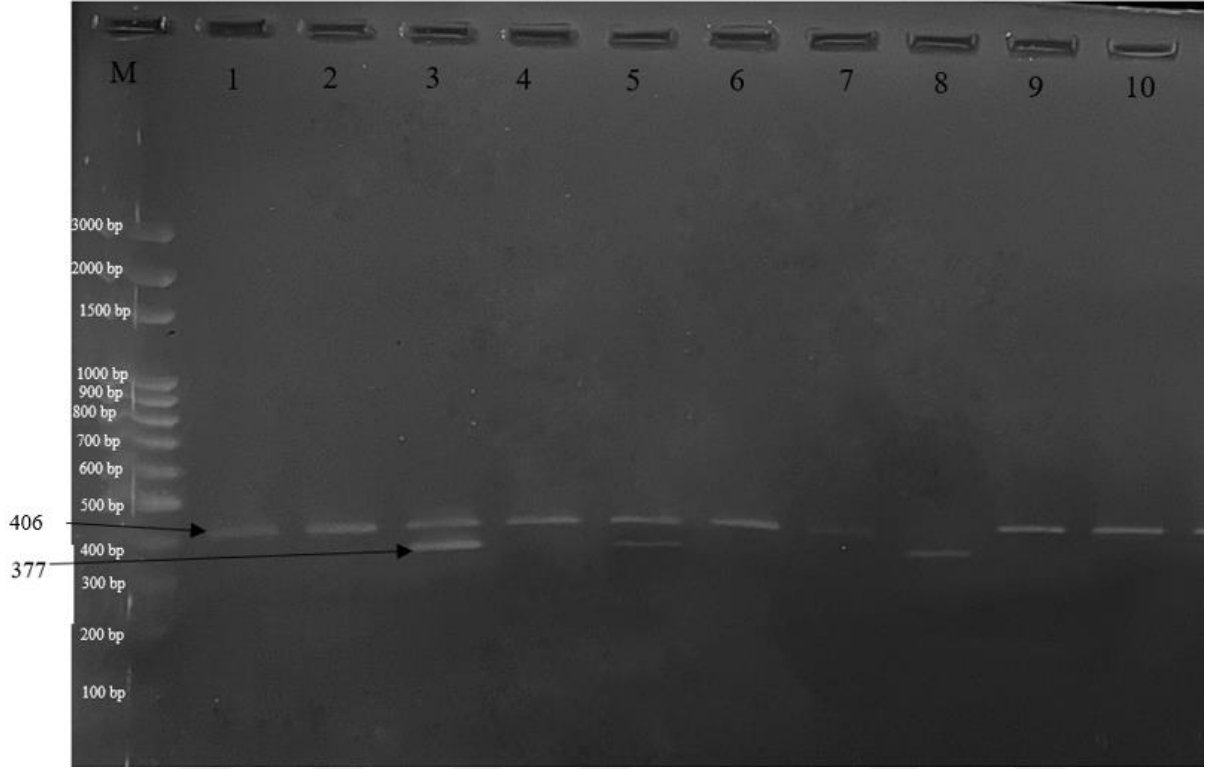
Şekil 4.3. TLR4 Asp299Gly Gen Polimorfizminin AH Hastası ve Kontrollerdeki Genotip Frekansları.



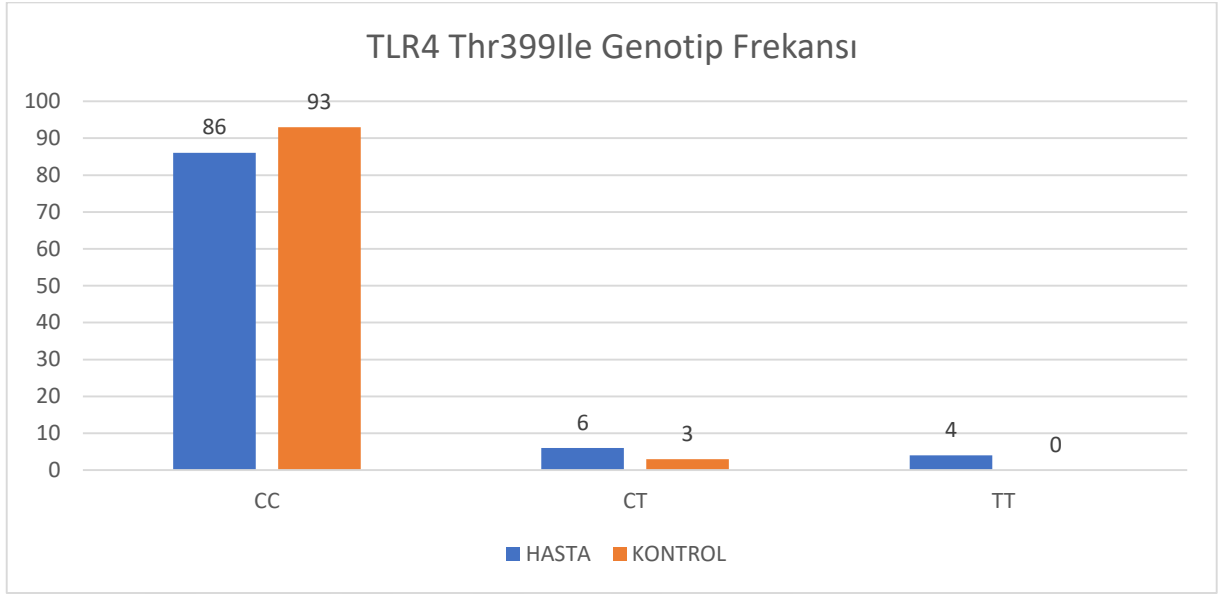
Şekil 4.4. TLR4 Asp299Gly Gen Polimorfizminin AH Hastası ve Kontrollerdeki Allel Frekansları.

TLR4 geninin Thr399Ile (T399I) polimorfizmi, PCR–RFLP yöntemi ile analiz edilmiş ve restriksiyon ürünleri agaroz jel elektroforezi ile görselleştirilmiştir (Şekil 4.5). TLR4 Thr399Ile varyantı için hasta grubunda homozigot dominant (CC) olarak 86 kişi (%89,6), heterozigot (CT) 6 kişi (%6,3) ve homozigot resesif (TT) 4 kişi (%4,2) tespit edilmiştir. Kontrol grubunda homozigot dominant (CC) 93 kişi (%96,9), heterozigot (CT) 3 kişi (%3,1) ve homozigot resesif (TT) yoktur (Şekil 4.6). Allel frekansları değerlendirildiğinde hasta grubunda toplam 96 bireyden elde edilen 192 allelin 178'i C alleli (%92,7) ve 14'ü T alleli (%7,3) olarak saptanmıştır; buna karşın kontrol grubunda toplam 96 bireyden elde edilen 192 allelin 189'u C alleli (%98,4) ve yalnızca 3'ü T alleli (%1,6) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.7).

