



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KBB ve BAŞ BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**REKÜRREN TONSİLLİT VE HİPERTROFİK TONSİLLİ
HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN
İNFLAMASYONLA İLİŞKİSİ**

Dr. İhsan DELİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2019



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KBB ve BAŞ BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**REKÜRREN TONSİLLİT VE HİPERTROFİK TONSİLLİ
HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN
İNFLAMASYONLA İLİŞKİSİ**

Dr. İhsan DELİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Emrah SAPMAZ

TOKAT

2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, hem bilgi ve deneyimleri ile hem de hastaya insani ve mesleki açıdan yaklaşmayı bize öğreten değerli hocam Doç. Dr. Emrah SAPMAZ'a, ihtisasım süresince ve çalışmalarım esnasında yardımcı olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Battal Tahsin SOMUK'a ve eğitimimde emeği geçen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi İbrahim ERDİM'e, tez çalışmalarım aşamasında desteklerini esirgemeyen İstatistik Anabilim Dalı'ndan Öğr. Gör. Emre KUYUCU'ya ve tez çalışmamda bana yardımcı olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel ÖZMEN hocama ve Dr. Ziya HOPA'ya saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu süre içerisinde beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve odyolog Ayhan ADMIŐ'a ve ayrıca kliniğimiz hemŐirelerine,

Son olarak eğitimim ve tez çalışmam boyunca fedakarlık, ilgi, sevgi, sabır ve destekleriyle her zaman yanımda olan aileme ve eşime teşekkür ederim.

Dr. İhsan DELİOğLU

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, rekürren tonsillit ve hipertrofik tonsilli hastalarda D vitamini düzeylerinin inflamasyonla ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmamıza, Ekim 2016-Şubat 2018 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, 30 rekürren tonsillit ve 30 tonsil hipertrofisi nedeniyle operasyon endikasyonu konan 60 hasta ve kliniğimize veya çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniği'ne başvuran kişilerden 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Operasyon öncesi klinik bulgularla, operasyon sonrası histopatolojik inceleme sonucu korelasyon gösteren hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalardan operasyon öncesi rutin biyokimyasal inceleme için alınan kandan serum elde edilmiş, operasyon sonrası hastaların dokuları rutin patolojik inceleme için patoloji bölümüne gönderilmiştir. Dokular ve serum örnekleri -80 °C saklanmıştır. Laboratuvar ortamında ELIZA yöntemiyle D vitamini, IL-17, IL-18, IgA ve IgG çalışılmıştır.

Tonsil hipertrofisi grubundaki 30 hastanın, 14'ü (%46,6) erkek, 16'sı (%53,4) kadın ve yaş ortalaması $15,33 \pm 14,67$ 'ydi. Rekürren tonsillit grubundaki 30 hastanın 12'si (%40) erkek, 18'i (%60) kadın ve yaş ortalaması $17,66 \pm 12,57$ 'ydi. Kontrol grubundaki 30 hastanın 14'ü (%46,6) erkek, 16'sı (%53,4) kadın ve yaş ortalaması $18,27 \pm 11,49$ 'du. Rekürren tonsillit, hipertrofik tonsil ve kontrol grubundan elde edilen serumlarda vitamin D, IgA, IgG, IL-17 ve IL-18 düzeyleri karşılaştırıldığında, rekürren tonsillitte IL-17 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0.012$). Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grubunun, tonsil dokularındaki vitamin D, IgG ve IgA düzeyleri karşılaştırıldığında, rekürren tonsillitte doku IgA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.042$). Rekürren tonsillit grubunda 17 hastada (%56.7) ve tonsiller hipertrofide 12 hastada (%40) D vitamin düzeyi yetersizlik sınırı olan 20 ng/mL'nin altında saptandı. Kontrol grubunda ise bütün hastalarda D vitamini düzeyi 20 ng/mL üstündeydi.

Bu çalışmada rekürren tonsillitli, hipertrofik tonsilli hastalarla sağlıklı kontroller arasında vitamin D, IL-18, IgG, IgA düzeyleri açısından farklılık yoktu. Rekürren tonsillit grubundaki hastalarda vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olup, IL-17 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tonsil hipertrofisi, Rekürren tonsillit, D vitamini, IL-17, IL-18, IgA, IgG



ABSTRACT

The aim of this study was to study the relationship between vitamin D levels and inflammation in patients with recurrent tonsillitis and hypertrophic tonsillar.

Sixty patients who admitted to our clinic between October 2016 and February 2018 and has indications of operation due to recurrent tonsillitis (30 patients) and tonsil hypertrophy (30 patients) and 30 healthy volunteers who applied to our clinic or the pediatric outpatient clinic were included in our study. Patients who has correlation between preoperative clinical findings and post-operative histopathologic examination were included in the study. Serum was obtained from blood taken from patients for routine biochemical examination before the operation and the tissues of patients were sent to pathology department for routine pathological examination. Tissues and serum samples were stored at -80 °C. In the laboratory environment, vitamin D, IL-17, IL-18, IgA and IgG were studied using the ELISA method.

Of the 30 patients in the tonsil hypertrophy group, 14 (46.6%) were male and 16 (53.4%) were female and the mean age was $15,33 \pm 14,67$. Of the 30 patients in the recurrent tonsillitis group, 12 (40%) were male and 18 (60%) were female and the mean age was $17,66 \pm 12,57$. Of the 30 patients in the control group, 14 (46.6%) were male and 16 (53.4%) were female and the mean age was $18,27 \pm 11,49$. When the levels of vitamin D, IgA, IgG, IL-17 and IL-18 were compared in the serum obtained from recurrent tonsillitis, hypertrophic tonsillar and control group, IL-17 levels in recurrent tonsillitis were found to be significantly higher than the control group ($p=0.012$). When the vitamin D, IgG and IgA levels in the tonsillar tissues of the recurrent tonsillitis and hypertrophic tonsillar group were compared, the tissue IgA levels were significantly higher in recurrent tonsillitis ($p=0.042$). In 20 patients (56.7%) in recurrent tonsillitis and 12 patients (40%) in tonsillar hypertrophy, vitamin D levels were found to be under 20 ng / mL. In the control group, vitamin D level was over 20 ng / mL in all patients.

In this study, there was no significant difference between recurrent tonsillitis, hypertrophic tonsillar patients and healthy controls in terms of vitamin D, IL-18, IgG, IgA levels. Vitamin D levels were lower in the patients with recurrent tonsillitis compared to the control group, and IL-17 levels were higher compared to the control group.

Key words: Tonsil hypertrophy, Recurrent tonsillitis, Vitamin D, IL-17, IL-18, IgA, IgG



İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	İi
ÖZET	İv
İNGİLİZCE ÖZET	Vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	Viii
KISALTMALAR	X
TABLolar DİZİNİ	Xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	Xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Palatin Tonsil Embriyolojisi	2
2.2.1 Palatin Tonsillerin Histolojik yapısı	3
2.3.1 Palatin Tonsil Anatomisi	4
2.3.2 Palatin Tonsillerin Kanlanması	5
2.3.2.1 Palatin Tonsillerin Arterleri	5
2.3.2.2 Palatin Tonsillerin Venleri	6
2.3.3 Palatin Tonsillerin İnervasyonu	6
2.3.4 Palatin Tonsillerin Lenfatikleri	6
2.3.4 Palatin Tonsil İmmünolojisi	6
2.4.1 Palatin Tonsillerin Hiperplazisi ve Hipertrofisi	8
2.4.2 Palatin Tonsil Hipertrofisin Derecelendirilmesi	9
2.5.1 Palatin Tonsil Enfeksiyonları	10
2.5.2 Akut Tonsilit	11
2.5.2.1 Akut Tonsillit Tedavisi	12
2.5.2.2 Akut Tonsillit Ayırıcı Tanısı	13
2.5.3 Rekürren Tonsillit	14
2.5.4 Kronik Tonsillit	15
2.5.5 Akut ve Kronik Tonsillit Komplikasyonları	15
2.6.1 Tonsillektomi Endikasyonları	16
2.6.2 Tonsillektomi Kontrendikasyonları	18

2.7.1 Tonsillektomi Tarihçesi	18
2.7.2 Tonsillektomi Teknikleri	19
2.7.3 Tonsillektomi Komplikasyonları	19
2.7.4 Tonsillektomi Kanamaları	20
2.8 .1 D Vitamini	22
2.8.2 D Vitamini Sentez ve Metabolizması	22
2.8.3 D Vitamini Düzeyleri	24
2.8.4 D Vitamini ve İmmün Sistem	25
2.9 IL-17	26
2.10 IL-18	27
2.11 IGA	28
2.12 IGG	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1. Hasta Seçimi ve Örnek Toplanması	30
3.2 Klinik İnceleme	30
3.3 Histopatolojik İnceleme	31
3.4 Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	33
3.5 Çalışmaya Kabul Edilmeme Kriterleri	33
3.6 Kontrol grubu	34
3.7 Materyallerin Çalışılması	34
3.8 İstatistiksel Yöntem	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	43
6. KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

Treg	: T Regulator Hücresel
EBV	: Epstein-Barr Virüs
CD	: Cluster of Differentiation
AGBHS	: A Grubu Beta Hemolitik Streptokok
HATT	: Hızlı Antijen Tarama Testi
EMN	: Enfeksiyöz Mononükleoz
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TGF-B	: Doku Büyüme Faktör Beta
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
IgA	: İmmünglobulin A
IgE	: İmmünglobulin E
IgG	: İmmünglobulin G
Th17	:Thelper(yardımcı)17
VDR	:Vitamin D Reseptörü
ELISA	: Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
NK	:Natural Killer
IFN	:İnterferon

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Modifiye Centor tonsillofarenjit değerlendirme	12
Tablo 2: Akut ve kronik tonsillit komplikasyonları	16
Tablo 3: Tonsillektomi endikasyonları	17
Tablo 4: Serum 25-(OH) D3 seviyeleri	24
Tablo 5: Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı	36
Tablo 6: Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grubu arasında yaş dağılımı	36
Tablo 7: Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grupları arasında serum D vitamini düzeylerinin dağılımı	37
Tablo 8: Tonsil hipertrofisi, rekürren tonsillit ve kontrol grupları arasında D vitamini düzeylerinin hasta sayılarına göre dağılımı	38
Tablo 9: Tonsil hipertrofisi, rekürren tonsillit ve kontrol grupları arasında serum IgG ve IgA düzeylerinin dağılımı	38
Tablo 10: Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grupları arasında serum IL-17 ve IL-18 düzeylerinin dağılımı	39
Tablo 11: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi, sağ tonsil dokusunda IgA, IgG ve vitamin D dağılımı	40
Tablo 12: Pearson r için nitelendirme	40
Tablo 13: Rekürren tonsillit grubu içerisinde, serum vitamin D ile doku vitamin D, serum IL-17, serum IL-18 düzeyleri arasındaki korelasyon	41
Tablo 14: Tonsil hipertrofisi grubu içerisinde, serum vitamin D ile doku vitamin D, serum IL-17, serum IL-18 düzeyleri arasındaki korelasyon	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Palatin tonsil embriyolojik gelişimi	2
Şekil 2: Palatin tonsil histolojik kesiti	4
Şekil 3: Palatin tonsil arteriyel kanlanması	5
Şekil 4: Waldeyer halkasını oluşturan lenfoid organlar	7
Şekil 5: Foliküler germinal merkez	8
Şekil 6: Palatin tonsil Friedman sınıflaması	9
Şekil 7: Brodsky tonsil derecelendirilmesi	10
Şekil 8: D vitaminin metabolizması	23
Şekil 9: D vitaminin immün sistem üzerine etkisi	26
Şekil 10: IgG'nin şematik görünümü	28
Şekil 11 : x10 büyütmede rekürren tonsillit grubundaki bir hastanın tonsil dokusunun histolojik kesiti	31
Şekil 12: x4 büyütmede rekürren tonsillit grubundaki bir hastanın tonsil dokusunun histolojik kesiti	32
Şekil 13: x10 büyütmede hipertrofik tonsil grubundaki bir hastanın tonsil dokusunun histolojik kesiti	32
Şekil 14: x4 büyütmede hipertrofik tonsil grubundaki bir hastanın tonsil dokusunun histolojik kesiti	33

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Genel popülasyon içinde tonsiller hastalıklar en sık karşılaşılan hastalıklardandır. Tonsillektomi ameliyatları, çocuklarda ve genç erişkinlerde hala en sık uygulanan cerrahi prosedürlerdendir [1]. Günümüzde enfeksiyöz nedenli tonsillektomi endikasyonları azalmakta ve yerini obstrüktif nedenli tonsiller hipertrofik hastalıklara bırakmaktadır [2]. Tonsillektomi operasyonları, yaygınlığına paralel olarak gerek tedavi maliyetleri, gerekse işgücü kayıplarıyla, önemli miktarda ekonomik yük getirmektedir. Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi etyolojisinin saptanması, gerek iş gücü kaybı, gerekse maliyet düzeyini düşürerek kişilere ve topluma önemli faydalar sağlayacaktır.

D vitamini vücutta sentezlenen ve pek çok yaşamsal olayda önemli görevleri olan bir vitamindir. Önemli bir immünsistem regülatörüdür. D vitamini eksikliği dünya çapında yaygın bir sağlık problemidir. D vitamini eksikliği ile sık gözlenen kanser türleri, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları arasında ilişki bulunmuştur [3]. Birçok dokuda D vitamini reseptörleri (VDR) bulunması, bu vitaminin fonksiyonu ile ilgili yeni fikirleri ortaya çıkarmıştır. D vitamininin dendritik hücreleri, B lenfositleri, T lenfositleri ve NK (Natural killer) hücreleri gibi bağışıklık sisteminin farklı hücre tipleri üzerine etkileri vardır. Aydın ve ark., rekürren tonsillitli çocuklarda sağlıklı çocuklara göre D vitamini yetersizliğinin daha yaygın olduğunu göstermiştir [4].

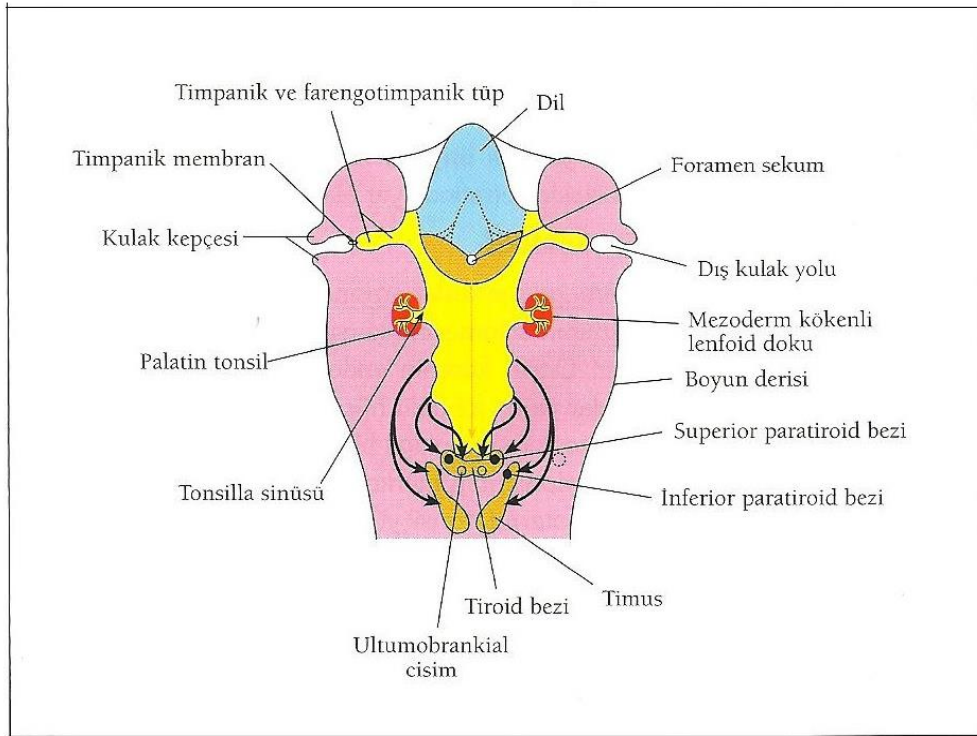
Yapılan çalışmalarda D vitamininin T-helper 2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinleri (IL-4,IL-5,IL-10,TGF β) artırdığı, Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN- γ ve TNF α) üretimini azalttığı gösterilmiştir [5].

