

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ve
BAŞ BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

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

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Aydın DEĞİRMENCİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Faruk MERİÇ

DİYARBAKIR
2009

İÇİNDEKİLER

İç Kapak	Sayfa
ÖNSÖZ.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENELBİLGİLER.....	2
2.1. FARENGEAL TONSİL (ADENOİD)	2
2.1.a. Adenoid Doku Anatomisi	2
2.1.b. Adenoidit	3
2.1.c. Adenoid hipertrofisi.....	3
2.1.d. Adenoidektomi endikasyonları.....	4
2.1.e. Adenoidektomi kontrendikasyonları	4
2.1.f. Adenoidektomi komplikasyonları	5
2.1.g. Farengeal Tonsillerin Histolojik Yapısı	5
2.2. TONSİLLA PALATİNA.....	6
2.2.a. Tonsillerin kanlanması:	6
2.2.b. Akut Tonsillit.....	7
2.2.b.i. Tedavi	9
2.2.b.ii. Ayırıcı Tanı	9
2.2.c. Kronik Tonsillit	10
2.2.c.i. Tedavi	11
2.2.c.ii. Ayırıcı Tanı	11
2.2.d. Komplikasyonlar	11
2.2.e. Tonsiller Hipertrofi.....	11
2.2.f. Faringeal Hiperkeratoz.....	12
2.2.g. Palatin Tonsillerin Histolojik Yapısı	12
2.2.h. Tonsillektomi Endikasyonları.....	13
2.3. LİNGUAL TONSİL.....	14
2.3.a. Lingual Tonsillerin Histolojik Yapısı.....	14
2.4. Tubal Tonsillerin Histolojik Yapısı.....	15
2.5. TONSİL İMMÜNOLOJİ ve FİZYOLOJİSİ	15

2.5.a. Histolojik Özellikler	16
2.5.a.i. Kript Epiteli	16
2.5.a.ii. Foliküler Germinal Merkez	17
2.5.a.iii. İnterfoliküler Alan.....	17
2.5.b. İmmünoloji	17
2.5.b.i. İmmün Cevapta İlk Basamak (Lenfoepitelyum)	18
2.5.b.ii. İmmün Cevapta İkinci Basamak	19
2.5.c. İmmünopatoloji.....	20
2.6. BÜYÜME HORMONU.....	21
2.6.a. İntrauterin Büyüme	21
2.6.a.i. İntrauterin Büyümeyi Etkileyen Faktörler.....	22
2.6. b. POSTNATAL BÜYÜME.....	23
2.6. b.i. Postnatal Büyümeyi Etkileyen Faktörler.....	23
2.6.b.ii. Postnatal Dönemde Büyüme	25
2.6.c. BÜYÜME FAKTÖRLERİ	27
2.6.d. BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50

ŞEKİLLER**Sayfa**

Şekil 1. Palatin tonsil arteriyel kanlanması.....	7
Şekil 2. Cinsiyet dağılımı.....	36

TABLolar**Sayfa**

Tablo 1. Cinsiyet değişkenine ait tanımlayıcı istatistik.....	36
Tablo 2. (paired samples statistics) Hasta gruplarının 1.-6. ay ortalamalarının karşılaştırılması.....	37
Tablo 3. (paired samples correlatios) Hasta gruplarının 1.- 6. ay parametreleri arasındaki korelasyon.....	37
Tablo 4. (paired samples tests) Hasta grupları arasında 1. ay ve 6. aydaki karşılaştırma.....	37
Tablo 5. (paired samples statistics) Kontrol gruplarının 1.-6. ay ortalamalarının karşılaştırılması.....	38
Tablo 6. (paired samples correlatios) Kontrol gruplarının 1.- 6. ay parametreleri arasındaki korelasyon.....	38
Tablo 7. (paired samples tests) Kontrol grupları arasında 1. ay ve 6. ayda ki karşılaştırma.....	38
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarındaki parametrelerin karşılaştırılması.....	39
Tablo 9. (paired samples statistics) Kız hasta grubu 1.-6. ay ortalamalarının karşılaştırılması.....	40
Tablo 10. (paired samples correlatios) Kız hasta grubunun 1.- 6. ay parametreleri arasındaki korelasyon.....	40
Tablo 11. (paired samples tests) Kız hasta grubunun 1.- 6. ay parametreleri arasındaki karşılaştırma.....	40
Tablo 12. (paired samples statistics) erkek hasta grubu 1.-6. ay ortalamalarının karşılaştırılması.....	41
Tablo 13. (paired samples correlatios) erkek hasta grubunun 1.- 6. ay parametreleri arasındaki korelasyon	41
Tablo 14. (paired samples tests) Erkek hasta grubunun 1.- 6. ay parametreleri arasındaki karşılaştırma.....	41

Tablo 15. (paired samples tests) Kontrol kız hasta grubunun 1.- 6. ay parametreleri arasındaki karşılaştırma	42
Tablo 16. (paired samples tests) Kontrol erkek hasta grubunun 1.- 6. ay parametreleri arasındaki karşılaştırma.....	42
Tablo 17. (independent t test) Cinsiyete göre hasta gruplarının ortalamalarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 18. (independent t test) Cinsiyete göre kontrol gruplarının ortalamalarının karşılaştırılması.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

İGF 1:	İnsülin Like Growth Faktör 1
İGFBP 3:	İnsülin Like Growth Faktör Bağlayıcı Protein 3
GH:	Growth Hormon
BH:	Büyüme Hormonu
KBB:	Kulak Burun Boğaz
EMN:	Enfeksiyöz Mononükleozis
MALT:	Mukoza Assosiye Lenfoid Doku
NALT:	Nazofarenks Assosiye Lenfoid Doku
BALT:	Bronş Assosiye Lenfoid Doku
GALT:	Gastrointestinal Sistem Assosiye Lenfoid Doku
IgG:	İmmunglobulin G
sIgA	Sekretuar İmmunglobulin A
FDH:	Follüküler Dendritik Hücre
IDH:	Interdigitating (Matür) Dendritik Hücre
HEV:	High Endotelyal Venül
BCR:	B Hücre Reseptörü
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
GHRH:	Growth Hormon Salgılatıcı Hormon
DBH:	Doruk Büyüme Hızı
GSH:	Büyüme Hormonu Sekretegogları
SST:	Somatostatin
mRNA:	Messenger Ribonükleik Asit
FSH:	Follükül Stümüle Edici Hormon
LH:	Luteine Hormon
GSH:	Ghrelin
ALS:	Asit Labil Subünit
IM:	İntra Musküler
OSAS:	Obstrüktif Sleep Apne Sendromu

ÖNSÖZ

Bu çalışmada değişik nedenlerle adenotonsillektomi yapılmış hastalarda, ameliyat sonrası 6 aylık süreçte, büyüme ve gelişmenin hormonal göstergesi olan IGF-1 (İnsülin like growth faktör 1), IGFBP-3 (İnsülin like growth faktör bağlayıcı protein 3) ve GH (Growth Hormon) değerlerinin ameliyat öncesi değerler ile karşılaştırılması amaçlandı. Adenoid vejetasyon, kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil nedeni ile opere edilen 50 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası IGF-1, IGFBP-3 ve GH değerleri tayini için kan alındı, boy ve kiloları kaydedildi.

Değişik nedenlerle adenotonsillektomi yapılan çocuklarda büyüme ve gelişme olumlu yönde etkilendiği gibi, operasyon sonrası çocukların hayat kalitesinin de yükseldiği saptandı.

Uzmanlık eğitimim süresince kendimi geliştirmem açısından engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam; Sayın Prof. Dr. İsmail Topçu' ya,

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmem ve kendimi geliştirmem açısından engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında büyük özveri gösteren, çalışmamda sabırla yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Faruk Meriç'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Sayın Yrd. Doç. Dr.müzzeyen Yıldırım'a, Sayın Yrd. Doç. Dr.Ediz Yorgancılar'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ramazan Gün'e, istatistik çalışmalarında ve teknik konularda emeği geçen Sayın Yrd. Doç. Dr. Ersin Uysal'a, klinikte beraber çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma, hemşire ve personele, beş yıllık uzmanlık eğitimim süresince beni yalnız bırakmayan aileme sonsuz teşekkürler sunarım.

ÖZET

Kulak Burun Boğaz (K.B.B), pratiğinde en sık yapılan operasyon olan adenotonsillektominin, ameliyat sonrası kişide oluşturacağı olumlu ve olumsuz etkilerin iyi bir şekilde ortaya konması gereklidir. Söz konusu ameliyattan sonra çocuklarda büyüme ve gelişmenin hızlandığı pratikte çok iyi bilinmesine rağmen teorik olarak bu konuda yapılan çalışmalar az sayıdadır.

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

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi K.B.B. Kliniği'nde Ocak 2006- Temmuz 2006 tarihleri arasında adenoid vejetasyon, kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil nedeni ile opere edilen 50 hasta çalışmaya alınmıştır.

Tüm hastaların anamnez ve bulguları kaydedildikten sonra, ameliyat öncesi IGF-1, IGFBP-3 ve GH değerleri tayini için kan alındı, boy ve kiloları kaydedildi. Ameliyattan sonra 6 ay sonrasında hastalar kontrole çağrılarak tekrar IGF-1, IGFBP-3 ve GH değerleri tayini için kan alındı, boy ve kiloları ölçülerek kaydedildi. Boy ve kilo açısından çalışma grubu, benzer yaş grubundaki tonsil ve adenoid hastalığı ve kronik bir hastalığı olmayan sağlıklı bireylerle karşılaştırıldı.

Çalışma grubunda kilolar daha düşük iken boy açısından fark yoktu. Çalışmada post op IGF-1, IGFBP-3 ve GH düzeylerinin cinsiyet, yaş, kilo, boy gibi değişkenin üzerindeki etkileri değerlendirildi. Hemen hemen tüm değişkenlerde ameliyat öncesine göre ameliyat sonrasında hormon seviyesinde artış tespit edildi.

ABSTRACT

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

This study includes 50 patients who were admitted to Dicle University (D.U.T.F) of Medicine ORL Clinic between January of 2006 and July of 2006, of which were diagnosed with adenoid vegetation, chronic tonsillitis and hypertrophic tonsil.

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

In this study were some variables including sex- age- on post operative IGF- 1, IGFBP-3 and GH levels. Nearly for all variables, there is an increase in hormone levels post operative period compared with pre operative levels.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

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

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

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FARENGEAL TONSİL (ADENOİD)

2.1.a. Adenoid Doku Anatomisi

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

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

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

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

olmamakla birlikte mukozal immün sistemin bir parçası olabileceği ileri sürülmektedir (11,12).