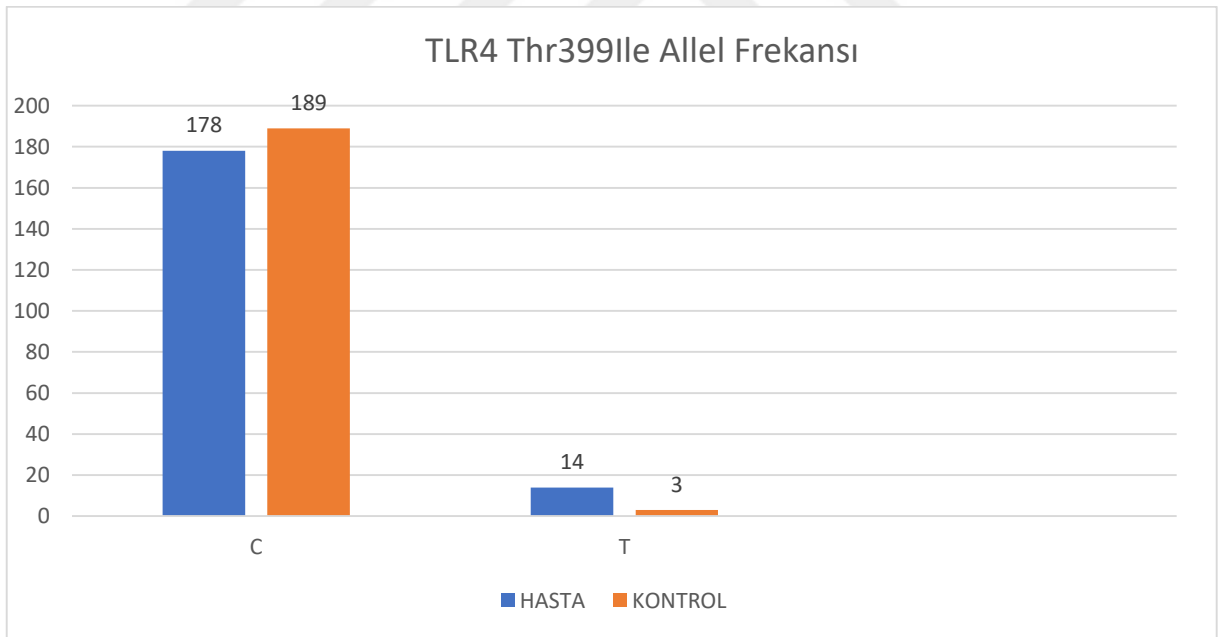
Hasta ve kontrol gruplarında TLR4 Thr399Ile genotip dağılımlarının karşılaştırılmasında Fisher-Freeman-Halton Exact Test uygulanmış; analiz sonucunda iki grup arasında genotip frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p=1,000$). Bununla birlikte, Hasta ve kontrol gruplarındaki TLR4 Thr399Ile allel frekanslarının karşılaştırılması Fisher's Exact Test ile değerlendirilmiş ve iki grup arasında allel düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Bu da T allelinin AH'ye potansiyel bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 4.5 TLR4 T399I PCR-RFLP Restriksiyon Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforez Görüntüsü. M: 100 Bp DNA Merdiveni, Şerit 1,2,4,6,7,9,10 : CC Genotipi (406 Bp), Şerit 3 ve 5: CT Genotipi (406 + 377 + 29 Bp), Şerit 8: TT Genotipi (377 + 29 Bp)



Şekil 4.6. TLR4 Thr399İle Gen Polimorfizminin AH Hastası ve Kontrollerdeki Genotip Frekansları.



Şekil 4.7. TLR4 Thr399İle Gen Polimorfizminin AH Hastası ve Kontrollerdeki Allel Frekansları.

TLR4 Asp299Gly ve TLR4 Thr399Ile gen polimorfizmlerinin AH hastaları ve kontrol grubundaki genotip dağılımları, yüzdeleri ve p değerleri Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. TLR4 Asp299Gly ve TLR4 Thr399Ile Gen Polimorfizminin AH Hastası ve Kontrollerdeki Genotip Sıklıkları.

Varyant /Genotip	Hasta (n=96)	%	Kontrol (n=96)	%	P değeri
TLR4 Asp299Gly					1,000
AA	84	87,5	91	94,8	
AG	7	7,3	5	5,4	
GG	5	5,2	0	0	
TLR4 Thr399Ile					1,000
CC	86	89,6	93	96,9	
CT	6	6,3	3	3,1	
TT	4	4,2	0	0	

Çalışmaya dahil edilen AH hastalarının klinik özellikleri Tablo 4.2’de verilmiştir. AH tanılı 96 hastanın 25’inde (%26,0) uyku apnesi gözlenmiştir. Asp299Gly polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde, bu hastaların 5’i (%5,2) heterozigot (AG) genotipe sahiptir. Toplam 96 hastanın 45’inde (%46,9) horlama saptanmıştır. Bu hastaların 7’si (%7,3) AG, 3’ü (%3,1) homozigot mutasyon (GG) genotipine sahiptir. Burunda nefes alamama yakınması 15 hastada (%15,6) tespit edilmiştir. Bu grubun 3’ü (%3,1) AG, 1’i (%1,0) GG genotipindedir. Seropürülan akıntı 6 hastada (%6,3) görülmüş olup yalnızca 1 hasta (%1,0) AG genotipine sahiptir. Ağız açık uyuma kliniği 29 hastada (%30,2) saptanmıştır. Bu hastaların 4’ü (%4,2) AG genotipine sahip olup, diğerleri homozigot normal (AA) genotipindedir. Seröz otitis media (SOM) 10 hastada (%10,4) gözlenmiş, bunlardan 2’sinin (%2,1) GG genotipine sahip olduğu belirlenmiştir. İşitmede azalma şikâyeti 14 hastada (%14,6) tespit edilmiştir. Bu hastaların 2’si genotipine

sahiptir. Son olarak, sık boğaz enfeksiyonu 22 hastada (%22,9) gözlenmiştir. Bu grubun 1'i (%1,0) AG, 1'i (%1,0) GG genotipindedir.

Tablo 4.2. Çalışmaya Dahil Edilen AH Hastalarının Klinik Özellikleri.

