

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ADENOTONSİLLEKTOMİNİN BÜYÜME ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1,
İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN-3
VE GHRELİN HORMONU DÜZEYLERİYLE
GÖSTERİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Murat GÜMÜŞSOY**

SAMSUN 2009

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ADENOTONSİLLEKTOMİNİN BÜYÜME ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1,
İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN-3
VE GHRELİN HORMONU DÜZEYLERİYLE
GÖSTERİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Murat GÜMÜŞSOY**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. Sinan ATMACA**

SAMSUN 2009

TEŞEKKÜR

Hayatımın en önemli adımlarından biri olan uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik sanatının temel ilkelerini öğrendiğim başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr Teoman Şeşen olmak üzere, yetişmemde emeği olan tüm değerli Hocalarıma,

Tez konumun seçimi sürecinde beni destekleyen sayın Prof. Dr.Recep ÜNAL'a , uzmanlık eğitimimin her aşamasında olduğu gibi tez çalışmasının yürütülmesi ve değerlendirilmesi konusunda desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Yrd.Doç.Dr. Sinan ATMACA'ya,

Tez araştırmam sürecinde emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Sayın Yrd.Doç.Dr.Birşen BİLGİCİ'ye, beraber çalışmaktan mutlu olduğum tüm KBB Araştırma Görevlisi, Hemşire, Sekreter ve Personel arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, bugünlere getiren, sevgi ve fedakarlıklarını esirgemeyen sevgili anne ve babam, Naime-Kamil GÜMÜŞSOY'a, iyi ve kötü günümde her zaman yanımda olduğunu bildiğim kardeşim Suat GÜMÜŞSOY'a, varlığı ile bana desteğini, sevgisini ve sabrını veren hayat arkadaşım Süreyya SELVASLI'ya,

SONSUZ SEVGİ VE SAYGILARIMI SUNAR, TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Murat GÜMÜŞSOY

SAMSUN 2009

İÇİNDEKİLER

	<i>Sayfa No</i>
1) KISALTMALAR	5
2) TABLOLAR ve GRAFİKLER	6
3) GİRİŞ ve TÜRKÇE ÖZET	7
4) İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	9
5) GENEL BİLGİLER	10
5.1) NAZOFARENGEAL TONSİL (ADENOİD)	10
5.1.a) ADENOİDİT	11
5.1.b) ADENOİD HİPERTROFİSİ	11
5.1.c) ADENOİDEKTOMİ ENDİKASYONLARI	12
5.1.d) ADENOİDEKTOMİ KONTRENDİKASYONLARI	13
5.1.e) ADENOİDEKTOMİ KOMPLİKASYONLARI	13
5.2) PALATİN TONSİLLER (TONSİLLA PALATİNA)	13
5.2.a) AKUT TONSİLLİT	15
5.2.b) KRONİK VE REKÜRREN TONSİLLİT	16
5.2.c) KRONİK OBSTRÜKTİF TONSİLLER HİPERPLAZİ	17
5.2.d) TONSİLLEKTOMİ	17
5.2.e) TONSİLLEKTOMİ ENDİKASYONLARI	18
5.3) ÇOCUKLARDA BÜYÜME VE FİZİKSEL GELİŞME	19
5.4) ÇOCUKLARDA BÜYÜMEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	20
5.5) BÜYÜME HORMONU	21
5.5) İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME (GROWTH) FAKTÖRÜ-1	23
5.6) İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME (GROWTH) FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN-3	26
5.7) GHRELİN	30
6) MATERYAL ve METOD	39
7) BULGULAR	42
8) TARTIŞMA	51
9) SONUÇLAR	58
10) KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

BH	: Büyüme Hormonu
GHS-R	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör
GHRH	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GHRH-R	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme (Growth) Faktörü-1
IGFBP-3	: İnsülin Benzeri Büyüme (Growth) Faktörü Bağlayıcı Protein-3
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
% W/H	: Boya Göre İdeal Ağırlık Yüzdesi
EEG	: Elektroensefalografi
REM	: Rapid Eye Movements
NPY	: Nöropeptid-Y
AgRP	: Agouti-related Protein

TABLO ve GRAFİKLER

- Şekil 1 : Adenoid Dokusu
- Şekil 2 : Tonsil Dokusu
- Şekil 3 : BH, Hipotalamus-Hipofiz ve Karaciğer Aksı
- Şekil 4 : IGF-1'in Yağ, İskelet Sistemi ve Karaciğer Üzerindeki Etkileri
- Şekil 5 : BH, IGF-1 ve IGFBP-3'ün Beslenmeyle İlişkisi
- Şekil 6 : Non-Rem Aşamaları (evre 1-4)
- Şekil 7 : Uyku non-REM Yavaş dalga Dönemi ve BH Salınımı
- Şekil 8 : Ghrelin Hormonu Moleküler Yapısı
- Şekil 9 : Ghrelin, Mide-Hipotalamus-Hipofiz ve BH İlişkisi
- Şekil 10 : Ghrelin ve Beslenme İlişkisi
- Şekil 11 : Ghrelin ve BH'nu İlişkisi
- Şekil 12 : Ghrelin BH Salınım Mekanizması
- Şekil 13 : Ghrelin'nin Etkilediği Hedef Organlar
-
- Tablo 1 : Erkek/Kız yaş ortalaması
- Tablo 2 : Hastaların yaş dağılımı (bar grafik)
- Tablo 3 : Preoperatif ve postoperatif 6. ayda IGF-1 ölçüm sonuçları
- Tablo 4 : Preoperatif ve Postoperatif 6. ayda IGF-1 değerleri (bar grafik)
- Tablo 5 : Preoperatif ve Postoperatif 6.ayda IGF-1 ortalama değerleri
- Tablo 6 : Preoperatif ve Postoperatif 6. ayda IGFBP-3 ölçüm sonuçları
- Tablo 7 : Preoperatif ve Postoperatif 6. ayda IGFBP-3 (bar grafik)
- Tablo 8 : Preoperatif ve Postoperatif 6. ayda IGFBP-3 ortalama değerleri
- Tablo 9 : Preoperatif ve postoperatif 6.ayda IGF-1 ve IGFBP-3 istatistik değerleri
- Tablo 10 : Preoperatif ve Postoperatif 6.ayda Ghrelin ölçüm sonuçları
- Tablo 11 : Preoperatif ve Postoperatif 6.ayda Ghrelin değerleri (bar grafik)
- Tablo 12 : Preoperatif ve Postoperatif 6.ayda Ghrelin ortalama değerleri
- Tablo 13 : Ghrelin preoperatif ve postoperatif test ortalama değerleri istatistik değ.

GİRİŞ

Çocuklarda üst hava yolu tıkanıklığının en sık nedeni adenotonsiller hipertrofidir. Adenotonsiller hipertrofinin karakteristik bulguları zorlu ağız solunumu, horlama, uykuda efor artışı ve sık uyanma, uyku kalitesinde azalma, iştahsızlık ve beslenme yetersizliği olup, solunumda uzun süreli bozulma, çocuklarda apati, hiperaktivite, agresif davranışlar, öğrenme güçlüğü, büyüme ve gelişme geriliği gibi bir çok semptom ve bulguya neden olabilmektedir. Bu hastalarda hava yolunu ve solunumu düzeltmek amacıyla adenotonsillektomi en sık ve en yaygın kullanılan cerrahi tedavi yöntemidir (1,2).

Çocukluk dönemi, büyüme hormonu'nun (BH) salınımının en etkin olduğu dönemdir. BH vücutta büyüme yeteneğine sahip olan hemen tüm dokuların hücrelerinde mitozu aktive edip sayısal çoğalmayı sağlayarak aynı zamanda da hücrelerde boyutu artırarak büyümeyi gerçekleştirir. BH, bu anabolik etkisini başlıca karaciğer ve periferik dokulardaki IGF-1 ve IGFBP-3 salınımının stimülasyonu aracılığıyla sağlamaktadır. IGF-1, asıl etkiden sorumluyken IGFBP-3, IGF-1'in yarılanma ömrünü uzatmaktadır (3).

Ghrelinin enerji dengesinin sağlanmasına katıldığı belirlenen en son hormondur. İlk olarak Kojima ve ark. (4) tarafından tanımlanan 28 amino asitli lipofilik bir peptiddir. Esas olarak midenin fundus mukozasında bulunan özelleşmiş enterokromafin hücreleri tarafından salgınır. Ghrelinin güçlü bir BH endojen salıcısı olmasının yanı sıra, iştahı ve beslenmeyi uyarıcı etkiye de sahiptir.

Adenotonsiller hipertrofiye bağlı büyüme ve gelişme geriliği fizyopatolojisinde uyku ve beslenme bozukluğunun yer aldığı literatürce çalışmalarda vurgulanmıştır. Uyku bozukluğu BH-IGF aksında oluşturduğu anormal BH salınımıyla ilişkilendirilmektedir (5).

Bizde bu bilgiler ışığında konuya açıklayıcı bir bakış getirmek amacıyla, çalışmamızda adenotonsiller hipertrofi nedeniyle opere edilen toplam 40 hastada, operasyon öncesi ve operasyondan 6 ay sonrası kanda insülin benzeri büyüme (growth) faktörü-1(IGF-1), insülin benzeri büyüme (growth) faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ve ghrelinin hormonu'nun biyokimyasal parametrelerini değerlendirerek, çocuklarda operasyon sonrası büyüme ve gelişme sürecine etkisini göstermeyi amaçladık.

ÖZET

Amaç

Bu çalışmada adenotonsiller hipertrofi nedeniyle uyku bozukluğu ve oral beslenme yetersizliği şikayetleriyle adenotonsillektomi yapılan hastalarda IGF-1, IGFBP-3, Ghrelin değişimlerini göstermektir.

Metod

Adenotonsiller hipertrofi nedeniyle uyku solunum bozukluğu (ağız açık uyuma, horlama, uyku düzensizliği) tanısı almış 40 çocuk (yaş ortalaması $4,85 \pm 2,15$) çalışmaya dahil edildi. Adenotonsillektomi yapılan hastaların preoperatif IGF-1, IGFBP-3, ghrelin değerleri ile postoperatif 6 ay sonra ki değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular

Adenotonsillektomi sonrası tüm hastalarda serum IGF-1, IGFBP-3 değerleri anlamlı olarak yükseldi ($p<0.001$) ve ghrelin değerleri ise anlamlı olarak azaldı ($p<0.001$).

Sonuç

Adenotonsillektomi sonrası uyku kalitesinde düzelme sonucunda büyüme hormonunun diurnal salgısındaki artış neticesinde IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri anlamlı olarak artmış yine operasyon sonrası oral beslenme yetersizliğinin ortadan kalkması sonucunda ghrelin düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiştir.

Dizin Terimleri

IGF-1, IGFBP-3, ghrelin, adenotonsiller hipertrofi, uyku solunum bozukluğu, adenotonsillektomi.

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to determine the changes in insulin-like growth factor-I (IGF-1), insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) and ghrelin levels following adenotonsillectomy (T&A) in children with sleep disordered breathing (SDB).

Methods: Forty children (mean age 4.85 ± 2.15 years) clinically diagnosed with adenotonsillar hypertrophy (ATH) related SDB were enrolled. All children underwent T&A. Serum levels of IGF-1, IGFBP-3 and ghrelin were measured before and 6 months after T&A.

Results: Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 were significantly higher after T&A ($p < 0.001$). Serum ghrelin levels showed a significant decrease after T&A ($p < 0.001$).