Adenoid doku ile ilgili hastalıklar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

2.1.b. Adenoidit

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

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

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

2.1.c. Adenoid hipertrofisi

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

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

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

Haemophilus influenzae, A grubu β hemolitik streptokok, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae* adenoid doku kültürlerinde yaygın olarak üreyen patojen mikroorganizmalardır (5,16).

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

2.1.d. Adenoidektomi endikasyonları (13,17)

Enfeksiyon

Pürülan adenoidit, effüzyonlu kronik otitis media, kronik rekürren otitis media, perforasyonlu kronik otitis media, otore veya kronik tüp otore, rekürren, kronik alt solunum yolu enfeksiyonları, solunum yolu alerjileri, astım.

Obstrüksiyon

Adenoid hipertrofisine bağlı horlama ve kronik ağız solunumu, tıkalı uyku apnesi sendromu veya uyku huzursuzluğu, adenoid hipertrofi ile ilişkili:

- i- Kor pulmonale
- ii- Büyüme geriliği
- iii- Yutma güçlüğü
- iv- Konuşma anomalileri,

anormal dentofasyal/orofasyal gelişime neden olan (ortodontist tarafından saptanmış)

Diğer

Neoplazi şüphesi, kronik sinüzit ile ilişkili adenoid hipertrofi

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

Yarık damak, akut adenoidit, kardiyovasküler, pulmoner rahatsızlıklar, regüle edilemeyen diabetes mellitus, kanama diatezleri

Yarık damaklı hastalarda velofarengeal yetmezlik ihtimali olması nedeniyle adenoidektomi yapılmamalıdır.

2.1.f. Adenoidektomi komplikasyonları (13,18)

Hemoraji, otitis media, nazofarengeal skatrisyel stenoz, hipernazal konuşma

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

Adenoidektomi yapıldığında ise kapanma yeterli olmayarak hava kaçışına neden olacaktır. Aşırı hipertrofi mevcudiyetinde ise kısmi olarak adenoidektomi yapılabilmektedir. Adenoidektomi sonrası ağrı nedeniyle de hipernazal konuşma görülebilmektedir. Bu durum ağrının geçmesi ile düzelme gösterir. Düzelme olmaz ise konuşma terapisi yapılmalıdır (6).

2.1.g. Farengeal Tonsillerin Histolojik Yapısı

Farengeal tonsil hipertrofisi, adenoidler olarak da ifade edilmektedir. Yunanca aden, bez anlamını taşımaktadır. Bu nedenle, tonsilin lenf foliküllerinin büyümesi, ona bez benzeri bir görünüm kazandırır. Adenoid doku, nazofarenksin tavanında ve posterior duvarında yer almaktadır. Serbest yüzeyi, solunum yollarındaki goblet hücreli, silyalı, yalancı çok katlı prizmatik epitelle kaplıdır. Bazen de, çok katlı yassı epitel adacıklarına rastlamak mümkün olabilmektedir.

Farengial tonsilin yarım kapsülü, palatin tonsillere kıyasla daha incedir. Kapsül altı bağ dokusunda, sero-müköz karışık bezler yer alır ve 10 adet genişlemiş kanalları, serbest yüzeye ya da katlantılar arası oluklar içine açılırlar. Bu tonsilde yüzey epiteli kriptalar yerine, pli (pleat) denilen uzunluğuna katlantılar yapmaktadır. Genellikle, lenf folikülleri içeren ve 2 mm kalınlıktaki yaygın lenfoid doku tabakası, epitel altında yer alır ve katlantıların yapısına katılır. Adenoidler, solunum yolunu tıkayabilir ve ağızdan nefes almaya neden olabilir. Büyüyen farengial tonsil, daima enfektendir (19).

2.2. TONSİLLA PALATİNA

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

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

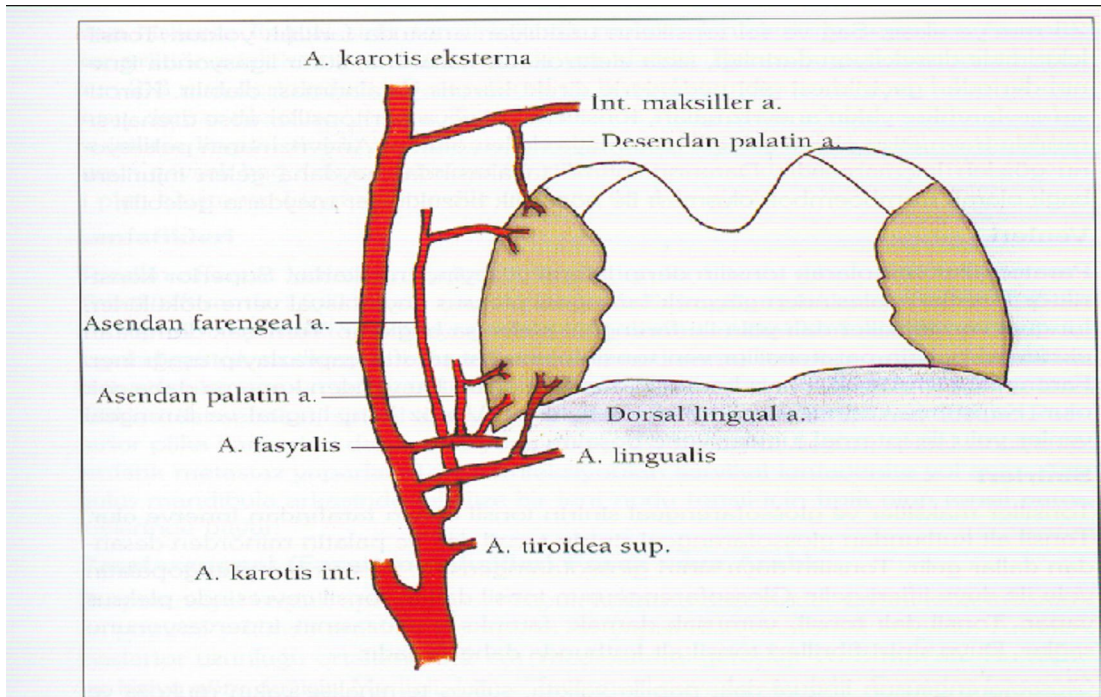
Palatin tonsiller, lenfoid doku ve konnektif dokudan ibaret olup, değişik gelişim evrelerinde değişik tipte lenfoid hücreler içermektedirler. Tonsillar kriptler doku içine uzanan tübüler invajinasyonlardır. Düzensiz bir yapıda tonsil derinlerine kadar uzanırlar ve etraflarında lenfoid nodüller bulunmaktadır.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

2.2.a. Tonsillerin kanlanması:

Eksternal karotis arterden gelen zengin bir arteryel ağ ile tonsiller kanlanmaktadır. Bu arterlerin orijinleri genelde tonsil lateralinde bulunur. A. karotis

interna tonsilin yaklaşık olarak 2 cm posterolateralinde seyreder. Tonsili besleyen majör arterler, tonsiller fossa derininde uzanan ascending pharyngeal arter ve ascending palatin arterlerdir. Diğer dallar; dorsal lingual arterin anterior tonsiller dalları, fasial arterin inferior tonsiller dalları ve descending palatin arterin superior tonsiller dallarıdır. Venöz drenaj, lingual ve faringeal venlerin oluşturduğu perikapsüler pleksustan internal juguler vene doğru olmaktadır (21). Tonsile gelen afferent lenfatik yoktur. Efferent lenfatikler peritonsiller pleksus tarafından oluşturulur. Tonsillar kriptlerden uzanan lenfatik kanallar daha sonra derin servikal nodlara ve derin juguler nodlara ulaşır.

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



Şekil 1. Palatin tonsil arteryel kanlanması

2.2.b. Akut Tonsillit

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

stafilokoklar, pnömokoklar ve hemofilus türleridir. Ayrıca izole edilen mikroorganizmalar arasında anaeroblar da bulunabilmektedir. Viral patojenler de sık görülür; influenza, parainfluenza, herpes simpleks, coksackie virus, rhinovirus ve respiratory syncytial virüs en sık rastlanan virüsler arasında yer almaktadırlar. Douglas ve arkadaşlarının (1984) çalışmalarında, okul öncesi dönem çocuklarda viral nedenlerin, sonraki yaşlarda ise bakteriyel nedenlerin daha sık rastlandığı gösterilmiştir (22,23).

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

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

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

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

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

2.2.b.i. Tedavi

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

2.2.b.ii. Ayırıcı Tanı

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

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

Kızıl (Scarlet fever); kalın-sert kıvamlı membranöz tonsillit ve orofarinkste belirgin eritemle kendini göstermektedir. Dil papillalarında belirginleşme ve karakteristik çilek dili görünümü vardır. Ayrıca eritematöz papüler deri döküntüleri

vardır. Tanı β hemolitik streptokokun boğaz kültüründe gösterilmesi ve immün testlerle (Dick testi, Schultz- Charlton sönme reaksiyonu) konur.

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

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

2.2.c. Kronik Tonsillit

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

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

2.2.c.i. Tedavi

Kronik tonsillitte kesin tedavi tonsillektomidir; çünkü tonsil kronik enfeksiyon odağı haline gelmiştir ya da tonsilin kan akımı medikal tedavinin etkinliğini azaltacak şekilde bozulmuştur. Semptomatik tedavide ise akut tonsillitte olduğu gibi istirahat, bol sıvı, analjezik ve antibiyotikler kullanılabilir (21).

2.2.c.ii. Ayırıcı Tanı

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

2.2.d. Komplikasyonlar

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

2.2.e. Tonsiller Hipertrofi

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

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

2.2.f. Faringeal Hiperkeratoz

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

2.2.g. Palatin Tonsillerin Histolojik Yapısı

Boğaz tonsilleri, çift ve oval lenfoid doku toplulukları olup, palatoglossal ve palatofarengeal katlantılar arasında, oral boşluk ve oral farenks sınırında yer almaktadırlar. Serbest yüzeyleri, ağız ve farenks epitel örtüsünün devamı olan, çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Bu epitel, derinlere doğru inerek, 10-20 adet primer kriptaları ve bunların epitelyum örtüleri de komşu lenfoid doku içine uzayarak, sekonder kriptaları meydana getirir. Epitelyum bir bazal lamina üzerine oturur ve altında ince, fibröz bir bağ dokusu yer almaktadır. Her bir palatin tonsilin derin yüzü, kas dokusundan, fibröz yarım bir kapsülle ayrılır. Tonsil parenkiması yaygın bir lenfoid dokuya gömülü, 1-2 mm kalınlığında pek çok lenf foliküllerinden

oluşmaktadır ve kriptaların epiteli altında tek bir tabaka halinde dizilmektedirler. Foliküller, germinal merkezli ya da germinal merkezsiz olabilirler, birbirlerine çok yakın veya birleşmiş olarak ya da birbirlerinden daha gevşek lenfoid bir doku ile ayrılabilirler (19).