Bu çalışma da amaç; rekürren tonsillitli ve hipertrofik tonsiller hastalıkta, serum da D vitamini, IL-17, IL-18, IgA, IgG ve tonsiller dokuda D vitamini, IgA, IgG düzeylerinin karşılaştırılmasını değerlendirilerek iki antite arasında bir fark arzedip etmediğini ve bu hastalıkların etyopatogenezinde bir rolü olup olmadığını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1 Palatin Tonsil Embriolojisi

Palatin tonsiller, embriyolojik yaşamın üçüncü ayında gelişmeye başlarlar. İkinci farengial kesenin alt yüzeyinden oluşurlar. İlk olarak farengial kesenin endodermi çoğalarak, alt tarafına yerleşmiş olan mezenkim topluluğuyla birleşirler ve palatin tonsillerin öncüllerini oluşturur. Merkezde yerleşen hücre kordonları, kriptaları oluşturmak üzere açılır. Farengial kesenin endodermi, tonsil dokusunun yüzeyini kaplayan epitele dönüşür. Yaşamın yirminci haftasında, tonsil kriptalarını çevreleyen mezenşim, tonsil dokusunun lenf foliküllerini oluşturmak üzere lenfoid dokuya dönüşür. Embriyolojik dönemin üçüncü trimesterinde daha önce oluşan lenf folikülleri ve kriptalar son şeklini alır [6].



Şekil 1: Palatin tonsil embriyolojik gelişimi [7].

2.2.1 Palatin Tonsillerin Histolojik Yapısı

Palatin tonsiller çift ve oval şekilli olup, palatofarengial ve palatoglossal katlantılar arasında, oral kavite ve orofarenks sınırındadırlar. Serbest yüzeyleri ağız ve farenks epitelinin devamı olarak çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Tonsillerin üzerinde bulunan bu epitel derinlere doğru ilerleyerek, 10-20 adet primer kripta denen yapıları oluşturur. Primer kriptaların epitel örtüleri de komşu lenfoid doku içine uzayarak sekonder kriptaları meydana getirirler. Epitel bir bazal lamina üzerine oturur ve altında ince, fibröz bir bağ dokusu yer alır. Her bir palatin tonsilin derin yüzü, kas dokusundan fibröz kapsül ile ayrılmıştır. Tonsil parankimi yaygın bir lenfoid dokuya gömülü olup, kripta epitelinin altında tek sıra halinde dizilmiş, 1-2 mm kalınlığında çok sayıda lenfoid folikülden oluşur [8].

Epitel kriptaları sardıkları lenfoid doku tabakalarından, kapsülladan, invagine olan gevşek bağ dokusunun ince bölmeleriyle ayrılmaktadırlar. Bu bağ dokusunda, farklı büyüklüklerde çok sayıda lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücreleri bulunur [9]. Çok çekirdekli lökositlerin çok sayıda bulunması tonsiller için çok olağan olan inflamasyonun bir göstergesidir. Kriptaların derin kısımlarında epitel ve lenfosit doku arasındaki sınır, lenfositlerin yoğun infiltrasyonu ile silinmektedir. Epitel hücreleri bir tarafa itilir ve kıvrılırlar, bu nedenle az gözlenebilen epitel hücresi yüzeyde kalır. Epiteli aşan lenfositler, tükürük korpuskülleri (salivary corpuscles) biçiminde tükürükte yer alırlar. Kripta lümenleri; granüler atıklar, dökülmüş epitel hücreleri, mikroorganizmalarla karışık canlı veya dejenere lökosit hücreleri içerirler. Bu materyaller peynirimsi plaklar olarak dışarı atılırlar. Kriptalarda biriken mikroorganizmalar bazen tonsillerin enflamasyonuna ve iltihaplanmasına sebep olurlar. Palatin tonsillerin enfeksiyona yatkın olmaları, müköz salgı yapan küçük bezlerin, kripta lümenine açılmamalarından kaynaklanmaktadır. Bezlerin kriptalara açılmaması sebebiyle, kriptalar yıkanıp temizlenememekte ve kriptalardaki içerikler nedeniyle palatin tonsiller enfeksiyonlara meyilli olmaktadır [6].



Şekil 2: Palatin tonsil histolojik kesiti [10].

2.3.1 Palatin Tonsil Anatomisi

Palatin tonsil, orofarenkste palatoglossus ve palatofarengus kasları arasında tonsil lojunda bulunan lenfoid doku kitleleridir [6].

Ovoid biçimde olup yaşa ve kişiye göre farklı şekil ve büyüklükte olabilirler. İlk 5-6 yaşlara doğru hiperplaziye uğrarlar ve pubertede en büyük hacime erişirler. Yaş ilerledikçe yavaşça küçülürler ve atrofiye olurlar. Tonsillerin dejenerasyonu ileri yaşlarda genellikle tonsilin alt yarısından başlar ve atrofik tonsiller ön ve arka plikalarla örtülürler. Tonsilin ortalama vertikal çapı 20mm, transvers çapı 10-15 mm ve kalınlığı 10 mm'dir. Tonsilin uzun eksen, yukarıdan aşağı ve geriye doğrudur. İç yüz veya medial yüzü serbest olup düz veya kabarıklık yapar. Tonsilin içe bakan yüzeyinin üst kısmında, resesus palatinus veya supratonsiller fossa adı verilen çukurluk vardır. Bu fossanın üst tarafındaki mukoza altında, yumuşak damağa doğru uzanabilen lenfoid doku ve minör glandlar bulunur. Bu lenfoid dokuya tonsilin palatin parçası denir. Ağız kapalı iken, dil dorsumu tonsilin medial yüzüne temas eder [6].

Tonsilin lateral veya derin yüzeyi aşağıdan, yukarıya ve öne doğrudur. Aşağıda dile, yukarı tarafta yumuşak damağa ve önde palatoglossal plikanın

aşağına uzanır. Dış yüzü, gevşek fibröz doku ile superior konstrüktör kasa komşudur [6].

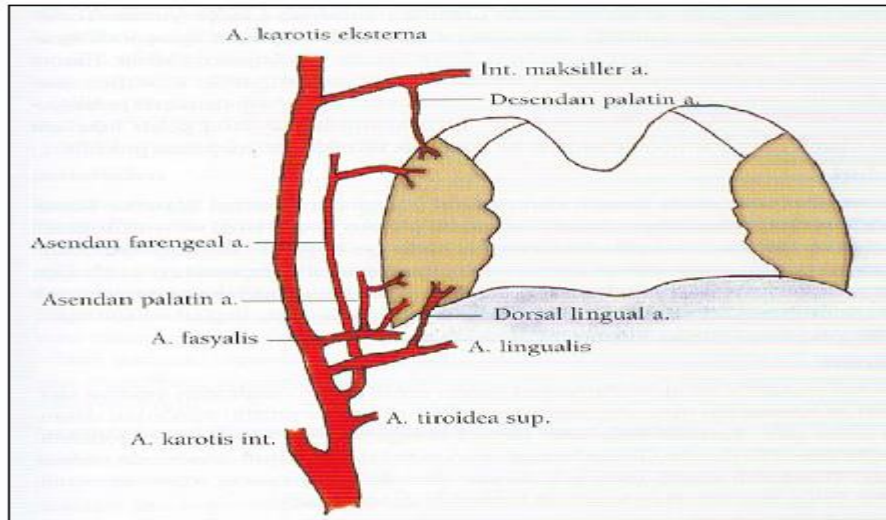
Tonsil dokusunun dış yan yüzeyinde, yoğun elastik liflerden yapılı ve tonsile sıkıca yapışık kapsül bulunmaktadır. Tonsil kapsülünden, tonsil çevresine ve tonsil parankimine uzanan trabeküller bulunur. Trabeküller içerisinde kan damarları, sinirler ve efferent lenfatikler bulunmaktadır. Tonsil kapsülü lateralinde gevşek peritonsiller doku bulunur. Tonsillektomide tonsil kitlesi kapsülle birlikte çıkarılır [6].

2.3.2 Palatin Tonsillerin Kanlanması

Tonsil parankimine damarlar, kapsülden septalar boyunca uzanarak dağılmaktadırlar. Küçük arteriyoller, ekstranodüler lenf dokusu etrafındadırlar. Parankimde interfoliküler, perinodüler, subepitelyal arteriyollere ayrılırlar. Arteriollerden kan direkt veya arteriovenöz kapiller pleksustan postkapiller venlere boşalır [6].

2.3.2.1 Palatin Tonsillerin Arterleri

Palatin tonsilin kanlanması, eksternal karotis arterin kolları olan bir kaç büyük damarın dallarını oluşturan damarlardan oluşur. Dorsalis lingual arter, asendan palatin arter, fasiyal arterin tonsiller dalları, asendan farengeal arter ve lesser palatin arter palatin tonsillerin beslenmesini sağlar [6].



Şekil 3: Palatin tonsil arteriyel kanlanması [11]

2.3.2.2 Palatin Tonsillerin Venleri

Tonsilla palatina venleri, paratonsiller ven olarak tonsilin derin lateral yüzeyinden çıkarlar. Süperior konstriktör farenks kasını geçerek, farengeal pleksus veya fasyal vene dökülürler. Lingual ven, tonsiller dalı ile farengeal pleksusa bağlanır. Venöz kan, lingual ve farengeal venler yolu ile internal juguler vene dökülür [6].

2.3.3 Palatin Tonsillerin İnervasyonu

Tonsiller, maksiller ve glossofarengeal sinirin tonsil dalları tarafından inerve edilir. Tonsilin duyuşal inervasyonu, genel olarak glossofarengeus sinirinin tonsiller dalı tarafından inerve edilmektedir. Bunun yanında 7. kraniyal sinirden pterigopalatin yolu ile duyuşal inervasyon alır. Sempatik lifleri, superior servikal gangliondan kaynaklanarak arterler etrafında tonsile ulaşır. Glossofarengeus, timpanik dalı ile tonsil enfeksiyonlarında otaljiye neden olur [6].

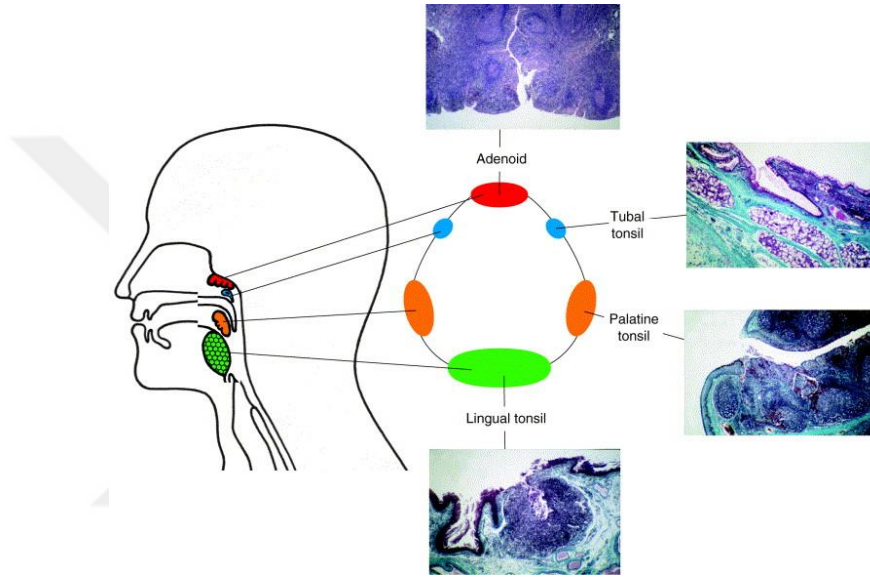
2.3.4 Palatin Tonsillerin Lenfatikleri

Palatin tonsilin afferent lenfatığı yoktur. Bu yüzden lenf nodu gibi fonksiyon görmez. Efferent lenfatikleri ise foliküllerinin çevresinde lenfatik kapiller pleksus yapar. Tonsil kapsülünün lenfatikleri, üst derin servikal lenf nodlarına özellikle jugulodigastrik ve submandibuler nodlara dökülür. Tonsil ön plikası lenfatikleri üst juguler ve submandibuler nodlara dökülürler. Tonsiller fossanın lenfatikleri, üst servikal, spinal aksesuar ve posterior üçgendeki nodlarına dökülür. Posterior plika kanserleri daha arkaya doğru üst posterior üçgen ve spinal zincire metastaz yapar. Tonsil enfeksiyonları servikal lenfadenite sebep olur [6].

2.3.4 Palatin Tonsil İmmünolojisi

Hem ağız yolu hem de solunum yoluyla çoğunluğu zararsız olan antijenlere sürekli maruz kalınmaktadır. Solunum yollarında Waldeyer halkası olarak bilinen ve antijenik özelliğı olan lenfoid dokular bulunmaktadır. Bu lenfoid topluluklar: farenksin arka duvarında bulunan nazofarengeal tonsil, östaki borusunun farengeal ostiumunda bulunan tubal tonsil, orofarenkste lokalize palatin tonsil ve

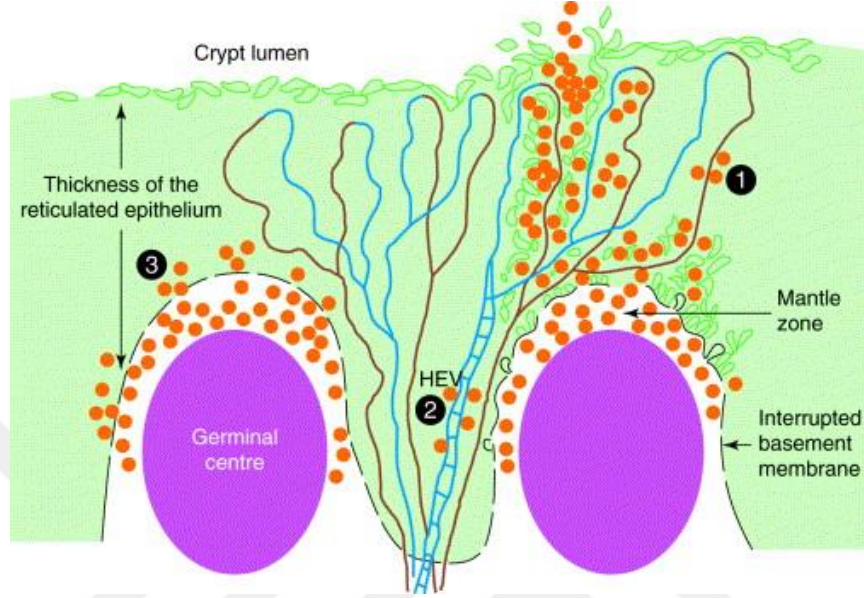
glossoepiglottik boşlukta yer alan lingual tonsilden oluşur. Bu dokular, mikroorganizma ve diğer antijenik uyarılar için ilk basamak savunma hattı meydana getirebilmek için önemli roller oynarlar [12]. Lenf düğümlerinden farklı olarak tonsil dokusunda afferent lenfatik sistem bulunmamaktadır. Dalak veya lenf nodlarının aksine tamamen kapsüllü değildir. Histolojik özelliğinden ve anatomik lokalizasyonundan dolayı antijenik maddeleri epitel yüzeyinden yakalama özelliğine sahiptir [13].



Şekil 4: Waldeyer halkasını oluşturan lenfoid organlar [14]

Tonsillerde bu işlemler için iyi tanımlanmış dört mikrokompartment mevcuttur. Bu bölgeler: Kript epiteli, büyük oranda B lenfositlerden oluşan foliküler germinal merkez, bunların etrafında taç şeklinde bulunan mantle zone ve daha çok T lenfositlerin bulunduğu interfolliküler bölgelerdir. Tonsillerin anatomik ve histolojik yapısı, antijenleri direkt yakalayabilmeye uygundur. Kript epiteli, bağışıklık sisteminin başlangıcında kritik rol oynadığı için lenfoepitelyum olarak da adlandırılır [15]. Tonsillerde en belirgin immünolojik aktivite 3-10 yaşları civarında gerçekleşmektedir [16]. Çocuklarda tonsil dokusu, bakteriyel yük ve oluşan B ve T hücre sayılarına bağlı olarak orantılı olarak daha büyüktür. Altmış yaşına kadar immunoglobulin pozitif B hücreleri tüm tonsil bölgelerinde giderek azalırken T

hücre sayısı çok fazla değişmemektedir. Böylece tonsil dokusu 14 yaşından itibaren küçülmeye başlar [17].



Şekil 5: Foliküler germinal merkez [14]

Farenksten salınan sekresyonlar içinde IgG, IgA ve IgM, gestasyonun 5. haftası gibi erken dönemde tespit edilmekle birlikte yaşla immunglobulin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir Farenks mukozası kompleks bir sekretuar immün sisteme sahiptir. Hem bakteri hem de virüslerin farenkse tutunmasını engelleyen sekretuar IgA mukozayı başarılı bir şekilde korumaktadır [17].

2.4.1 Palatin Tonsillerin Hiperplazisi ve Hipertrofisi

Tonsil hipertrofisi, büyümüş tonsil içerisindeki lenfoid foliküllerin ekspansiyonudur. Hiperplazi, dokuda bulunan normal hücre sayısının artımı ile doku ve/veya organın birlikte büyümesidir. Tonsil hiperplazisinde, tonsil parenkimindeki tüm hücrelerde artış mevcuttur [18]. Tonsil hipertrofisine; diyet, genetik faktörler, kişisel değişiklikler, lokal veya sistemik enfeksiyon atakları, sigara dumanına maruz kalma, tangier hastalığı, tonsil tümörleri, atipik enfeksiyonlar, granümatöz hastalıklar gibi nedenler sebep olmaktadır [19].