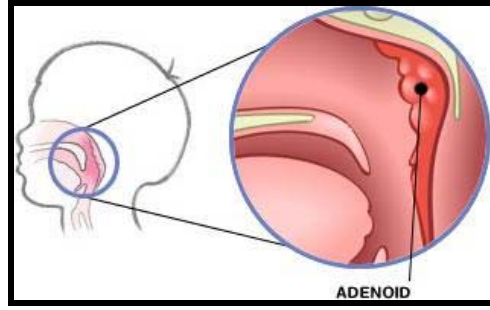
Conclusion: Children with ATH related SDB who underwent T&A showed significant increases in IGF-1 and IGFBP-3 levels indicating an increase in diurnal growth hormone secretion as well as a significant decrease in ghrelin levels indicating an increased oral food intake in the postoperative period.

Key Words: IGF-1, IGFBP-3, ghrelin, adenotonsillar hypertrophy, sleep disordered breathing, adenotonsillectomy.

GENEL BİLGİLER

NAZOFARENGEAL TONSİL (ADENOİD)

Nazofarengeal tonsil, nazofarenks tavanı ve arka duvarının birleşim yerinden önde nazal septuma doğru piramit şeklinde bir kabarıklık oluşturur. Yanlarda Rosenmüller fossanın lenfoid dokusu ve lateral farengeal bantlarla devamlılık gösterir (6)(Şekil 1).



Şekil 1 : Adenoid Dokusu (6)

Doğumda mevcut olan adenoid, embriyogenezin 4 ile 7. ayları arasında oluşur. Adenoid doku yaşamın ilk birkaç haftasında bakterilerle kolonize olur, solunum yolundan giren bakteriyel ve viral antijenlere karşı organizmanın korunmasında önemli rol oynar. Bu lenfoid dokunun orta kulak ve sinüslerdeki enfeksiyonları engelleyen ve kontrolünü sağlayabilen immünkompetan hücreler için bir kaynak olduğu bilinmektedir. Bu lokal mukozal defans sistemi, özgün olmayan defans sisteminin yanı sıra salgısal ve hücre aracılı immün defans mekanizmalarından oluşur. Defans, lokal üretilen ve sekrete edilen immünglobülinler yoluyla sağlanmaktadır. İrritanlar, antijenik etkenler ve kronik enfeksiyonlar boyutunu artırır (6,7).

Çocuklarda 3 -6 yaş civarında en büyük boyutuna erişerek, puberteden sonra gittikçe küçülür ve erişkinde tamamen kaybolur. Çocuk büyüdükçe adenoidin küçülmesi ve nazofarenks büyümesi nedeniyle adenoide bağlı obstrüktif durumun azaldığı bilinmektedir (8).

Adenoidler, yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel (solunum epiteli), çok katlı yassı epitel ve değişici (transizyonel) epitel olmak üzere üç tip yüzey epiteline sahiptir. Kronik olarak enfekte veya büyümüş adenoidlerde, yassı epitel oranında artma eğilimi ve solunum epiteli oranında da azalma eğilimi vardır. Adenoidlerin kanlanması, eksternal karotid arterin

dalları olan A.farengea asendens, internal maksiller arter ile fasial arterden olmaktadır. Venöz drenajı, farengeal pleksus yoluyla internal jugüler vene olur. Lenfatik drenaj, önce retrofarengeal lenf nodlarına ve oradan derin jugüler lenf nodlarına doğru bir akış izlemektedir. Adenoidlerin afferent lenfatikleri yoktur. Duyusal innervasyonu nervus glossofarengus ve nervus vagus ile sağlanmaktadır (9,10).

Nazofarenks ve adenoid doku arasındaki anatomik ilişki lateralde yer alan Eustachi kanalı, öndeki burun ve paranasal sinüslerin mekanik obstrüksiyonu veya enfeksiyonu ile fonksiyonlarını bozarak hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (11).

Adenoidit

Adenoid büyümesinin antijenik uyarılara yanıt olarak oluştuğu bildirilmektedir. Enfeksiyonlara verdiği yanıt ise germinal merkezin hem sayıca hem de ebat olarak artması şeklindedir. Adenoidler ancak burun solunumu engellendiği veya Eustachi obstrüksiyonu sonucu effüzyonlu veya akut otitis mediaya yol açtığı durumlarda önem kazanmaktadır (12).

Akut adenoidit'de pürülan rinore, nazal obstrüksiyon, ateş ve sık otitis media görülebilir. Akut enfeksiyon esnasında yüksek sesli horlama görülmesi, epizoddan sonra ise horlama kaybolması veya azalması akut enfeksiyon olma ihtimalini arttıran bir bulgudur. Rekürren akut adenoidit, altı aylık periyotta dörtten fazla akut adenoidit atağı olması halidir (9).

Kronik adenoidit, inatçı burun akıntısı, kötü kokulu nefes, postnazal akıntı, öksürük, uvula arkasında ve üzerinde kurutlar ve kronik konjesyon görülen adenoid enfeksiyonu durumudur. Bu saydığımız semptomlar kronik sinüzitlerde de bulunduğundan ayırıcı tanı yapılması oldukça güçtür (9,13).

Adenoid Hipertrofisi

Adenoid hipertrofisi nazofarengeal obstrüksiyon ile uyumludur. Klinik seyir obstrüksiyonun derecesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (6,14).

Semptomlar

- 1) Ağız açık uyuma,
- 2) Solunum güçlüğü,
- 3) Burun kanatlarının solunuma katılması,

- 4) Horlama,
- 5) Uyku süresinde ve kalitesinde azalma,
- 6) Uyku süresince beden eforunda artış, terleme
- 7) Uykuda huzursuzluk, yatakta sık pozisyon değişikliği.

Bu semptomlar, gelişim sürecinde çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğine neden olmakta, ilerleyen zaman içerisinde nazal obstrüksiyon, ağızdan nefes alma, nazal konuşma ve maksilla gelişimi üzerine olan olumsuz etkisi sonucunda ise karakteristik yüz görünümü olan "adenoid yüzü" ortaya çıkmaktadır (6,9,15,16).

Adenoid dokusunun hastalıklarında tedavi, medikal veya cerrahi olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Akut inflamatuvar hastalıklarında medikal tedavide, antibiyoterapi, analjezik - antiinflamatuvar ilaçlar tercih edilirken, medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda ise cerrahi tedavi tercih edilmektedir (17).

Adenoidektomi Endikasyonları

A. Enfeksiyon

- 1) Pürülan adenoidit
- 2) Adenoid hipertrofisi ile birlikte,
 - a) Kronik effüzyonlu otitis media,
 - b) Kronik rekürren otitis media,
 - c) Kronik otitis media ve otore görülmesi (6,8,12).

B. Obstrüksiyon

- 1) Aşırı horlama ve kronik ağız solunumuna neden olan adenoid hipertrofisi
- 2) Uyku apnesi veya uyku bozuklukları (18).
- 3) Adenoid hipertrofisi ile birlikte,
 - a) Kor pulmonale
 - b) Gelişme geriliği
 - c) Disfaji
 - d) Konuşma bozukluğu
- 4) Kraniofasiyal gelişim bozuklukları
- 5) Oklüzyon bozuklukları

C. Diğer Nedenler

- 1) Malignensi şüphesi
- 2) Kronik sinüzit ile beraber adenoid hipertrofisi (14,19).

Adenoidektomi Kontrendikasyonları

- 1) Yarı damak
- 2) Akut adenoidit
- 3) Kardiyovasküler, pulmoner rahatsızlıklar
- 4) Regüle edilemeyen diabetes mellitus
- 5) Kanama diatezleri (8,17).

Adenoidektomi Komplikasyonları

- 1) Hemoraji
- 2) Otitis media
- 3) Nazofarengeal skatrisyel stenoz
- 4) Hipernazal konuşma (6,8).

PALATİN TONSİLLER (TONSİLLA PALATİNA)

Palatin tonsiller Waldeyer halkasındaki en büyük lenfoid doku birikimini temsil ederler. Embriyolojik köken olarak ikinci farenks kesesiyle 2. ve 3. farengeal arkuslar arasında yer alırlar. İkinci farenks kesesi büyük bir kısmının silinmesine karşın kalan parçasının endoderminden palatin tonsiller gelişirler. Önce kesenin endodermi çoğalarak altındaki mezenkim doku içerisine tomurcuklar ya da içi dolu hücre kordonları gönderir. Çoğalan endoderm ve altındaki mezenkim topluluğu birlikte, palatin tonsil taslağını yaparlar. Lingual ve farengeal tonsillerin aksine kendilerine kompakt bir yapı kazandıran bir kapsüle sahiptirler. Tonsilla palatinanın serbest yüzeyi çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Bu yüzüne sayıları 10-15 arasında değişen kriptler açılır. Bu kriptler tonsilla palatinanın yapısında bulunan müköz glandların açıldığı yapılardır. Derin yüzeyi ise cerrahi olarak tamamen yerinden çıkarılabilen ve kapsül olarak adlandırılan bağlayıcı bir doku ile farenksin konstriktör kaslarından ayrılır (7,10).

Tonsilla palatina dış yüzeyini örten kapsülden çıkan bölmeler aracılığı ile loblara ayrılır. Septalardan çıkan ağ görünümündeki retiküler konnektif doku bütün organ içinde dağılır. Bu retiküler yapı içinde lenfosit topluluklarından oluşan lenfoid folliküller ve her follikül içinde germinal merkezler yer alır. Bu merkezler lenfositlerin aktif proliferasyon bölgeleridir. Tonsiller palatoglossal ve palatofaringeal arkların oluşturduğu tonsiller fossada yer alırlar. Tonsilin mediyal yüzeyinin üst tarafında tonsil dokusu ile yumuşak damak arasında supratonsiller fossa adı verilen boşluk yer alır. Tonsil ön plikasının aşağıda arkaya, dile doğru yaptığı mukozal kıvrıma trianguler plika adı verilir (6,12) (Şekil 2).



Şekil 2 : Tonsil Dokusu (6).

Tonsilla palatinanın arteriyel kanlanması:

- 1) A. fasialis
 - a) A. tonsillaris (tonsillanın temel besleyici damarıdır)
 - b) A. palatina ascendens
- 2) A. farengea ascendens
- 3) A. lingualisin dorsal lingual dalı
- 4) A. maksillarisin palatina descendens dalı

Palatin tonsilin arteriyel kanlanması daha ziyade alt polden olur. Bu bölgede önde dorsal lingual arterin tonsiller dalı, arkada fasiyal arterin bir dalı olan asendan palatin arter, bunların arasında da tonsili besleyen en büyük arter olan fasiyal arterin tonsiller dalı bulunur. Üst polde ise arka kısımdan asendan farengeal arter, önden ise descendan palatin arter tonsil dokusuna girer. İnternal karotis arter tonsillerin yaklaşık olarak 2,5 cm posterolateralindedir (6,20).

Venöz drenaj paratonsiller vene olur. Ayrıca bazı venler superior konstriktör kası deldikten sonra farengeal pleksusa veya fasial vene de drene olabilirler. Tüm bu venlerin pterygoid pleksusla olan ilişkisi nedeniyle drenaj en sonunda common fasial vene ve oradan da internal jugüler vene olur (6).

Tonsillanın afferent lenfatığı yoktur. Efferent lenfatıklar superior farengeal konstriktör kası ve bukkofarengeal fasiayı delerek üst derin servikal lenf nodlarına, özellikle diğastrik kas arka karnının hemen altında yer alan 'jugulodigastrik' nod grubuna drene olur. Tonsilla palatinanın duyusal inervasyonu asıl olarak glossofarengeal sinirin tonsillar dalı ile olur. Bu sinir liflerinin hücre gövdeleri glossofarengeal ganglionda yer alır. Tonsillanın yumuşak damağa yakın üst kısmı ise pterygopalatin gangliondan gelen lesser palatin sinir ile inerve olur. Bu sinir trigeminal sinirin maksiller dalından ayrılır. Sinir fibrillerinin hücre gövdeleri trigeminal ganglionda bulunup pterygopalatin gangliondan sinaps yapmadan geçerler. Sempatik fibriller ise superior servikal gangliondan kaynaklanmakta olup tonsillaya besleyici arterler etrafında ulaşırlar (6,7,20,21).