Klinik Bulgular	Hasta Sayısı(n)	Yüzde%
Uyku Apnesi	25	%26
Horlama	45	%46
Burundan Nefes Alamama	15	%15,6
Seropürülan Akıntı	6	%6,3
Ağız Açık Uyuma	29	%30,2
SOM	10	%10,4
Duyuma Problemleri	14	%14,6
Sık Boğaz Enfeksiyonu	22	%22,9

TLR4 Thr399Ile (C>T) genotipleri ile klinik bulguları incelendiğinde, bazı semptomlarla mutant allellerin dağılımında eğilimler gözlenmiştir. Özellikle uyku apnesi bulunan 25 hastanın 4'ü (%16) heterozigot (CT), 3'ü (%12) homozigot mutant (TT) genotipine sahiptir. Benzer şekilde, horlama yakınması olan 45 hastada 5 hasta CT (%11,1), 3 hasta TT (%6,7) genotipine sahip bulunmuştur. Ağız açık uyuma olgularında 2 hasta CT (%6,9) ve 2 hasta TT (%6,9) genotipine sahiptir. İşitmede azalma bulunan 14 hastadan 1'i CT (%7,1), 2'si TT (%14,3) genotipindedir. Buna karşın burunda nefes alamama, seropürülan akıntı, SOM ve sık boğaz enfeksiyonu olgularında mutant genotip oranları oldukça düşük olup, çoğunlukla normal (CC) genotipi gözlenmiştir.

TLR4 Asp299Gly (A>G) ve Thr399Ile (C>T) genotipleri ile fenotipleri karşılaştırıldığında, her iki varyantın bazı semptomlarla ilişkili olabileceği gözlenmiştir. Uyku apnesi bulunan 25 hastada Asp299Gly için 5 hasta (%20) heterozigot (AG) genotipe sahipken, Thr399Ile'de 4 hasta (%16) CT ve 3 hasta (%12) TT genotipindedir. Horlama yakınmasında Asp299Gly taşıyıcılarının oranı AG 7 (%15,6), GG 3 (%6,7) iken, Thr399Ile'de CT 5 (%11,1), TT 3 (%6,7) olarak gözlenmiştir. Burunda nefes alamama ve seropürülan akıntı olgularında her iki varyant için mutant genotip taşıyıcı sayıları

düşüktür; Asp299Gly’de 3 AG ve 1 GG, Thr399Ile’de yalnızca 1 CT hastası bulunurken, diğer olgular normal genotipe sahiptir. Ağız açık uyuma semptomunda Asp299Gly’de 4 AG (%13,8), Thr399Ile’de 2 CT (%6,9) ve 2 TT (%6,9) genotipi gözlenmiştir. SOM ve işitmede azalma olgularında ise Asp299Gly mutant genotipleri GG şeklinde daha sık görülürken, Thr399Ile’de TT genotipi baskın olup, her iki varyantın bu semptomlarla ilişkisi hasta sayısı nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Son olarak, sık boğaz enfeksiyonu olgularında her iki varyantın mutant genotip taşıyıcı oranları düşüktür ve çoğunlukla homozigot normal genotip hakimdir. Genel olarak, her iki polimorfizmde de bazı klinik bulgularla eğilim düzeyinde bir ilişki gözlenmesine rağmen, mutant allel taşıyıcı sayısının sınırlı olması ve örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle bu farklar istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir.

5. TARTIŞMA

Adenoid hipertrofisi, çocuklarda sık görülen bir durumdur ve bu hastalığın oluşumunda genetik etkenlerin büyük bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Bu kapsamda, TLR4 genindeki genetik değişikliklerin etkileri üzerine yapılan incelemeler, AH yaşayan çocukların bağışıklık ve endokrin sistem tepkilerini anlamak adına önemli bir zemin sağlamaktadır. TLR4 genindeki polimorfizmler, kardiyovasküler hastalıklardan otoimmün hastalıklara, çeşitli kanser türlerinden enfeksiyonlara ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarına kadar birçok klinik durumla ilişkilendirilmiş olup, bu varyantlar hem hastalık duyarlılığını hem de bağışıklık ve inflamatuvar yanıtları etkileyebilmektedir (Cheng ve ark., 2015; Ding ve ark., 2017; Koch ve ark., 2011; Pandey ve ark., 2019; Silva ve ark., 2022; Zhang ve ark., 2021).

Babademez ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışma, AH gelişiminde TLR genlerindeki genetik varyantların rolünü incelemiştir. Araştırma, 3–10 yaş arası 110 çocuk üzerinde gerçekleştirilmiş ve AH tanısı konan 60 hasta ile sağlıklı 50 kontrol ile TLR2-R753Q, TLR4-D299G ve TLR4-T399I polimorfizmaları PCR-RFLP yöntemiyle analiz edilmiştir. Bulgular, TLR4-D299G polimorfizminin G alleli taşıyan çocuklarda AH riskini anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir; AG ve GG genotipleri AH ile ilişkilendirilmiştir. TLR4-T399I polimorfizminin CT genotipi, özellikle alerjik çocuklarda AH ile ilişkilendirilmiş ve bu ilişkinin erkek çocuklarda daha belirgin olduğu bulunmuştur. TLR2-R753Q polimorfizmi ile AH arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Çoklu genetik etkileşimler açısından yapılan MDR analizi, TLR4-D299G ve TLR4-T399I polimorfizmalarının alerji ile etkileşerek AH riskini yaklaşık dört kat artırdığını göstermiştir. Sonuç olarak, çalışma TLR4 genindeki D299G ve T399I polimorfizmalarının, özellikle alerjik yatkınlığı olan çocuklarda adenoid hipertrofi gelişiminde önemli rol oynayabileceğini ve genetik varyantların cinsiyet ve alerji durumu ile etkileşime girerek AH riskini artırabileceğini ortaya koymaktadır (Babademez ve ark. 2016).

Cai ve arkadaşlarının (2015) gerçekleştirdiği meta-analiz çalışmasında, TLR4 genindeki A299G (rs4986790) polimorfizmi ile pnömoni gelişme riski arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çeşitli elektronik veri tabanlarından seçilen sekiz vaka-kontrol çalışmasının dahil edildiği analizde, toplam 658 pnömoni hastası ve 1.862 kontrol birey incelenmiştir. Çalışma sonucunda, A299G polimorfizmini taşıyan bireylerde pnömoni gelişme riskinin anlamlı şekilde arttığı (OR = 1,74; %95 GA = 1,19–2,53; p = 0,004) bildirilmiştir. Bu ilişkinin özellikle erişkin bireylerde ve toplum kaynaklı pnömoni olgularında daha belirgin olduğu vurgulanmıştır. Bu bulgular, TLR4 A299G varyantının konak immün yanıtını değiştirerek solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı artırabileceğini göstermektedir (Cai ve ark.2015). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da TLR4 genindeki Asp299Gly (A299G) ve Thr399Ile polimorfizmlerinin, üst solunum yolu mukozasında bazı değişiklikler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Li ve arkadaşlarının (2015) gerçekleştirdiği meta-analiz çalışmasında, TLR4 genindeki +1196C/T (Thr399Ile) ve +896A/G (Asp299Gly) polimorfizmleri ile astım riski arasındaki ilişki incelenmiştir. Analize dahil edilen 14 vaka-kontrol çalışmasında toplam 2.873 astım vakası ve 3.110 kontrol birey değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, +1196C/T polimorfizmi taşıyan bireylerde T alleli ve CT+TT genotipleri astım gelişimine karşı koruyucu bir etki göstermektedir (T vs C: OR = 0,79; 95% CI = 0,63–0,99; p = 0,04). Alt grup analizlerinde bu koruyucu etkinin özellikle Asyalı popülasyonunda belirgin olduğu, ancak Beyaz (Caucasian) bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular, TLR4 varyantlarının etnik gruplar ve spesifik alleller bazında solunum yolu hastalıkları üzerindeki etkilerinin farklılık gösterebileceğini göstermektedir (Shaojun Li ve ark. 2015).