Tonsiller hiperplazide, büyüme parankimal hücre artışına bağlı iken, inflamatuvar değişikliklere bağlı büyüme de konnektif doku artışı ve tonsil kriptalarını tıkayan debris ve inorganik birikimlere bağlıdır. Bu süreçte bazı çocuklarda büyük tonsiller, üst solunum yolunda obstrüksiyon oluşturarak daha çok gece uykularında ortaya çıkan; horlama, ağız açık uyuma, huzursuz uyku hali, uykuda apne nöbetleri gibi şikâyetler ortaya çıkartırlar. Bu çocuklarda, gece işemeleri ve büyüme ve gelişme geriliği de sık görülmektedir. Ayrıca tonsiller hipertrofinin derecesine göre, çocuklarda gündüz uyuklama hali, öğrenme güçlüğü ve davranış bozukluğuna da rastlanılabilmektedir [20].

2.4.2 Palatin Tonsil Hipertrofinin Derecelendirilmesi

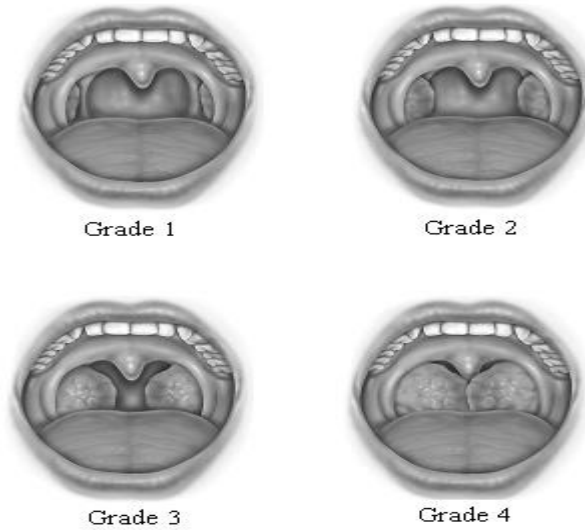
Tonsil hipertrofinin derecelenmesinde sık kullanılan bir sınıflama olan Friedman sınıflamasına göre tonsil hipertrofisi;

Grade 1 tonsil dokusu ön ve arka plikaların arasında gizli

Grade 2 tonsil dokusu plikaları geçmiş

Grade 3 tonsil dokusu plikaları geçmiş arka plikalar hiç görülüyor orta hatta doğru uzanmış

Grade 4 tonsil dokusu orta hatta gelmiş



Şekil 6: Palatin tonsil Friedman sınıflaması [21]

Diğer bir kullanılan sınıflama ise Brodsky tonsil derecelendirmesidir. Bu sınıflamaya göre tonsil büyüklüğü 5 derecedir.

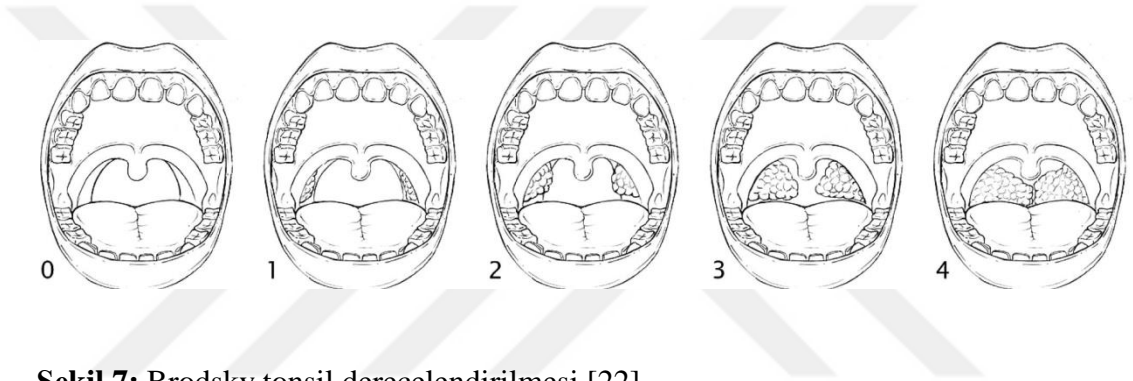
Grade 0 Tonsiller doku, tonsiller fossada bulunur ve hava yolunda bir tıkanıklık oluşturmaz.

Grade 1 Tonsiller doku, tonsiller fossayı biraz geçmiştir ve %25 hava yolu tıkanıklığı oluşturur.

Grade 2 Tonsiller hava yolunda % 25-%50 arasında tıkanıklık oluşturur.

Grade 3 Tonsiller hava yolunda 50-%75 arasında tıkanıklık oluşturur.

Grade 4 Tonsiller hava yolunda %75 den fazla tıkanıklık oluşturur.



Şekil 7: Brodsky tonsil derecelendirilmesi [22].

2.5.1 Palatin Tonsil Enfeksiyonları

Çocukluk yaş grubunda, morbiditeye yol açan hastalıkların başında enfeksiyon hastalıkları gelmektedir. Tonsil enfeksiyonları, gerek çocukluk yaş grubunda, gerekse erişkin yaş grubunda üst solunum yolu enfeksiyon hastalıklarından en sık görülen hastalıklardan biridir [23]. Akut ve kronik tonsillitin yaratmış olduğu gerek morbidite, gerek olası komplikasyonlar ve tedaviye yönelik yapılan girişimler önemli durumlardır. Medikal tedavi ve cerrahi tedavinin getireceği morbidite ve komplikasyonlar, bunun yanında iş gücü kaybı gibi bütün faktörler bir arada değerlendirildiğinde, ortaya çıkan tablonun büyüklüğü daha net ortaya çıkmaktadır.

Palatin tonsil enfeksiyonlarını; akut, rekürren(tekrarlayan) ve kronik tonsillit olarak 3 grupta toplayabiliriz.

2.5.2 Akut Tonsillit

Akut tonsillit, özellikle çocuklarda görülen bir hastalıktır. Hızlı bir başlangıç göstermektedir. Boğazda ağrı, ateş, terleme, titreme, yutma güçlüğü, halsizlik eklemlerde ağrı gibi şikâyetler görülmektedir. Hastalığın şiddeti hastaların kişisel direnci ve etken mikroorganizmanın virülansına bağlı olarak değişebilmektedir. Aşırı yorgunluk, viral üst solunum yolu enfeksiyonu varlığı, sıcaklık değişimlerinden etkilenmek, metabolik ve immünolojik hastalıklar akut tonsillit için predispozan faktörlerdendir. Akut tonsillitin en sık nedeni virüslerdir.

Viral etkenler içinde; adenovirüs, herpes simpleks, coxsackie A ve B, epstein-barr virüs (EBV) , sitomegalovirüs sayılabilir. Bakteriyel etkenler, vakaların % 30'undan sorumludur. En sık bakteriyel tonsillit etkeni ise A grubu B hemolitik streptokok'tur (AGBHS). Çocuk hastaların akut tonsillofarenjitlerinin %15-30'unda akut AGBHS'lar sorumludur [24]. Diğer bakteriyel etmenler stahylococcus, haemophylus influenza, streptococcus pneumoniae, mycoplasma pneumoniae, neisseria gonorrhoeae'dir. AGBHS enfeksiyonu en sık olarak 5-15 yaş aralığında görülmektedir. Sadece insanda enfeksiyon oluşturmaktadır. Hastalık damlacık yolu ile bulaşmaktadır. Klinik olarak tonsillit etkeninin viral ya da bakteriyel olduğu kesin olarak ayırt edilemez [25]. Yapılan fizik muayenede ilk olarak, tonsillerin şiş ve üzerinin hiperemik olduğu görülmektedir. İlerleyen dönemlerde ise tonsil kriptlerinin üzerinde eksüdasyon birikmektedir ve bu duruma kriptik tonsillit denilmektedir. Her hastaya boğaz kültürü yapılması, AGBHS tanısı için altın standarttır. Sensitivitesi %90-95 arasındadır [26]. Hızlı antijen tarama testi (HATT), AGBHS erken tanısı için kullanılan yaygın bir testtir. Testin sensitivitesi %80-90 arasında iken, yeni geliştirilen ve optik immünoassay ve kemiluminesan DNA problemleri ile çalışılan kitleri olan HATT'ın sensitivitesi %90-99 arasındadır [27, 28]. Ancak bu laboratuvar testlerinin uygulanması da toplum genelinde, özellikle kırsal kesimde her zaman mümkün değildir. Klinik verilerle AGBHS enfeksiyonu tanısı koymanın güçlüğü nedeniyle, çeşitli klinik değerlendirme tabloları geliştirilmiştir.

Centor tonsillofarenjit tablosunda 4 puan ve üzeri değerlendirmede bile, etkenin AGBHS olma ihtimali yüzde elli düzeyindedir. Bu hastalarda, gereksiz antibiyotik kullanımı miktarı yüzde ellidir [21].

Tablo 1: Modifiye Centor tonsillofarenjit değerlendirmesi [29].

Modifiye Centor Skorlama sistemi		Puan
Kriter		
Ateş (>38 °C)		1
Öksürük olmaması		1
Hassas ve ağrılı servikal lenfadenit		1
Eksüdatif tonsillofarenjit		1
Yaş 3-14 yaş aralığı		1
Skor	AGBHS olasılığı	Tanısal aklaşım
0	% 1-2,5	Boğaz kültürü istemez
1	% 5-10	Boğaz kültürü istenmez ve antibiyotik gereksiz
2	% 11-17	Boğaz kültürü al, sonucu bekle
3	% 28-35	Boğaz kültürü al, sonucu bekle
≥4	% 51-53	Boğaz kültürü al, ARA sık görülen bir toplumda antibiyotik başlamayı düşün

2.5.2.1 Akut Tonsillit Tedavisi

Akut tonsillit tedavisi, enfeksiyon etkeninin ortadan kaldırılması ve destek tedavisidir. İstirahat ve bol sıvı alımı ile dehidratasyon önlenir. Ateş kontrolü ve halsizlik gibi diğer semptomların kontrolü için ilk üç gün içinde örneğin asetaminofen (Parasetamol) ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ibuprofen gibi kullanılır. Olası hepatotoksisite nedeniyle, EBV enfeksiyonundan şüphelenildiğinde asetaminofen önerilmemelidir. Lokal anesteziğin, lokal antiseptiklerin farengal spreylere ve pastillerin etkisi kanıtlanmamıştır. Antibiyotik tedavisi yalnızca yüksek oranda şüpheli veya kanıtlanmış AGBHS enfeksiyonu durumunda endikedir. AGBHS tonsillitinde tedavinin amacı, akut semptomların hızla iyileşmesi, süpüratif

ve non süpüratif komplikasyonların önlenmesi ve hastalığın bulaşmasının önlenmesidir. Tonsillitin sadece akut dönemi bulaşıcı olup, tedavi başladıktan 24 saat sonra bulaşıcılık kalmaz. AGBHS düşünülen hastalara tedavi olarak; penisilin, sefalosporin, eritromisin, klaritromisin kullanılabilir [30].

2.5.2.2 Akut Tonsillit Ayırıcı Tanısı

Akut tonsillit ayırıcı tanısı açısından akılda tutulması gereken durumlar şunlardır:

Difteri: Corynebacterium diphtheriae'dan kaynaklanan nadir bir enfeksiyondur. Çoğu zaman yavaş olarak başlar, toksik bir tablo görüntüsü oluşturur. Sistemik bulgular o kadar belirgin değildir. Sıklıkla stridor ve krup tarzında öksürük görülür. Fizik muayenede tonsil dokusunda ve komşu yumuşak damak, uvulada gri kirli beyaz membranlar olur ve bu membranlar kolayca kanar. Difteride boyunda lenfadenopatiye rastlanabilir ve sellülite yol açınca boğa boynu görüntüsü ortaya çıkar. Ürettiği toksinler ile nörotoksik ve kardiyotoksik etkiler oluşturur. Kesin tanısı bakterinin Löffler besiyerinde yapılan boğaz kültüründe üretilmesiyle konur [21].

Vincent Anjini (Gangrenöz Farenjit): Yaygın gingivitis, farenks ve tonsiller üzerinde ülser lezyonlar ile karakterizedir. Oral hijyeni bozuk kişilerde görülür. Farenjit ile birlikte görülen ülseratif gingivostomatit vardır. Eğer lezyon diğer oral yapıları da tutarsa akut nekrotizan ülseratif mukozit ya da Vincent anjini adı verilir. Kötü ağız hijyeni, malnutrisyon, halsizlik, travma, stres, metabolik ve endokrin bozukluklar ile sigara içimi sonrası gelişen kapiller staz sonrasında aseptik nekroz oluşur. Hastalık, oral florada bulunabilen Treponema vincentii ve Spirochaeta denticula bakterileri neden olur. Tanı klinik olarak veya sorumlu patojenlerin kültürlerinde üretilmesiyle ya da direk yaymada metilen mavisi ile boyama yöntemiyle gösterilmesiyle konulur. Tedavide topikal gargara ve penisilin tedavisi verilir [31].

Kızıl (Scarlet fever): Fizik muayenede membranöz tonsillit yanında, farenks, uvula ve oral mukozada parlak kırmızı renk hakimdir. Ağrılı lenfadenopati görülür. Dil çilek görünümündedir. Deri döküntüleri tanıya yardım eder. Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok gösterilirken Dick testi pozitifdir. Tedavide penisilin önerilir [21].

Enfeksiyöz Mononükleoz (EMN): Etken Epstein-Barr virüsü olup, 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. Tam kan sayımında %60-70'e varan lenfositoz olup bunların %10'undan fazlası atipik lenfositlerdir [32]. Tanıda aglütinasyon testleri kullanılmaktadır. Semptomatik tedavi çoğu zaman yeterlidir. Oldukça nadir olarak üst solunum yolu obstruksiyonu, sekonder bakteriyel obstruksiyon, dalak rüptürü, aseptik menenjit ve ensefalit gibi komplikasyonlar görülebilir [31].

PFAPA (Marshall) Sendromu: PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenopathy) sendromu etyolojisi bilinmeyen, ani başlayan yüksek ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati atakları ile seyreden ve tekrarlayıcı özellik gösteren hastalıktır. Hasta ataklar arasında normal sağlığına kavuşur ve asemptomatiktir [33]. Selim seyirlidir. Genellikle erkeklerde ve beş yaşından küçüklerde görülür. Tedavide steroid ve bazı vakalarda tonsillektomi uygulanmaktadır [34].

2.5.3 Rekürren Tonsillit

Rekürren tonsillit, tekrar eden akut tonsillit ataklarıyla karakterize bir durumdur. Bir sene içinde 7, iki yıllık süre içinde 5 ve 3 yıllık süre içinde en az 3 defa tonsillit atağının olması ile karakterizedir. Bu ataklar esnasında, 38.5 dereceye varan ateş olması, 2 cm ve daha büyük servikal lenfadenopati olması, boğaz kültüründe AGBHS üremesi koşullarından, en az birinin varlığı gereklidir. Rekürren tonsillit tanısı konulmasında, hastadan ve aileden alınan anamnez önemlidir. Hastanın daha önceki tıbbi kayıtlarının tutulması, rekürren tonsillit tanısı konulmasını kolaylaştırmaktadır [35].

2.5.4 Kronik Tonsillit

Kronik tonsillit, rekürren akut tonsillit veya subklinik olarak tonsil dokusunda enflamasyon halinin devam etmesidir. Tonsil dokusundaki kriptaların tıkanmasına bağlı olarak tonsillerde büyüme olabildiği gibi, kronik skar oluşumuna bağlı olarak atrofide görülebilir. Kronik tonsillit erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte herhangi bir yaşta da görülebilir [36].

Akut tonsillit atağı sırasında, lenfoid foliküller içinde oluşan küçük bir apse odağı, yeterli süre ve uygun dozda tedavi edilmemişse, fibröz doku kapsülü içinde enfeksiyon devam edebilir ve kriptler içindeki inflamatuvar döküntüler subklinik enfeksiyonlar oluşturarak, tonsillit atakları meydana getirebilir [37].

Yeterli antibiyotik tedavisine cevap vermeyen boğaz ağrısı ve tonsil inflamasyonu vardır. Tonsil kriptalarını dolduran ve enfekte olan debrisler sebebiyle sıklıkla halitozis (kötü ağız kokusu) eşlik eder. Tekrarlayan boğaz ağrısı, ağız kokusu, tonsillerde çok miktarda debris birikimi, peritonsiller eritem kronik tonsillit sık görülen semptomlardır [38].

2.5.5 Akut Ve Kronik Tonsillit Komplikasyonları

Tonsillerin anatomik yapısı bakterilerin yerleşerek çoğalmalarına, invazyonları ve toksik metabolitleri kana vermelerine olanak sağlar. Ayrıca birçok mikroorganizma için giriş kapısı olmaları ve enfeksiyon hastalıklarının ilk belirtilerini burada yapmalarının ayrı bir önemi vardır. Akut ve kronik tonsillitler, çok ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedirler. Sağlık standartlarının yükselmesi, yaşam koşullarındaki düzelmeler ve antibiyotiklerin kullanımının yaygınlaşmasıyla, komplikasyon sıklığı azalmıştır. Tonsillit komplikasyonları, hastalığın, akut ve kronik seyrinde, lokal veya sistemik şekilde ortaya çıkabilmektedir [39].