Akut Tonsillit

Çocuklarda yaygın görülen bir hastalıktır. Özellikle 5-6 yaşlarında pik yapar, ancak 3 yaşından küçük çocuklarda ve 50 yaşın üstündeki yetişkinlerde de gelişebilir. Bu dönemde en az bir veya iki tonsillit atağı olmaması nadirdir. Bu ataklar çocuk, anaokulu, ilkokul gibi daha kalabalık ortamlara girdiğinde artar (22).

Çocuklarda akut tonsillitin bakteriyolojisi ve boğazın normal florası ile ilgili yapılan birçok çalışmada akut tonsillit anamnezi olan çocuklardan alınan boğaz kültürlerinin, sağlıklı çocuklardan alınan boğaz kültürlerinden farklı olmadığı görülmüştür (23).

Çocuklarda akut tonsillit gelişmesinde Adenovirüsler, Ebstein-Barr virüsü ve Herpes Simplex virüsü tek başlarına etken olabilmektedirler. Bakteriler arasında tonsillite en sık Beta hemolitik streptokoklar, Streptococcus pneumoniae ve Hemophilus influenzae neden olur. Yüzey sürüntülerinde %32 oranında anaerobların varlığı da saptanmıştır (7,23).

Akut tonsillit çoğunlukla ani başlayan ateş, titreme, kırgınlık, boğaz ağrısı, disfaji, nazal konuşma, ve servikal lenf nodlarının ağırlı şişmesi ile kendini belli eder. Orofarenks muayenesi tonsillerin şiştiğini ve kızardığını, sıklıkla da sarımsı noktalar veya foliküller içerdiğini veya daha ileri durumlarda, bu noktalar birleşirse membranöz veya

psödomembranöz yapıların bulunduğunu gösterir. Dil grimsi bir örtü ile kaplı olabilir. Belirgin ağız kokusu bulunabilir (7,23).

Tedavi, yatak istirahati, yeterli sıvı alımı, analjezikler ve antipiretik ilaçları kapsar. A grubu beta hemolitik streptokok'ların neden olduğu akut tonsillitte ilk sırada antibiyotik tedavisi verilir. Streptokoklar için yapılan kültür negatif olsa bile antibiyotik tedavisinin semptomların düzelmesinde etkili olduğu gözlenmiştir. Genellikle 10 gün süreyle yeterli dozda alınan penisilin streptokoksik infeksiyon için yeterli olur. Penisilin tedavisinin klinik yetersizliği β -laktamaz üreten organizma şüphesini gösterir. Böyle hastalar penisilin tedavisine rağmen iyileşmeyen boğaz ağrısından yakınır. Penisilin kullanımına bir alternatif olarak penisilin ile bir β -laktamaz inhibitörü (Amoksisilin ve klavulanik asit kombinasyonu gibi) kullanmaktır. Diğer alternatifler, klindamisin veya eritromisin ve metranidazol içermektedir. Penisilin allerjisi olan hastalarda eritromisin kullanılabilir (7,22,23).

Kronik ve Rekürren Tonsilit

Kronik tonsillit, tonsillerin rekürren akut veya subklinik enfeksiyonları sonucu oluşan tekrarlayan inflamasyondur. Kronik tonsillit aslında klinik bir tanıdır. Yılda 3-4 kez tekrarlayan ve yeterli antibiyotik tedavisine iyi yanıt vermeyen tonsillit ve boğaz ağrısı öyküsü temeline dayanmaktadır (8,12).

Kronik hassas boğaz, kötü kokulu nefes, aşırı tonsiller debris, peritonsiller eritem ve persistan, servikal adenopati kronik tonsillitte sıkça karşılaşılan semptomlardır. Rekürren akut enfeksiyon bir yılda 7 akut tonsillit atağı, takip eden iki yıl için 5 atak veya takip eden üç yıl için yılda 3 atak olarak tanımlanır. Her yaşta görülebilir. Ancak çocukluk çağında, özellikle 6-12 yaş grubunda daha sık görülür (24).

Diğer kronik ve rekürren olaylarda olduğu gibi bu enfeksiyonlara çeşitli bireysel ve çevresel faktörler yatkınlık oluşturmaktadır. Bunlar arasında vücudun genel direncini azaltan kronik hastalık veya immünsüpresif ilaç kullanımı gibi sistemik faktörler, enfeksiyon ajanları ve mukozal bariyerlerde oluşan defektif değişiklikler gibi lokal faktörler sayılabilir (21).

Tüm bu faktörlerin dışında rekürren tonsillitin çocuklarda daha fazla görülmesine yol açan en önemli neden, sağlıklı çocuklarla erişkinler arasında immün sistem hücreleri ve immün yanıt farklılıkları, yani çocukluk çağının henüz olgunlaşmamış immün sistemidir (21).

Kronik ve rekürren tonsillit de akut enfeksiyon atakları sırasında medikal tedavi verilebilir. Ancak medikal tedavi ile akut ataklar kontrol altına alınamazsa veya atak sıklığı azaltılamazsa tonsillektomi uygulanmalıdır (8,21).

Kronik Obstrüktif Tonsiller Hiperplazi

Kronik tonsiller hipertrofi, daha çok çocuklarda görülen patolojik bir durumdur. Üst hava yolu obstrüksiyonunun en sık nedenlerinden biridir. Kronik tonsil hipertrofisi olan çocuklarda sıklıkla yüksek sesli horlama, ağız açık uyuma, gece sık uyanma, gündüzleri uyku hali, enüresis, uykuda hastanın anne-babası tarafından gözlemlenmiş apne periyotları, uykuda aşırı terleme, uyku sırasında sürekli hareket hali, düşük okul performansı, hiponazal konuşma (rhinolalia clausa), nadiren hipernazal konuşma (rhinolalia aperta) ortaya çıkar (1,2).

Ayrıca gündüz yutma güçlüğü ve iştahsızlık sık rastlanan şikayetlerdir. Yaşlılarına oranla boy ve kilo olarak daha küçük yüzde dilimi içinde yer alırlar. Obstrüksiyon ileri derecede ise sabah baş ağrıları, öğrenme güçlüğü, saldırgan kişilik özelliklerinden aşırı çekingenliğe kadar varabilen davranış bozukluklarına rastlanabilmektedir (1,2,25).

TONSİLLEKTOMİ

Tonsillerin alınması ilk çağlardan beri uygulanan bir metoddur. Günümüzde tonsillektomi için çok çeşitli teknikler kullanılmaktadır (6).

Bunlar arasında sayabileceğimiz soğuk diseksiyon teknikleri (künt veya keskin diseksiyon), sıcak diseksiyon teknikleri (diatermik diseksiyon), lazer tonsillektomi gibi teknikler vardır. Teknoloji geliştikçe üretilen pek çok alet tonsillektomi ve adenoidektomide kullanılmaya başlanmıştır (6,8).

Bu cerrahi teknikler arasında ;

Elektrocerrahi (elektrokoter),

Argon plazma koagülasyon tonsillektomisi,

KTP lazer tonsillektomisi,

Radyofrekans tonsillektomi,

Harmonik skalpel tonsillektomisi,

Mikrodebrider ile parsiyel tonsillektomi sayılabilir (6-8).

TONSİLLEKTOMİ ENDİKASYONLARI

A. ENFEKSİYÖZ:

1. Rekürren Akut Tonsillit:

Son 3 yılda her yıl 3'er atak, son 2 yılda her yıl 5'er atak veya son 1 yılda 7 atak geçirilmiş olması gerekir. En tartışmalı tonsillektomi endikasyonudur. Medikal tedavi atakların sıklığını azaltmaya yetmediğinde veya akut alevlenmeleri kontrol altına almadığında tonsillektomi endikasyonu doğmaktadır (6-8,12).

Her atağa aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi ,

- a) 38 °C ateş, 2 cm veya hassas anterior servikal lenf nodu
- b) Tonsiller eksuda
- c) Grup A beta hemolitik streptokok için kültür pozitifliği
- d) Her atağın muayene ile doğrulanmış ve atağın özelliklerinin tanımlanmış olması

2. Rekürren Akut Tonsillit ile birlikte,

- a) Rekürren streptokoksik tonsillite bağlı kalp kapak hastalığı
- b) Rekürren febril konvülsiyonlar

3. Medikal Tedaviye Dirençli Kronik Tonsillit ile birlikte,

- a) Halitozis
- b) Persistan boğaz ağrısı
- c) Servikal lenf nodlarında hassasiyet

4. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen *streptokok taşıyıcılığı*

5. Peritonsiller apse (2. Atak)

6. Tonsillite bağlı *apseleşmiş servikal lenf nodu* varlığı

7. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen *enfeksiyöz mononükleoz* (21)

B. OBSTRÜKTİF

1.Aşırı Horlama ve Kronik Ağız Solunumu

2.Obstrüktif Uyku Apnesi veya Uyku Bozuklukları

Bu durumda erken dönemde cerrahi müdahale planlanmalıdır. Aksi takdirde geç kalınırsa şiddetli kardiyomegali, kor pulmonale ve sağ kalp yetmezliği gibi geri dönüşümsüz hastalıklara yol açabilir (21,24).

3. Adenotonsiller Hipertrofi ile birlikte,

- a) Kor pulmonale
- b) Gelişme geriliği
- c) Disfaji
- d) Konuşma bozukluğu

4.Kraniofasiyal Gelişim Bozuklukları

5.Oklüzyon Bozuklukları

C. DİĞER NEDENLER

Malignensi şüphesi ve asimetrik tonsiller hipertrofi

Tbc (1,26).

ÇOCUKLARDA BÜYÜME VE FİZİKSEL GELİŞME

Çocuklarda büyüme ve fiziksel gelişim konularıyla ilgili literatür incelendiğinde büyüme ve gelişme, postnatal dönemde özellikle pubertal sürece kadar önem arz etmektedir. Gelişimle ilgili temel kavramlardan ilki büyümedir (27).

Büyüme, organizma boyutlarında meydana gelen fiziksel ölçü artışını temsil eder. Aynı zamanda vücut hacminin ve kitlesinin artması olarak da tanımlanabilir. Büyüme, erişkin boya ulaşıncaya kadar devam eden, kalıtsal ve çevresel birçok faktörün etkisi altında bulunan bir süreçtir. Gelişme hücre ve dokuların yapı ve bileşimindeki değişimler sonucu biyolojik işlev kazanmasını ifade eder. Fiziksel gelişim ise boy uzaması, kilo artışı, dişlerin çıkması ve değişmesi, beden oranlarının değişmesi, kemik gelişimi, kas gelişimi, sinir sistemi gelişimi ve duyu organlarının gelişimini içerir (27,28).

Çevresel ve genetik etkenlerin sürekli etkileşimi sonucu büyüme gerçekleşmektedir. Bireyin büyüme kapasitesi genetik olarak belirlenir, ancak diğer faktörler (beslenme, metabolizma, endokrin sistem, periferik dokunun cevabı) ve bunlar arasındaki karmaşık etkileşimler bu genetik potansiyelin kullanımını etkiler (27,29).

Çocuklarda Büyüme ve Gelişme İzlem Parametreleri,

- 1) Vücut kitle indeksi (BMI),
- 2) Boya göre ideal ağırlık yüzdesi (% W/H),
- 3) Boy ve kilo ölçümleri,
- 4) BH, IGF-1 ve IGFBP-3'ün serum düzeylerinin saptanması gibi biyokimyasal parametrelerle de değerlendirilebilmektedir (27,29).