TLR ile ilgili başka bir çalışmada, periapikal patozis gelişiminde TLR genlerindeki polimorfizmlerin rolünü değerlendirmiştir. Çalışmada TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (c.1377C/T) ve TLR4 (Asp299Gly, Thr399Ile) polimorfizmleri, PCR-RFLP yöntemi ile analiz edilmiş ve 50 hasta ile 50 kontrol bireyi karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, TLR2 ve TLR4 polimorfizmlerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir; buna karşın TLR3 genindeki CC allelinin hasta grubunda %74 oranında

bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.005$). Araştırmacılar, TLR3'ün viral ve bakteriyel ajanlara karşı erken bağışıklık yanıtında kritik rol oynadığını ve bu polimorfizmin inflamatuvar süreçleri değiştirerek periapikal patozis gelişiminde bireysel duyarlılığı artırabileceğini vurgulamışlardır. Ayrıca, TLR2 ve TLR4 polimorfizmlerinde anlamlı fark gözlemlenememiş olmasının, sınırlı örneklem büyüklüğü veya etnik farklılıklardan kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Bu bulgular, TLR3 polimorfizmlerinin periapikal patozisin genetik yatkınlık faktörleri arasında önemli bir aday olduğunu göstermekte ve TLR genlerinin inflamatuvar hastalıklardaki potansiyel etkilerini araştıran çalışmalar için referans teşkil etmektedir (Özan ve ark, 2016).

İsveçli bireylerde yapılan çalışmada, alerjik rinit gelişiminde TLR genlerindeki genetik varyasyonların rolü değerlendirilmiştir. Çalışmada 288 alerjik rinit hastasında TLR1'den TLR10'a kadar olan genlerin promotor ve kodlama bölgeleri, Sanger dizileme ve yüksek geçirgenlikli dizileme yöntemleriyle analiz edilmiştir. Sonuçlarda promotor bölgelerinde 37, kodlama bölgelerinde ise 119 farklı polimorfizm tespit edilmiştir. Özellikle TLR10, TLR1, TLR6, TLR7 ve TLR9 genleri alerjik rinit grubunda kontrol popülasyonuna göre belirgin olarak artmış bulunmuştur. TLR10 promotor bölgesindeki varyasyonların istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermesi ($p = 0.00009$), bu genin alerjik rinit patogenezinde önemli olabileceğini göstermektedir. Araştırmacılar hem yaygın hem de nadir varyantların bireyler arası genetik duyarlılığı belirleyerek hastalık gelişiminde etkili olabileceğini vurgulamışlardır. Bu bulgular, TLR genlerinin immün yanıtın düzenlenmesinde ve inflamatuvar süreçlerdeki genetik çeşitliliğin alerjik hastalık riskini etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. Bu açıdan bakıldığında, TLR gen ailesindeki varyasyonların farklı inflamatuvar hastalıkların gelişiminde benzer mekanizmalarla rol oynayabileceği düşünülebilir (Henmyr ve ark, 2017). Çalışmamızda TLR4 genindeki Asp299Gly ve Thr399Ile polimorfizmlerinin AH ile ilişkisini araştırmamız, üst solunum yolu hastalıklarında TLR4'ün genetik etkilerini ortaya koyan sınırlı sayıdaki bulguya yeni veriler eklemekte ve özellikle çocukluk çağı lenfoid hiperplazilerinde TLR4 varyantlarının olası rolüne ilişkin literatüre özgün bir katkı sağlamaktadır.

Kurowski ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında, doğuştan bağışıklık sistemine ait genlerdeki polimorfizmler (özellikle TLR4, TLR9 ve CD14) ile alerjik hastalık fenotipleri arasındaki ilişkilerin, ev tozu akarı (HDM) maruziyeti tarafından nasıl etkilendiği araştırılmıştır. Polonya’da yaşayan 12–16 yaş arası 326 çocuk üzerinde yapılan bu çalışmada, çocukların yaşadıkları çevre (kırsal veya kentsel), ev tozlarındaki HDM alerjen miktarları, spesifik IgE düzeyleri ve genotipleri değerlendirilmiştir. Sonuçlar, şehirde yaşayan çocuklarda alerjik rinit ve astım sıklığının daha fazla olduğunu, ancak HDM maruziyetinin kırsal bölgelerde daha yüksek olduğunu göstermiştir. İlginç şekilde, genetik varyantların maruziyetle etkileşimi, duyarlanma riskini değiştirmiştir. Örneğin CD14 (–159) CC veya TLR4 (Asp299Gly) AG genotipine sahip bireylerde, yüksek HDM maruziyetinin alerjik duyarlanma riskini azalttığı bulunmuştur. Bu bulgular, bazı doğuştan bağışıklık geni polimorfizmlerinin çevresel maruziyetlerle etkileşime girerek alerjik hastalık gelişiminde koruyucu veya artırıcı rol oynayabileceğini göstermektedir. (Kurowski ve ark., 2011).

Lauriello ve arkadaşları (2012), farklı rinit türlerinde TLR4 ve TLR9 ekspresyonunu değerlendirmiştir. Çalışmada, sağlıklı bireyler ile alerjik rinit, kronik rinosinüzit ve vazomotor rinit tanısı olan hastalardan alınan inferior turbinate biyopsileri kullanılmıştır. TLR ekspresyonları konfokal mikroskopi ve densitometrik analiz ile ölçülmüştür. Sonuçlar, sağlıklı mukozada her iki TLR’nin hem epitel hem de stromal dokuda belirgin şekilde ifade edildiğini göstermiştir. Alerjik rinit hastalarında ise TLR4 ve TLR9 ekspresyonu stromal dokuda yaklaşık %47–49 oranında azalmıştır. Kronik rinosinüzit olgularında TLR4 ekspresyonu artarken TLR9 ekspresyonu azalmış; vazomotor rinitte ise her iki TLR ekspresyonunda belirgin düşüş gözlemlenmiştir. Bu veriler, rinit fenotipine bağlı olarak TLR4 ve TLR9 ekspresyonlarının değiştiğini ve bu değişimlerin hastalığın tipi ve şiddetiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir (Lauriello ve ark., 2012).