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

Kripta lümenleri, dökülen yassı epitel hücreleri, granüler artıklar ve mikroorganizmalarla karışık, canlı ve dejenere lökositleri içerebilirler. Bu kitleler, sonradan peynirimsi plaklar biçiminde atılabilmektedirler. Bunlar, uzun bir zaman, kriptada lümenlerinde kalacak olurlarsa kireçlenebilirler. Mikroorganizmalar, bazen tonsillerin enflamasyonuna ve iltihaplanmasına neden olurlar ve vücudun başka yerlerine taşınarak, genel enfeksiyonların kaynağı olabilirler. Palatin tonsillerin enfeksiyonlara karşı duyarlı olmalarının nedeni, müköz salgı yapan bez kanallarının, kriptada lümenlerine açılmamasından kaynaklanmaktadır. Kriptalar, bu kanal salgılarıyla yıkanıp temizlenemediklerinden, içlerindeki içerikleriyle, palatin tonsilleri, enfeksiyonlara meyilli kılarlar (19).

2.2.h. Tonsillektomi Endikasyonları (17)

Kesin:

Kronik obstruktif tonsil hipertrofisi, uyku ile ilgili solunum bozuklukları (sleep-related breathing disorder);

i- Tıkalıcı uyku apnesi sendromu,

ii- Üst solunum yolu direnç artış sendromu (upper airway resistance syndrome), malignite şüphesi, peritonsiller apse, hemorajik tonsillit.

İsteğe bağlı:

Rekürren akut tonsillit, kronik tonsillit;

i- Rekürren akut tonsillitin eşlik ettiği,

ii- Rekürren akut tonsillitin eşlik etmediği, ağız kokusu, persiste servikal lenfadenomegali, magma, tonsil debris, tonsil kistleri, tonsillolitiyazis, nonobstruktif tonsil hipertrofisi (aşağıda bildirilen sorunlara neden olan);

i- Yutma sorunu,

ii- Horlama,

iii- Konuşma bozukluğu,

iv- Diğer nedenlerle açıklanamayan gelişme geriliği ve kor pulmonale, febril konvülziyonlara neden olan tonsillit atakları, difteri/ β hemolitik grup A streptokok taşıyıcılığı, Eagle sendromu, tüberküloz lenfadenit.

2.3. Lingual Tonsil

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

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

2.3.a. Lingual Tonsillerin Histolojik Yapısı

Lingual tonsiller, dilin temelinde, 1/3 posterior dorsal yüzünde, papilla sirkumvallata arkasında yer alırlar. Farklı sayıdaırlar ve yüzeyleri keratinize olmamış çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Lingual tonsillerin derin yüzleri, temellerindeki bağ dokusundan, ince ve dayanıksız kapsülle ayrılırlar. Lenfoid dokuları yaygın olup, germinal merkezli lenf foliküllerini içerirler. Lenf folikülleriyle bağ dokusu arasında, lenfositler ve plazma hücreleri bulunur. Lenfoid dokuyu örten çok katlı yassı epitel, kriptalar biçiminde, aşağıya, lenfoid dokuya kadar uzanırlar.

Her bir lingual tonsil, tek bir kriptaya sahiptir . Kriptaların temeline, küçük müköz tükürük bez kanalları açılır. (19).

2.4. Tubal Tonsillerin Histolojik Yapısı

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

2.5. Tonsil İmmünoloji ve Fizyolojisi

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

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

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

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

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

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

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

2.5.a. Histolojik Özellikler

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

2.5.a.i. Kript Epiteli

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

2.5.a.ii. Foliküler Germinal Merkez

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

2.5.a.iii. İnterfoliküler Alan

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

2.5.b. İmmünoloji

Tonsillerde en belirgin immünolojik aktivite 3-10 yaş civarında gözlenmektedir. Maksimum postnatal büyüme, tubal tonsil ve nazofarengeal tonsil için 4-7 yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Tonsil dokusunun boyutları çocukluk çağında bakteriyel yük ve T ve B hücre sayısı ile orantılı olarak daha büyüktür. Adenoid ve tonsiller predominant olarak B lenfosit organlarıdır. B lenfositler adenoid ve tonsillerdeki lenfositlerin % 50 – 65 'ini, T lenfositler adenoid ve tonsillerdeki lenfositlerin % 40 'ını, mature plazma hücreleri % 3'ünü oluştururken, periferik kanda T lenfositler % 70 oranında bulunur (26). Altmış yaşına kadar İmmunglobulin

pozitif B hücreleri tüm tonsil kompartımanlarında azalırken T hücre sayısındaki değişim sınırlıdır. Böylece yaşa bağımlı olarak tonsil boyutlarında küçülme gözlenmektedir. Palatin tonsil 14 yaşından itibaren küçülmeye başlarken bu süre lingual tonsil için dördüncü dekada uzamaktadır (25). Farenksten alınan sekretuvar materyal içinde IgG, IgA ve IgM, gestasyonun beşinci haftası gibi erken bir dönemde tespit edilmektedir. Yaşla İmmunglobulin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Farenks mukozası kompleks bir sekretuvar immün sisteme sahiptir. B hücreleri MALT içinde antijen ile uyarıldıktan sonra İmmunglobulin üreten hücreler olarak glandüler bölgelere göç etmektedir. Burada üretilen immunglobulinin büyük çoğunluğu IgA polimerleri şeklindedir ve salgı bezi hücrelerinden bir epitelyal protein reseptör kompleksi olarak lümene salınmaktadır. Hem bakteri hem de virüslerin farengeal epitele tutunmasını önleyen sekretuvar IgA (sIgA) mukozayı korumayı başarılı bir şekilde sağlamaktadır.

Enfekte olmayan bir tonsilde belli bir antijene spesifik çok az sayıda immünkompetan (immün yetenekli) hücre olması nedeniyle lenfosit trafiği immün cevabın sürekliliği için şarttır. Lenfositlerin kandan tonsillere ve tonsilden kana geri dönmesi immün yeteneklilik için gereklidir. Hayvan deneylerinde, lenfositlerin devamlı olarak kandan tonsillere HEV aracılığıyla göç ettiği ve aynı şekilde lenf yoluyla dolaşıma döndüğü gösterilmiştir. Lenfosit göçü birçok sitokin ve adezyon molekülü aracılığı ile olur (25). Dalak ve lenf nodülleri gibi sekonder bir lenfoid organ olan tonsiller, antijenin işlendiği bölgelerdir. Kript epiteline M hücreleri tarafından yakalanıp dendritik hücrelere ulaşan antijenler bu hücreler tarafından işlendikten sonra ekstra foliküler bölgeye ulaşır ve orada HEV aracılığıyla dokuya geçen naif T hücrelerine sunulur. Lenfositlerde sinyal iletimi ve aktivasyonda birçok reseptör ve kostimulatör molekül yer alır. Ekstra foliküler alanda aktive T hücreler tarafından aktive edilen, spesifik antijeni tanıyan B hücreleri germinal merkeze yerleşir. Orada proliferasyon olarak antikör üreten plazma hücreleri haline gelirler. Buradan diğer mukozal bölgelere dağılırlar. Bir kısım B hücresi ise hafıza hücrelerine dönüşür (25).

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

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

2.5.b.ii. İmmün Cevapta İkinci Basamak

Antijenler kript epitelinin geçtikten sonra ekstra foliküler bölge veya lenfoid folliküllere ulaşır. Ekstra foliküler bölgede özelleşmiş HEV bulunmaktadır. Bu venüllerde adezyon moleküllerinden biri olan ICAM- 1 belirgin olarak eksprese edilmekte ve LFA- 1 taşıyan lenfositlerin bölgede tutulmasını sağlamaktadır (25). Uyarılmış T hücrelerin bir kısmı efektör veya hafıza hücresi haline gelerek tonsili terk eder. Ancak etkin T hücre proliferasyonu ve hafıza T hücre üretimi uyarılmış T hücrelerin B hücreler ile etkileşimiyle mümkündür. T hücreden zengin ekstra foliküler bölgenin dış kısımlarında naif B hücreleri bulunur. Yakalanmış antijenlerden birisine spesifik olan B hücre reseptörünü (BCR) taşıyan B hücre, antijeni alarak işler. Yapılan son çalışmalar direkt T ve B hücre teması dışında DH' nin de B hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenlediğini göstermiştir (25).

Ekstra foliküler bölgenin dış kısmında bulunan T hücre bölgesinde aktive olan B hücreler proliferasyon olur veya kemotaktik gradient boyunca lenfoid foliküle göç ederek germinal merkez oluşturur ya da ektrafoliküler bölgede kalır. Ektrafoliküler bölgede kalan B lenfositler klonal olarak çoğalmaya devam eder ve ömrü iki-üç gün kadar kısa olan düşük affinite antikor üreten plazma hücresi haline gelir. Benzer şekilde aktive T hücreleri de lenfoid foliküllere göç ederek orada çoğalırlar. Antijenin girişinden bir hafta sonra antijen spesifik T hücreleri tonsiller foliküllerde bulunmaktadır. Yine antijen sunumu tamamlandıktan sonra DH'nin, T hücreler tarafından öldürüldüğü veya apoptoz ile öldüğü bilinmektedir (25).

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

Yüksek affiniteli izotip değişimi yapan sentrositler ya hafıza B hücrelerine ya da değişik tipteki plazma blastlara dönüşürler. Bu hafıza hücrelerin büyük bir kısmı kemokinler aracılığıyla germinal merkezden ektrafoliküler bölgeye doğru göç ederler. Yine plazma hücre öncüleri de germinal merkezi terk ederek bu bölgelere yol alır. Bu plazma hücrelerinin bir kısmı nazal mukoza, tükürük ve lakrimal bezlere yerleşerek İmmunglobulin üreten plazma hücrelerine farklılaşırlar. Buralarda üretilen immünglobülinler büyük oranda IgA polimerleri şeklindedir. Başlangıçtaki antijen uyarısını takiben 3–4 hafta içinde germinal merkez boyutları küçülür. Geriye sadece FDH'ye yakın yerleşimli az sayıda antijen spesifik B-blastlar kalır (25).