Tablo 2: Akut ve kronik tonsillit komplikasyonları [39]

Akut	Kronik
1) Lokal komplikasyonlar	Peritonsiller apse
Kronik tonsillit	Tonsillektomi sonrası apse
Peritonsiller apse	Parafarengeal apse
Parafarengeal apse	İntratonsiller apse
Retrofarengeal apse	Retrofarengeal apse
Akut otitis media	Tonsil taşı
Süperatif servikal lenfadenit	Tonsil kisti
2) Sistemik komplikasyonlar	Fokal enfeksiyon
Akut romatizmal ateş	
Akut glomerülonefrit	
Sydenham koresi	
Subakut bakteriyel endokardit	

2.6.1 Tonsillektomi Endikasyonları

Tonsil ve adenoid dokusu doğumda çok küçük bir lenfoid doku iken, bakteriyel enfeksiyonlarla karşılaşma ve bağışıklık sisteminin gelişmesi ile hipertrofiye uğrayarak, hava yollunda tıkaçıcı bir duruma sebep olabilirler. Günümüzde de yoğun olarak yapılan bu ameliyatlar, Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1930'lu yıllarda yapılan ameliyatların 1/3'ünü oluşturmaktaydı. İngilterede ise 1930'larda çocukların %50-%75'ine tonsillektomi operasyonu yapılmaktaydı [40]. Endikasyon belirlemedeki daha hassas yaklaşımlar ve endikasyon sınırlarının daha belirgin hale gelmesi ve ameliyatın olası komplikasyonları nedeniyle ve

antibiyotiklerin keşfi neticesinde, tonsillektomi sıklığı giderek azalmaya başlamıştır [41].

Tablo 3: Tonsillektomi Endikasyonları [28].

Kesin	Rölatif
<ul style="list-style-type: none">• Malignite şüphesi• Peritonsiller apse• Hemorajik tonsillit• Uyku ile ilgili solunum bozuklukları (sleep- related breathing disorder)• Kronik obstruktif tonsil hipertrofisi	<ul style="list-style-type: none">• Kronik tonsillit,• Rekürren akut tonsillit• Halitozis• Magma, tonsil debris• Tonsillolitiyazis• Nonobstruktif tonsil hipertrofisi• Tonsil kistleri• Febril konvülziyonlara neden olan tonsillit atakları• Persiste servikal lenfadenomegali• Tüberküloz lenfadenit• Eagle sendromu• Difteri/ B hemolitik grup A streptokok taşıyıcılığı

Tonsillektomi endikasyonları, kronik üst solunum yolu enfeksiyonlarından, uyku apnesine kadar değişen geniş bir yelpazeyi oluşturur. Tonsillektomide kesin endikasyonlar dışında, hekimin yorumunu gerektiren rölatif endikasyonlarda bulunmaktadır. Tonsil ve adenoid hastalıklarının tanısını koymada anamnez ve fizik muayene altın standart yöntemdir. Anamnez esnasında özellikle horlama, uyku bozukluğu, kronik ağız kokusu, tekrarlayan boğaz enfeksiyonu atakları, hiperaktivite hali, enürezis, disfaji ve düşük okul başarısı olup olmadığı sorgulanmalıdır [42].

2.6.2 Tonsillektomi Kontrendikasyonları

Tonsillektomi elektif şartlarda yapılması gereken operasyon olması nedeniyle mortalite ve morbiditeyi arttıracak başka risk faktörleri varsa bunlar ortadan kalkana kadar operasyon ertelenmelidir. Kontrendikasyonlar hematolojik problemler, palatal problemler, velofarengeal yetmezlikler ve akut enfeksiyon başlıkları altında incelenirler. Bunlardan en önemlisi kanama diatezidir. Genel olarak kontrendikasyonları, kesin ve rölatif kontrendikasyon olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Von-Willebrand, hemofili A ve lösemi gibi hastalıklara bağlı kanama diatezi tonsillektomi için kesin kontrendikasyondur. Ancak von-Willebrand hastalığı gibi durumlarda hematoloji kliniği ile yakın işbirliği yapılarak eksik olan faktör (Dezmozpresin) hemen preoperatif ve peroperatif dönemde verilerek ameliyat yapılabilir [21].

Ayrıca üst solunum yolu enfeksiyonu varsa ya da poliomyelit epidemileri sırasında ameliyatı ertelemek gerekir. Ek olarak, şiddetli anemide, kalbi tutan akut hastalıklarda, kontrol edilemeyen diyabette, aktif tuberkulozda, yüksek kan basıncında ve kronik nefritte ameliyat yapılmamalıdır [21].

2.7.1 Tonsillektomi Tarihi

Tonsillektomi, tıp tarihinde ilk uygulanan operasyonlardandır. Birinci yüzyılda ilk kez Romalı bir tıp adamı Aulus Cornelius Celsus, 'inflamasyon sonu endüre olan tonsillerin üzeri ince membranla kaplıysa, parmak tırnağı ile kazınmasını, bu mümkün olmazsa membranların tutulup bıçakla alınmasını, bıçakla yapılan bu işlemde sonra tonsil lojunun sirke ile yıkanmasının kanamayı azalttığını' bildirerek tonsillektomiye tarif etmiştir. Tonsillerin diseksiyonla çıkarılmasına 1900'lü yıllarda başlanmıştır. Tonsillektomi için soğuk diseksiyon standart bir yöntemdir. 1980 yılında Bombay'da Patel parmakla diseksiyon metodunu tariflemiştir. Son yıllarda teknolojiye paralel olarak tonsillektomi için bir çok yöntem tariflenmiştir. 2000 yıllık geçmişi olan tonsillektomi ameliyatı için günümüzde gelişen teknolojiyle operasyon morbiditesini azaltacak yöntemlerin ve tekniklerin geliştirilmesi kaçınılmaz olmuştur [43].

2.7.2 Tonsillektomi Teknikleri

Tonsillektomi 2. Dünya savaşı öncesi lokal anestezi altında yapılırken, anesteziye gelişmeler sonrası genel anestezi altında yapılmaya başlanmıştır [44]. Günümüzde çok çeşitli tonsillektomi yöntemleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan yöntem soğuk diseksiyon ve bipolar yöntemidir [45].

Tonsillektomi operasyonunda günümüzde kullanılan teknikler; soğuk bıçak diseksiyon tekniği, elektrokoter tonsillektomi tekniği, termal welding tonsillektomi, radyofrekans tekniği, harmonik scalpel Tonsillektomi, plazma knife tonsillektomi , lazer tonsillektomi, argon plazma tonsillektomi, robotik cerrahi ve parsiyel tonsillektomi olarak uygulanmaktadır [46].

Tonsillektomi yerine parsiyel tonsillektomi/ tonsillotomi yapılmaktadır. Tonsillotomi de amaç obstruksiyonu azaltacak kadar tonsil dokusunun eksize edilip çıkarılmasıdır. Bistürü, makas, monopolar koter, lazer, radyofrekans benzeri cihazlar kullanılabilir. Ancak geride kalan tonsil dokusunun geç dönemde büyüyerek tekrar şikayete neden olma oranı tonsillektomiye göre yüksektir. Obstruksiyon şikayetlerinin ortadan kaldırılmasında ise tonsillektomi kadar etkili olduğu bildirilmiştir [47].

2.7.3 Tonsillektomi Komplikasyonları

Tonsillektomi yapılan hastaların büyük çoğunluğunda ameliyat sonrası tonsil yatağı tamamen epitelize oluncaya kadar iki haftalık süre içerisinde boğaz ağrısı, ağız kokusu, kulak ağrısı ve yutma güçlüğü görülür. Tonsillektomi komplikasyonlarının büyük kısmını anesteziye bağlı yan etkiler, enfeksiyon, dehidratasyon ve kanama oluşturur. Majör komplikasyonlar (müdahale gerektiren geç kanama gibi) vakaların yaklaşık %3'ünde görülür. En sık majör komplikasyon kanamadır. Hastaneye yatışı gerektiren komplikasyonlar ise %1'in altında olduğu bildirilmiştir [42]. Tonsillektomi operasyonu öncesi risk analizi yapıldığında oral beslenemeyenler, 4 yaş altı çocuklar, konjenital sendromu olan hastalar, kardiyopulmoner sorunları olan hastalar ve kanama diatezi olan hastalar riskli hasta grubu olarak değerlendirilir [48]. Tonsillektomi komplikasyonlarını ortaya çıkış zamanına göre sınıflandırsak, dörte ayırabiliriz. Bu komplikasyonlar; ameliyat

sırasında olan komplikasyonlar, erken dönem komplikasyonlar, geç dönem komplikasyonlar ve uzun dönem komplikasyonlardır.

Ameliyat esnasında olan komplikasyonlar: Ameliyat sırasında olan komplikasyonlar daha çok anesteziye bağılı olarak ortaya çıkar. Anesteziye bağılı olarak en sık laringospazm ve/veya bronkospazm gibi hava yolu problemleri görülür. Operasyon esnasında görülen diğere komplikasyonlar; kanama, endotrakeal tüp çıkması, laringospazm, dentoalveolar yaralanma, temporomandibuler eklem dislokasyonudur [49].

Erken dönem komplikasyonlar: Operasyon sonrası ilk 24 saatlik sürede gelişen komplikasyonlardır. Kanama, ağrı, dehidratasyon, laringospazm, yumuşak damak, dil ve uvula ödemi, deri ve mediastinal amfizemdir. İntraoperatif tek doz intravenöz deksametazon uygulamasının postoperatif bulantı, kusma ve ağrıyı azalttığı bildirilmiştir [50]. Günümüzde bir çok merkezde tonsillektomi operasyonları gününbirlik olarak yapılmaktadır. Aileye beslenme, olası komplikasyonlar ve özellikle kanama ile ilgili bilgi verildikten sonra hasta ameliyat olduğu aynı gün taburcu edilebilir. Üç yaşından küçük çocuklar, hastaneden bir saatten daha uzak mesafede oturan çocuklar, postoperatif kanama gelişen veya aşırı kusması olan çocuklar, gelişebilecek komplikasyonları fark edemeyecek ebeveynler varlığında, down sendromu, astım ve epilepsi gibi ek hastalıklar mevcutsa hastanede izlenmesi daha uygundur [51].

Geç dönem komplikasyonlar: 24 saat sonrası ve ilk 2 haftalık dönemde ortaya çıkan komplikasyonlardır. Kanama, enfeksiyon, hastalarda ses değışikliğı bu dönemde meydana gelen komplikasyonlardır [49]. Küçük yaştaki çocuklarda cerrahi müdahale psikolojik travmaya neden olabilir. Ameliyattan sonraki birkaç gün içerisinde çocuklarda uyku bozuklukları ve depresyon görülebilir. Çocuğun yaşının küçük olması, ağrının yetersiz tedavisi ve altta yatan psikolojik sorunlar ameliyat sonrası davranış bozukluklarının gelişmesinde önemli risk faktörleridir [52].

Uzun dönem komplikasyonlar: 2 hafta sonrası dönemde meydana gelen komplikasyonlardır. Nazofaringeal stenoz, rekürrens, glossofaringeal sinir hasarına bağılı tad duyu bozukluğu bu dönemde görülen komplikasyonlardır [53].

2.7.4 Tonsillektomi Kanamaları

Tonsillektomi kanamaları, tonsillektomi sonrası % 0.5-10 arasında görülen ve 1/20000 oranında ölümlle sonuçlanan bir komplikasyondur [54]. Tonsillektomi kanamaları, intraoperatif ve postoperatif erken dönem ve geç dönem olmak üzere ikiye ayrılır. Tonsillektomi sonrası erken dönem kanamanın %1.2-7, geç dönem kanamanın %7-9 arasında görüldüğü bildirilmiştir [55]. Erken dönem kanamalar, operasyon ve operasyon sonrası ilk 24 saati kapsayan dönemde ortaya çıkan kanamalardır. Geç dönem kanamaları 24 saatten sonra görülen kanamalardır. Çok miktarda kanama, aspirasyon riski ve laringospazm riski nedeniyle erken dönem kanamaları, geç dönem kanamalardan daha risklidir. Geç dönem kanamaları en sık 5. günden sonra görülmektedir [56].

Postoperatif kanamalar genellikle kendiliğinden durur, fakat bazen basit müdahaleler ile de durmuyorsa kanama kontrolü için ameliyathanede müdahale etmek gerekebilir. Minor bir kanama atağı, major bir kanama atağı riskini arttırdığı için, kanama atağı geciren çocukların bir gece hastanede yakın takibi önerilmektedir [37].

Primer kanamanın en sık nedeni yeterli hemostaz sağlanmadan ameliyatın sonlandırılmasıdır. Hastanın genel anesteziye uyanırken ıkınması ve sekresyonları yutamadığı için tükürmeye zorlanması operasyon sırasında farkedilmemiş kanamalar aktif hale gelebilir. Tonsillektomi sırasında bağlanmış damarlardaki sütürlerin postoperatif açılması ve tonsil dokusundan geriye rest kalması diğer nedenlerdir. Postoperatif ibuprofen kullanımı yüksek kanama oranları ile ilişkili değildir; ancak, aspirin ve ketorolak artmış kanama riskinden dolayı kontrendikedir [45, 46].

Sekonder kanamanın mekanizması tonsil yatağındaki granülasyon dokusunun erkenden ayrılmasıdır. Bunun nedenleri arasında tonsil yatağında enfeksiyon gelişmesi ve hastanın iyileşmekte olan farenks mukozasını travmatize edecek yiyeceklerle beslenmesi sayılmaktadır. Yapılan büyük ölçekli çalışmalarda, elektrokoter ve koblasyon gibi sıcak tonsillektomi tekniklerinin doku harabiyeti yaparak soğuk bıçağa oranla sekonder kanama riskini arttırdığı bildirilmiştir [44].

Tonsillektomi kanamalarında öncelikle uygulanması gereken, lojdaki pıhtıları temizlemek, soğuk su ile gargara yapmak, seyreltilmiş adrenalinle bası uygulamak ve hemostazı sağlamaktır. Lokal uygulamalarla durdurulamayan kanamalar, genel

anestezi altında müdahale edilerek durdurulur. Genel anestezi altında; elektrokoter, sütür ligasyonu ve plikalar arasına surgicell yerleştirildikten sonra plikalar birbirine suture edilmesiyle kanama kontrol edilmeye çalışılır. Durdurulamayan ve hayatı tehdit eden kanamalarda eksternal karotis arter ligasyonu veya anjiyografi ile arter embolizasyonu yapılır [57].

2.8.1 D Vitamini

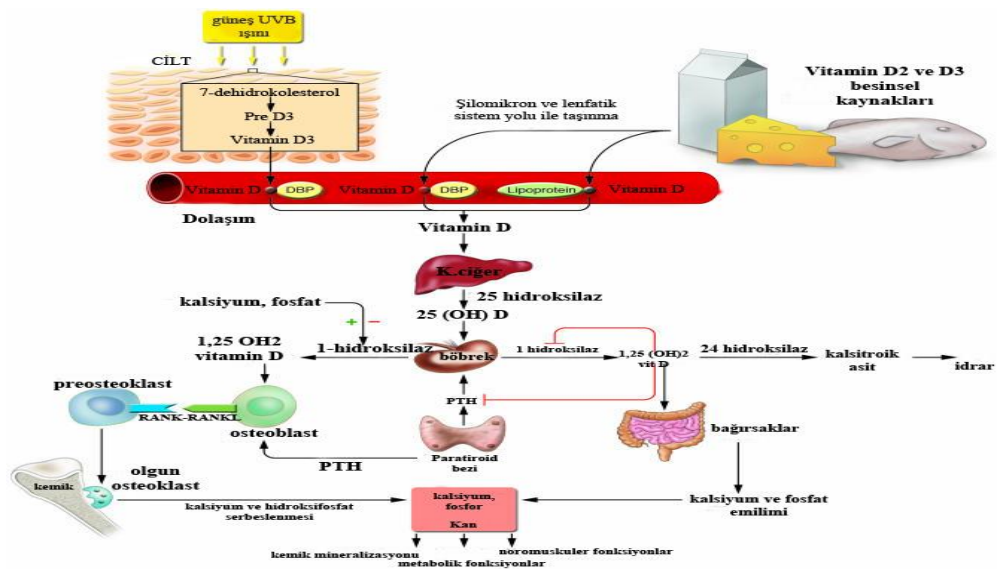
Yağda eriyen vitaminler arasında yer alan D vitamini hormon ve hormon öncülleri olan bir grup steroldür. Ana kaynağı ciltten endojen üretimdir. Ayrıca diyetle bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvansal gıdalarda bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) yoluyla alınabilir. Hayvansal gıdalarda en fazla yumurta sarısı, sığır karaciğeri, balık yağı, zenginleştirilmiş süt ve süt ürünleri gibi gıdalarda bulunur. En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonunun sağlanmasıdır. Ancak yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği ve yetmezliğinin inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, multipl sklerozis, tip 1 diyabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklar başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, depresyon, enfeksiyonlara yatkınlık ve bazı kanser çeşitlerinin de dahil olduğu pek çok kronik hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır [58].