Çocuklarda Büyüme Etkileyen Faktörler

1) Genetik:

Gerek doğum öncesi, gerekse doğum sonrası büyüme ve gelişmenin normal ve düzenli olabilmesi için ilk koşul sağlıklı bir genetik yapıya sahip olmaktır. Anne ve babanın boyları, etnik grup ve ırk özellikleri büyüme etki eden en başta gelen etkidir. Genetik etmenler sadece boy uzunluğu değil aynı zamanda büyüme hızı üzerine de etkilidir. Anne ve babadan gelen iki grup gen birbirlerinden bağımsız olarak büyüme etkiler. Bir grup gen büyüme potansiyelini belirlerken, ikinci grup gen ise büyüme hızını belirler (27,28).

Bu genetik faktörler çevresel faktörlerle ayrılmaz bir ilişki içerisindedir. Bebeğin doğum boyu annenin boyundan, doğum ağırlığı ise gebelik süresince annenin kazandığı ağırlıktan etkilenmektedir. Genetik bozukluk sonucu oluşan kronik hastalıklar ve kromozom anomalileri de büyüme etkileyen faktörlerdir (27-29).

2) Beslenme:

Annenin gebelikte ve emzirme dönemindeki beslenme durumu, bebeğin beslenmesi ve anne sütü alma zamanı büyüme doğrudan etkileyen faktörlerdendir. Çocuklar kalıtsal potansiyellerine ancak yeterli ve dengeli beslenme ile ulaşılabilirler. Beslenme doğumdan ergenliğe kadar büyümenin bütün evrelerinde önemli olmakla beraber en büyük etkisi ilk iki yıllık süreçte gözlenmektedir (30).

Büyüme ve gelişim sürecinde beslenme yetersizliği metabolizmanın fizyolojik işlevini yavaşlatmaktadır. Büyüme hormonu reseptörlerinde ve İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF- 1) düzeyinde azalma izlenmektedir. Malnütrisyonun en tipik bulgusu artmış büyüme hormonu (BH) ve azalmış IGF-1 , artmış ghrelin düzeyleridir (30,31).

Normal hücre büyümesi için protein alımı önemlidir. Kemik mineralizasyonu için dengeli bir kalsiyum, fosfor metabolizması gereklidir. A ve D vitaminleri normal büyüme için önem arz etmektedir. Çinko ve bakır gibi eser elementler birçok enzim için kofaktör olduğundan normal büyüme ve cinsel gelişim için gereklidirler (27,30,31).

3) Kronik Hastalıklar:

Postnatal dönemde büyüme ve gelişmenin devamı için önemli koşullardan biri de sağlık durumunun iyi olmasıdır. Doğumsal veya edinsel kronik hastalıklar kişide neden oldukları kronik hipoksi, beslenme bozukluğu, sık enfeksiyonlar, hastalık için kullanılan tedaviler (kortikosteroid, radyoterapi vs) nedeni ile büyüme ve gelişmeyi yavaşlatır (27).

4) Metabolizma ve Hormonal Faktörler:

Organizmanın genetik faktörlerin belirlediği potansiyeli tam olarak kullanılabilmesi için uyumlu bir metabolik denge durumunda olması gerekir (27).

Metabolik dengenin de enzimlere, hormonal uyarılara ve enerjiye ihtiyacı vardır.

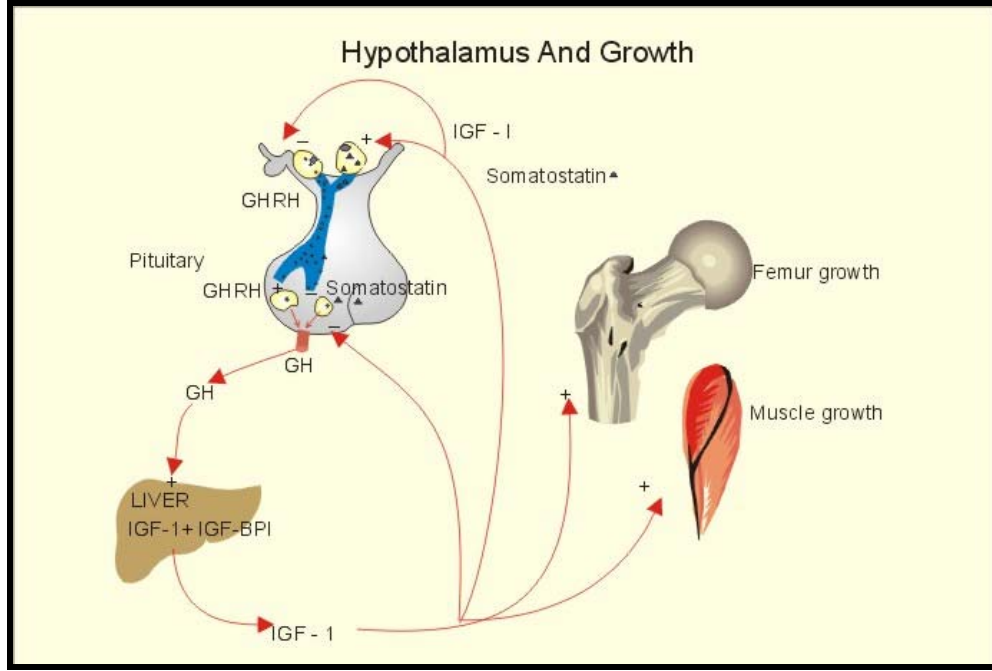
Hormonal Faktörler:

- 1) Büyüme Hormonu (BH)
- 2) İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) ,
- 3) İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3 (IGFBP-3)
- 4) Ghrelin (27,32)

1) Büyüme Hormonu (BH)

Büyümeye çeşitli hormonların etkisi olmakla birlikte, postnatal büyümeyi düzenleyen en önemli hormon büyüme hormonudur (BH). BH ön hipofizin asidofilik özellikteki somatotrop hücrelerinden salgılanan 191 aminoasitli bir hormondur. BH vücutta büyüme yeteneğine sahip olan hemen tüm dokuların hücrelerinde hem mitozu aktive edip sayısal çoğalmayı sağlayarak hem de hücrelerde boyutu artırarak büyümeyi gerçekleştirir. Sekresyonu, hipotalamustan salınan büyüme hormonu serbestleştirici hormon (GHRH) tarafından kontrol edilen büyüme hormonu, karaciğerde IGF-1 sentezini ve reseptör sayısını artırır (27,33).

IGF-1 ise hem somatostatin salınımını, hem de direkt olarak hipotalamusta GHRH'yi etkileyerek BH üzerine negatif feedback etki yapar ve BH salınımını azaltır (27,33,34)(Şekil 3).



Şekil 3: BH, Hipotalamus-Hipofiz ve Karaciğer Aksı (35)

Büyüme Hormonu salgısını uyarıcı etkenler

- Hipoglisemi
- Açlık**
- Kanda yağ asidi düzeyinin azalması
- Egzersiz, heyecan, travma
- Derin uyku döneminin ilk 2 saati**
- Pirojenler
- Proteinden yüklü diyet
- Glukagon (farmakolojik konsantrasyonlarda)
- Estrojenler, androjenler, insulin (indirekt olarak)
- Ghrelin** (27,35,36)

Büyüme Hormonu Salgısını azaltan etkenler

- a) Kan glukoz düzeyinde artma
- b) Kortizol düzeyinde artma
- c) Serbest yağ asitleri
- d) Medroksiprogesteron
- e) **REM uykusu**
- f) GH'nın kendisi (negatif feedback etki ile)
- g) **Somatostatin C**
- h) Aşırı ve uzun süreli stres (27,35,36)

2) İnsülin Benzeri Büyüme (growth) Faktörü-1 (IGF-1)

Büyüme faktörleri içinde bulunan IGF-1 değişik dokularda BH'nin anabolik ve mitojenik etkilerine aracılık eden, serum düzeyleri BH tarafından kontrol edilen, yağ ve kas dokusunda insuline benzer biyolojik etkinlik gösteren peptiddirler (37).

IGF-1 yapısal olarak proinsülin formuna sahip olduklarından, metabolik olarak da hipoglisemiye neden olmalarından dolayı insuline benzemektedirler. IGF'ler mitojenik etkilerini lokal dokularda otokrin ve parakrin mekanizmalar üzerinden gerçekleştirirler. IGF-1 DNA sentezini ve hücre çoğalmasını uyarır, mitojenik ve metabolik etkisi vardır. IGF-1 mitozdan farklı olarak hücrelerin değişiminde de rol oynamakta, insulin gibi glikoz transportu ve oksidasyonuna, lipogeneze etki etmektedir (37).

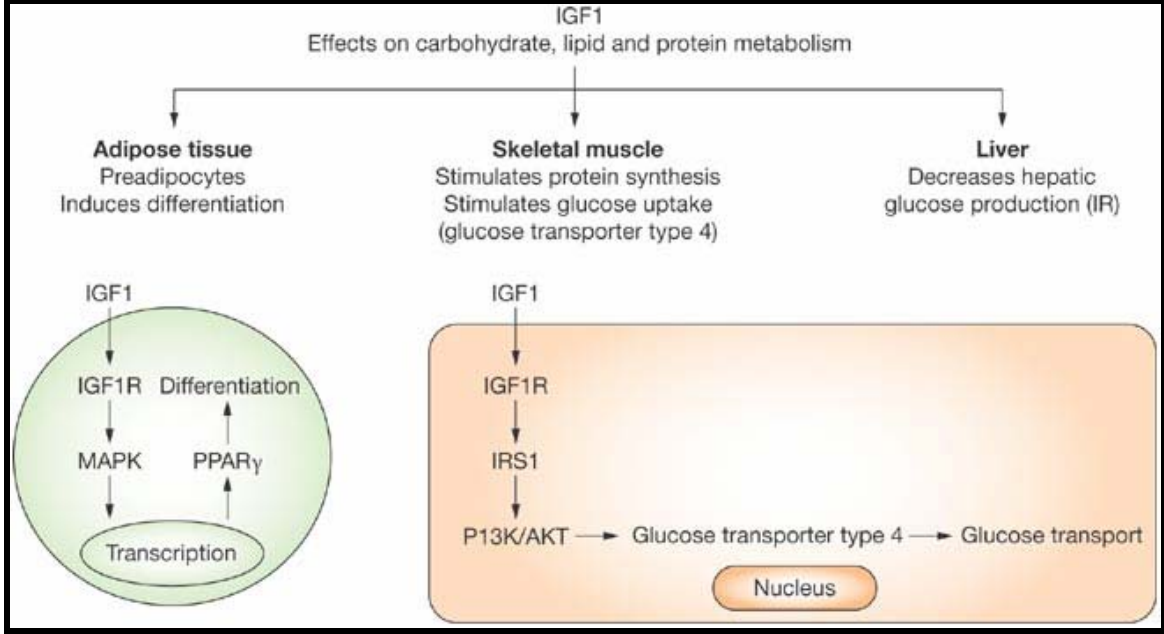
BH'nin iskelet dokusundaki etkisi, IGF-I'nin karaciğerde üretimi ve büyüme plağına etkisine bağlanmaktadır. IGF-1 diğer peptid hormonlar ve büyüme faktörleri gibi etkisini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak göstermektedir. Reseptörlerin sayısı ve afinitesi önemlidir (37,38).

IGF'nin iki temel formu vardır. Bunlar tek zincirli polipeptit yapısında olan ve insülin ligandlarından oluşan IGF-1 ve IGF-2 formlarıdır. BH'ye bağımlı IGF-1 aynı zamanda somatomedin-C olarak da adlandırılır ve 70 aminoasit içeren bazik bir peptiddir. IGF'ler BH'nin stimülasyonu ile karaciğerden salgılanırlar (39).