2.5.c. İmmünopatoloji

İmmün sistemin bir parçası olarak NALT, üst solunum yolunu antijenlerden korumakta önemli rolü olan organize bir lenfoepitelyal yapıdır. Ancak bu fonksiyonun gerçekleşmesi için diğer lenfoid organlarda olduğu gibi ASH ve lenfositler arasında komplike bir etkileşim gerekmektedir. Özellikle de CD40-CD40L etkileşimi, germinal merkez oluşumu, somatik mutasyon, yüksek affinitedeki mutantların seleksiyonu ve izotip değişimi için oldukça temel bir basamaktır. Tonsiller de immün sistemde rol alan hücre ve moleküllerdeki defektlerden diğer lenfoid dokulara benzer şekilde etkilenir. Bazı B ve T hücre yetmezliklerinde tonsillerin hipoplazik oluşu ve immün cevap oluşturmaması bu duruma örnektir. Sağlıklı palatin tonsilde sürekli bir lenfoid hücre uyarımı gerçekleşmekte ve bu sabit aktivasyon hali de tonsillerin "**fizyolojik enflamasyonu**" olarak bilinmektedir. Eğer tonsiller lenfoid dokuda patojenlerin aktivite ve çoğalması, aktive lenfositler ve İmmunglobulin üreten hücrelerin koruyucu potansiyelini aşarsa "**tonsillit**" halinden bahsedilmektedir. Kronik veya rekürren enfeksiyonlu vakalarda cerrahi olarak tonsillerin çıkarılması bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmekteyse de tonsillektomi endikasyonunun dikkatle konulması gerekmektedir. Çok sayıda immünkompetan hücrenin elimine edilmesi sonucu serum IgA seviyelerinin tonsillektomiye takiben bir miktar azaldığı bilinmektedir. Hem humoral (İmmunglobulin üretimi) hem de sellüler (CD8/CD4 oranı, gecikmiş tip deri reaksiyonu) immünolojik parametrelerde adenotonsillektomiye takiben istatistikî olarak anlamlı düşme gözlenirken altı ay içerisinde bu değerlerin normale döndüğü tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada,

kronik tonsillitli hastalarda tonsillektomi öncesi ortalama kemotaktik indeksin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük iken postoperatif dönemde istatistiki olarak önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Tonsiller çocukluk çağında yetişkinlere oranla daha büyük boyutlardadır ve tonsil büyüklüğü tek başına enfeksiyon, obstruksiyon bulguları eşlik etmiyorsa bir cerrahi tedavi endikasyonu olarak kabul edilmemelidir (25). Tonsillektomi endikasyonları açıklık kazandıktan sonra araştırmacıların dikkati tonsillektominin uzun dönemde ortaya çıkan istenmeyen etkilerine odaklanmıştır. Örneğin operasyondan sonra nazofarenkste bulunan polio virüsüne karşı oluşturulan spesifik IgA antikor azalmaktadır. Tonsillektomi yapılmış ve yapılmamış olan çocuklarda polio virüsüne karşı nazofarengeal antikor cevabı karşılaştırıldığında, tonsillektomi yapılmamış olanlarda antikor cevabı belirgin derecede yüksek olarak bulunmuştur (27). Adenotonsillektomililerde polio virüsüne karşı immün cevapta ölçülebilir bir azalma görülmektedir. Küçük çocuklarda tonsillektomi sonrası respiratuar sistemdeki antipolio savunma mekanizmasında yetersizlik ortaya çıktığı düşünülmektedir. Lokal immün sistemdeki bu yetersizlik, nazofarenksteki poliovirüsün sinir kökleri aracılığıyla MSS yayılımını arttırmaktadır. Poliomyelit epidemileri sırasında tonsillektomi yapılması paralizi insidansını arttırmaktadır (27).

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

2.6. Büyüme Hormonu

2.6.a. İntrauterin Büyüme

İntrauterin dönem büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. Döllenmiş tek bir hücre ile hayata başlayan fetüs 200'den fazla değişik hücre tipine farklılaşır ve boyu

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

2.6.a.i. İnrauterin Büyümeyi Etkileyen Faktörler

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

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

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

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

Fetal büyüme üzerine en önemli etkiyi hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran insüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler) gösterir. Prenatal dönemdeki serum IGF düzeyleri postnatal döneme göre düşük olup, hamilelik süresince artar ve doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterir (35). IGF 2, IGF 1'e göre fetal büyüme üzerine daha etkilidir. Fetüste kan IGF 2 düzeyi IGF 1'e göre daha yüksektir (36). Prenatal dönemde GH 'nın IGF–1 düzeyleri üzerine etkisi yok gibidir. IGF-1 salınımı daha çok beslenme ile ilişkilidir. Beslenme sonrasında kan glikoz düzeyinde artış ve buna yanıt olarak insülin salgısındaki artış IGF-1 salınımını tetiklemektedir (31,35).

Plasentanın fetüse oksijen ve yeterli besin sağlaması dışında hormon ve büyüme faktörlerinin regülasyonunu sağlama görevi vardır. Plaseental somatotropinler (plaseental laktojenler) IGF-1 ve IGF-2 sentezini uyarır.

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

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

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

2.6. b. POSTNATAL BÜYÜME

2.6. b.i. Postnatal Büyümeyi Etkileyen Faktörler

I.Genetik Faktörler: Prenatal dönemde olduğu gibi postnatal dönemde de büyümeyi etkiler . Gerek X ve gerekse Y kromozomu üzerinde büyümeyi

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

II.Beslenme: Ağır malnütrisyonunda bazı endokrin değişiklikler olmaktadır. Büyüme hormonu reseptörlerinde ve IGF-1 düzeyinde azalma izlenmektedir. Malnütrisyonun en tipik bulgusu artmış büyüme hormonu ve azalmış IGF-1 düzeyleridir. Normal hücre büyümesi için protein alımı önemlidir. Kemik mineralizasyonu için dengeli bir Ca P metabolizması gereklidir. A ve D vitaminleri normal büyüme için önem arz etmektedir. Çinko ve bakır gibi eser elementler birçok enzim için kofaktör olduğundan normal büyüme ve cinsel gelişim için gereklidirler.

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

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

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

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

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

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

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

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

2.6.b.ii. Postnatal Dönemde Büyüme

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

I. Süt çocukluğu dönemi: Postnatal dönemin ilk yılında büyüme ve ağırlık artışı fetal yaşamdaki kadar olmamakla beraber hızlıdır. Bu hızlı büyüme intrauterin dönemin GH ve tiroit hormonundan bağımsız hücre çoğalmasına bağlı hızlı

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

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

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

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

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

Ergenlikteki büyümeyi GH ile birlikte cins steroidleri sağlamak ve tiroit hormonunun normal olması da büyüme için gerekli görülmektedir. Ergenliğe kadar kız ve erkekler nihai boylarının % 80'ine ulaşmaktadırlar. Ergenliğin en önemli özelliklerinden biri büyüme hızlanması olarak düşünülüp, bu hızlanmanın en fazla olduğu evreye doruk büyüme hızı (DBH) denilmektedir. Pubertenin sonunda her iki cins, boyunun % 99'unu tamamlamıştır. Kızlar ergenlik boyunca 16-20 cm, erkekler 25-48 cm uzar ve kızlarda yaklaşık 16, erkeklerde yaklaşık 18 yaş civarı hızlanan

kemik olgunlaşması ve büyüme kıkırdaklarının kapanması ile büyüme durmaktadır. Ergenliğin başlama yaşı ve temposu ulaşılabilecek nihai boyu belirlemektedir. Ergenlik süresince kızlar toplam ortalama 16 kg, erkekler ise 20 kg almaktadırlar(46). Bunların dışında vücut yapısında değişiklikler görülmektedir. Önce kollar ve bacaklarda uzama daha sonra da gövde uzaması olmaktadır. Erkeklerde omuzlar, kızlarda kalçalar genişler. Baş büyümesi 10 yaş civarında erişkin değere ulaşır ama yüz gelişimi ergenlikte olur. Çene ve burun erkeklerde daha fazla olmak üzere her iki cinsten elmacık ve alın sinüsleri ile kaş kavsi gelişmektedir.

Türk kız çocuklarında ergenlik başlama yaşı ortalama 10,1 yaş, Türk erkek çocuklarda ise ergenlik başlama yaşı ortalama 11,6 yaş olarak kabul edilmektedir. Her iki cinsten de nihai boyu etkileyen en önemli faktör ergenliğin başlangıcındaki boy uzunluğudur.

2.6.c. BÜYÜME FAKTÖRLERİ

I. Büyüme hormonu

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

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

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

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

II. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (GHRH)

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

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

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

III. Ghrelin (GHS)

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

Ghrelin iştahı açar ve yağ kitlesini artırır ve hayvanlarda enerjinin büyük çoğunluğunu karbonhidratlardan alma dürtüsünü tetiklemektedir. Leptinin aksine

obezlerde Ghrelin düzeyi azalmıştır ve malnutrisyonda artmıştır. Anoreksiya nervoza da kilo alımından sonra plazma ghrelin düzeyi azalır. Dolaşımdaki ghrelin, gıda alımı ile dalgalanma göstermektedir; bu durum yemekten önce artar, yemekten sonra azalır. Ghrelin BH eksenini ve gıda alımının regülasyonu üzerine olan etkisi ile enerji dengesi ve büyüme arasında önemli bir iletişim düzenleyicidir (54,55).

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

IV. İnsüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler)

Büyüme hormonu karaciğerde ve diğer hedef hücrelerde (kemik gibi) somatomedin veya insüline benzer büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2) denilen proteinlerin yapımını tetiklemektedir. IGF'ler plazmada IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler) denilen bir protein ailesine bağlı olarak dolaşırlar. IGF'lerin çoğu IGFBP-3'e bağlanır ve Asit Labil Sabünit (ALS) denilen üçüncü bir proteinle birlikte serumda üçlü bir kompleks oluşturmaktadırlar. IGF'ler özellikle IGF-1, büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetiklemektedirler. Hipofizde feedback etki göstererek BH salgısını baskılar. IGF'ler ve bağlayıcı proteinleri (IGFBP'ler ve ALS) büyüme hormonu eksikliğinde azalır ve fazlalığında artarlar. Ancak büyüme hormonunun tüm anabolik etkisinin IGF'ler aracılığı ile olmadığı insanda IGF tedavisi ile de görülmüştür (48).

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

gösterilmiştir ve bunların dokuların büyümesinden ve farklılaşmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Serumdaki IGF'lerin %80'i karaciğer tarafından yapılır. Bu, karaciğerin IGF'nin önemli etki alanlarından biri olduğunu göstermektedir.