2.8.2 D vitamini Sentezi ve Metabolizması

Diyetle alınan vitamin D2 ve D3 şilomikronlarla birleşerek lenfatik sistem aracılığı ile venöz dolaşıma taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilerek, gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır [59]. Vücudumuzda D vitamini, cilde güneş ışığı maruziyeti sonrası endojen olarak (D3) sentezlenebileceği gibi gıdalardan emilerek de (D2 veya D3) alınabilir. Vitamin D2 ticari olarak kullanılmak amacıyla genellikle mantarda bulunan ergosterolün, UV ışık altında ergokalsiferole dönüşmesi sonucu elde edilir. Yapısal olarak ergokalsiferol ve kolekalsiferol birbirlerine oldukça benzerdir. Ergokalsiferolün kolekalsiferolden farkı; yan zincirinde 22 ve 23. karbonlarda çift bağ bulunması ve 24. karbondaki bir metil grubu içermesidir [60].

D vitamini dolaşımında vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınır. Karaciğerdeki 25-alfa-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüşmektedir. Karaciğer dışında duodenum, adrenal bez, akciğer dokusu ve makrofajlarda da eksprese olan 25-alfa-hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzimdir. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde %10'u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmı 25(OH) D vitamini olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir. 25(OH) D vitamininin yarı ömrü yaklaşık olarak 20 gün olduğu için vücuttaki D vitamini durumu hakkında bilgi veren en iyi parametredir. D vitaminin aktif formuna dönebilmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)2D] dönüştürülmesi gerekmektedir. 1,25(OH)2D vitamini ise aktif D vitamindir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25-hidroksivitamin D'nin, 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüştürebildiği gösterilmiştir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir [61].

D vitamininin katabolize olma yolu hem karaciğer ve hem böbrekte bulunan 24 hidroksilasyondur. 24,25 (OH)2 D vitamin daha polardır ve hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25(OH)2D 24-hidroksilasyonla "calcitroik aside" dönüşür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca 1,25(OH)2D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25(OH)2D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmasını sağlamaktadır [62].



Şekil 8: D vitamini metabolizması [61]

2.8.3 D vitamini Düzeyleri

D vitamini eksikliğinin değerlendirmesinde klinik bulgular yanında biyokimyasal parametreler de kullanılmaktadır. Bugün D vitamininin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak dolaşımdaki majör form olan ve karaciğerde üretilen 25(OH) D vitamini kullanılır. D vitamininin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık olarak 2 haftadır. 1,25(OH)₂ D'nin ölçümde kullanılmamasının nedeni; dolaşımdaki konsantrasyonunun 25(OH) D'den 1000 misli daha az olması, dolaşımdaki yarılanma ömrünün 4 saatten kısa olması ve D vitamini eksikliğinde salgılanan PTH hormonu etkisi ile böbrekten sentezi artan 1,25(OH)₂ D normal ya da yüksek konsantrasyonda saptanabilirken aslında 25(OH) D seviyelerinin düşük olması gibi yanlış sonuçlara sebep olabilir [63, 64].

25(OH)D vitamini düzeyleri için yapılan değerlendirme; 20 ng/ml'den az olması eksiklik, 20-32 ng/ml yetersizlik, 32-100 ng/ml yeterlilik, 54-90 ng/ml güneşli ülkelerde bulunan kişilerdeki yeterlilik değerleri, >100 ng/ml fazlalık, >150 ng/ml intoksikasyon olarak değerlendirilmektedir [65].

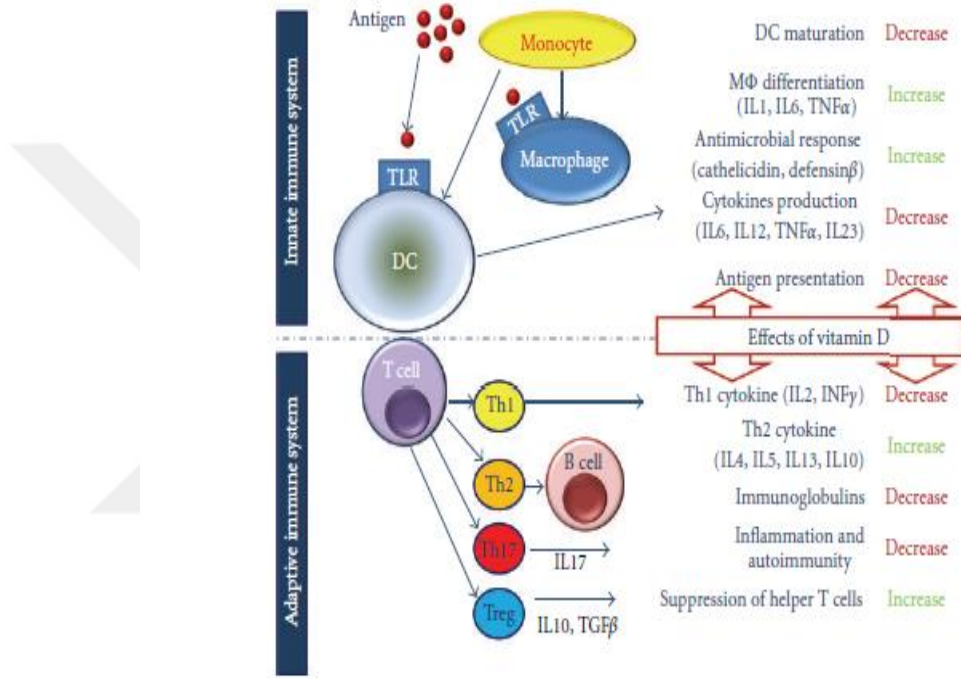
Tablo 4: Serum 25-(OH) D₃ seviyeleri [65].

25-(OH) D ₃ Vitamini (ng/ml)	25-(OH) D ₃ Vitamini (nmol/L)	Sağlık Üzerindeki Etkileri
<20	<50	Eksiklik
20-32	50-80	Yetersizlik
32-100	80-250	Yeterlilik
54-90	135-225	Güneşli ülkeler için normal değer
>100	>250	Fazlalık
>150	>325	İntoksikasyon

2.8.4 D Vitamini ve İmmün Sistem

Vitamin D'nin kemik metabolizması ve kalsiyum homeostazisi dışında hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immünmodülasyonu içine alan çok önemli biyolojik etkileri vardır. Bu etkilerini D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D'nin yüksek afiniteli vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanması ile bu biyolojik etkilere aracılık edecek genlerin transkripsiyonlarını regüle ederek gerçekleştirir [66]. VDR, makrofajlar ve dendritik hücrelerce yapısal olarak sergilenirken, lenfositlerde aktivasyonu takiben sergilenirler [67]. VDR'ler T lenfositlerde yüksek konsantrasyonda olup, özellikle aktive T lenfositlerde önemli miktarda olduğu gösterilmiştir. Olgunlaşmamış timositlerde ve olgunlaşmış sitotoksik T lenfositlerde yüksek konsantrasyonda olmakla, CD4 T lenfositlerde daha az konsantrasyonda olsada anlamlı oranda VDR bulunmaktadır [68]. Antijen ile uyarılmış insan ve mürin T lenfositlerinin proliferasyonları ve sitokin sekresyonları invitro 1,25(OH)₂ D'nin eklenmesiyle inhibe edilir [69]. D vitamini eksikliği bulunan farelerde dinitrobenzene gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtlarında bozulma olduğu belirlenmiş ve bu yanıt D vitamin replasmanı ile baskılanabilmiştir [68, 70]. Bu da 1,25(OH)₂ D'nin T hücre aracılı immun yanıtlar üzerinde modülatör etkileri olduğunu göstermektedir. D vitamini yokluğu ve yüksekliğinde immun yanıtlarda anormallikler gözlenebildiği anlaşılmaktadır. Uyarılmamış yardımcı T hücreler (Th) ve sitotoksik T hücreler (Tc) mikroçevrenin etkisiyle Th1/Tc1 veya Th2/Tc2 tip hücreye farklılaşırlar. Th1/Tc1 hücreler IFN- γ , IL-2 ve TNF- α sekrete eder. Th2/Tc2 hücreler IL-4, IL-5 ve IL-13 sekrete ederler. IL-4, Th2 hücre gelişiminde en önemli rol oynayan sitokin olup, IL-12 ise Th1 hücre farklılaşmasında rol oynar [71]. Murin veya insan periferik kan mononükleer hücre kültürlerine eklenen 1,25(OH)₂ D'nin Th1 sitokin sekresyonunu baskıladığı gösterilmiştir [72]. Th1 lenfositlerinin major sitokinleri olan IFN- γ ve IL-2'nin transkripsiyonu, 1,25 (OH)₂ D tarafından engellenmekte ve vitamin D sinyalizasyonu yokluğunda T hücreleri Th1 yönünde farklılaşmaktadır [73]. İnvitro 1,25(OH)₂ D muamelesi sonrası IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezleyen Th2'de artış gözlemlenmiştir [74]. 1,25 (OH)₂ D varlığında indüklenen IL-4 pozitif hücrelerin önemli miktarda IL-6 sergilediği belirlenmiştir. D vitamini tarafından indüklenen ve belirgin IL-6 sergileyen bu T lenfosit alt grubu Th1/Tc1 veya Th2/Tc2 alt grubunda yer

almamaktadır [75]. IL-6 Th1 farklılaşmasını inhibe ederken, T lenfositlerde IL-4 sergilenmesini uyarmak yoluyla Th2 hücre farklılaşmasını indükler [76]. Doğal(innate) ve adaptif(edinsel) immün yanıtta D vitaminin etkileri olarak kemotaksisi, antimikrobiyal peptitleri ve makrofajların farklılaşmasını arttırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda dendritik hücrelerin olgunlaşmasını, Th1 ve Th17 farklılaşmasını inhibe eder ve Treg hücrelerinin immünmodülatör fonksiyonlarını destekler [77].



Şekil 9: D vitaminin immün sistem üzerine etkisi [78].

2.9 IL-17

IL-17; 1993 yılında Rouver ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup yeni bir yardımcı T hücre alt grubu olarak bilinen Th17 hücrelerinden salınan proinflamatuvar bir sitokindir [79].

Th17 hücrelerinin başlıca fonksiyonu Th1 ve Th2 tarafından tam olarak kontrol altına alınamamış patojenlerin yok edilmesini sağlamaktır. Ancak Th17 hücreleri doku inflamasyonunun temel tetikleyecileridir ve insanlarda ve çoğu

deneysel çalışmalarda inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde rolü olduğu saptanmıştır. Th 17 hücreleri ayrı bir Th sınıfı olarak ilk kez organ spesifik otoimmün hastalıklarda gösterilmiştir. Ayrıca romatoid artrit, multiple skleroz, inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis ve astımda önemli oldukları gösterilmiştir [80].

IL-17 sitokin ailesi IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ve 17F olmak üzere altı üyeden oluşur. IL-17 stokin ailesi içinde en fazla çalışılmış olan IL-17A ve IL-17F'dir. IL-17A ve IL-17F önemli fonksiyonları ve biyolojik özellikleri ile insan 6.kromozomu üzerinde birbirine yakın konumda en yüksek amino asit sekansını paylaşmaktadır (% 50) ve benzer işlevler görmektedirler. IL-17 öncelikle epitelyal doğal immüniyeti aktive ederek bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı konak savunması, otoimmün yanıtlar ve tümör gelişiminde rol almaktadır [81]. Yapılan in vitro deneylerde 1,25 (OH)₂ D₃, Th17 hücrelerinin farklılaşmasını ve insan CD4 + T hücreleri tarafından üretilen IL-17 seviyesini bastırıldığı gösterilmiştir [82].

2.10 IL-18

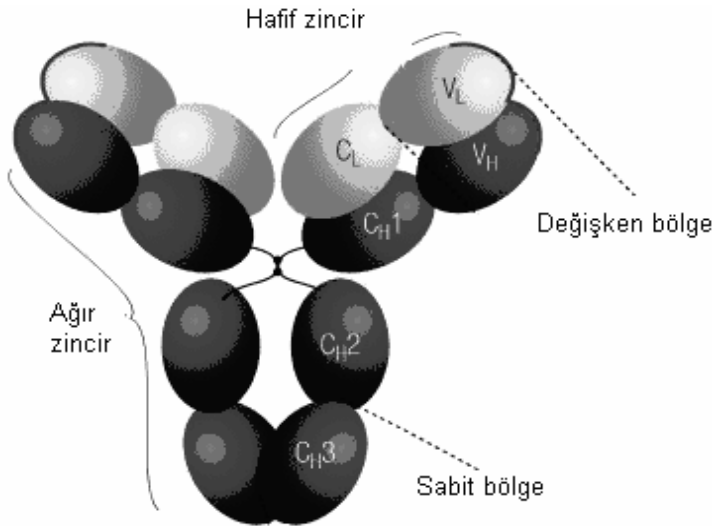
IL-18, IL-1 ailesinden, makrofaj ve keratinositlerden salınan IFN γ ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttıran bir sitokindir. IL-12 ile sinerji gösterir ve hücrel immüniyenin indükleyicisidir. Ayrıca hücre içinde yaşayan mikroorganizmalara karşı gelişen immün yanıtta da kritik bir role sahiptir. IL-18 konak immün yanıtının oluşması ve düzenlenmesinde önemli roller üstlenmektedir. Bu nedenle de IL-18'in pek çok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir. IL-18, obez olmayan sıçanlarda insuline bağımlı diabetes mellitus gelişimini engellemiştir. Yine multiple skleroz ve romatoid artrit patogeneğinde rol oynamaktadır. Crohn hastalığı gibi kronik hastalıklarda inflamasyonda önemli rol oynamaktadır. Atopik astımda immunolojik olayların başlangıcında ve sürdürülmesinde önemli roller oynamaktadır [83] .

2.11 IGA (Immünglobulin A)

Serumdaki immünoglobulinlerin % 15'ini oluşturur. IgG'den sonra organizmada en fazla bulunan antikordur. IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki alt sınıfı vardır. Organizmada IgA1 alt sınıfı, IgA2 alt sınıfına göre daha fazla bulunur. Salgılarda en fazla bulunan antikordur. Tükürük, gözyası, süt, kolestrum, trakeobronsiyal sıvı, genitoüriner ve seromukoz salgılarda bulunur. IgA'nın monomer ve dimer şekilleri vardır. Serumda bulunan IgA'nın %80'i monomer yapıdadır. Salgılarda dimer şeklinde bulunur. Dimer IgA iki alt üniteyi birbirine bağlayan J zinciri içerir. Ayrıca salgısal parça (Sc) yapısı bulunur. Bu parçayı epitelium hücreleri sentezler. Bu parça 70 000 molekül ağırlığındadır. IgA'nın epitel hücre bariyerlerinden geçişini sağlar ve onu proteolitik enzimlere karşı korur. IgA mukozal immünyetede rol oynar. Genel enfeksiyondan çok yerel enfeksiyonlarda etkilidir. Virüslerin konak hücreye girişini ve enfekte etmesini önler [84].

2.12 IgG (Immünglobulin G)

IgG Normal insan serumunda en fazla bulunan antikordur. Monomer bir yapı içermekte olup, özelliğini 50 000–55 000 mol ağırlığına sahip gamma zinciri vermektedir. Plasentadan geçebilen tek antikordur [84].



Şekil 10. IgG'nin sematik görünümü

IgG'nin, IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere dört alt sınıfı vardır. Normal kisilerde bu alt sınıflar bulunmakla birlikte miktarları farklıdır. Miktar itibariyle IgG'nin %60-70'i IgG1, % 14-20'si IgG2, %4-8'i, IgG3 ve %2-6'sı IgG4 tür [84].

Antikora bağlı hücrel sitotoksitite de rol oynarlar. Fab bölümleri ile büyük mikroorganizmalara, virüsle infekte hücreler ve tümör hücrelerinin yüzeyindeki antijenlere, Fc bölümleri ile efektör immün hücrelere (makrofaj, sitotoksik T, veya NK) bağlanarak bunların hedef hücreyi harap etmelerine neden olurlar [84].

Komplemanı aktive ederler. IgG1, IgG2, IgG3 klasik yolla IgG4 ise alternatif yolla komplemanı aktive eder. Antikor Feed back reaksiyonunda etkilidirler. Antijen antikor kompleksinin, B lenfositin reseptörüne bağlanması bu hücrenin aktivasyonunu inhibe eder. Aşırı immünoglobulin molekülü sentezini önler [84].