Bu etkiler dışında BH'yi birçok dokuda IGF sentezi ve salınımını düzenleyerek hormonun otokrin ve parakrin etkilerini değiştirir. Hipofizektomi yapılan hayvanlarda

dolaşımdaki BH elimine edilerek IGF-1'in dolaşımdaki seviyesinin anlamlı bir şekilde azaldığı gözlenmiştir. IGF-1 seviyesi BH bağımlı olduğu için yaş ile kan değerleri farklılık gösterir. İskelet ve kas dokusunda proteolizi inhibe ederek, protein sentezinde ve BH'nın metabolik etkilerinde mediatör olarak rol alırlar (39,40)(Şekil 4).

Dolaşımda IGF-1 konsantrasyonu çocuklarda 2-6 yaş için 50-231 ng/ml , 7-11 yaş içinse 78-410 ng/ml 'dir (41).

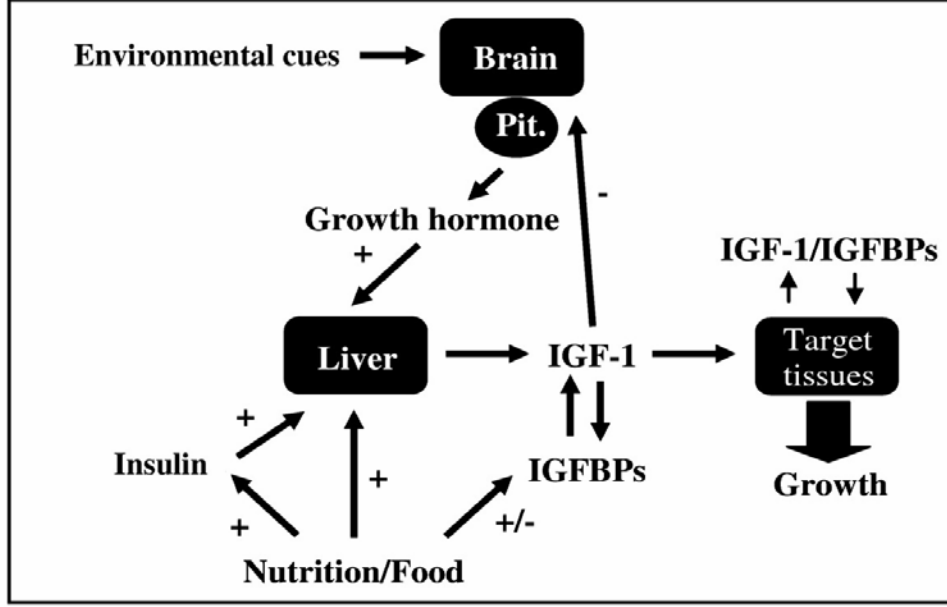


Şekil 4: IGF-1'in Yağ, İskelet Sistemi ve Karaciğer Üzerindeki Etkileri (41)

Beslenme ve IGF-1 Dengesi,

IGF-1'in serum seviyelerindeki değişimin en önemli belirleyicisi besin alımıdır. IGF-1'in serum seviyelerinde kısa süreli ani değişim yoktur ve seviyeler oldukça stabildir. Besin alımı değişimlerine IGF-1, IGF-2'ye göre daha duyarlıdır. Açlıkta serum IGF-1 düzeyleri ile karaciğerdeki IGF-1 mRNA ekspresyonunun düştüğü gösterilmiştir. Serum IGF-1 seviyelerini korumak için günde en az 1500 kcal alınmalıdır. Günde 800 kcal'den daha az besin alımında BH'ye cevap verilemez. Genç sıçanların aç kalması durumunda karaciğer BH reseptör sayısında % 50 azalma tespit edilmiştir (41,42).

IGF-1 malnutrisyonun iyi bir göstergesidir (42,43).



Şekil 5: BH, IGF-1 ve IGFBP-3'ün Beslenmeyle İlişkisi (44)

Sosyoekonomik düzeyleri düşük ve yüksek olan pubertal dönemdeki çocuklarda yapılan ölçümlerde serum IGF-1 seviyesinin alt sosyoekonomik düzeydeki çocuklarda daha düşük olduğu ve bunun yetersiz protein alımıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Serum IGF-1 seviyelerindeki değişiklikler pozitif azot dengesinin korunmasıyla korelasyon gösterir (44).

Kalori alımının kısıtlanması durumunda protein desteğinin sürdürülmesi IGF-1'in anabolik cevabıyla sonuçlanır. Bundan dolayı, yeterli oranda protein desteği için IGF-1 seviyesi önemli bir belirleyici olabilir (37,44)(Şekil 5) .

Kronik çinko yetersizliğinde karaciğer IGF-1 sentezinde azalma, IGF-1 serum seviyelerinde düşme ve büyümede gecikme görülür. Çinko ilavesiyle IGF-1 reseptör sayısında artış gözlenmiştir (45).

BH'nin pulsatil salınımına karşın, serum IGF-I düzeyi daha stabildir. BH kanda plazma proteinlerine ancak zayıf olarak bağlanır. Bu yüzden kandan dokuya hızla geçer ve kandaki yarılanma süresi 20 dakikadan daha kısadır. Aksine IGF-1 taşıyıcı proteinlere daha sıkı bağlanır ve yarı ömrü yaklaşık 20 saattir. Bu özelliğinden dolayı günün herhangi bir zamanında alınan kan numunelerinde farklılık gözlenmez (46).

Gerek dolaşımında uzun süre kalması gerekse dolaşımında günün herhangi bir anında ölçüm sonuçlarının BH'nin dolaşımdaki etkisiyle de paralellik göstermesinden dolayı IGF-1 , BH'nin aksine büyüme takibinde önemli bir ölçüm parametresidir (42,46).

3) İnsülin Benzeri Büyüme (growth) Faktörü Bağlayıcı Protein-3 (IGFBP-3) ve Fonksiyonları

IGF'ler kanda serbest olarak veya spesifik bağlayıcı proteinlerle (BP) taşınırlar. BP'ler IGF'leri proteolitik degradasyondan koruyarak yarılanma ömrünü uzatırlar (46,47).

Altı farklı IGFBP tanımlanmıştır. Yüksek affiniteli proteinler olan IGFBP'ler, bütün ekstrasellüler sıvılarda ve dokularda mevcut olmakla beraber, dokular arasında spesifik etkileri açısından önemli farklılıklar da taşırlar. IGF'lerin tipik insülin benzeri etkilerini BP'lerin önlediği, kapillerden geçişini sınırladığı, membran reseptörüne bağlanmasını önlediği ve IGF'ün aktif şekline, serum proteazlarının etkisi neticesinde bağlayıcı peptidler ayrıldıktan sonra dönüşerek aktive olduğu belirtilmektedir (46-48).

Farklı doku hücreleri tarafından sentezlenip salınan BP türleri de farklı olabilmektedir. İnsan fibroblastları BP-3,4,5'i, düz kas hücreleri BP-2,3 ve 4'ü, endometriyum, BP-1,2 ve 4'ü, meme epitel hücreleri BP- 2,3 ve 4'ü sentezleyip salgılaya yeteneğine sahip dokulardır. Serumda bulunan IGFBP-3, 45-54 kDa ağırlığındadır (46,47,49).

IGF-1 yarılanma ömrünü uzatan ve biyolojik aktivitesine etki eden IGFBP-3 serumdaki IGF-1'in % 95'ini bağlar ve salınımı BH tarafından kontrol edilir. BP-3 'ün en önemli fonksiyonu, IGF'lerin reseptörlerine bağlanması için yeterli olan IGF-1 miktarlarını kontrol etmektir (46,47).

IGF-1 ve IGFBP-3' ün sentezi ve salınımı, yaş, cinsiyet, gelişim, beslenme, cinsiyet hormonları, tiroid hormonları, sistemik enfeksiyonlar, hepatik ve renal fonksiyonlar gibi çeşitli faktörler tarafından etkilense de, esas olarak BH kontrolü altındadır. IGF-1 ve IGFBP-3'ün serum düzeyleri günlük ortalama BH düzeyini yansıtırken, BH değerlendirilmesinde bir indeks olarak da kullanılabilirler. Ayrıca IGF-1 ve IGFBP-3 serum düzeylerindeki değişikliklerin prepubertal evrede minimal olması ve cinsiyete bağımlı olmaması da büyümenin değerlendirilmesinde, her iki faktörün de önemli olduğunu ortaya koymaktadır (34,46,47,49,50).

Uyku Fizyolojisi ve BH/IGF-1 İlişkisi

Uyku sırasında çeşitli solunum bozukluklarına okul çağındaki çocuklarda oldukça sık rastlanmaktadır. En sık rastlanan şikayet horlamadır. Basit bir horlama bile çok önemli bir durumun ilk habercisi olabilir. Ayrıca çocukların okul başarısını olumsuz etkileyebilir ve

çeşitli davranış problemlerine yol açabilir. Adenotonsiller hipertrofiye bağlı uyku bozukluklarının erken tanı ve tedavisi yapılmadığında büyüme-gelişme geriliği, okul performansında düşme, davranış bozukluğu, enürezis noktürna, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği ve ani ölümlere neden olabilmektedir (18).

Horlama, uyku süresince oluşan üst hava yolu tıkanıklığının asıl semptomudur. Bilinen olumsuz sonuçlara neden olmaksızın görülebileceği gibi (basit horlama), uykuda tıkaçıcı solunum bozukluklarına da işaret edebilir (1,18).

Uykuda tıkaçıcı solunum bozuklukları ve basit horlama arasındaki klinik ayırım günümüzde bu alana ait en temel sorunlardan birisidir (18).

Temel hedefin dinlenmek olduğu bir durumun ötesinde uyku, artık bir onarım zamanı olarak da tanımlanmaktadır. Uyku insan hayatının yaklaşık üçte birini almaktadır. Uyku-uyanıklık siklusunun yaş ile değişim gösterdiği, yenidoğan bir bebeğin günde 16-20 saat uyumasına karşılık, erişkinde bu sürenin ortalama 6.5 saate düştüğü bilinmektedir (51).

Uyku fiziolojisinin anlaşılması elektroensefalografi (EEG) ve polisomnografik çalışmalarla mümkün olmuştur. Buna göre uyku iki alternatif mekanizma ve toplam 5 evreden oluşmaktadır (1,51).

Rapid Eye Movements (REM) uykusu olarak adlandırılan aktif uyku döneminde, vücut gevşer, hızlı göz hareketleri ve hızlı beyin dalgaları gözlenir. Kişinin REM uykusu sırasında uyandırılması kolaydır. Bu dönem adrenerjik kontrol altındadır ve hakim mediatör norepinefrindir (44).