IGF-1 ve IGF-2 'nin büyüme üzerindeki önemli etkilerini hayvan deneyleri net bir şekilde göstermiştir. IGF-2 geni yok edilmiş sıçanlarda ağır fetal büyüme geriliği olur ve sıçanlar normal doğum boyutunun yarısına bile erişememektedirler. Doğum sonrası ise bu sıçanların büyümesi normale yakın bir tempoda gider, ancak intrauterin gerilik nedeni ile kardeş sıçanların boyutuna yine de erişememektedirler. Bu bize IGF-2' nin öncelikle bir fetal büyüme faktörü olduğunu, göstermiştir. IGF-1 geni yok edilmiş fareler de doğumda küçüktür (normalin % 40,7 kadar), bunlar doğum sonrasında da ağır bir büyüme duraklaması gösterirler. Bu bize IGF-1 'in büyümenin her evresinde kritik bir önemi olduğunu göstermektedir. Büyüme hormonu eksik sıçanlar ise inutero normal büyür ve postnatal büyüme geriliği gösterirler. Buradan çıkan sonuç intrauterin dönemde IGF-1'in büyüme hormonu tarafından regüle edilmediği ve prenatal kontrolünün endokrin değil genetik faktörlerle ilgili olduğu anlaşılmaktadır. Bunun aksine, IGF-1 veya büyüme hormonu geni aktarılmış sıçanlar normalden daha büyüktürler. IGF-2 geni aktarılmış sıçanlar ise doğumdan sonra hızlı büyüme göstermezler (48,57).

V. IGF Reseptörleri (IGF-R)

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

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

Tip 2 IGF reseptörü insülin reseptör ailesinden olmayıp, bazı sitokin reseptörleri ile benzerlik gösterir. Yapı olarak farklıdır ve özellikle IGF-2'ye

bağlanma gösterirken, mannoz -6-fosfat yapısı olan ligandlarda buna bağlanma gösterir. Tip 2 IGF reseptörünün, fetal yaşamda, fazla IGF 2'nin lizozomda parçalanmasını sağlayıcı bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Tip 2 reseptörünün harabiyeti kardeşlerinden daha iri sıçanların doğmasına yol açar ki bu da onun negatif büyüme yönlendirici etkisini göstermektedir (52,58,59).

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

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

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

Bağlayıcı proteinler önemli oranda benzerlik gösterirler. IGFBP'ler çeşitli endokrin faktörler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve ontogenez boyunca da eksprese olurlar. IGFBP'ler IGF'ler ve reseptörleri arasındaki ilişkide üç muhtemel etkileşim söz konusudur. Birinci mekanizma, IGFBP'lerin serbest IGF'ler ile IGF reseptörleri arasındaki etkileşimi regüle etmesidir. IGFBP'ler fazla olduğunda IGF etkisini baskılayıcı etki göstermektedir. Ayrıca bazı trofik hormonların, kendi etki alanlarındaki hücrelerde, IGFBP yapımını baskıladığı gösterilmiştir. Örnek olarak TSH'nın tiroit hücresinde IGFBP-2'yi baskılaması, ve FSH'nın sertoli hücresinde IGFBP-3'ü baskılaması ve FSH'nın IGFBP-5 üreten granuloza hücresini baskılaması

verilebilir. Bunun aksine kemik hücresinde inhibitör etki gösteren 1.25 (OH)₂ D vitamini, IGFBP-4 yapımını uyarıcı etki gösterir. Bu örneklerde IGFBP'lerin baskılanması veya uyarılmasının hücre büyümesini uyardığı veya baskıladığı sanılmaktadır.

IGFBP-3'ün hücre içine girebildiği ve bazı hücrelerin nukleuslarında lokalize olabildiği gösterilmiştir. Nukleus içindeki IGFBP'nin rolü çok iyi bilinmemektedir. Gen transkripsiyonunda rol oynayabilir. Sonuçta bazı invitro sistemlerde görüldüğü gibi IGFBP'ler IGF'den bağımsız bir hücre inhibisyonuna sahiptir. IGFBP-3'ün hücre membranında özel reseptörlere bağlanabildiği gösterilmiştir. IGFBP-3 bu reseptörleri ile IGF'den bağımsız olarak büyüme baskılayıcı etki gösterebilmektedir (60,61).

VII. IGFBP Proteazlar

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

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

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

2.6.d. Büyüme Hormonu Tedavisi

Büyüme hormonu eksikliği tanısı kesin ise büyüme hormonu tedavisi başlanması gerekmektedir. İnsanda ilk büyüme hormonu tedavisi 1950' li yılların

sonlarında kadavra hipofizlerinden ekstrakte edilerek hazırlanan insan büyüme hormonunun enjektabl hale getirilmesi ile başlatılmıştır. Tedavi haftada 3 gün ve IM şeklinde yapılmaktaydı. Bu tedaviyi görmüş olan çocuklardan bazılarında, 50 yaşını geçirmiş insanlarda 1/1 000 000'da bir görülebilen ve öldürücü sponjiyöz bir ensefalopati olan Kruzvelt-Jakop hastalığının görülmesi ile 1985 yılında ABD ve birçok Avrupa ülkesinde hipofizer büyüme hormonu tedavisi yasaklandı. Hastalık prion adını alan bulaştırtıcı protein parçacıklarının enfekte hipofizin ekstraksiyonu sırasında, hormona karışması ile oluşuyordu. Büyüme hormonu tedavisi alanlar arasında bu hastalıktan ABD'de 20/8000, Fransa'da 60/1700, İngiltere'de ise 32/1900 kişi kaybedildi(63,64,65).

Tedavi sırasında IGF-1, IGFBP 3 düzeylerini aralıklarla ölçmek yararlı görülmektedir. IGF-1 artarken IGFBP 3'ün artmaması malignite (prostat, meme, kolorektal) riskini arttırdığı ileri sürülmektedir. Kemik yaşının tespiti için radyolojik çekimin sık tekrarlanması gerekli görülmeyip, ancak tedaviyi kesme kararı verilmesi düşünüldüğü zaman çekilmelidir.

Tedavide iyi büyüme hızı sağlanmamışsa; tedaviye uyum kusuru, hatalı enjeksiyon, subklinik hipotiroidi, kronik hastalık, glukokortikoid tedavi, spinal ışınlama öyküsü, epifizlerin kapanmış olması, antikor oluşumu, büyüme hormonu direnci, yanlış tanı gibi olasılıklar düşünülmelidir.

Büyüme hormonu enjeksiyonları enjektör, kalem ve deri içine iğnesiz püskürtme yöntemi gibi uygulamalar ile yapılabilir. Tedavi maliyeti yüksek olup 20 kg.lık bir çocuğun bir yıllık tedavi gideri ABD'de yaklaşık 15000\$'dır. Bu gider yaklaşık olarak Türkiye için de geçerlidir (63,64,65).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi K.B.B. Kliniği'nde Ocak 2006- Temmuz 2006 tarihleri arasında adenoid vejetasyon, kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil nedeni ile opere edilen 3 ile 12 yaşları arasındaki 26'si erkek, 24'ü kız olmak üzere toplam 50 hasta çalışmaya alınmıştır. (Ortalama yaş 7,38).

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

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

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

Ameliyattan sonra, en erken 3 ay olmak üzere, ortalama 3 - 6 ay periyodunda hastalar kontrole çağrıldı. Bütün hastalardan ameliyat öncesi ve ameliyattan sonra

kontrole geldiklerinde IGF 1, IGFBP 3 ve GH düzeyleri için kan alındı, boy ve kiloları ölçülüp kaydedildi. Ayrıca çalışma kapsamındaki hastaların yaşlarına uygun, ancak herhangi bir hastalığı olmayan kontrol grubu oluşturularak, preop hastaların boy ve kiloları ile karşılaştırıldı. Veri skalasına dahil edilen değişkenler; cinsiyet, yaş, boy, kilodur. Her bir değişkenin ayrı bir şekilde IGF-1, IGFBP-3 ve GH düzeyleri üzerindeki etkileri değerlendirildi. Bu çalışmadaki değişkenlere ait bir takım tanımlayıcı istatistikler elde edildi. Bu değişkenlerin ameliyat öncesi IGF-1, IGFBP-3 ve GH düzeyleri ile ameliyat sonrası IGF-1, IGFBP-3 ve GH düzeyleri üzerindeki etkileri bilgisayar ortamında SPSS 14,0 for widows programı kullanılarak istatistiksel yönden değerlendirildi. Bağımlı, bağımsız t-testi ve korelasyon-regresyon analizleri kullanılarak istatistiksel değerlendirmeler yapıldı. İstatistiksel anlamlılıklarda $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi

Tez çalışmamızda serumda IGF-1, IGFBP-3 ve GH düzeyleri, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında bulunan IMMULITE 2000 (USA) hormon cihazında chemiluminescent immunometric assay ile ölçülmüştür.

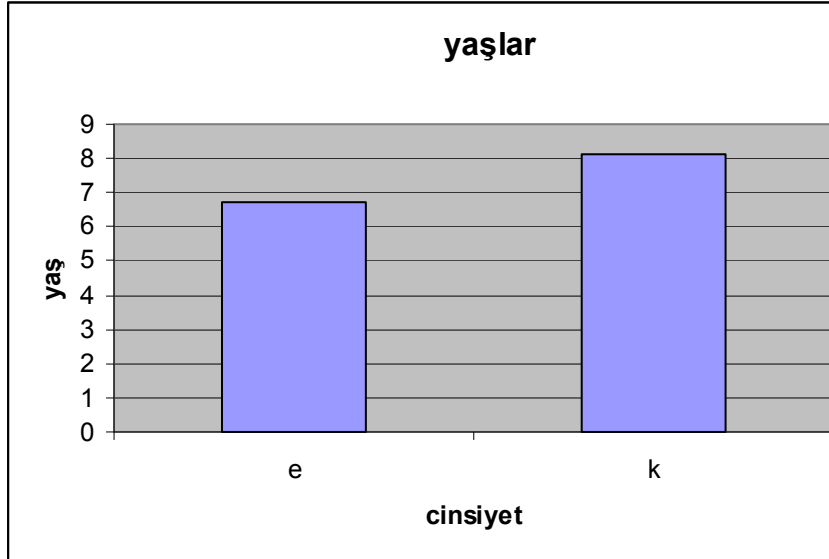
4. BULGULAR

Bireylere ait bir takım tanımlayıcı istatistikler aşağıdaki gibi gösterilebilir:

Tablo 1. Cinsiyet değişkenine ait tanımlayıcı istatistik

Cinsiyet	n	%n	ortalama	sd	max	min
Erkek yaş	26	52	6,722	2,709	12	3
Bayan yaş	24	48	8,152	2,764	12	3
Toplam	50	100	7,38	2,825	12	3

Tablo 1’de görüldüğü üzere, çalışma grubu 26 erkek (%52) ve 24 bayandan (%48) oluşmaktadır. Erkek hastaların yaş ortalaması 6,722 tespit edilirken, bayan hastaların yaş ortalaması ise 8,152 olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde cinsiyet değişkenine ait tanımlayıcı istatistik bulgularına göre; erkek hastalarda maksimum yaş 12 ve minimum yaş 3 olarak tespit edilmiştir. Bu durum bayanlarda maksimum yaş erkeklerde olduğu gibi 12, minimum yaş ise 3 olarak belirlenmiştir. Cinsiyet dağılımını gösterir grafik aşağıdaki gibidir:



Şekil 2. Cinsiyet dağılımı.