Opsonik aktivite gösteren antikorlar özellikle IgG1 ve IgG3 molekülleridir. Fab bölümleri ile antijene, Fc bölümleri ile fagositer hücrelere bağlanarak fagositozu kolaylaştırırlar. Viral enfeksiyonlarda özellikle IgG1 ve IgG3 molekülleri önemli rol alır. Virüs yüzey antijenleri veya bakteri toksinlerine bağlanarak bunları kapatır, bloke ederek konak hücreye tutunmalarını nötralize ederler. Yarı ömürleri IgG3'ün 7, IgG1, IgG2 ve IgG4'ün 21 gündür [84].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınan (18-KAEK-005) çalışmaya Ekim 2016 - Şubat 2018 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvuran, yaş ve diğer özellikleri uygun hastalar alınmıştır. Çalışma Helsinki araştırma etiğine uygun olarak planlanmış ve tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır. Tonsillektomi endikasyonu konan hastaların, postoperatif dönemdeki histopatolojik sonuçları incelendi. Klinik değerlendirme ve histopatolojik inceleme sonucu korele olan 30 rekürren tonsillit ve 30 tonsil hipertrofisi olmak üzere toplam 60 hasta ve 30 da kontrol grubu olmak üzere toplam 90 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1 Hasta Seçimi ve Örnek Toplanması

Tekrarlayan tonsillit atakları geçiren hastalara ve uyku esnasında horlama ve apne nöbetleri nedeniyle başvuran hastalara, detaylı bir anamnez sonrası rutin kulak burun boğaz muayenesi yapıldı. Hastalara operasyon öncesi rutin biyokimyasal tetkiler yapıldı. Operasyon öncesi rutin biyokimyasal tetkikler için alınan kan örneğinin arta kalanından santrifüj ile serum elde edildi. Tüm hastaların tonsillektomi operasyonu genel anestezi altında soğuk bıçak diseksiyon yöntemiyle gerçekleştirildi. Operasyon sonrası D vitamini, IgA ve IgG incelemesi için sağ tonsil dokusundan periferal ve santral kısmı içerecek şekilde yaklaşık 1 gr doku örneği alındıktan sonra geri kalan kısım histopatolojik incelemeye gönderildi. Operasyon öncesi alınan kandan elde edilen serum ve operasyon sonrası elde edilen tonsil dokusu, - 80 derecede muhafaza edildi.

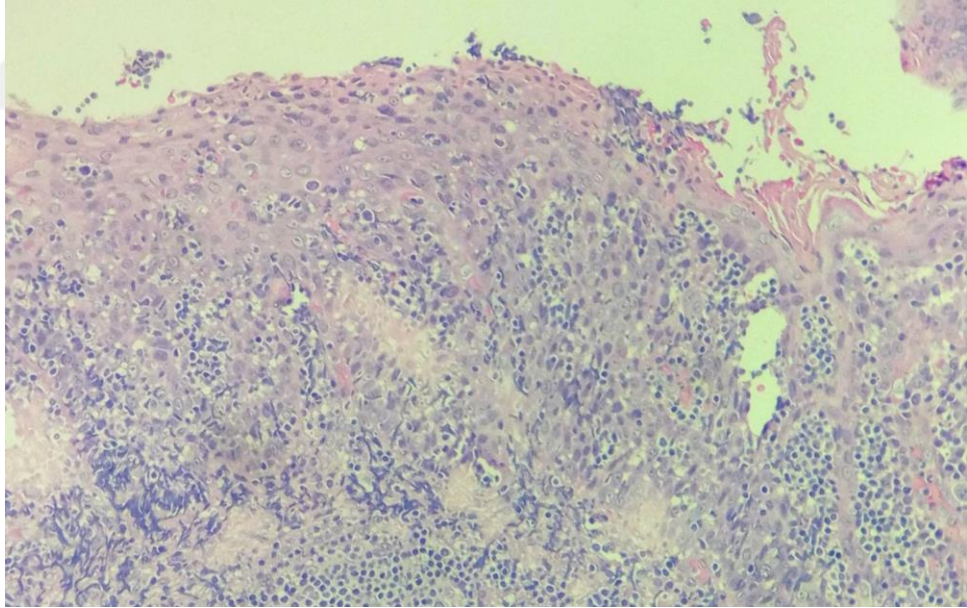
3.2 Klinik İnceleme

Tonsil büyüklükleri Friedman tonsil skalasına göre 4 evre olarak derecelendirildi [21]. Horlama, ağız açık uyuma, uykuda apne nöbetleri olan, tonsil büyüklükleri grade 3 ve grade 4 olan ve sık enfeksiyon geçirmeyen hastalar, hipertrofik tonsil olarak kabul edildi. Friedman evresine göre grade 1 ve 2 derecesinde tonsil büyüklüğüne sahip olup, bir sene içinde 7, iki yıllık süre içinde 5

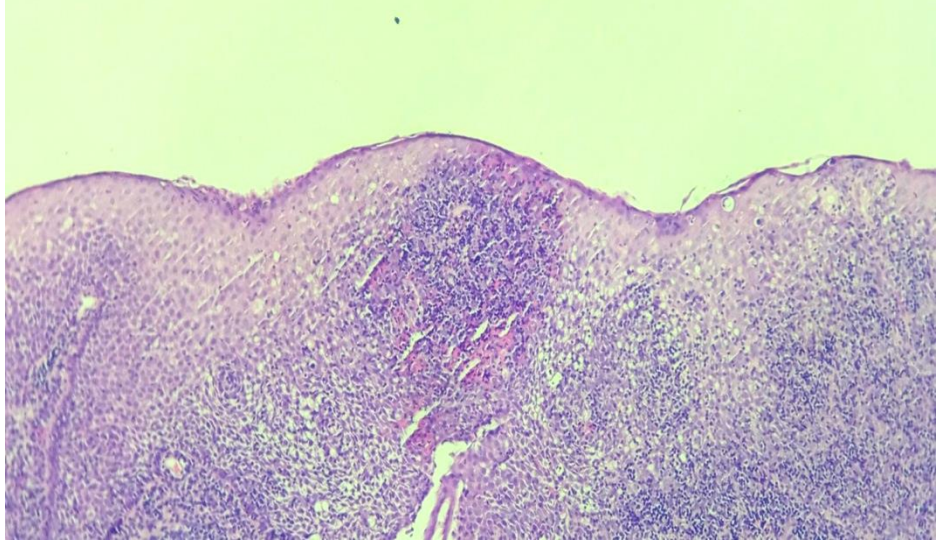
ve 3 yıllık süre içinde en az 3 defa tonsillit atağı olan hastalar, rekürren tonsillit olarak kabul edildi [85].

3.3 Histopatolojik İnceleme

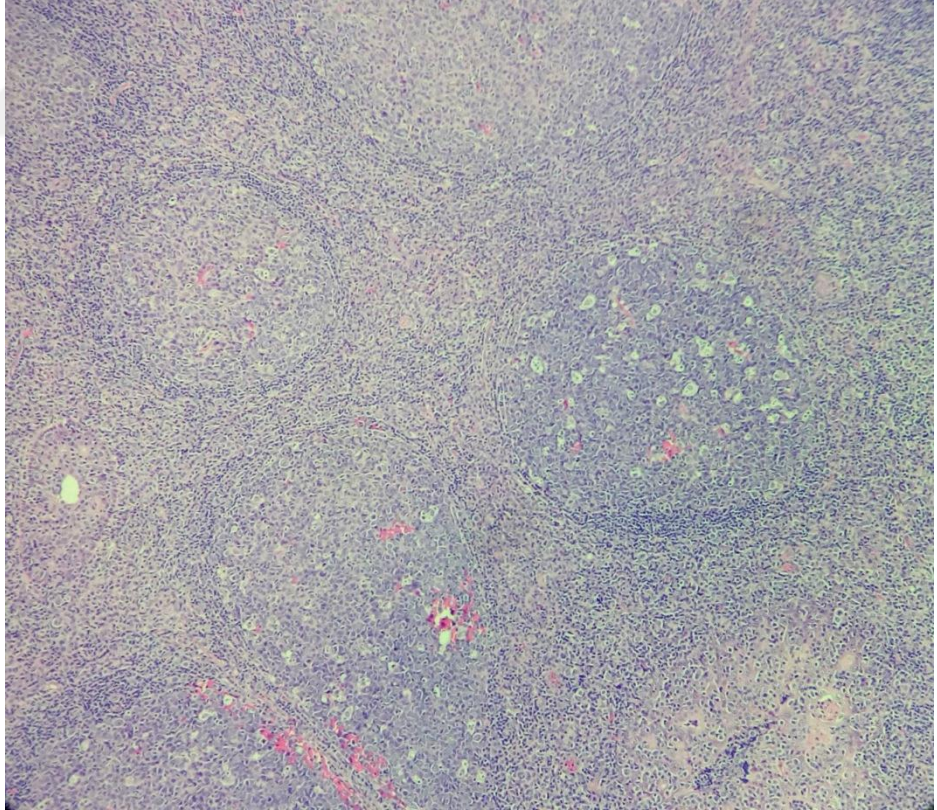
Operasyon sonrası tonsil dokusundan çalışma için yeterli örnek alındıktan sonra, kalan tonsil dokusu histopatolojik inceleme için %10 formol içeren solüsyonla, patoloji laboratuvarına gönderildi. Dokular inceleme için parçalara ayrıldıktan sonra, parafin bloklara yatırıldı. Hemotoksilen boyama sonrası ışık mikroskobu altında incelendi. Tonsil dokusunda, yüzel epiteli, kript epiteli ve stroma bölgeleri incelendi. İnceleme alanına giren bölgelerde, lenfosit, polimorfonükleer lökosit, plasma hücre infiltrasyonu ve fibrozise bakıldı. Yüzey epitelinde lenfosit infiltrasyonu olması ve yüzey ve kript epitelinde defekt olması rekürren tonsillit olarak kabul edildi. Stromadaki lenfoid dokuda belirgin artış, tonsiller hipertrofi olarak kabul edildi.



Şekil 11 : x10 büyütmede rekürren grubundaki bir hastanın tonsil dokusunun histolojik kesiti.



Şekil 12: x4 büyütmede rekürren grubundaki bir hastanın tonsil dokusunun histolojik kesiti



Şekil 13: x10 büyütmede hipertrofik grubundaki bir hastanın tonsil dokusunun histolojik kesiti



Şekil 14: x4 büyütmede hipertrofik grubundaki bir hastanın tonsil dokusunun histolojik kesiti

3.4 Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- 1) 3 - 40 yaş aralığında olmak
- 2) Rekürren tonsillit ve obstrüktif hipertrofik tonsil kriterlerine sahip olmak
- 3) Tonsillektomi operasyonu olmasına engel durumu bulunmamak
- 4) Klinik ve histopatolojik verileri uyumlu olmak

3.5 Çalışmaya Kabul Edilmeme Kriterleri

- 1) 3 yaşından küçük 40 yaşından büyük olmak
- 2) Kronik hastalığı olmak (kanser hastaları, romatizmal hastalıklar, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi)
- 3) Tonsil malignitesi şüphesi
- 4) Tonsillektomi kontrendike hastalar
- 5) Klinik ve histopatolojik verileri uyumsuz hastalar
- 6) Son üç ay içinde depo yada günlük dozlarda D vitamini kullanmış olmak

3.6 Kontrol Grubu

Kontrol grubuna aynı dönemde Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine veya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine mesai saatleri içerisinde başvuran tonsil yakınması olmayan kişilerden yaşları 3 - 40 arasında olan 30 kişi alındı. Çocuk polikliniğine boy kısalığı, deride kaşıntı, solukluk gibi yakınmalarla başvuranlarla, kulak burun boğaz polikliniğine nefes alma güçlüğü nedeni ile başvuranların muayeneleri ve yapılan tetkikler doğrultusunda sağlıklı olarak değerlendirilen kişilerin kanlarından elde edilen serumların arta kalanları -80 °C saklanarak çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi.

3.7 Materyallerin Çalışılması

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında, hastalardan alınan tonsil doku örneklerinde ve serumdan; D vitamini, IL-17 ve IL-18, ELISA yöntemiyle IGA ve IGG seviyeleri de serolojik yöntemle tespit edildi. Tam kan örnekleri serum elde etmek için 3500 rpm de 20 dk. santrifüj edildi. Tüm dokuların yaş doku ağırlığı belirlendi. Daha sonra dokular PBS (50 mM, pH 7.4) tampon solüsyonu içerisinde bir homojenizatörle homojenize edildi. Homojenatlar 3500 rpm'de 20 dk. santrifüj edilerek supernatant elde edildi. Tüm işlemler +4 °C sıcaklıkta gerçekleştirildi. Her örnek için homojenat protein ölçümü Lowry ve ark.'nın [86] geliştirdiği metoda göre yapıldı.

D vitamini, IL-17 ve IL-18 seviyeleri kantitatif bir sandviç enzim immunoassay kiti kullanılarak üreticinin talimatları (SinoGeneclon, Elabscience) doğrultusunda tespit edildi. Renk gelişimi durdurulduktan sonra 450 nm'de örneklerin optik dansitesi ölçüldü ve standart eğri kullanılarak D vitamini, IL-17 ve IL-18 seviyeleri tespit edildi. Sonuçlar doku örnekleri için ng/g doku olarak, serum örnekleri IL-17, IL18 için pg/ml, D vitamini için ng/ml, IgA ve IgG için g/L olarak ifade edildi.

3.8 İstatiksel Yöntem

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (number) ve % (yüzde) şeklinde verilmektedir. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testinden ve Tek Yönlü Varyans Analizinden (ANOVA) yararlanıldı. Nitel değişkenler arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan, ki-kare testlerinden ve bağımsız örneklem t testinden yararlanılmaktadır. Değişkenler arasındaki korelasyon için ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatiksel hesaplamalarda, p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY) kullanıldı.

4. BULGULAR

30 rekürren tonsillit, 30 tonsil hipertrofisi ve 30 kontrol grubu olmak üzere 90 kişi çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 50'si kadın (%55,5), 40'ı erkekti (%44,4). Rekürren tonsillit grubunun 18'i kadın (%60), 12'si erkekti (%40). Tonsil hipertrofisi grubunun 16'sı kadın (%53,4), 14'ü erkekti (%46,6). Kontrol grubunun 16'sı kadın (%53,4) ve 14'ü erkekti (%46,6) (Tablo 5).

Tablo 5: Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı

Değişkenler		Grup					
		Rekürren Tonsillit		Tonsil Hipertrofisi		Kontrol Grubu	
Cinsiyet		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
	Kadın	18	60	16	53.4	16	53.4
	Erkek	12	40	14	46.6	14	46.6

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması rekürren tonsillit grubunda $17,66 \pm 12,57$, tonsil hipertrofisi grubunda $15,33 \pm 14,67$ ve kontrol grubunda $18,27 \pm 11,49$ 'du.

Rekürren tonsillit grubu, tonsil hipertrofisi grubu ve kontrol grubu yaş açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.658$) (Tablo 6).

Tablo 6: Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grubu arasında yaş dağılımı

Değişkenler	Grup			t	p
	Rekürren Tonsillit n=30	Tonsil Hipertrofisi n=30	Kontrol Grubu n=30		
Yaş Ort±SD	17.6 ± 12.57	15.33 ± 14.67	18.27 ± 11.49	0.421	0.658

Ort±SD (Ortalama±Standart sapma)

Tonsil hipertrofisi, rekürren tonsillit ve kontrol grupları serum vitamin D seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, tonsil hipertrofisi, rekürren tonsillit ve kontrol grupları arasında, serum vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grupları arasında serum vitamin D düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	Grup			t	p
	Tonsil Hipertrofisi n=30	Rekürren Tonsillit n=30	Kontrol Grubu n=30		
Serum vitamin D	26,12±12,47 (ng/ml)	21,53±10,1 (ng/ml)	26,43±2,98 (ng/ml)	2,544	0,084

Ort±SD (Ortalama±Standart sapma)

Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grupları arasındaki hastalar D vitamini düzeylerine göre karşılaştırıldığında, rekürren tonsillit grubunda en düşük serum 25-(OH) D vitamin düzeyi 10,08 ng/mL, en yüksek serum 25-(OH) D vitamin düzeyi 65,72 ng/mL olarak ölçüldü. Tonsiller hipertrofi grubunda en düşük serum 25-(OH) D vitamin düzeyi 12,16 ng/mL, en yüksek serum 25-(OH) D vitamin düzeyi 60,72 ng/mL olarak ölçüldü. Kontrol grubunda ise en düşük serum 25-(OH) D vitamin düzeyi 21,43 ng/mL, en yüksek serum 25-(OH) D vitamin düzeyi 32,87 ng/mL olarak ölçüldü. Rekürren tonsillit grubunda 17 hastada (%56.7) serum 25-(OH) D vitamin düzeyi D vitamin yetersizlik sınırı olarak kabul edilen 20 ng/mL'nin altında saptandı. Tonsiller hipertrofi grubunda 12 hastada (%40) 20 ng/mL'nin altında saptandı. Kontrol grubunda ise bütün hastalarda 20 ng/mL üzerindedi (Tablo 8).