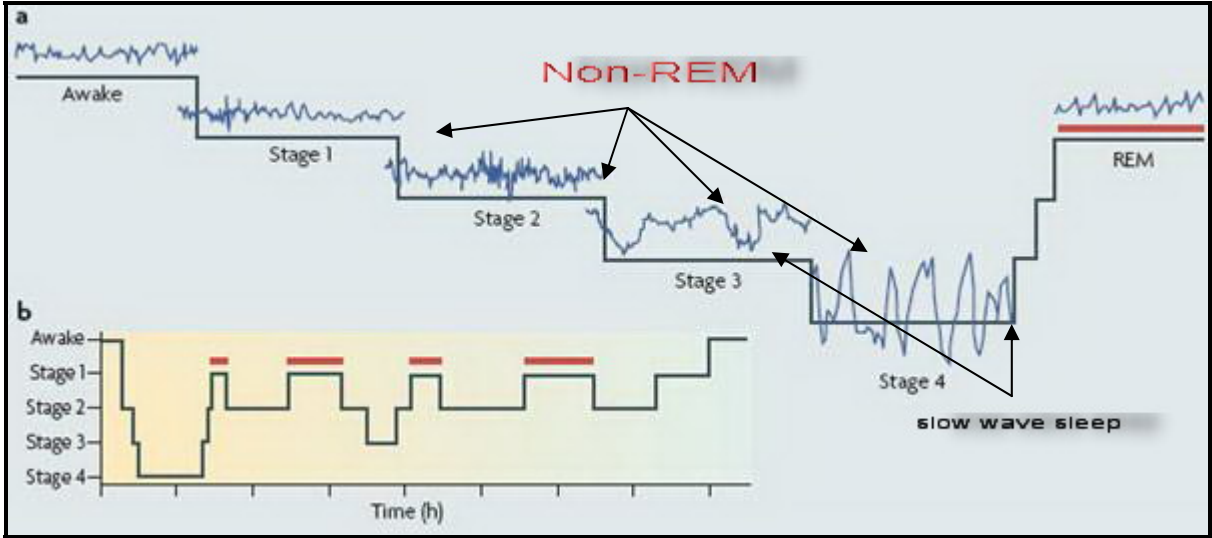
Non-REM uykusu olarak adlandırılan dönem ise serotoninerjik kontrol altında olup dört evreye ayrılır ;

Birinci evreden dördüncüye doğru gidildikçe uyku derinleşir (52).

Üçüncü ve dördüncü evrede kişinin uyandırılması oldukça güçtür ve tam uyanıklık haline gelmesi 5 dakika alabilir. Normal sağlıklı bir bireyin gecelik uykusu boyunca bu fazlar 4-6 kez ardısıra tekrar eder (52).

Kişi uykuya ilk daldığında non-REM uykusunun ilk dört fazı geçilerek REM uykusuna başlanır. İlk non-REM uykusu 70-100 dakika sürer ve bunun büyük bölümü evre 3-4'de geçer. Gece boyunca REM uykusunun süresi giderek azalır ve evre 3-4 kısalır. Sabaha karşı uyku ağırlıklı olarak REM ve evre 2 non-REM'den oluşur (Şekil 6). Aynı şekilde yaş ilerledikçe 3. ve 4. evre kısalır (44,51,52).

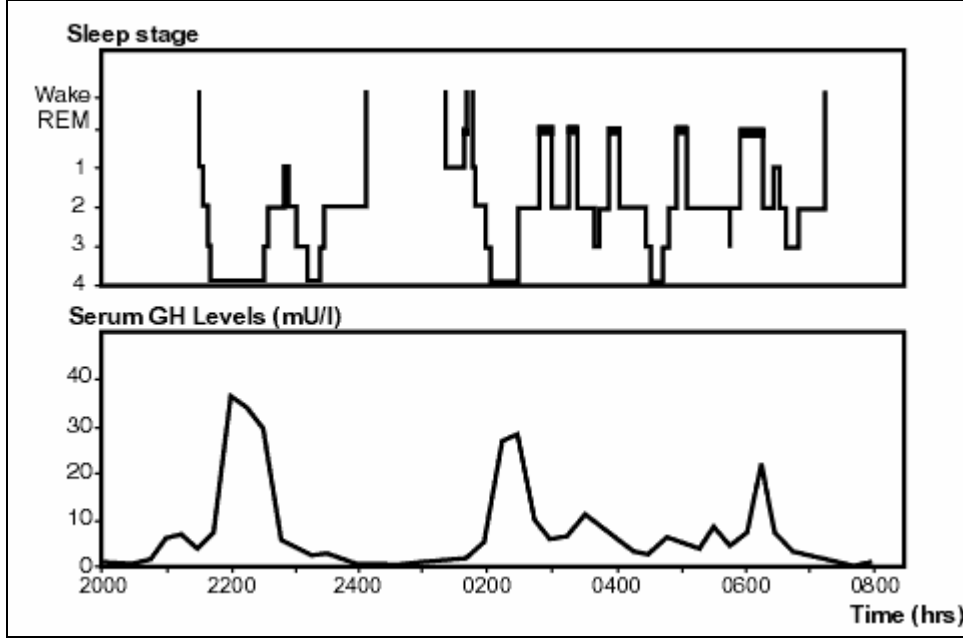
BH salınımı ile uyku arasındaki ilişki ilk olarak Quabbe (53) tarafından tanımlanmıştır. BH salınımının pulsatil sirkadian bir ritmi vardır. BH salınımı uykunun yavaş dalga fazı olan non-REM uykusu ile ilişkilidir. Derin uykunun ilk non-Rem döneminin evre 3-4 basamağında BH salınımı gerçekleşmektedir.



Şekil 6 a) Non-Rem Aşamaları (evre 1-4) ve yavaş dalga fazı,
b) Zaman non-REM , REM ilişkisi (54)

Yavaş dalga fazı dönemi genellikle uykunun başlamasından sonraki ilk 90-120 dakikalardadır. Çocuklarda beyin dalgalarının derin uykuya geçildiğini gösterdiği bu dönemde, büyüme hormonu salınımı pik yapmaktadır (53,54).

Finkelstein (55) ve Guilhaume (56) puberte öncesi dönemdeki çocuklarda BH'nın özellikle uyku süresince salındığını, BH salınmasının yavaş dalga fazında arttığını, uyku bozukluğunun öncelikle evre 3,4 süresini kısalttığını, bu nedenle BH salınmasının azaldığını ileri sürmüşlerdir (Şekil 7).



Şekil 7: Uyku non-REM Yavaş dalga Dönemi ve BH Salınımı (53).

Uykuda Tıkayıcı Solunum Bozuklukları (UTSB)

Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre, pediatrik tıkayıcı uyku apnesi sendromu (obstrüktif sleep apne sendromu = OSAS), uyku sırasında normal ventilasyon ve normal uyku dönemleri ile bölünen, uzamış kısmi üst havayolu tıkanıklığı ve/veya aralıklı tam dirençle karakterize, uyku sırasındaki solunum hastalığıdır. Pulmoner havalanma, oksijenlenme veya uyku kalitesini engelleyen, uzamış havayolu direnci, kısmi üst havayolu tıkanması veya tam tıkanma ile karakterize uykuda görülen bu hastalıklar içerisinde, adenotonsiller hipertrofi çocukluk döneminde en sık nedendir (44,57).

UTSB'de gece semptomları, horlama, huzursuz uyku, terleme, güç nefes alma, uyku pozisyonunu sık değiştirme, enürezis nokturna, tekrarlayıcı tarzda uykudan uyanmalar ve parasomnileri içermektedir (57).

UTSB'nin sonuçları ise çeşitli kardiovasküler anomaliler, büyüme güçlüğü, nörobilişsel yetersizlik, anormal davranışlar, aşırı uykusuzluk ve genel olarak hayat kalitesinin düşmesidir. UTSB çocuklarda erişkinlerin tersine, tam bir tıkanıklıktan çok alveolar hipoventilasyona neden olan kısmi tıkanıklıkla karakterizedir. Erişkinlerde belirgin bir şekilde

izlenen apne / hipopne ataklarına çocuklarda daha az rastlanmaktadır. Çocuklarda UTSSB'nin sıklığı % 2'nin üzerinde bulunmuştur (57-59).

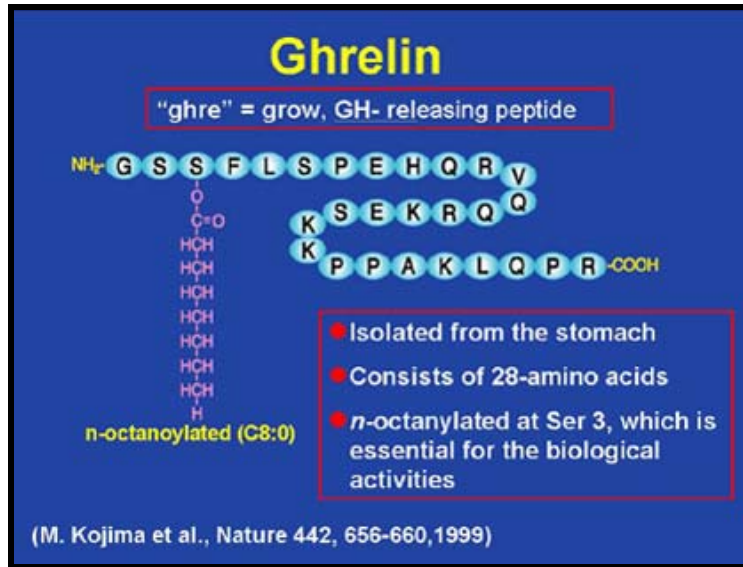
Uyku ve uyanıklığı kontrol eden nöronal mekanizmaların enerji homeostazını, beslenmeyi, aktiviteyi, istek ve motivasyonu düzenleyen yollarla yakın etkileşimleri olduğunu göstermiştir. Bu tesbitle uyku kalitesi bozulan çocuklarda uyku dönemi yavaş dalga fazı periyodunun kısalması beraberinde BH-IGF aksı, enerji homeostazı ve beslenme isteğinde olumsuzluklar gözlenebilmektedir (53,55).

Sonuç olarak adenotonsiller hipertrofi, uyku kalitesi ve süresini bozarak çocuklarda büyüme ve gelişme sürecinde temelde uykunun non-Rem yavaş dalga evresinde BH salınımında yetersizlik oluşturmaktadır. Bu sonuç yayınlarla da desteklenmektedir(19,53,55).

4) GHRELİN

Ghrelın, in vivo ve in vitro olarak BH salınımını uyaran GHS-R (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör) için spesifik endojen bir ligand olarak izole edilmiş, 28 aminoasitli, peptid yapısında bir hormondur (4)(Şekil 8).

İlk kez Kojima ve ark. (4) tarafından tanımlanan ghrelın, enerji dengesinde etkili olduğu belirlenen en son hormondur. Başlıca salınım yeri midenin fundus mukozasında bulunan özelleşmiş enterokromofin oksintik A- benzeri hücrelerdir.



Şekil 8: Ghrelın Hormonu Moleküler Yapısı (4).

Ghrelin ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relın” (salgılama) sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. Daha sonra “appetite hormone” (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (4,60).

Ghrelin, midenin fundusunda asit sekresyonu yapan oksijenik hücrelerinde bulunmasına rağmen, pilor bölgesinde gösterilememiştir. Ghrelin ağırlıklı olarak midede bulunmasına rağmen küçük bir miktarda intestinal sistemde de gösterilmiştir (60).

Ratlarda yapılan bir çalışmada midenin asit salgılayan bölgesinin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra dolaşımdaki ghrelin sekresyonunun % 80 azaldığı gösterilmiştir. Benzer bir çalışmada ise gastrektomi ile ghrelin salgısı %65 azalmaktadır. Mide dışında daha az olarak bağırsak, hipofiz, hipotalamus, kalp, böbrek, pankreas, immün hücreler, plasenta, overler ve testislerde de ghrelin varlığı gösterilmiştir (61,62).

Gastrik ghrelin sekresyonu lokal veya merkezi uyarım ile düzenlenebilir. Bu da mekanik uyarı, mide lümenindeki sindirim ürünlerinin hareketi, sistemik dolaşımdaki maddeler ve merkezi sinir sisteminden gelen uyarıları kapsar. Ghrelin hormonu midede oksintik A benzeri hücrelerden salınarak hipofiz veya hipotalamus üzerinden etki gösterir (63).

Ghrelin'nin Organizmadaki Etkileri

Ghrelinin organizmada çok çeşitli sistemler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.