Tablo 2. (paired samples statistics) Hasta gruplarının 1.-6. ay ortalamalarının karşılaştırılması.

		Mean	n	sd
Boy	1.ay	123.40	50	21.422
Boy	6.ay	123.96	50	21.313
Kilo	1.ay	26.17	50	10.832
Kilo	6.ay	27.05	50	11.071
İGF1	1.ay	126.43	50	40.824
İGF1	6.ay	159.55	50	53.729
İGFBP3	1.ay	3.4092	50	0.47463
İGFBP3	6.ay	3.5838	50	0.47848
GH	1.ay	2.7442	50	2.94534
GH	6.ay	2.8941	50	1.50565

Tablo 3. (paired samples correlatios) Hasta gruplarının 1.- 6. ay parametreleri arasındaki korelasyon

	n	Correlation(r)	p
Boy-1.ay& Boy-6.ay	50	.999	0.000*
Kilo-1.ay& Kilo-6.ay	50	.998	0.000*
İGF1-1.ay& İGF1-6.ay	50	.983	0.000*
İGFBP3-1.ay& İGFBP3-6.ay	50	.921	0.000*
GH-1.ay& GH-6.ay	50	.725	0.000*

Hasta grupları arasında 1.ay ve 6.ay da boy da ($r = 0,999$ ve $p = 0,000$), kilo da ($r = 0,998$ ve $p = 0,000$), İGF-1 de ($r = 0,983$ ve $p = 0,000$), İGFBP 3 de ($r = 0,921$ ve $p = 0,000$) ve GH da ($r = 0,725$ ve $p = 0,000$) olacak şekilde bir korelasyon vardır.

Tablo 4. (paired samples tests) Hasta grupları arasında 1. ay ve 6. aydaki karşılaştırma

	n	p
Boy-1.ay& Boy-6.ay	50	0.000*
Kilo-1.ay& Kilo-6.ay	50	0.000*
İGF1-1.ay& İGF1-6.ay	50	0.000*
İGFBP3-1.ay& İGFBP3-6.ay	50	0.000*
GH-1.ay& GH-6.ay	50	0.620

* = istatistiksel olarak anlamlı

Hasta grupları arasında 1. ayda ki ve 6. ayda ki GH hariç diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmuştur ($p = 0,000$). GH 1.ay ve GH 6.ay arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır ($p = 0,620$)

Tablo 5. (paired samples statistics) Kontrol gruplarının 1.-6. ay ortalamalarının karşılaştırılması.

	Mean	n	sd
Boy 1.ay	121.70	20	21.166
Boy 6.ay	122.20	20	21.180
Kilo 1.ay	26.30	20	7.678
Kilo 6.ay	26.86	20	7.669
İGF1 1.ay	170.30	20	49.846
İGF1 6.ay	179.40	20	52.359
İGFBP3 1.ay	3.4340	20	0.49226
İGFBP3 6.ay	3.6070	20	0.41422
GH 1.ay	2.7268	20	1.40725
GH 6.ay	3.2449	20	1.66571

Tablo 6. (paired samples correlatios) Kontrol gruplarının 1.- 6. ay parametreleri arasındaki korelasyon.

	n	Correlation(r)	p
Boy-1.ay& Boy-6.ay	20	1.000	0.000*
Kilo-1.ay& Kilo-6.ay	20	.999	0.000*
İGF1-1.ay& İGF1-6.ay	20	.951	0.000*
İGFBP3-1.ay& İGFBP3-6.ay	20	.778	0.000*
GH-1.ay& GH-6.ay	20	-.058	0.809

* = istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 7. (paired samples tests) Kontrol grupları arasında 1. ay ve 6. ayda ki karşılaştırma

	n	p
Boy-1.ay& Boy-6.ay	20	0.000*
Kilo-1.ay& Kilo-6.ay	20	0.000*
İGF1-1.ay& İGF1-6.ay	20	0.021*
İGFBP3-1.ay& İGFBP3-6.ay	20	0.022*
GH-1.ay& GH-6.ay	20	0.314

* = istatistiksel olarak anlamlı

Kontrol grupları arasında 1. ayda ki ve 6. ayda ki GH hariç diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmuştur ($p < 0,000$). GH 1.ay ve GH 6.ay arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır ($p = 0,314$).

Gruplar kendi aralarında bağımsız (udepended) t-test kullanılarak karşılaştırıldı:

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarındaki parametrelerin karşılaştırılması:

Grup	n	Mean	sd	p
Boy 1.ay hasta kontrol	50	123,40	21,422	0,764
	20	121,70	21,166	0,764
Boy 6.ay hasta kontrol	50	123,96	21,313	0,755
	20	122,20	21,180	0,756
kilo 1.ay hasta kontrol	50	26,17	10,832	0,961
	20	26,30	7,678	0,955
kilo 6.ay hasta kontrol	50	27,50	11,071	0,814
	20	26,86	7,669	0,784
İGF1 1.ay hasta kontrol	50	126,43	40,824	0,000*
	20	170,30	49,846	0,002*
İGF1 6.ay hasta kontrol	50	159,55	53,729	0,164
	20	179,40	52,359	0,164
İGFBP1 1.ay hasta kontrol	50	3,4092	0,47463	0,846
	20	3,4340	0,47463	0,849
İGFBP1 6.ay hasta kontrol	50	3,5838	0,47848	0,850
	20	3,6070	0,41422	0,841

* = istatistiksel olarak anlamlı

İGF-1 in preop değeri haricinde hasta ve kontrol gruplarındaki parametrelerin ortalama değerleri arasındaki farklılık anlamlı değildir.

Hasta ve Kontrol gruplarının kendi aralarında cinsiyete göre karşılaştırılması

Tablo 9. (paired samples statistics) Kız hasta grubu 1.-6. ay ortalamalarının karşılaştırılması.

		Mean	n	sd
Boy	1.ay	130.13	24	19.118
Boy	6.ay	130.67	24	18.772
Kilo	1.ay	27.10	24	7.904
Kilo	6.ay	28.62	24	8.005
İGF1	1.ay	165.74	24	18.462
İGF1	6.ay	212.36	24	21.693
İGFBP3	1.ay	3.7338	24	0.41273
İGFBP3	6.ay	3.8875	24	0.43200
GH	1.ay	2.4160	24	2.63839
GH	6.ay	2.7746	24	1.58370

Tablo 10. (paired samples correlatios) Kız hasta grubunun 1.- 6. ay parametreleri arasındaki korelasyon

	n	Correlation(r)	p
Boy-1.ay& Boy-6.ay	24	.999	0.000*
Kilo-1.ay& Kilo-6.ay	24	.997	0.000*
İGF1-1.ay& İGF1-6.ay	24	.865	0.000*
İGFBP3-1.ay& İGFBP3-6.ay	24	.936	0.000*
GH-1.ay& GH-6.ay	24	.733	0.000*

* = istatistiksel olarak anlamlı

Kız hasta grubunda tüm parametrelerde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Tablo 11. (paired samples tests) Kız hasta grubunun 1.- 6. ay parametreleri arasındaki karşılaştırma

	n	p
Boy-1.ay& Boy-6.ay	24	0.004*
Kilo-1.ay& Kilo-6.ay	24	0.000*
İGF1-1.ay& İGF1-6.ay	24	0.000*
İGFBP3-1.ay& İGFBP3-6.ay	24	0.000*
GH-1.ay& GH-6.ay	24	0.346

* = istatistiksel olarak anlamlı

Kız hasta grubunda bağımlı t testine göre 1. ve 6. ay da GH hariç diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 12. (paired samples statistics) erkek hasta grubu 1.-6. ay ortalamalarının karşılaştırılması.

		Mean	n	sd
Boy	1.ay	117.19	26	21.902
Boy	6.ay	117.77	26	21.978
Kilo	1.ay	25.31	26	13.072
Kilo	6.ay	26.47	26	13.378
İGF1	1.ay	90.15	26	10.013
İGF1	6.ay	110.79	26	8.681
İGFBP3	1.ay	3.1096	26	0.30059
İGFBP3	6.ay	3.3035	26	0.32673
GH	1.ay	3.0472	26	3.22488
GH	6.ay	3.0043	26	1.45240

Tablo 13. (paired samples correlatios) erkek hasta grubunun 1.- 6. ay parametreleri arasındaki korelasyon

	n	Correlation(r)	p
Boy-1.ay& Boy-6.ay	26	.999	0.000*
Kilo-1.ay& Kilo-6.ay	26	.999	0.000*
İGF1-1.ay& İGF1-6.ay	26	.859	0.000*
İGFBP3-1.ay& İGFBP3-6.ay	26	.756	0.000*
GH-1.ay& GH-6.ay	26	.727	0.000*

* = istatistiksel olarak anlamlı

Kız hasta grubunda tüm parametrelerde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Tablo 14. (paired samples tests) Erkek hasta grubunun 1.- 6. ay parametreleri arasındaki karşılaştırma

	n	p
Boy-1.ay& Boy-6.ay	26	0.001*
Kilo-1.ay& Kilo-6.ay	26	0.000*
İGF1-1.ay& İGF1-6.ay	26	0.000*
İGFBP3-1.ay& İGFBP3-6.ay	26	0.000*
GH-1.ay& GH-6.ay	26	0.928

* = istatistiksel olarak anlamlı

Erkek hasta grubunda bağımlı t testine göre 1. ve 6. ay da GH hariç diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 15. (paired samples tests) Kontrol kız hasta grubunun 1.- 6. ay parametreleri arasındaki karşılaştırma

	n	p
Boy-1.ay& Boy-6.ay	10	0.015*
Kilo-1.ay& Kilo-6.ay	10	0.001*
IGF1-1.ay& IGF1-6.ay	10	0.118
IGFBP3-1.ay& IGFBP3-6.ay	10	0.121
GH-1.ay& GH-6.ay	10	0.495

* = istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 16. (paired samples tests) Kontrol erkek hasta grubunun 1.- 6. ay parametreleri arasındaki karşılaştırma

	n	p
Boy-1.ay& Boy-6.ay	10	0.015*
Kilo-1.ay& Kilo-6.ay	10	0.001*
IGF1-1.ay& IGF1-6.ay	10	0.118
IGFBP3-1.ay& IGFBP3-6.ay	10	0.121
GH-1.ay& GH-6.ay	10	0.495

* = istatistiksel olarak anlamlı

Kontrol grubunda hem erkek hem kızlarda boy ve kilo hariç büyüme hormonu parametrelerindeki fark anlamsız çıkmıştır.