Tablo 8: Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grupları arasında D vitamini düzeylerinin hasta sayılarına göre dağılımı

Gruplar	Serum D vitamini düzeyleri (ng/mL)			Sayı
	Eksiklik <20	Yetersizlik 20-32	Yeterlilik 32-100	
Rekürren Tonsillit	17	8	5	30
Tonsil Hipertrofisi	12	12	6	30
Kontrol grubu	-	28	2	30
Toplam	29	48	13	90

Tonsil hipertrofisi, rekürren tonsillit ve kontrol grupları serum IgG ve IgA seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, tonsil hipertrofisi, rekürren tonsillit ve kontrol grupları arasında, serum IgG ve IgA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Tonsil hipertrofisi, rekürren tonsillit ve kontrol grupları arasında serum IgG ve IgA düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	Grup			t	p
	Tonsil Hipertrofisi n=30	Rekürren Tonsillit n=30	Kontrol Grubu n=30		
IgG (Serum)	9.78±2.03 (g/L)	10.44±3.57 (g/L)	10.37±1.96 (g/L)	0.573	0.566
IgA (Serum)	1.67±0.9 (g/L)	1.92±1.19 (g/L)	1.64±0.86 (g/L)	0.729	0.486

Ort±SD (Ortalama±Standart sapma)

Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grupları serum IL-18 seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grupları arasında, serum IL-18 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 10).

Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grupları serum IL-17 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, rekürren tonsillit ile kontrol grubu arasında, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.012$) (Tablo 10).

Tablo 10: Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grupları arasında serum IL-17 ve IL-18 düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	Grup			t	p
	Tonsil Hipertrofisi n=30	Rekürren Tonsillit n=30	Kontrol Grubu n=30		
Serum IL-17	98,08±174,46 ^(ab) (pg/ml)	144.09±126.13 ^(a) (pg/ml)	44.52±41.17 ^(b) (pg/ml)	4.562	0.012*
Serum IL-18	228.34±202,5 (pg/ml)	316.19±255.23 (pg/ml)	273.11±273.84 (pg/ml)	0.959	0.387

Ort±SD (Ortalama±Standart sapma)

*: Aynı üst indis istatistiksel farksızlığı göstermektedir.

Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grupları, sağ tonsil dokularındaki IgG ve vitamin D seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında, sağ tonsil dokularındaki IgG ve vitamin D seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo11).

Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grupları, sağ tonsil dokularındaki IgA seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında, sağ tonsil dokularındaki IgA seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.042$) (Tablo11).

Tablo 11: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi, sağ tonsil dokusunda IgA, IgG ve vitamin D dağılımı

Değişkenler	Grup		t	p
	Rekürren Tonsillit n=30	Tonsil Hipertrofisi n=30		
	Ort±SS	Ort±SS		
IgA	0.05±0.07 (g/L)	0.02±0.04 (g/L)	2.097	0.042
IgG	0.23±0.16 (g/L)	0.16±0.13 (g/L)	1.661	0.102
Vitamin D	21±7.67 (ng/ml)	22.48±9.73 (ng/ml)	0.654	0.515

Ort±SD (Ortalama±Standart sapma)

Çalışmanın rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grupları D vitamini, IL-17, IL-18 sonuçları korelasyon analizine tabi tutuldu (Tablo 12).

Tablo 12: Pearson r için nitelendirme

R	Nitelendirme
0.00-0.19	İlişki yok ya da önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki
0.20-0.39	Zayıf ilişki
0.40-0.69	Orta düzeyde ilişki
0.70-0.89	Kuvvetli ilişki
0.90-1.00	Çok kuvvetli ilişki

Rekürren tonsillit grubu içerisinde, serum ve tonsil doku vitamin D düzeylerinin arasında anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($p<0.001$) ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 13).

Rekürren tonsillit grubu içerisinde, serum vitamin D ve IL-17 düzeyleri arasında zayıf negatif korelasyon olmakla beraber bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 13).

Rekürren tonsillit grubu içerisinde, serum vitamin D ve IL-18 düzeyleri arasında zayıf negatif korelasyon olmakla beraber bu istatikselsel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Rekürren tonsillit grubu içerisinde, serum vitamin D ile doku vitamin D, serum IL-17, serum IL-18 düzeyleri arasındaki korelasyon

		Doku Vitamin D (ng/ml)	Serum IL-17 (ng/ml)	Serum IL-18 (ng/ml)
Serum Vitamin D (ng/ml)	r	0.607	-0.143	-0.132
	p	<0.001	0.450	0.488

r:Pearson Korelasyon Katsayısı

Tonsil hipertrofisi grubu içerisinde, serum ve tonsil doku vitamin D düzeylerinin arasında pozitif korelasyon vardı ancak istatikselsel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 14)

Tonsil hipertrofisi grubu içerisinde, serum vitamin D ve IL-17 düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı ancak istatikselsel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tonsil hipertrofisi grubu içerisinde, serum vitamin D ve IL-18 arasında anlamlı negatif korelasyon vardı ancak istatikselsel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Tonsil hipertrofisi grubu içerisinde, serum vitamin D ile doku vitamin D, serum IL-17, serum IL-18 düzeyleri arasındaki korelasyon

		Doku Vitamin D (ng/ml)	Serum IL-17 (ng/ml)	Serum IL-18 (ng/ml)
Serum Vitamin D (ng/ml)	r	0.220	-0.180	-0.257
	p	0.243	0.341	0.170

r:Pearson Korelasyon Katsayısı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tonsillektomi operasyonu 20.yüzyılın başlarında yaygın bir girişim olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofinin, oluşum mekanizması henüz tam olarak açıklanamamış bir durumdur. Oluşum mekanizmasında; enfeksiyonlar, immünolojik ve çevresel etmenlerin rolü olduğu düşünülmektedir [87]. Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi etyolojisinin araştırıldığı çalışmalarda anti-enflamatuar sitokin olan IL-37'nin tonsil hipertrofisi ile alakalı olduğu tespit edilmiş, eser elementlerin araştırıldığı çalışmalarda ise rekürren tonsillit grubunda demir ve çinko düzeylerinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir [88, 89]. Yılmaz ve ark. [90] yaptıkları çalışmada ise tonsil hipertrofisi ve atrofisinde apoptozisin rol oynadığı, apoptozisin tonsil dokusunda proliferasyonu dengelediği ve tonsiller hipertrofi ile yaşa bağımlı bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Amerika'da 1970 ile 1977 yılları arasında rekürren tonsillit nedeni ile en sık tonsillektomi operasyonu olan hastalar 15-19 yaş aralığında görülürken, obstrüktif nedenler için yapılan adenotonsillektomi operasyonu ise 5-8 yaş aralığındaydı [91]. Walner ve Parker [92] yaptıkları bir çalışmada, tonsillektomi ve adenotonsillektomi endikasyonlarının son bir kaç on yılda küçük çocuklarda obstrüktif nedenlerin daha ön plana çıktığını fakat büyük çocuklarda enfeksiyonun daha sık karşılaşılan endikasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda literatüre uyumlu şekilde tonsil hipertrofisi grubunun yaş ortalaması (15,33 yıl) rekürren tonsillit grubunun yaş ortalamasından (17,66 yıl) daha küçüktü. 1970 yılı ile 2005 yılları arasında tonsillektomi ve adenotonsillektomi operasyonu olan 8.106 hastadan 3.646'sı erkek (%45), 4.460'ı kadın (%55) olarak rapor edilmiştir [93]. Bizim çalışmamıza katılan hastaların cinsiyet dağılımı literatüre uyumlu idi.

25 (OH) D vitamininin yarılanma ömrü yaklaşık 20 gün olup, D vitamini düzeyi değerlendirilmesi ve vücuttaki D vitamini deposu hakkında en iyi bilgi veren parametredir [94]. Aktif form olan 1,25 (OH)₂ D vitamininin yarılanma ömrü 3-6 saat olması ve dolaşan kan düzeyinin 25 (OH) D vitaminine göre çok düşük olması nedeniyle serum D vitamini düzeyi değerlendirilmesinde çok tercih edilmez [95]. Bu nedenle çalışmamızda vücut D vitamini deposu hakkında bilgi veren 25 (OH) D vitamini düzeyi çalışıldı. Grant WB ve Holick MF [65] tarafından 25(OH)D vitamini

düzeyleri için yapılan değerlendirme; 20 ng/ml'den az olması eksiklik, 20-32 ng/ml yetersizlik, 32-100 ng/ml olması yeterlilik olarak belirlenmiştir. Güneş ışığından yeterince faydalanamama ve gıdalardan yetersiz alım gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan D vitamini eksikliği tüm yaş gruplarında sık görülen bir halk sağlığı sorunu olmuştur [96]. Son yıllarda D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu gösterilmiştir [97]. Hatta enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin arttığı gösterilmiştir [98]. Cannell ve ark. [99] D vitamini yetersizliğinde influenza ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonu yapan viral enfeksiyonlarda artış olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda rekürren tonsillit geçiren hastalarda serum 25 (OH) D vitamini düzeyi $21,53 \pm 10,1$ ng/ml, hipertrofik tonsil grubunda $26,12 \pm 12,47$ ng/ml, kontrol grubunda $26,43 \pm 2,98$ ng/ml saptandı. Buna göre her üç gruptaki serum 25 (OH) D vitamini düzeyi yetersizlik düzeyindeydi. Tonsil hipertrofisi, rekürren tonsillit ve kontrol grupları serum 25 (OH) D vitamini seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, tonsil hipertrofisi, rekürren tonsillit ve kontrol grupları arasında, serum vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştı fakat rekürren tonsillit grubunun serum 25 (OH) D vitamini düzeyi, kontrol grubuna göre düşüktü.

Erişkinlerde üst solunum yolu enfeksiyonu ve serum D vitamini düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmada serum 25-(OH) D vitamin düzeyi 10 ng/mL saptananlarda ÜSYE sıklığı %24, 10-30 ng/mL saptananlarda % 20, 30 ng/mL'nin üzerinde saptananlarda %17 olarak rapor bildirilmiştir [100]. Eğer serum 25-(OH) D vitamin düzeyi 16 ng/mL'den daha düşük ise semptomların daha şiddetli ve uzun sürdüğü rapor edilmiştir [101].

Ünüvar ve ark. [102] tarafından yapılan çalışmada 2-10 yaş arası rekürren tonsillitli hastalarda serum 25-OH D vitamin düzeyleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulunduğu ve vitamin D reseptör gen polimorfizmleri açısından her iki grupta anlamlı bir farklılık bulunmadığı rapor edilmiştir. Aynı zamanda enfeksiyondan korunmak için kış aylarında verilen 2000 IU D vitamini desteğinin başarılı olmadığını rapor etmişlerdir [103]. Bizde çalışmamızda üç grup arasında serum ve doku 25-(OH) D vitamin düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik. Fakat rekürren tonsillit

geçiren hastaların hem serum hem de dokuda ölçülen D vitamini düzeyleri hipertrofik tonsillitli hastalardan hem de kontrol grubundan daha düşüktü. Bu durumda serum 25-(OH) D vitamin düzeyi arttıkça tonsiller hastalık sıklığının azaldığını destekler nitelikteydi.

Ankara bölgesinde yapılan bir çalışmada, yüksek oranda (%51,8) D vitamini eksikliği ve %20,7 oranında D vitamini yetersizliği tespit etmişlerdir [104]. Kimmie ve ark. [105] yaptıkları bir çalışmada serum D vitamin düzeyinin >40 ng/mL üstünde olanlarda kolorektal kansere bağlı ölümlerin, <16,8 ng/mL olanlara göre % 50 az olduğunu göstermişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise serum D vitamini düzeyi ≥ 30 ng/mL olanlarda myokard infarktüsü riskinin, ≤ 15 ng/mL olanlara göre 2,4 kez daha az olduğunu tespit etmişlerdir [106]. Fakat biz çalışmamızda tonsiller hastalıkları önlemede etkili serum 25-(OH) D vitamini düzeyini vaka sayısının kısıtlı olması nedeniyle hesaplayamadık.

Enfeksiyonlara karşı savunma sistemimizde yer alan T yardımcı (Th) 17 hücreleri ve düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) arasındaki immünolojik bir dengesizliğin özellikle çocukların farenksindeki AGBHS kalıcılığına yol açabildiğini ve AGBHS'un T hücrelerini Th17 fenotipine yönlendiren eşsiz sitokin sinyallerini indüklediğini göstermişlerdir [107]. Bu hücrelerin (Treg'ler) koruyucu bağışıklıkta kritik bir rol oynayarak, hem IL-17 üreten Th17 hücrelerinin, hem de enfekte olmuş dokularda streptokokları yok eden nötrofillerin ve makrofajların infiltrasyonunu önemli ölçüde arttırdığını göstermişlerdir. Buna karşılık, Treg'ler kendi antijenlerine karşı immün tepkileri önlediği ve yabancı antijenlere karşı hücrel tepkiyi azaltarak, bu hücreler arasındaki dengesizliğin, Th17 hücreleri tarafından tonsil epitelindeki GAS (Grup-A streptokok)'ların yok edilmesini önleyebildiğini göstermişlerdir [107].

Th17/Treg (regulatory T cells) azalmış oranlarının Pediatrik OSAS'ın ana nedeni olan adenoid hipertrofi patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir [108]. Toujani ve ark. [109] yapmış olduğu çalışmada vitamin D eksikliği olan ağır dereceli OSAS'lı hastalarda IL-17 ve serum vitamin D düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Literatüre uyumlu şekilde bizim çalışmamızda rekürren tonsillit grubunda serum vitamin D ve IL-17 düzeyleri arasında zayıf oranda da olsa negatif korelasyon mevcuttu.

IL-18; kupffer hücreleri, aktive makrofajlar, keratinositler, bağırsak epitel hücreleri, osteoblastlar ve adrenal korteks hücreleri tarafından üretilen IL-1 ailesiyle ilişkili yeni bir proinflamatuvar sitokindir. Toksik şoka karşı Th1 yanıtında önemli bir rol oynar ve IL-12 ile fonksiyonel benzerlikler paylaşır [110]. Influenza virüs enfeksiyonlarında IL-18'in, NK hücre sitotoksitesini ve INF γ üretimini indükleyerek influenzaya karşı erken savunmada koruyucu olduğu gösterilmiştir. IL-18, özellikle IL-13 ve IgE üretimi yoluyla, helmintlere karşı immün cevapta rol oynayabildiği, mezenkimal hücrelerde IL-18'in varlığı, özellikle keratinositler ve epitel hücreleri, bazı kronik enflamatuvar hastalıklarda bozulabilen lokal bariyer savunmalarında IL-18 için önemli bir rol üstlendiği gösterilmiştir. Özellikle hemofagositoz sendromunda, Sistemik juvenil idiyopatik artrit veya erişkin başlangıçlı Still hastalığında IL-18 düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur [111]. Pietrzak ve ark. yapmış olduğu çalışmada 85 psöriyazisli erkek hastada düşük D vitamini ve yüksek IL-18 düzeylerinin depresyon şiddetli ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir [112]. Bizim çalışmamızda rekürren tonsillit grubunda hemde hipertrofik tonsillit grubunda serum vitamin D düzeyinin düşmesiyle IL-18 ile aralarında zayıf bir negatif korelasyon mevcuttu.

Mukozalarımızda yüksek oranda bulunan IgA yerel enfeksiyonların kontrolünde önemli rol oynamaktadır [84]. Yapılan adenotonsillektomi sonrasında serum IgG, IgA, IgM ve sekretuar IgA düzeylerinin operasyon öncesine göre azaldığı rapor edilmiştir [113, 114]. Ogra ve ark. [115] yaptıkları çalışmada oral polio virus aşısı ile aşılanan çocuklarda adenotonsilektominin nasofarengeal sekresyonlarda polio virus spesifik IgA düzeyini belirgin olarak düşürdüğünü göstermişlerdir. Böck ve ark. [116] tonsillektomiden sonraki uzun süreli takipte, sadece düşük serum IgA düzeyleri bulmuşlar, ancak tekrarlanan solunum yolu enfeksiyonları üzerinde herhangi bir klinik etki görülmediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da rekürren tonsillitli hastalarda IgA seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti fakat IgG açısından herhangi bir farklılık tespit edilmedi.

Sonuç olarak rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi etyolojisini araştırdığımız bu çalışmada, serum D vitamin düzeyi düşük olan bireylerde enfeksiyonlara yatkınlık mevcut olup, rekürren tonsillit geçiren ve kontrol grubunun serum D vitamin

düzeylei yetersizlik sınırlarında olmasına rağmen rekürren tonsillit geçiren grupta kontrol grubuna göre serum 25-(OH) D vitamin düzeyi daha düşük saptandı.