Bunlar (64):

- a) Beslenme üzerine etkisi
- b) Karbohidrat Metabolizması ve Enerji metabolizması üzerine etkisi
- c) Büyüme Hormonu üzerine etkisi
- d) Uyku üzerine etkisi
- e) Hücre proliferasyonu üzerine etkisi
- f) Kardiovasküler etkisi
- g) Anti-inflamatuar etkisi

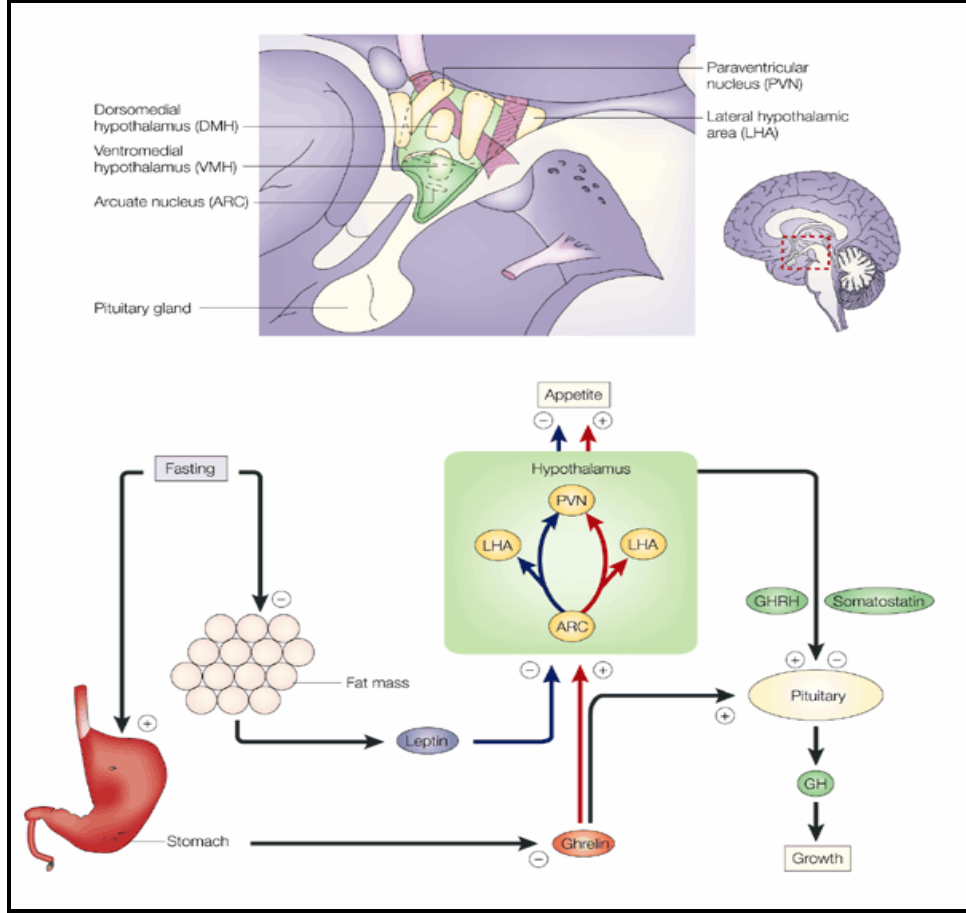
Ghrel'in Beslenme ve Enerji Metabolizması Üzerine Etkisi

Ghrel'in, kemirgenlerde yapılan çalışmalarda yağ dokusunun enerji kaynağı olarak kullanılmasını azaltırken, gıda alımında ve beslenmede artışa neden olmuştur bu nedenle, iştah üzerine uyarıcı etkisi vardır. Yemek yemek, yaşamak için vazgeçilmez bir ihtiyaçtır. Bu nedenle, iştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yemek yemenin merkezi sinir sistemindeki ve özellikle hipotalamustaki kompleks mekanizmalar tarafından düzenlendiği kabul edilmektedir (65).

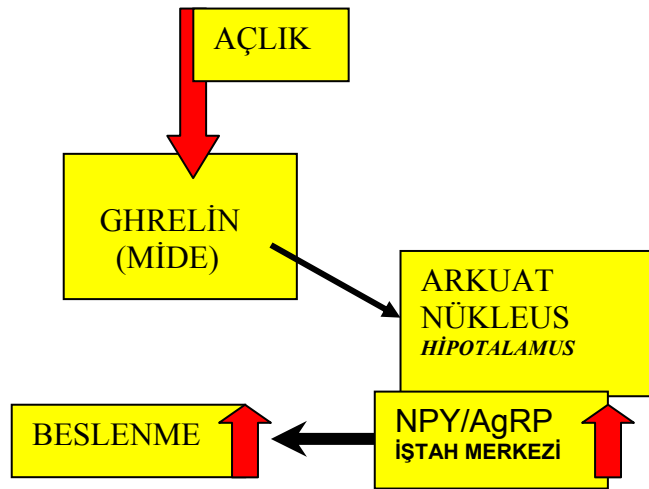
İştah açıcı etkisini, hipotalamusun arkuat çekirdeğinde bulunan nöropeptid-Y (NPY) ve Agouti-related protein (AgRP) üzerinden yapar. Hipotalamus arkuat nükleus, vücuda besin alımı ve enerji dengesini sağlayan hormonların etkilerini düzenleyen en önemli merkez olduğu bilinmektedir. Arkuat nükleusta besin alımını kontrol eden iki farklı nöron grubu vardır. Bu farklılaşmış nöronlar besin alımını hızlandırır, enerji harcamasını azaltır yada tersi etki ile besin alımını azaltır, enerji harcamasını artırır. Besin alımını uyaran nöronlar NPY yaparlar ve beslenme uyarılır . Bu etki ghrel'in kontrolündedir (65,66)(şekil 9).

Ghrel'in beslenme ve yeme üzerine etkisi BH 'den bağımsızdır (65).

NPY salınımını gerçekleştiren nöronlar aynı zamanda AgRP de salgırlar. Bu süreç melanokortin reseptörlerini bloke eder. NPY/ AgRP yapan bu nöronların kilo kaybı sırasında uyarılmasıyla besin alımını ve iştahı arttıran NPY'nin miktarının artması, iştahı azaltan melanokortin reseptörlerinin bloke edilmesi şeklinde olmak üzere iki farklı yönde gerçekleşir (65-68)(şekil 10).



Şekil 9 : Ghrelin, Mide-Hipotalamus-Hipofiz ve BH İlişkisi (66)



Şekil 10 : Ghrelin ve Beslenme İlişkisi (65-68)

Ghrel'in bu etkileri ile enerji kazanılması ve sürdürülmesini sağladığı, makrobesin öğelerinin postprandial ghrel'in salınımının düzenlenmesinde değişiklikler oluşturduğu vurgulanmaktadır. Ekzojen ghrel'in farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır (67,68).

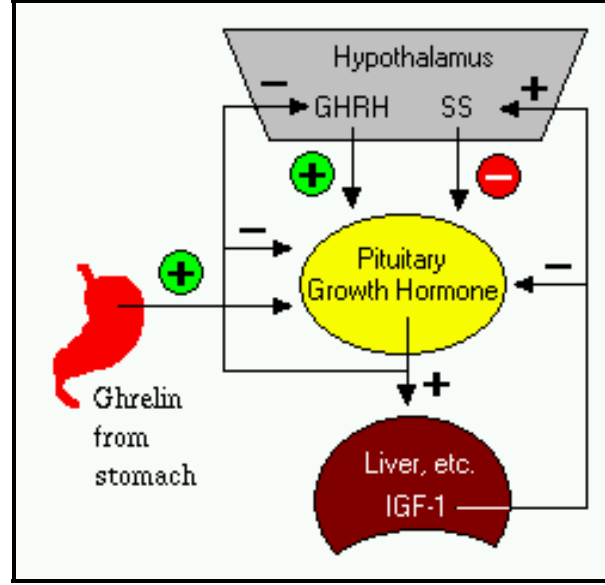
Ghrel'inin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği vurgulanmaktadır. İnsanlarda ghrel'in düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta, anoreksia, kalori kısıtlaması ve kanser kaşeksisi gibi besin alımının azaldığı bazı durumlarda yükselmektedir. Anoreksia nervozalı kadın hastaları içeren bir çalışmada ghrel'in salınımının, beden kitle indeksi ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (67,69,70).

Buradan yola çıkarak ghrel'inin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi hipotalamusun arkuat nükleus kordinasyonlu salınımıyla iştahı uyardığı düşünülmektedir. Plazma ghrel'in konsantrasyonunun temel belirleyicisi enerji dengesidir. Ghrel'in kilo ile negatif ilişkilidir. İnsanlarda intravenöz ghrel'in infüzyonu ile besin alımında artış olduğu, plazma düzeyinin açlıkta arttığı saptanmıştır (71,72).

Ghrel'in ve Büyüme Hormonu

Ghrel'in'in ilk keşfedilen etkisi, BH salınımını uyarması yönündedir. BH salgılatıcıları, BH salgılamasını tetikleme yeteneğine sahip olan ve bunu özelleşmiş reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştiren bir grup sentetik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin hipofizer BH salınımına yol açtığı gösterilmiştir. BH Salgılatıcı Reseptör (GHS-R) ilk kez 1996'da tanımlanmıştır ancak bu reseptöre bağlanan ligand, ghrel'in bulunana kadar tanımlanamamıştır. Ghrel'in güçlü bir BH endojen salgılatıcısıdır (63,64,72).

Ghrel'inin BH salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ghrel'in, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını arttırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Ghrel'in ve GHRH'nın birlikte verilmesi sinerjistik olarak BH salınımını arttırmakta, GHRH antiserumu ile beraber ghrel'in verildiğinde ise BH düzeylerinde artış gözlenmemektedir (Şekil 11). Başka bir çalışmada ise BH uygulanması BH eksikliği olan kişilerde akut olarak ghrel'in düzeylerini düşürmekte uzun vadede ise ghrel'in düzeyleri etkilenmemektedir (73).



Şekil 11 : Ghrelin ve BH İlişkisi (64)

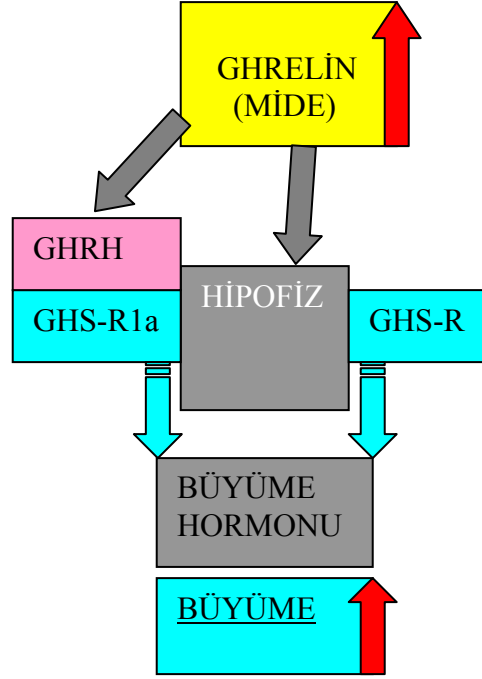
Bu nedenle GHRH ghrelinin BH üzerine etkisini göstermesi için gereklidir. Farelere periferik veya intraventriküler olarak verildikten sonra BH düzeyleri 15-20 dakika içinde zirveye çıkmakta, 60 dakika içinde normale dönmektedir. İnsanlara sentetik ghrelin verilmesi sonrasında ise BH düzeyleri 30. dakikada zirveye ulaşmakta 180. dakikada normal düzeylerine inmektedir (74).

Özetle ghrelin, reseptörü olan GHSR-1a'ya bağlanarak hücre içi kalsiyum miktarını artırır, BH salgılanmasına neden olur ve birçok fizyolojik etkisini bu yolla gösterir. Ghrelin'in BH salgılatımını temelde iki farklı yol ile gerçekleştirmektedir (75).

Ghrelin-BH Salgılatım Mekanizması

Birinci yol, hipofiz içine GHS-R1a vasıtasıyla girer ve intraselüler cAMP seviyesini yükselterek BH salınımını uyarır (75,76).