Bu bulgular ışığında hasta grubu GH hariç diğer parametrelerde postop anlamlı artış göstermiştir. Boy ve kiloda cinsiyet farkı gözetmeksizin artış saptanmıştır.

Tablo 17. (undependent t test) Cinsiyete göre hasta guruplarının ortalamalarının karşılaştırılması

Cinsiyet	n	Mean	sd	p
boy1.ay kız	24	130.13	19.118	0.031*
erkek	26	117.19	21.902	0.031*
boy6.ay kız	24	130.7	18.772	0.031*
erkek	26	117.77	21.978	0.030*
kilo1.ay kız	24	27.10	7.904	0.563
erkek	26	25.31	13.072	0.556
kilo6.ay kız	24	28.62	8.005	0.499
erkek	26	26.47	13.378	0.491
İGF1 1.ay kız	24	15.74	18.462	0.000*
erkek	26	90.15	10.013	0.000*
İGF1 6.ay kız	24	212.3	21.693	0.000*
erkek	26	110.79	8.681	0.000*
İGFBP3 1.ay kız	24	3.7338	0.4127	0.000*
erkek	26	3.1096	0.3006	0.000*
İGFBP3 6.ay kız	24	3.8875	0.4320	0.000*
erkek	26	3.3035	0.327	0.000*

Tablo 18. (undependent t test) Cinsiyete göre kontrol guruplarının ortalamalarının karşılaştırılması

Cinsiyet	n	Mean	sd	p
boy1.ay kız	10	121.70	21.746	1.000
erkek	10	121.70	21.746	1.000
boy6.ay kız	10	122.20	21.760	1.000
erkek	10	122.20	21.760	1.000
kilo1.ay kız	10	26.30	7.889	1.000
erkek	10	26.30	7.889	1.000
kilo6.ay kız	10	26.86	7.879	1.000
erkek	10	26.86	7.879	1.000
İGF1 1.ay kız	10	170.30	51.212	1.000
erkek	10	170.30	51.212	1.000
İGF1 6.ay kız	10	179.40	53.794	1.000
erkek	10	179.40	53.794	1.000
İGFBP3 1.ay kız	10	3.4340	0.5057	1.000
erkek	10	3.4340	0.5057	1.000
İGFBP3 6.ay kız	10	3.6070	0.4255	1.000
erkek	10	3.6070	0.4255	1.000

Tablo 16 ve tablo 17 nin gösterdiği gibi hasta ve kontrol gurubunda cinsiyetin önemsiz olduğunu ama hasta grubunda kilo hariç tüm parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı fark gözlenmiştir.

5. TARTIŞMA

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

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

Bununla birlikte sonuçlar değerlendirilirken yaş, puberte ve beslenme durumunun da göz önüne alınması gerektiği öne sürülmüştür (75). IGFBP-3'ün hücreler üzerinde bazı etkileri bulunabilse de esas rolü IGF-1'in yarılanma ömrünü uzatmaktır (76). IGFBP-3'ün teşhisteki en önemli avantajı IGF-1'e göre daha uzun bir periyod boyunca GH salınımının güvenilir bir biçimde ölçülmesine izin vermesidir (77). IGFBP-3 ve IGF-1 düzeyleri doğal olarak yaşa bağımlıdır, ancak IGFBP-3 düzeyleri IGF-1 düzeylerinden daha az yaşa bağımlılık gösterir. Protein enerji malnütrisyonu ve anoreksiya nevroza gibi beslenme eksikliklerinde GH salınımindaki azalmalar nedeniyle IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde de azalma olduğu bulunmuştur (78,79).

Adenotonsiller hipertrofi çocuklarda hangi mekanizma ile somatotropik hormon salınımının bozulduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda bazı teoriler öne sürülmüştür. Patofizyolojik olarak ileri sürülen teoriler; anoreksiya ve disfaji, noktürnal hipoksemi, noktürnal respiratuar asidoz, beslenmedeki zorluklar, artmış kalorik harcama ve uyuma sırasında artmış solunum eforu nedeni ile oluşan noktürnal GH salgı bozukluğu şeklindedir. Bütün bu etkenlerin adenotonsiller hipertrofi çocuklarda gelişme geriliğine katkı sağladığı düşünülmektedir (69, 80,81). Bu durum boy gelişmesinden daha çok ağırlık artışında belirgin olarak görülmüştür (82). Bunun yanında adenotonsillektomi sonrası çocuklarda gelişmede belirgin şekilde düzelme olduğu da bildirilmiştir (70). Gelişmedeki bu düzelmenin bir nedeninin de GH salgısalındaki artış olduğu öne sürülmektedir (83). Pratikte bu durum fark edildiği halde literatürde çocuklarda yapılan adenotonsillektomi operasyonlarının büyüme ve gelişme üzerine etkisini hormonal düzeyde araştıran, bu amaçla ameliyat öncesi ve sonrası büyüme hormonu göstergeleri olan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (2,84).

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

OSAS'lı hastalarda tonsilloadenoidektomi sonrası sirkülasyondaki IGF-1 konsantrasyonundaki anlamlı derecedeki bu artış obstrüksiyonun ortadan

kaldırılmasından sonra nokturnal büyüme hormonu salınımının arttığını, normale yakın düzeylere geldiğini göstermektedir (82). Bizim çalışmamızda tonsil ve/veya adenoid hipertrofisi nedeniyle solunum sıkıntısı olan 50 hastanın ameliyat sonrası hem IGF-1 hem de IGFBP-3 düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edildi. Bu da daha önceki çalışmalarla benzerlik gösteren bir durumdur.

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

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

Bizim çalışmamızda 50 çocuk hastaya değişik nedenlerle adenoidektomi, tonsillektomi ve adenotonsillektomi yapılmıştır. Her üç gruptaki hastalarda post op IGF-1 ve IGFBP 3 düzeylerinde preop değerlere göre anlamlı artışlar görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda bugüne kadar yapılmış çalışmalardan farklı olarak yaş aralığı geniş tutulmuştur(3-12 yaş arası). Bunun dışında yalnız adenotonsiller hipertrofi çocuklar değil, sadece adenoid hipertrofisi olanlar ve non obstrüktif rekürren tonsilliti olan çocuklar da çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızda obstrüktif semptomları olmayan hastalarda da (örneğin; obstrüktif semptomları olmayıp da seröz otitis media nedeni ile adenoidektomi yapılan ve hipertrofik tonsili olmayıp rekürren ataklar nedeni ile tonsillektomi yapılan hastalar) operasyon sonrası IGF-1 ve IGFBP 3 seviyelerinde artış olduğu ve bu artışın anlamlı olduğu saptandı (IGF-1 için $p=0.000$, $p<0.01$; IGFBP-3 için $p=0.000$, $p<0.05$). Bu bulgular göstermektedir ki; adenotonsillektomi sonrası boy ve

kilo artışının nedeni, önceki çalışmalarda öne sürüldüğü gibi, sadece obstrüksiyon nedeniyle düzensiz salınan GH aksının düzelmesi ile açıklanamaz.

İncelememizde dikkat çeken durumlardan biri de cinsiyet değişkeninin önemli ölçüde ameliyat öncesi ve sonrası hormon düzeylerine etkisinin olmadığıdır. Analiz sonuçlarına göre kızların ve erkeklerin ameliyat öncesi ve sonrası IGF-1 ve IGFBP-3 değişimlerinde cinsiyetin önemi bulunmamaktadır. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası hormonal değişimlerde yaş değişkeninin etkili olmadığı görülmüştür.

Büyüme ve gelişmenin en önemli göstergelerinden olan, boy ve kiloda hemen hemen tüm hastalarda ameliyattan 3-6 sonra ameliyat öncesine göre artış tespit edilmiştir. İstatistiki olarak ta bu artışların anlamlı olduğu saptanmıştır (kilo için $p=0,000$ $p<0.01$; boy için $p=0,000$ $p<0.01$). Ancak izlem süresi kısa olduğundan bu artışın ameliyata bağlı olup olmadığını anlamak mümkün olmamıştır. Boy ve kilo artışını değerlendirmek amacıyla çalışma grubunda yer alan hastalar sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında postop daha hızlı kilo aldığı tespit edilmiştir. Ancak deney ve kontrol grubunun boy ortalamaları arasında bir fark tespit edilememiştir .

6. SONUÇ

Adenoidektomi, tonsillektomi ve adenotonsillektomi yapılan tüm hasta gruplarında postop IGF-1 ve IGFBP-3 hormonlarının kan seviyelerinde anlamlı derecede artış tespit edilmiştir. Cinsiyetin IGF-1 değişimlerinde oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak IGFBP-3 düzeyleri üzerine etkili olmadığı saptanmıştır.

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

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

7. KAYNAKLAR

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

- infections of the upper respiratory tract. *Acta Otolaryngol Suppl (Stoch)*; 454: 153-162, 1988.
- 12- Bernstein JM. Immunologic reactivity in the middle ear in otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North America Review*; 24(4): 845- 58,1991.
- 13- Richardson MA. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Medical Clinics of North America*; 83(1): 75-84, 1999.
- 14- Dere F. *Anatomi Atlası ve Ders Kitabı*. 5. Baskı, Adana: Nobel Kitabevi; 735 – 736, 1999.
- 15- Hibbert J. Tonsils and adenoids. In: Kerr AG, Evans JNG Eds. *Scott- Brown's Otolaryngology: Pediatric Otolaryngology*. 5 th ed. london, Bulterworths; 368- 383, 1987.
- 16- McClay JE. Resistant bacteria in the adenoids. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 126: 625- 629, 2000.
- 17- Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; sf. 186–190, 2005.
- 18- Deutsch ES. Tonsillectomy and adenoidectomy. *Pediatric Clinics of North America*;43 (6): 1319- 1338, 1996.
- 19- Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; sf:15-18, 2005.
- 20- Ömür M, Dadaş B: Farinks Anatomisi. Klinik Baş Boyun Anatomisi Ulusal Tıp Kitabevi. Cilt 1, S:75–83,1996.
- 21- Alan D, Kornblut A: Non neoplastic diseases of the tonsils and adenoids. In, Paparella M, Shumrick D. A, Gluckman J. L, Meyerhof WL. *Otorhinolaryngology*. W. B. Saunders Company; Vol. 3; pp. 2129–2147, 1991.
- 22- Bilgehan H: A grubu streptokokların oluşturdukları lokalize enfeksiyonlar. Klinik Mikrobioloji. Barış Yayınları; S:219–222, 1990.
- 23- Bilgehan H: Boğaz, Nazofarenks ve Burun Enfeksiyonlarının Mikrobiolojik İncelemesi. Klinik Mikrobiolojik Tanı. Barış Yayınları;2.baskı. S:329–335, 1995.
- 24- Felek S: Üst Solunum Yolları enfeksiyonları. Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri; S: 81–83, 1997.
- 25- Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; sf:38–48,2005.
- 26- Richtsmeier WJ, Shikhari AM. The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. in *Otolaryngology Clinics Nort Am*. 1987.