Hafrén ve arkadaşları (2015), çocuklarda orta kulak iltihabı (OM) riskinin TLR4 genindeki polimorfizmlerle ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmada, özellikle rs5030717, rs1329060 ve rs1329057 gibi TLR4 SNP’lerinin, şiddetli veya tekrar eden OM fenotipine

sahip çocuklarda daha sık görüldüğü ve bağışıklık yanıtını etkileyebileceği gösterilmiştir. TLR4 varyantlarına sahip bireylerde dendritik hücrelerin TNF- α salınımının azaldığı, bunun da immün yanıtın zayıflamasına yol açabileceği bulunmuştur. Bulgular, TLR4 polimorfizmlerinin OM riskini artırabileceğini ve genetik varyasyonların bağışıklık yanıtını etkilediğini göstermektedir (Hafren ve ark., 2015).

Yaptığımız literatür taramasında TLR4 Asp299Gly ve Thr399Ile genetik varyasyonlarını kardiyak cerrahi hastalarında etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada, 51 hastanın TLR4 geninde SNP taşıdığı, 274 hastanın ise taşıyıcı olmadığı belirlenmiştir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol yanıtları, cerrahi süreç öncesi, sonrası ve ilk postoperatif günde ölçülmüştür. Tüm gruplarda cerrahi sırasında geçici bir kortizol artışı gözlemlenmiş, ancak yalnızca TLR4 SNP taşıyıcısı olmayan hastalarda bu artış ACTH artışıyla birlikte gerçekleşmiştir. TLR4 SNP taşıyıcıları, ACTH, interlökin-8 (IL-8), interlökin-10 (IL-10) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) düzeylerinde anlamlı derecede düşük seviyelerde görülmüştür. Bu bulgular, immün-endokrin yanıtın genetik varyasyonlar tarafından modüle edilebileceğini göstermektedir. Çalışma, TLR4 genetik varyasyonlarının kardiyak cerrahi hastalarında immün-endokrin stres yanıtını etkileyebileceğini ortaya koymaktadır (Koch ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda AH tanısı almış çocuklarda TLR4 Asp299Gly ve Thr399Ile varyantlarının incelenmesi, bu polimorfizmlerin lokal inflamatuvar süreçler (adenoid dokusunda meydana gelen bölgesel bağışıklık yanıtı) ve immün regülasyon üzerindeki etkilerini anlamak açısından önemlidir.

Yapılan başka bir çalışmada, astımın çocuklarda yaygın olarak görülen ve kronik eozinofilik hava yolu iltihabı ile karakterize bir hastalık olduğuna dikkat çekmektedir. CD14 ve TLR astım patogeneziindeki rolünü değerlendirmek için 1990–2012 yılları arasında yayımlanan literatürü taramış ve toplamda 15 çalışmayı analiz etmişlerdir. Bulgular, CD14 genindeki belirli polimorfizmlerin, özellikle -159C/T varyantının astım gelişimiyle ilişkili olabileceğini göstermiştir. TLR2 ve TLR4 genlerindeki polimorfizmler de astım riskini etkileyebilmekle birlikte, çalışmalar arasında değişkenlik

göstermiştir. Ayrıca, astım gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel etmenlerin de önemli olduğu; enfeksiyonlar ve alerjenlere maruziyetin bağışıklık sisteminin gelişimini ve astım riskini etkileyebileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak, CD14 ve TLR'ler astımın potansiyel biyomarkerleri olarak değerlendirilebilir, ancak ilişkilerin daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyduğu vurgulanmıştır (MM Klaassen ve ark., 2013).

Vuononvirta (2015) tarafından yapılan çalışma, genç çocuklarda nazofarengeal patojenik bakteri kolonizasyonu ile doğuştan gelen bağışıklık genlerindeki polimorfizmler arasındaki ilişkiyi incelemektedir. Araştırma, 3 aylık sağlıklı Finli bebekler üzerinde gerçekleştirilmiş ve toplamda 489 nazofarengeal sürüntü ile 412 kan örneği toplanmıştır. Mannozi bağlayıcı lektin (MBL), TLR2 ve TLR4 genlerindeki Asp299Gly (rs4986790) polimorfizmleri nükleotid dizileme (sequencing) yöntemiyle incelenmiştir. Sonuçlar, genetik varyasyonların çocukların üst solunum yollarında patojenik bakterilerle kolonize olma riskini artırabileceğini ve bunun ilerleyen yaşlarda solunum yolu enfeksiyonları, astım veya alerji gelişimiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir (Vuononvirta, 2015).

TLR4 genindeki 896A/G (rs4986790) polimorfizminin enfeksiyon hastalıklarıyla ilişkisini inceleyen çalışmada 11 vaka-kontrol çalışması dahil edilerek toplamda 5599 hasta ve 5871 kontrol verisi analiz edilmiştir. Genel sonuçlar, TLR4 rs4986790 polimorfizmi ile enfeksiyon riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir. Ancak alt grup analizlerinde, viral enfeksiyonlar söz konusu olduğunda bu polimorfizmin enfeksiyon riskini artırdığı (OR = 2,16; %95 GA: 1,09–4,30; p = 0,03) bulunmuş, bakteriyel enfeksiyonlarda anlamlı bir ilişki saptanmamış (OR = 0,86; %95 GA: 0,56–1,30; p = 0,47) ve parazitik enfeksiyonlar için yeterli veri bulunmamıştır. Bu sonuçlar, TLR4 rs4986790 polimorfizminin özellikle viral enfeksiyonlara yatkınlık üzerinde potansiyel bir etkisi olabileceğini, ancak bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlarla ilişkisi konusunda kesin bir sonuca varılamadığını göstermektedir. Sonuçlar, TLR4'ün bağışıklık tepkisindeki işlevinin enfeksiyonun çeşidine bağlı olarak farklılık gösterebileceğini ve bu genetik çeşitliliğin enfeksiyon hastalıklarının genetik risk analizlerinde göz önünde bulundurulmasının faydalı olabileceğini göstermektedir (Silva ve ark.2022).