Bu bilgiler ışığında, rekürren tonsillit, hipertrofik tonsilli hastalarla sağlıklı kontroller arasında vitamin D, IL-18, IgG, IgA düzeyleri açısından istatistiksel bir farklılık olmasa da rekürren tonsillit grubunda IL-17 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu durum D vitamininin düşük olmasına bağlı IL-17'nin artabileceği gibi enfeksiyöz durumun primer kendisinden de kaynaklanıyor olabilir. Rekürren tonsillit ile tonsil hipertrofisi D vitamini inflamasyon ilişkisini değerlendirmek için yapmış olduğumuz çalışmamızda tonsil hipertrofinde hem D vitamininin hem inflamasyon markırlarının etkili olmadığı kanaatine vardık. Fakat hangi serum 25-(OH) D vitamin düzeyinin tonsiller hastalıklara karşı koruduğunun belirlenmesi için daha çok vaka ile yürütölen çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Zhang, P., et al., Comparison of histology between recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Clinical Otolaryngology*, 2003. 28(3): p. 235-239.
2. Erickson BK, Larson DR, Sauver JL, Meverden RA, Orvidas LJ. Changes in incidence and indications of tonsillectomy and adenotonsillectomy, 1970-2005. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(6):894-901.
3. Cantorna, M.T., et al., Vitamin D status, 1, 25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *The American journal of clinical nutrition*, 2004. 80(6): p. 1717S-1720S.
4. Aydın, S., et al., Vitamin D levels in children with recurrent tonsillitis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2011. 75(3): p. 364-367.
5. Güleriyüz, B., Hashimoto tiroiditi olan hastalarda D vitamini düzeyi, IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , TNF- α düzeyleri ve D vitamini reseptör gen polimorfizminin araştırılması. 2014, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi.
6. Kaya, S., Waldeyer Lenfatik Yapılarının Anatomisi in Tonsil, S. Kaya, Editor. 2005. p. 19-37.
7. Şeftalioğlu, A., Tonsillerin Gelişmesi, in Tonsil, S. Kaya, Editor. 2005. p. 14.
8. Perry ME, Jones MM, Mustafa Y. Structure of the crypt epithelium in human palatine tonsils. *Acta Otolaryngol* 1988;454(Suppl):53-9.
9. Young B, Heat JW. Wheater's Functional Histology. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2000.
10. Eroschenko P. V. Demir R.(ED), di fiore Histoloji atlası fonksiyonel ilişkileriyle 9. Baskı çeviri, 2001 bölüm 8,129-130.
11. Zeren N.: Adenoidektomi ve tonsillektomi yapılan çocuklarda büyüme gelişmenin klinik ve biyokimyasal takibi, -.
12. Richtsmeier WJ, Shikhani AH. The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. *Otolaryngol Clin North Am* 1987;20(2):219-228.
13. Van Kempen MJP, Rijkers GT, Van Cauwenberge PB. The immune response in adenoids and tonsils. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:8-19.
14. Perry, M. and A. Whyte, Immunology of the tonsils. *Immunology today*, 1998. 19(9): p. 414-421.
15. Nave, Heike, Andreas Gebert, and Reinhard Pabst. "Morphology and immunology of the human palatine tonsil." *Anatomy and embryology* 204.5 (2001): 367-373.
16. Richardson, Mark A. "Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis." *Medical Clinics of North America* 83.1 (1999): 75-83.
17. Turul, T. and Ö. Sanal, Nazofarenks-Assosiyeli Lenf dokusu ve immün Cevap. Kaya S, (editör). Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005: p. 38-49.
18. Brodsky, L.A.d.i.c.C.R., Myer CM. *Otolaryngology*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Raven (1998): 36-8.
19. Koç, C., Tonsil-Adenoid ve Fareks Enfeksiyonları. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*, 2013. 2(5): 711.
20. Guilleminault C, Stoohs R. Chronic snoring and obstructive sleep apnea syndrome in children *Lung* 2002, 11;66:175-9.

21. Michael FRIEDMAN, Hani IBRAHIM, Lee BASS, Clinical staging for sleep-disordered breathing (*Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:13-21.
22. Kumar, H.V.M., et al. "Mallampati score and pediatric obstructive sleep apnea." *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 10.9 (2014): 985.
23. Birnbaum HG, Morley M, Greenberg PE, Colice GL. Economic burden of respiratory infections in an employed population. *Chest.* 2002 Aug;122(2):603-.
24. Menkes, J., H. Sarnat, and B. Maria, Febrile seizure. 2006.
25. Gerber MA. Diagnosis and treatment of pharyngitis in children, *Pediatr Clin North Am* 2005;52(3): 729-47.
26. Choby, B.A., Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician*, 2009. 79(5): p. 383-390.
27. van Driel, M.L., et al., Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(9).
28. Camurdan, A.D., et al., Diagnostic value of rapid antigen detection test for streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2008. 72(8): p. 1203-1206.
29. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strept throat in adults in the emergency room, *Med Decis Making* 1981;1(3):239-46.
30. Windfuhr, J.P., et al., Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2016. 273(4): p. 973-987.
31. Gökcan, D.M.K., Orofarenks ve Hipofarenks Hastalıkları, in *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları*, P.D.H. Korkmaz, Editor. 2018. p. 147-156.
32. Byington, C.L., et al., The effect of rapid respiratory viral diagnostic testing on antibiotic use in a children's hospital. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2002. 156(12): p. 1230-1234.
33. Tasher, D., E. Somekh, and I. Dalal, PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Archives of disease in childhood*, 2006. 91(12): p. 981-984.
34. Peridis, S., et al., PFAPA syndrome in children: a meta-analysis on surgical versus medical treatment. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2010. 74(11): p. 1203-1208.
35. Karatay S, Akçam MT. Indications of tonsillectomy and adenoidectomy. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005;1(11):12-5.
36. Alan D, Kornblut A: Non neoplastic diseases of the tonsils and adenoids. In, Paparella M, Shumrick D. A, Gluckman J. L, Meyerhof WL. *Otorhinolaryngology*. W. B. Saunders Company, 1991; 3 : 2129–2147.
37. Sarny, S., et al., Hemorrhage following tonsil surgery: a multicenter prospective study. *The Laryngoscope*, 2011. 121(12): p. 2553-2560.
38. Brodsky L, P.C.T., tonsillectomy and adenoidectomy. In: *Head & Neck Surgery Otolaryngology*. Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD (eds). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Fourth edition, 2006:1183-98.
39. Akiner, T.A.M., Akut ve Kronik Tonsillit Komplikasyonları, in *Tonsil*, S. Kaya, Editor. 2005. p. 166-177.

40. Rosenfeld, R. and R. Green, Tonsillectomy and adenoidectomy: changing trends. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 1990. 99(3 Pt 1): p. 187-191.
41. Smith, S. and K. Pereira, Tonsillectomy in Children. *ORL*, 2007. 69(6): p. 336-339.
42. Messner, A.H., Tonsillectomy (with or without adenoidectomy) in children: Postoperative care and complications. 2015, UpTo Date.
43. Süslü, A.E., Tarihçe, in Tonsil, S. Kaya, Editor. 2005. p. 227-229.
44. Tomkinson, A., et al., Postoperative hemorrhage following adenoidectomy. *The Laryngoscope*, 2012. 122(6): p. 1246-1253.
45. Yaman, H., A. Belada, and S. Yilmaz, The effect of ibuprofen on postoperative hemorrhage following tonsillectomy in children. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2011. 268(4): p. 615-617.
46. Lewis, S.R., et al., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. *Cochrane database of systematic reviews*, 2013(7).
47. Stewart, M.G. and D.R. Liotta, Is partial tonsillectomy equivalent to total tonsillectomy for obstructive symptoms? *The Laryngoscope*, 2011. 121(1): p. 6-7.
48. Brigger, M.T. and S.E. Brietzke, Outpatient tonsillectomy in children: a systematic review. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 2006. 135(1): p. 1-7.
49. Mustafa AKARÇAY Tonsilektomi ve Adenoidektomi Komplikasyonları *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics* 2012;5(4):63-5.
50. Steward, D.L., J. Grisel, and J. Meinzen-Derr, Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(8).
51. Jeyakumar, A., S. Miller, and R. Mitchell, Adenotonsillar disease in children. *Bailey's head and neck surgery—otolaryngology*, 5th edn. Lippincott Williams & a Wolters Kluwer business, Baltimore, 2014: p. 1430-1443.
52. Fortier, M.A., et al., Beyond pain: predictors of postoperative maladaptive behavior change in children. *Pediatric Anesthesia*, 2010. 20(5): p. 445-453.
53. Uzun C, Adali MK, Karasalioglu AR. Unusual complication of tonsillectomy: taste disturbance and the lingual branch of the glossopharyngeal nerve. *J Laryngol Otol* 2003;117(4):314-7.
54. Kim MK, Lee JW, Kim MG, Ha SY, Lee JS, Yeo SG. Analysis of prognostic factors for postoperative bleeding after tonsillectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011 Jul 16.
55. Kelleş M, Akarçay M, Fırat Y, Kızılay A. Bipolarkoter ve klasik yöntemle yapılan tonsilektomisonrası kanama. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;17(2):81-4.
56. Yorgancılar E, Yıldırım M, Meriç F. Tonsilektomi Sonrası Kanama. *Dicle Tıp Dergisi* 2008;35(3):177-80.
57. Mehmet KELEŞ, Ahmet KIZILAY Tonsilektomi Kanamaları *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics* 2012;5(4):66-9.
58. Sözen, T., D hormon: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2011. 42: p. 14-27.

59. Wacker, M. and M.F. Holick, Vitamin D—effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 2013. 5(1): p. 111-148.
60. Burtis, C.A., E.R. Ashwood, and D.E. Bruns, *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*. 2012: Elsevier Health Sciences.
61. Holick, M.F., Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*, 2006. 116(8): p. 2062-2072.
62. Prosser, D.E. and G. Jones, Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends in biochemical sciences*, 2004. 29(12): p. 664-673.
63. Holick, M.F., Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*, 2004. 80(6): p. 1678S-1688S.
64. Hollis, B.W. and C.L. Wagner, Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *The American journal of clinical nutrition*, 2004. 80(6): p. 1752S-1758S.
65. Grant, W.B. and M.F. Holick, Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev*, 2005. 10(2): p. 94-111.
66. As, D., Vitamin D. *Am J, Physiol Renal Physiol*, 2005. 289: p. F8-F28.
67. Maruotti, N. and F.P. Cantatore, Vitamin D and the immune system. *The Journal of rheumatology*, 2010: p. jrheum. 090797.
68. Deluca, H.F. and M.T. Cantorna, Vitamin D: its role and uses in immunology. *The FASEB Journal*, 2001. 15(14): p. 2579-2585.
69. van Etten, E. and C. Mathieu, Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2005. 97(1-2): p. 93-101.
70. Yang, S., C. Smith, and H.F. DeLuca, 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and 19-nor-1 α , 25-dihydroxyvitamin 32 suppress immunoglobulin production and thymic lymphocyte proliferation in vivo. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1993. 1158(3): p. 279-286.
71. O'Garra, A. and K. Murphy, Role of cytokines in determining T-lymphocyte function. *Current opinion in immunology*, 1994. 6(3): p. 458-466.
72. Lemire, J.M., et al., Immunosuppressive actions of 1, 25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *The Journal of nutrition*, 1995. 125(suppl_6): p. 1704S-1708S.
73. Mahon, B.D., et al., The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *Journal of cellular biochemistry*, 2003. 89(5): p. 922-932.
74. Boonstra, A., et al., 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells. *The Journal of Immunology*, 2001. 167(9): p. 4974-4980.
75. Thien, R., et al., Interactions of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 with IL-12 and IL-4 on cytokine expression of human T lymphocytes. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2005. 116(3): p. 683-689.
76. Diehl, S. and M. Rincón, The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Molecular immunology*, 2002. 39(9): p. 531-536.

77. Iruretagoyena, M., et al., Immune response modulation by vitamin D: role in systemic lupus erythematosus. *Frontiers in immunology*, 2015. 6: p. 513.
78. Lang, P.O. and D. Samaras, Aging adults and seasonal influenza: does the vitamin d status (h) arm the body? *Journal of aging research*, 2012. 2012.
79. Kolls, J.K. and A. Lindén, Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 2004. 21(4): p. 467-476.
80. Düzgün, N., İmmün sistemin tanıtımı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, 2014.
81. Borilova Linhartova, P., et al., Interleukin-17A gene variability in patients with type 1 diabetes mellitus and chronic periodontitis: Its correlation with il-17 levels and the occurrence of periodontopathic bacteria. *Mediators of inflammation*, 2016. 2016.
82. Sun, D., et al., 1, 25 (OH) 2D3 inhibited Th17 cells differentiation via regulating the NF-κB activity and expression of IL-17. *Cell proliferation*, 2018: p. e12461.
83. Nakanishi, K., et al., Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine & growth factor reviews*, 2001. 12(1): p. 53-72.
84. Özbal, Y., Temel immünoloji. 5. Baskı ed. 1994, İstanbul: Nobel Kitabevi.
85. KARAHATAY, S. and M.T. AKÇAM, INDICATIONS OF TONSILLECTOMY AND ADENOIDECTOMY. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences ENT*, 2005. 1(11): p. 12.
86. Lowry, O.H., et al. "Protein measurement with the Folin phenol reagent." *J Biol Chem* 193.1 (1951): 265-275.
87. Acioglu, E., et al. "The role of matrix metalloproteinases in recurrent tonsillitis." *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 74.5 (2010): 535-539.
88. Mikola, E., et al., Tonsillar cytokine expression between patients with tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis. *Clinical and Translational Allergy*, 2018. 8(1): p. 22.
89. Somuk, B.T., et al., Evaluation of iron and zinc levels in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *American journal of otolaryngology*, 2016. 37(2): p. 116-119.
90. Önal, M., et al., Apoptosis in chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2015. 79(2): p. 191-195.
91. Freeman, J.L., James F. Jekel, and Daniel H. Freeman Jr. "Changes in age and sex specific tonsillectomy rates: United States, 1970-1977." *American journal of public health* 72.5 (1982): 488-491.
92. Parker, N.P. and D.L. Walner, Trends in the indications for pediatric tonsillectomy or adenotonsillectomy. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2011. 75(2): p. 282-285.
93. Erickson, B.K., et al. "Changes in incidence and indications of tonsillectomy and adenotonsillectomy, 1970-2005." *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 140.6 (2009): 894-901.
94. Adams, J. and B. Hollis, Vitamin D: synthesis, metabolism, and clinical measurement. *Disorders of bone and mineral metabolism*. In *Disorders of*

- bone and mineral metabolism. 2nd edition. Edited by Coe FL, Favus MJ. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: p. 157-174.
95. Holick, M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2006. Elsevier.
 96. Binkley, N., R. Ramamurthy, and D. Krueger, Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2010. 39(2): p. 287-301.
 97. Holick, M.F., Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutrition reviews*, 2008. 66(suppl_2): p. S182-S194.
 98. Melamed, M.L., et al., 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Archives of internal medicine*, 2008. 168(15): p. 1629-1637.
 99. Cannell, J., et al., Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology & Infection*, 2006. 134(6): p. 1129-1140.
 100. Ginde, A.A., J.M. Mansbach, and C.A. Camargo, Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine*, 2009. 169(4): p. 384-390.
 101. Laaksi, I., et al., An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men-. *The American journal of clinical nutrition*, 2007. 86(3): p. 714-717.
 102. Ünüvar, E., et al., Çocuklarda Yineleyen Tonsillofarenjitte D Vitamininin Rolü. *Çocuk Dergisi*. 12(3): p. 132-138.
 103. Li-Ng, M., et al., A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiology & Infection*, 2009. 137(10): p. 1396-1404.
 104. Uçar, F., et al., Ankara etlik ihtisas eğitim ve araştırma hastanesine başvuran hastalarda 25-OH Vitamin D düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci*, 2012. 2(1): p. 12-15.
 105. Ng, K., et al., Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. 26(18): p. 2984-2991.
 106. Giovannucci, E., et al., 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Archives of internal medicine*, 2008. 168(11): p. 1174-1180.
 107. Wang, B., et al., Induction of TGF- β 1 and TGF- β 1-dependent predominant Th17 differentiation by group A streptococcal infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010: p. 200904831.
 108. Sade, K., et al., Expression of Th17 and Treg lymphocyte subsets in hypertrophied adenoids of children and its clinical significance. *Immunological investigations*, 2011. 40(6): p. 657-666.
 109. Toujani, S., et al., Vitamin D deficiency and interleukin-17 relationship in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Annals of thoracic medicine*, 2017. 12(2): p. 107.
 110. Wong, C., et al., Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2000. 9(8): p. 589-593.

111. Kaplanski, G., Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunological reviews*, 2018. 281(1): p. 138-153.
112. Pietrzak, D., et al., Serum concentrations of interleukin 18 and 25-hydroxyvitamin D3 correlate with depression severity in men with psoriasis. *PloS one*, 2018. 13(8): p. e0201589.
113. İkinciogulları, A., et al., Is immune system influenced by adenotonsillectomy in children? *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2002. 66(3): p. 251-257.
114. Cantani, A., et al., Serum immunoglobulins and secretory IgA deficiency in tonsillectomized children. *Annals of allergy*, 1986. 57(6): p. 413-416.
115. Ogra, P.L., Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody response to poliovirus. *New England Journal of Medicine*, 1971. 284(2): p. 59-64.
116. Böck, A., W. Popp, and K. Herkner, Tonsillectomy and the immune system: a long-term follow up comparison between tonsillectomized and non-tonsillectomized children. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 1994. 251(7): p. 423-427.