- 27- Ogra PL. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody response to polio virus New England J:Med; 284–59, 1971.
- 28- Gray LP The T's and A's problem assesment and reassessment. J.Laryngol. OtoI; 91:11, 1977.
- 29- Gorney AJ et al. indicat7on for tonsilectomy New Engl. Med; 298–1318, 1978.
- 30- Mac Gillivray MH. Disorders of growth and development. In: P. Felig, LA. Frohman (eds). Endocrinology and Metabolism. (4th ed.). New York, London. Mc Grow-Hill inc; 1265- 1314, 2002.
- 31- Styne DM. Fetal growth. Clin Perinatol;25: 917–938, 1998.
- 32- Mark M. Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embriyogenesis and pathogenesis. Pediatr Res; 42:421–429,1997.
- 33- Garn SM, Pesich SD. Relationship between various maternal body mass measuress and size of the newborn. Am J Clin Nutr; 36: 664–669, 1982.
- 34- Liebhaber SA, Urbanek M. Ray J, et al. Characterization and histologic localization of human growth hormone-variant gene expression in the placenta. J Clin invest; 83: 1985–1989, 1989.
- 35- Gluckman PD. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: The role of insülin-like growth factors. J Clin Endocrinol Metab;80:1047–1050, 1994.
- 36- Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, et al. Serum insulin like growth factors and insülin-like growth factor binding proteins in human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with inrauterine growth retardation. Pediatr Res; 29:219, 1991.
- 37- Pinchas C, Fielder PJ, Yukihiro H, Frich H, et al. Clinical aspeets of insulin-like growth factor binding proteins. Acta Endocrinol (Copenh); 124:72, 1991.
- 38- D' Ercole AJ. Insulin-like growth factors and their receptors in growth. Endocrinol Metab Clin North Am; 25:573, 1996.
- 39- Sotos JF. Overgrowth. Section IV. Genetic disorders associateal with over growth. Clin Pediatr;36:39–49, 1997.
- 40- Kosho T, Muroya K, Negai T, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: Implications for the development of Turner syndrom. J Clin Endoerinol Metab; 84:4613–4621, 1999.
- 41- Strabl JS, Thomas MJ. Humon growth hormone. Pharmacol Rev; 46: 1-34, 1994.

- 42- Smith DW. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. *J. Pediatr*;89:225–230, 1976.
- 43- Matkovic V. Skeletal development and bone turnover revisited (editorial). *J Clin Endocrinol Metab*;81:2013–2016, 1996.
- 44- Kelch RP, Lindholm UB. Jaffe RB. Testosterone metabolism in target tissues: II. Human fetal and adult reproductive tissues, perineal skin and skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*; 32:449, 1971.
- 45- Neyzi O. Bundak R. Molzan J. et al. Estimation of annual height velocity based on short-versus long term measurements. *Acta Pediatr*; 82 : 239-244, 1993.
- 46- Marshall WA, Tanner JM. Puberty. In: F -Falkner. JM Tanner (Eds). *Human Growth*. (2nd ed.) Vol 2. New York. London: Plenum Press; 171 -203, 1986.
- 47- Gaylinn BD, Nass R. Toogood AA and Thorner MO. Growth hormone releasing hormone and growth hormone secretagogues: Basic physiology and clinical implications In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). *Endocrinology* (4th ed) vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Co; 405–426, 2001.
- 48- Cohen, P. and Rosenfeld RG. Growth regulation In: Griffin JE and Ojeda SR (eds) *Textbook of Endocrine Physiology* (4th ed) Oxford: Oxford University Press; 286–302, 2000.
- 49- Clayton P.E. Investigation of the poorly growing child. In: Wass JAH and Shalet SM (eds) *Endocrinology and Diabetes* Oxford: Oxford University Press; 1001–1008, 2002.
- 50- MacGillivray MH. Disorders of growth and development In: Felig P and Frohman LA (eds). *Endocrinology & Metabolism* (4th ed). New York: McGrawHill, Inc; 1265–1316, 2001.
- 51- Mendelson CR. Mechanisms of hormone action In: Kelnar CJH. Savage MO, Stirling HF and Saenger P (eds). *Growth Disorders*, London: Chapman Hall Medical;51–88, 1998.
- 52- Reiter EO and Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, and Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (9th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1427–1505, 1998.
- 53- Ghrelin: endocrine and non-endocrine actions. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 5 (Suppl.15): 1219–1227, 2002.

- 54- Ghio E, Arvat E, Giordano, et al. Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. *Endocrine*;44: 87–93, 2001.
- 55- Nagaya N, Kojima M, Vematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol*; 280: R 1483–1487, 2001.
- 56- Broglio, F, Goltera C, Arvat E and Chio E: Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin, *Horm Res*; 109–117, 2003.
- 57- Clemmons DR. Insuline-like growth factors- 1 and its binding proteins. In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). *Endocrinology* (4th ed) vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Co; 439-460, 2001.
- 58- Cohen P. and Rosenfeld RG: Growth problems in adolescence In: MacAnarney RE, Kreipe ER, Orr DP. And Comerchi GD (eds). *Textbook of Adolescent Medicine*. Philadelphia: Saunders, 1992: 495-508.
- 59- Rosenfeld RG: An endocrinologist's approach to the growth hormone-insulin like growth factor axis. *Acta Pediatr Suppl*; 423:17–19, 1997.
- 60- Ferry RJ Jr, Cerri RW. and Cohen P. Insulin -like growth factors binding proteins: New, fonctions, *Hor Res*; 51: 53- 67, 1999.
- 61- Postel- Vinay Mc. Growth hormone binding protein: biological significance, *Acta Paediatrica*;85(Suppl 417):98–101,1996.
- 62- Rajon R, Katz L. Nunn S, Solberg P, Beers T and Cohen P. IGFBP proteasesfunctional regulators of cell growth. *Prog. Growth Factors Res*; 6: 273–284, 1996.
- 63-Rosenfeld RG and Cohen P. Disorders of growth hormone /insulin-like growth factor secretion and action In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (2nd ed).Philedelphia: Saunders Co; 211–288, 2002.
- 64-Allen D.B Growth hormone treatment. In Lifshitz F (ed) *Pediatric Endocrinology* (3rd ed) New York: Marcel Dekker Inc; 61–81, 1996.
- 65-Wit JM Growth hormone therapy. *Best pract Res Clin Endocrinol Metab*; 16:483–504, 2002.
- 66- L. Brodsky, L. Moore, J.F. Stanievich, A comparison of tonsillar size and oropharyngeal dimensions in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*; 13: 149–156, 1987.

- 67- M. Greenfeld, R.Tauman, A. DeRowe, Y. Sivan, Obstructive sleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy in infants. *Int. j. Pediatr. Otolaryngol*; 67:1055–1060, 2003.
- 68- Everett AD, Koch WC, Saulsbury FT: Failure to thrive due to obstructive sleep apnea. *Clin Pediatr*; 26: 90 – 92, 1987.
- 69- Bate TW, Price DA, Holme CA, McGucken RB: Short stature caused by obstructive apnea during sleep. *Arch Dis Child*; 59: 78 – 80, 1984.
- 70- Nieminen P, Löppönen T, Tolonen U, Lanning P, Knip M, Löppönen H: Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea. *Pediatrics*; 109: e55, 2002.
- 71- C. Ohlsson, B.A. Bengtsson, O.G. Isaksson, T.T. Andreassen, M.C. Sootwag, Growth hormone and bone, *Endocr. Rev*; 19:55–79, 1998.
- 72- W.H. Daughaday, P. Rotwein, IGF–1 and II. Peptide, Messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations, *Endocr. Rev*; 10:69–91, 1989.
- 73- Barkan Al, Bitens IZ, Kelch RP Plasma-insulin-like growth factor–1/somatamedin C in acromegaly: correlation with degree of growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*; 67: 69–73, 1988.
- 74- Melamed S. Acromegaly, *N Engl J Med*; 322: 966–977, 1990.
- 75- P.D. Lee, D.M. Wilson, L. Rountree, R.L. Hintz, R.G. Rosenfeld, Efficacy of insulinlike growth factor 1 levels in predicting the response to provocative growth hormone testing, *Pediatr. Res*;27:45–51, 1990.
- 76- R.G. Rosenfeld, V. Hwa, L. Wilson, The insulin-like growth factor binding protein superfamily: new perspectives, *Pediatrics*; 104: 1018–1021, 1999.
- 77- W.F. Blum, K. Albertsson-Wikland, S. Rosberg, M.B. Ranke, Serum levels of insulinlike growth factor 1 (IGF–1) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 76:1610- 1616, 1993.
- 78- J. Argente, N. Caballo, V. Barrios, Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in patients with anorexia nervosa: effect of short and long term weight reduction, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 82: 2076–2083, 1997.

- 79- A.C. Palacio, F. Perez-Bravo, J.L. Santos, L. Schlesinger, F. Monckeberg, Leptin levels and IGF-binding proteins in malnourished children: effect of weight gain, *Nutrition*; 18: 17–19, 2002.
- 80- Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, HamerA, Lutz J, Loughlin GM: Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr*; 125: 556 – 562, 1994.
- 81- Bland RM, Bulgarelli S, Ventham JC, Jackson D, Reilly JJ, Paton JY: Total energy expenditure in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J*; 18: 164 –169, 2001.
- 82- E. Selimoglu, M.A. Selimoglu, Z. Orbak, Does adenotonsillectomy improve growth in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy? *J. Int. Med. Res*; 31: 84–87, 2003.
- 83- Ersoy B, Yuceturk A.V., Taneli F, Ürk V, Uyanik B.S., Changes in growth pattern, body composition and biochemical markers of growth after adenotonsillectomy in prepubertal children. *Int. J. Pediatr. Otolaryngol*; 69: 1175–1181, 2005.
- 84- M.D. Yılmaz, A.S. Hoşal, H. Oğuz, N. Yordam, S. Kaya, The *effects of* tonsillectomy on serum IGF–1 and IGFBP3 levels in children. *Laryngoscope*; 112: 922–925, 2002.
- 85- Nieminen P, Tolonen U, Lopponen H: Snoring and obstructive sleep apnea in children: a 6- month follow-up study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 200; 126: 481–486.