Bizim araştırmamız AH ile ilgili yapılan diğerk çalışmalara göre hasta sayısı artırılmış olup TLR4 Asp299Gly ve Thr399Ile polimorfizmleri incelenmiştir. Ayrıca, uyku Apnesi, horlama, burundan nefes alamama, seropürülan akıntı, ağız açık uyuma, seröz otitis media (SOM), duyma problemleri ve sık boğaz enfeksiyonu gibi klinik belirtiler ile gen varyantları arasındaki genotip-fenotip ilişki de değerlendirililmiştir. Babademez ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada TLR4-D299G polimorfizminin G alleli taşıyan ocuklarda AH riskini anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir. Bizim verilerimiz bu sonucu desteklemektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, Asp299Gly varyantı ile adenoid hipertrofisine eşlik eden bazı klinik bulgular arasında eğilim düzeyinde bir ilişki izlenmiş, ancak örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Thr399Ile varyantının bazı st solunum yolu bulgularında (uyku apnesi, horlama, ağız açık uyuma) eğilim düzeyinde artış gösterebileceğini düşündürmektedir. Ancak rneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle, bu bulgular istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. Bu nedenle daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde TLR4 varyantlarının solunum yolu inflamasyonu, alerjik duyarlılık ve obstrüktif uyku apnesi ile ilişkisini bildiren çalışmalarla (Babademez ve ark., 2016, Kurowski ve ark., 2011, Li ve ark., 2015) kısmen paralellik göstermektedir. Çalışmamız, AH ile ilgili önceki çalışmaların alt grup sınırlamalarını aşarak literatüre katkı sağlamış ve gelecekte, daha büyük örneklemli, çok merkezli ve klinik özellikleri daha kapsamlı değerlendiren araştırmalar için yol göstermektedir.

6. KAYNAKÇA

- Ahmad Z, Krüger K, Lautermann J, Lippert B, Tenenbaum T, Tigges M, Tisch M. Adenoid Hypertrophy-Diagnosis And Treatment: The New S2k Guideline. *Hno*. 2023 Aug;71(Suppl 1):67-72. DOI: [10.1007/s00106-023-01299-6](https://doi.org/10.1007/s00106-023-01299-6)
- Alp, H. (2011). The Symptoms In Children With Adenoidal Hypertrophy And Immunoglobulin Levels. *Turkish Journal Of Pediatric Disease*, 5(2), 69-74.
- Alzahrani, H. A., Alkhalidi, R. O., Alsufyani, D. H., Alghamdi, S. A., Althobity, T. A., & Fageeh, Y. A. (2023). Adenoid Hypertrophy And Orthodontic Complications: An Assessment Of Parental Knowledge In Saudi Arabia. *Cureus*, 15(7), E41692. <https://doi.org/10.7759/Cureus.41692>
- Anwar, M. A., Shah, M., Kim, J., & Choi, S. (2019). Recent Clinical Trends In Toll-Like Receptor Targeting Therapeutics. *Medicinal Research Reviews*, 39(3), 1053–1090. <https://doi.org/10.1002/Med.21553>
- Arambula, A., R. Brown, J., & Neff, L. (2021). Anatomy And Physiology Of The Palatine Tonsils, Adenoids, And Lingual Tonsils. DOI: [10.1016/j.wjorl.2021.04.003](https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2021.04.003)
- Babademez Ma, Özdaş T, Özdaş S. The Common Genetic Variants Of Toll-Like Receptor And Susceptibilityto Adenoid Hypertrophy: A Hospital-Based Cohort Study. *Turk J Med Sci*. 2016 Nov 17;46(5):1449-1458. DOI: [10.3906/sag-1511-16](https://doi.org/10.3906/sag-1511-16)
- Behzadi P., García-Perdomo H. A., Karpiński T. M. Toll-Like Receptors: General Molecular And Structural Biology. *Journal Of Immunology Research*. 2021;2021 DOI: [10.1155/2021/9914854](https://doi.org/10.1155/2021/9914854)
- Bluestone, C. D., & Klein, J. O. (2018). *Otitis Media In Infants And Children*. W.B. Saunders Company.
- Cai, X., Fu, Y., & Chen, Q. (2015). Association Between Tlr4 A299g Polymorphism And Pneumonia Risk: A Meta-Analysis. doi: [10.12659/MSM.892557](https://doi.org/10.12659/MSM.892557)
- Cheng, Y., Zhu, Y., Huang, X., Zhang, W., & Han, Z. (2015). Association Between Tlr4 Polymorphisms And Inflammatory Bowel Diseases. *Plos One*, 10(6), E0126803. <https://doi.org/10.1371/Journal.Pone.0126803>
- De Benedictis, F. M., & Bush, A. (2018). Upper Airway Obstruction In Children. *Pediatric Pulmonology*, 53(5), 654-665. DOI: [10.1007/s12098-015-1811-6](https://doi.org/10.1007/s12098-015-1811-6)
- Ding, Y., Chen, L., Wu, W., Yang, H., & Zhang, J. (2017). Tlr4 Gene Polymorphisms And Cancer Susceptibility: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Oncotarget*, 8(24), 39697–39707. DOI: [10.1016/j.ejca.2012.09.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.022)

- El-Zayat Sr, Sibaii H, Mannaa Fa. TLR Activation, Signaling, And Targeting: An Overview. Bull Natl Res Cent. 2019;43(187):1-12.DOI:[10.1186/s42269-019-0227-2](https://doi.org/10.1186/s42269-019-0227-2)
- Erakman, N. I., Ataş, C., & Güven, G. (2022). Adenoid Yüzlü Çocuklara Ortodonti Ve Çocuk Diş Hekimliği Açısından Güncel Bakış. Hru International Journal Of Dentistry And Oral Research, 2(3), 162-169.
- Evcimik, M. F., Doğru, M., Çirik, A. A., & İseri Nepesov, M. (2015). Adenoid Hypertrophy İn Children With Allergic Disease And İnfluential Factors. International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology, 79(7), 1052–1056. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.04.019>
- Farooq M, Batool M, Kim Ms And Choi S (2021) Toll-Like Receptors As A Therapeutic Target İn The Era Of Immunotherapies. Front. Cell Dev. Biol. 9:756315. DOI: [10.3389/fcell.2021.756315](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.756315)
- Faruk Oktay, M., Yıldırım, M., & Kılınç, N. (2007). The Role Of Adenoid Mast Cells İn The Pathogenesis Of Secretory Otitis Media.
- Ferwerda, B., Mccall, M. B. B., Alonso, S., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Mouktaroudi, M., Izagirre, N., Syafruddin, D., Cristea, T., Hijmans, A., Hamann, L., Israel, S., Elghazali, G., Troye-Blomberg, M., Kumpf, O., Maiga, B., Dolo, A. Doumbo, O., Van Der Ven, A. J. A. M., Savelkoul, H. F. J., ... Van Der Meer, J. W. M. (2007). Tlr4 Polymorphisms And Infectious Diseases. Proceedings Of The National Academy Of Sciences, 104(33), 13258–13263. DOI: [10.1073/pnas.0704828104](https://doi.org/10.1073/pnas.0704828104)
- Geiger, Z., & Gupta, N. (2023, May 1). Adenoid Hypertrophy. Statpearls.
- Hafrén, L., Järvinen, A., & Peltola, H. (2015). Predisposition To Childhood Otitis Media And Genetic Polymorphisms Within The Toll-Like Receptor 4 (Tlr4) Locus. Human Immunology, 76(10), 737–741. DOI: [10.1371/journal.pone.0132551](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132551)
- Henmyr, V., Carlberg, D., Manderstedt, E., Lind-Halldén, C., Säll, T., O. Cardell, L., & Halldén, C. (2017). Genetic Variation Of The Toll-Like Receptors İn A Swedish Allergic Rhinitis Case Population. DOI: [10.1186/s12881-017-0379-6](https://doi.org/10.1186/s12881-017-0379-6)
- Hoffmann, J. A., Kafatos, F. C., Janeway Jr, C. A., & Ezekowitz, R. A. B. 1999. Phylogenetic Perspectives İn Innate Immunity. Science, 284(5418): 1313-1318. DOI: [10.1126/science.284.5418.1313](https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1313)
- Huntürk Atilla, M., Özdaş, S., Özdaş, T., Baştımur, S., Engin Muz, S., Öz, I., Kurt, K., İzbirak, A., Ali Babademez, M., & Vatandaş, N. (2017). Association Of Ugrp2

Gene Polymorphisms With Adenoid Hypertrophy In The Pediatric Population.
DOI: [10.1016/j.bjorl.2017.07.004](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.07.004)

Isaacson G, Parikh T. Bademciklerin Gelişimsel Anatomisi ve Kapsül İçi Tonsillektomi İçin Çıkarımları. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:89–96.

Jessé Abrahão Silva, M., Silva Santana, D., Gomes De Oliveira, L., Oliveira Loureiro Monteiro, E., & Nepomuceno Gondim Costa Lima, L. (2022). The Relationship Between 896A/G (Rs4986790) Polymorphism Of Tlr4 And Infectious Diseases: Meta-Analysis.

Jin, Y., Wang, J., Bachtar, M., Chong, S.S., Lee, C. 2018. Architecture Of Polymorphisms In The Human Genome Reveals Functionally Important And Positively Selected Variants In Immune Response And Drug Transporter Genes. *Human Genomics*, 12(1), 43.

Kapusuz, Z., Yıldırım, Y. S., Saylam, G., Et Al. (2012). Prevalence Of Adenoid Hypertrophy In Adults In A Rural Area Of Turkey. *B-Ent*, 8(4), 273–278.

Kawai, T., Akira, S. Doğuştan Gelen Bağışıklıkta Desen Tanıma Reseptörlerinin Rolü: Toll Benzeri Reseptörler Hakkında Güncelleme. *Nat Immunol* **11** , 373–384 (2010). <https://doi.org/10.1038/Ni.1863>

Khehra, N., Padda, I. S., & Zubair, M. (2025). Polymerase Chain Reaction (Pcr). In Statpearls. Statpearls Publishing.

Kılıç, R., & Gürkan, E. (2019). Adenoid Hipertrofi ve Yönetimi. *Türk Pediatri Arşivi*, 54(3), 123-130.

Kiechl, S., Lorenz, E., Reindl, M., Wiedermann, C. J., Oberhollenzer, F., Bonora, E., Willeit, J., & Schwartz, D. A. (2002). Toll-Like Receptor 4 Polymorphisms And Atherogenesis. *The New England Journal Of Medicine*, 347(3), 185–192. <https://doi.org/10.1056/Nejmoa012673>

Kim, H. J., Kim, H., Lee, J. H., & Hwangbo, C. (2023). Toll-Like Receptor 4 (Tlr4): New Insight Immune And Aging. *Immunity & Ageing : I & A*, 20(1), 67. <https://doi.org/10.1186/S12979-023-00383-3>

Kim, H. M., Park, B. S., Kim, J. I., Kim, S. E., Lee, J., Oh, J. W., Enkhbayar, P., Matsushima, N., Lee, H., Yoo, O. J., & Lee, J. O. (2007). Crystal Structure Of The Tlr4–Md-2 Complex With Bound Endotoxin Antagonist Eritoran. *Cell*, 130(5), 906–917. <https://doi.org/10.1016/J.Cell.2007.08.002>

Kiyoshi Takeda, Shizuo Akira, TLR Signaling Pathways, *Seminars In Immunology*, Volume 16, Issue 1, 2004, Pages 3-9, Issn 1044-5323, <https://doi.org/10.1016/J.Smim.2003.10.003>.

- Koch, A., Hamann, L., Schott, M., Boehm, O., Grotemeyer, D., Kurt, M., Schwenke, C., R. Schumann, R., R. Bornstein, S., & Zacharowski, K. (2011). Genetic Variation Of Tlr4 Influences Immunoendocrine Stress Response: An Observational Study In Cardiac Surgical Patients. [Pdf]
- Kolören, Z., Çil, E., Ayaz, E., Karaman, Ü. (2017). Rflp Yönteminin Parazitolojide Uygulama Alanları. Ordu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi, 7(2), 215-225.)
- Korneev, K.V., Atretkhany, K.S.N., Drutskaya, M.S., Grivennikov, S.I., Kuprash, D. V., Nedospasov, S.A. 2017. Tlr-Signaling And Proinflammatory Cytokines As Drivers Of Tumorigenesis. Cytokine, 89, 127–135. DOI: [10.1016/j.cyto.2016.01.021](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.01.021)
- Kuper, C. F., Koornstra, P. J., Hameleers, D. M., Biewenga, J., Spit, B. J., Duijvestijn, A. M., van Breda Vriesman, P. J., & Sminia, T. (1992). The role of nasopharyngeal lymphoid tissue. *Immunology today*, 13(6), 219–224.
- Kurowski, M., Majkowska-Wojciechowska, B., Wardzyńska, A., & L. Kowalski, M. (2011). Associations Of Allergic Sensitization And Clinical Phenotypes With Innate Immune Response Genes Polymorphisms Are Modified By House Dust Mite Allergen Exposure. doi: [10.5114/aoms.2011.26616](https://doi.org/10.5114/aoms.2011.26616)
- Lauriello, M., Micera, A., Muzi, P., Di Rienzo Businco, L., & Bonini, S. (2012). Tlr4 And Tlr9 Expression In Different Phenotypes Of Rhinitis. DOI: [10.1155/2012/925164](https://doi.org/10.1155/2012/925164)
- Li, S., Xie, X., Li, X., & Zhang, J. (2015). Association Of Tlr4 (896A/G And 1196c/T) Gene Polymorphisms With Asthma Risk: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor*, 21, 3864–3874. DOI: [10.12659/msm.895380](https://doi.org/10.12659/msm.895380)
- Marcano-Acuña Me, Carrasco-Llatas M, Tortajada-Girbés M, Et Al. Impact Of Adenotonsillectomy On The Evolution Of Inflammatory Markers. *Clin Otolaryngol* 2019;44:983–8. DOI: [10.1111/coa.13423](https://doi.org/10.1111/coa.13423)
- Mm Klaassen, E., Ejt Thönissen, B., Van Eys, G., Dompeling, E., & Jöbsis, Q. (2013). A Systematic Review Of Cd14 And Toll-Like Receptors In Relation To Asthma In Caucasian Children. DOI: [10.1186/1710-1492-9-10](https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-10)
- Modrzynski, M., & Zawisza, E. (2007). An Analysis Of The Incidence Of Adenoid Hypertrophy In Allergic Children. *International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology*, 71(5), 713–719. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2006.12.018>
- Niedzielski, A., Chmielik, L. P., Kasprzyk, A., Stankiewicz, T., & Mielnik-Niedzielska, G. (2021). Health-Related Quality Of Life Assessed In Children With

Adenoid Hypertrophy. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 18(17), 8935. DOI: [10.3390/ijerph18178935](https://doi.org/10.3390/ijerph18178935)

Niedzielski, A., Chmielik, L. P., Mielnik-Niedzielska, G., Kasprzyk, A., & Bogusławska, J. (2023). Adenoid Hypertrophy In Children: A Narrative Review Of Pathogenesis And Clinical Relevance. *Bmj Paediatrics Open*, 7(1), E001710. DOI: [10.1136/bmjpo-2022-001710](https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001710)

Nurmukhamedova, F. B., & Erkinova, D. X. (2025). Prevalence of adenoid hypertrophy in children with allergic rhinitis: Clinical features and disease interrelationship. *Eurasian Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery*, 4(1), 13. DOI: <https://doi.org/10.57231/j.ejohns.2025.4.1.013>

Ogasawara, N., Kojima, T., Go, M., Takano, K., Kamekura, R., Ohkuni, T., Koizumi, J., Masaki, T., Fuchimoto, J., Obata, K., Kurose, M., Shintani, T., Sawada, N., & Himi, T. (2011). Epithelial Barrier And Antigen Uptake In Lymphoepithelium Of Human Adenoids. *Acta Oto-Laryngologica*, 131(2), 116–123. <https://doi.org/10.3109/00016489.2010.520022>

Özan, Ülkü, Ocak, Z., Özan, F., Oktay, E. A., Toptaş, O., Şahman, H., Yikilgan, İhsan, Oruçoğlu, H., & Er, K. (2016). Association Of Toll-Like Receptors 2, 3, And 4 Genes Polymorphisms With Periapical Pathosis Risk. doi: [10.4317/medoral.21081](https://doi.org/10.4317/medoral.21081)

Özbek, M., Hitit, M., Ergün, E., Beyaz, F., & Ergün, L. (2017). Toll Benzeri Reseptörler (Toll- Like Receptors). *Makü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(2), 180–192. DOI: [10.24998/maeusabed.335529](https://doi.org/10.24998/maeusabed.335529)

Pagella, F., De Amici, M., Pusateri, A., Tinelli, G., Matti, E., Benazzo, M., Licari, A., Nigrisoli, S., Quaglini, S., Ciprandi, G., & Marseglia, G. L. (2015). Adenoids and clinical symptoms: Epidemiology of a cohort of 795 pediatric patients. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 79(12), 2137–2141. DOI: [10.1016/j.ijporl.2015.09.035](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.09.035)

Pereira, L., Monyor, J., Almeida, F. T., Almeida, F. R., Guerra, E., Flores-Mir, C., & Pachêco-Pereira, C. (2018). Prevalence Of Adenoid Hypertrophy: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 38, 101–112. <https://doi.org/10.1016/J.Smrv.2017.06.001>

Alp Regauer S. Nazofarenks ve Waldeyer Halkası. Cardesa A, Slootweg Pj, Editörler. Baş Ve Boyun Patolojisi. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 2006: 171–96.

Regina Ferreira Gonçalves, R. (2017). Toll-Like Receptor 4 And Its Direct Impact On Human Cd4 T Cells.

- Sameer, A. S., & Nissar, S. (2021). Toll-Like Receptors (Tlrs): Structure, Functions, Signaling, And Role Of Their Polymorphisms In Colorectal Cancer Susceptibility. *Biomed Research International*, 2021, 1157023. <https://doi.org/10.1155/2021/1157023>
- Silva, M. J. A., Santana, D. S., De Oliveira, L. G., Monteiro, E. O. L., & Lima, L. N. G. C. (2022). The Relationship Between 896a/G (Rs4986790) Polymorphism Of Tlr4 And Infectious Diseases: A Meta-Analysis. *Frontiers In Genetics*, 13, 1045725. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1045725>
- Surján L. Immunohistochemical Markers Of Tonsillar Crypt Epithelium. *Acta Oto-Laryngologica* 1988;105:60–3. 10.3109/00016488809125006
- Takeda, K., & Akira, S. (2005). Toll-Like Receptors In Innate Immunity. *International Immunology*, 17(1), 1–14. DOI: [10.1093/intimm/dxh186](https://doi.org/10.1093/intimm/dxh186)
- Takeuchi O., Akira S. Pattern Recognition Receptors And Inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805–820. DOI: [10.1016/j.cell.2010.01.022](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022)
- Vaure, C., Liu, Y. 2014. A Comparative Review Of Toll-Like Receptor 4 Expression And Functionality In Different Animal Species. In *Frontiers In Immunology*, 5, 316. DOI: [10.3389/fimmu.2014.00316](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00316)
- Vuononvirta, J. (2015). Nasopharyngeal Colonization By Pathogenic Bacteria: Effect Of Polymorphisms In Innate Immune Genes Of Young Children. [Pdf]
- Wang, D. Y., Bernheim, N., Kaufman, L., & Clement, P. A. (1997). Assessment Of Adenoid Size In Children By Fibreoptic Examination. *Clinical Otolaryngology And Allied Sciences*, 22(2), 172–177. DOI: [10.1046/j.1365-2273.1997.00002.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.1997.00002.x)
- Zhang J, Sun X, Zhong L, Et Al. Il-32 Exacerbates Adenoid Hypertrophy Via Activating Nlrp3- Mediated Cell Pyroptosis, Which Promotes Inflammation. *Mol Med Rep* 2021;23:226. 10.3892/mmr.2021.11865 DOI: [10.3892/mmr.2021.11865](https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11865)
- Zhang, L., Mendoza-Sassi, R. A., César, J. A., & Chadha, N. K. (2010). Adenoid Hypertrophy And Nasal Airway Obstruction In Children: Prevalence And Associated Factors. *International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology*, 74(8), 920–923. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.05.010>
- Zhang, Y., Chen, W., Wang, Y., Liu, J., & Zhang, W. (2021). Toll-Like Receptors Gene Polymorphisms In Autoimmune Diseases. *Frontiers In Immunology*, 12, 672346. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672346>

Zhao, J., Shang, H., & Cao, H. (2017). Association Of Polymorphisms In Tlr2 And Tlr4 With Asthma Risk: A Meta-Analysis. *Medicine*, 96(9), E6267. <https://doi.org/10.1097/Md.00000000000006267>