İkinci yol, hipofiz membranında GHS-R vasıtasıyla hipofiz içine girmesi ve fosfolipaz-C aktivasyonu sonucu intraselüler kalsiyum iyonu derişimini yükseltmesiyle BH salınımını uyarır (75,76)(Şekil 12).



Şekil 12 : Ghrelin BH Salınım Mekanizması (60,75,76)

GHS-R : BH Salgılatıcı Reseptör

GHRH : BH Salgılatıcı Hormon

GHS-R1a : BH Salgılatıcı Hormon Reseptörü izoform

Ghrelinin, BH ve insülin aksındaki rolü değerlendirildiğinde sadece IGF-1 ile ghrelin arasında bir ilişki bulunmuştur. Aynı ghrelin düzeyleri gibi IGF-1 düzeyleri de erişkin döneme yaklaştıkça azalmakta, BH'den bağımsız olarak nütrisyonel durumdan etkilenmektedir. Whatmore ve ark. (77) 121 sağlıklı çocukta yaptıkları bir çalışmada ghrelin düzeylerinin yaşla beraber azaldığı saptanmıştır.

Ayrıca ghrelin için en önemli belirleyicilerin IGF-1 olduğu saptanmıştır. IGF-1 ve ghrelin arasında negatif ilişki olması ghrelinin BH-IGF aksı veya periferik IGF-1 üzerinde inhibitör etkileri olduğunu düşündürmektedir. Bu etkileşimler glukoz ve IGF-1'in doku düzeyinde kullanımını etkileyebilmektedir. Böylece yüksek ghrelin düzeylerinde IGF-1 azalmaktadır. Bu durum IGF-1'in doku düzeyinde kullanımını azaltmaktadır. Yaşla beraber özellikle puberteye yaklaştıkça ghrelin düzeylerinin azalması IGF-1 düzeylerini artırmakta böylece büyüme hızlanmaktadır. Bütün bu bulgular ghrelinin doğrudan büyümeyi uyarıcı hormon olmadığını, ancak IGF aksı üzerine etkileri ile ikincil olarak özellikle pubertede büyümeyi hızlandırdığını düşündürmektedir (77,78).

Ghreltin ile beden ağırlığı ve vucut kitle indeksi arasında negatif ilişki bulunmuş olup, ghreltin ile boy uzaması arasında ilişki saptanmamıştır (69).

Ghreltin-Uyku Uzerine Etkisi

İnsanlarda hafif uyku getirdiği bazı çalışmalarda gosterilmiştir. Uykuyu etkileyen faktörler iştah ve yiyecek alımınının nöroendokrin olarak düzenlenmesidir. İnsanlara ghreltin verildiğinde tüm gece boyunca yavaş dalga uykusunda bir artış olmuştur. Yani iştah hormonu BH, ACTH, kortisol, prolaktin ve leptin seviyelerini etkiliyerek uykunun düzenlenmesini sağlamaktadır (79).

Ghreltin Hücre Proliferasyonu Uzerine Etkisi

Birçok tümör dokusunda ghreltin ve ghreltin reseptörlerinin eksprese edildiği gosterilmiştir. Ghreltinin neoplastik oluşumda otokrin/parakrin etkileri olduğu hala araştırma konusudur (80).

Ghreltin ve Kardiovasküler Etkileri

Kalp ve aortada ghreltin ve reseptörünün ekspresyonu olduğu gosterilmiştir. İntravenöz ghreltin enjeksiyonu yapılan gönüllü deneklerde ghreltinin kan basıncını azalttığı, kardiyak indeksi ve hacmi arttırdığı belirtilmiştir (81).

Ghreltin ve Anti-inflamatuar Etki

İnsan çalışmalarında leptinin, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF-a) azalttığı gosterilmiştir. Ghreltin ve leptinin hipotalamusta iştah uzerine antagonist etkisi gibi zıt düzenleyici etkilerinin immün sistemde sitokin ekspresyonu uzerinde de olduğu düşünölmektedir. İnsan T hücrelerinden ghreltin salgılandığı gosterilmiştir. Buna bağlı olarak immün sistemde ghreltinin anti-inflamatuar etkisi olabileceği ifade edilmiştir (82).

Tüm sayılan etkileriyle ghreltin, hayvanlarda beslenme davranışlarında, insanlarda ise iştahın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Mideden salınımı enerji dengesindeki ani ve kronik değişimlere bağlıdır. İnsanlarda BH, prolaktin ve ACTH'nin sekresyonunu stimüle eder. Bu ana etkilere ek olarak kardiyovasküler ve GİS uzerinde de etkileri vardır (82).

Ghrelinin hormonunun hedef organlarda gösterdiği etkileri bir tabloda özetleyecek olursak, BH ve arkuat nükleus dışında kalp, kan damarları, kanser hücrelerinde de bu etkiler içinde yer almaktadır (64) (Şekil 12).

Hedef Organ	Etkileri
Hipofiz	GH sekresyonu↑ ↑ACTH, PRL, TSH
Soliter tract nükleus	↑Nöron aktivitesi→ ↑gastrik motilite Gastrik asit salınımı
Dorsomotor nükleus	↑Nöron aktivitesi→ ↑gastrik asit salınımı
Arkuate nükleus	↑NPY, AGRP ↑Nöron aktivitesi→↑besin alımı Uyku düzeninin ayarlanması
Kalp	↑Kardiyak output ↓Kardiyak afterload ↓Kardiomyozit apoptozisi
Kan damarları	Vazodilatasyon ↓Ortalama arteriyel basınç ↓Endotelyum apoptozisi
Pankreas	↓Eksokrin sekresyon
Hepatoma hücreleri	↑Glukoneogenez
Kanser hücreleri	↑Proliferasyon ↓Proliferasyon

Şekil 13 : Ghrelinin Etkilediği Hedef Organlar (64)

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniğinde Mart 2008-Ağustos 2008 tarihleri arasında adenotonsiller hipertrofi tanısıyla opere edilen yaşları 2 ila 10 arasında değişen toplam 40 çocuk üzerinde yapılmıştır.

Hastaların başvuru şikayetleri ve anamnez bilgileri sorgulanırken yıl içerisinde bademcik enfeksiyonu sıklığı (atak sayısı), burun tıkanıklığı, horlama ve ağız açık uyuma, tıkaçıcı uyku apne sayısı, beslenme alışkanlığı, yutma gücü ve iştah durumu kaydedilmiştir.

Özgeçmiş bilgileri, muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarında alerjik rinit, astım, kalp, böbrek ve karaciğer hastalığı, diyabet gibi sistemik hastalıklar, septum deviyasyonu, nazal polip olan hastalar ile yaşları 2 den küçük ve 10 dan büyükler çalışma dışında bırakılmıştır.

KBB muayenesi (otoskopik muayene, diyapazon testleri ve odyometri, timpanometri, anterior rinoskopi ve orofarenks muayenesi) yapılmıştır.

Tonsil büyüklüğünü değerlendirme kriteri olarak Brodsky ve ark. (22) yapmış oldukları sınıflandırma referans olarak kabul edilmiştir.

Bu sınıflandırmaya göre:

- 1-) Tonsil hava yolunda görünmüyorsa büyüklüğü, 0,
- 2-) %25'in altında hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsiller ,1+,
- 3-) %25-50 arasında hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsiller, 2+,
- 4-) %50-75 arasında hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsiller, 3+,
- 5-) %75 den fazla hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsil dokusu, 4+ olarak değerlendirilmektedir.

Adenoid hipertrofisi yumuşak doku dozunda direkt yan servikal grafi, nazal endoskopi ve operasyon esnasında yapılan palpasyon ile değerlendirildi.

Endoskopik hasta uyumu sağlanamayan çocuklar operasyon esnasında adenoid miktarı açısından değerlendirildi. Sonuçlar servikal grafi, palpasyon ve endoskopik bulgular ile adenoid miktarı % 50 den az veya çok olarak sınıflandırıldı.

Çalışmaya, adenoid dokusu % 50 den fazla olanlar ile tonsil büyüklüğü Brodsky sınıflandırmasına göre evre 3 veya 4 olan hastalar dahil edilmiştir.

Operasyon esnasında adenoid dokusu % 50 den az olarak değerlendirilen 7 hasta ve kontrollere gelmeyen 5 hasta çalışma dışı bırakılarak opere edilen 52 hastadan toplan 40 çocuk çalışmaya alınmıştır. Yine çalışmada toplam 7 hastanın her iki kulağına parasentez ve tüp uygulanmıştır.

Hastaların ailelerine yapılacak olan çalışma ayrıntılı olarak anlatılmış, aile onayı alınmıştır. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik kurul onayı dahil edilerek çalışma planlanmış ve uygulanmıştır.

Analiz Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Hastalardan operasyon öncesinde ve operasyondan 6 ay sonra Üniversitemiz Biyokimya Bölümünde IGF-1 , IGFBP-3 ve ghrelin hormonu plazma değerlerini çalışmak üzere içerisinde Na EDTA bulunan tüplere kan alındı.

Biyokimya Bölümünde kan numunelerinden IGF-1 ve IGFBP-3 için 3000 devirde 15 dk santrifüj edildikten sonra serum ayrıldı, ghrelin hormonu için saklanacak 2cc Na EDTA bulunan cbc kanı üzerine 150 µl aprotinin eklendi soğuk zincire dikkat edilerek +4 C'de 1600 devirde 15 dk santrifüj edildi epondorf tüpe 900 µl plazma ve 100 µl 1N-HCL dahil edildi. Sonuçlar değerlendirileceği güne kadar -70 derecede depolandı.

IGF-1 ve IGFBP-3 Ölçümü

Biyokimya bölümünde -70 derecede depolanan IGF-1 ve IGFBP-3 numuneleri, chemiluminescent ELİSA yöntemiyle Immulite 2500 analiz cihazı ile Siemens Immulite (Los Angeles,CA USA) IGF-1 ve IGFBP-3 kitleriyle değerlendirildi..

Ghrelin Ölçümü

Biyokimya bölümünde -70 derecede 6 ay depolanan ghrelin kan numuneleri, radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle Biosource (Biosource Europe S.A. Nivelles-Belgium) kiti ile çalışılarak değerlendirildi.

İstatistik Analiz

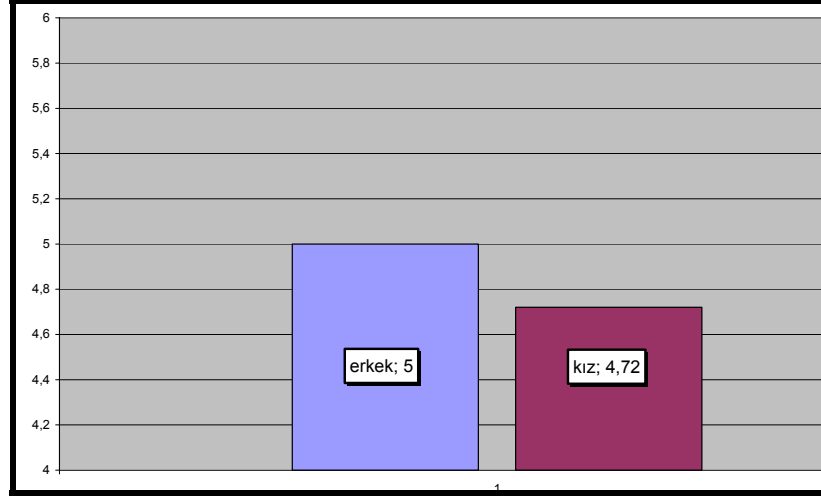
Verilerin istatistik analizi için SPSS 15 istatistik programı kullanıldı. Operasyon öncesi ve sonrası IGF-1 ve IGFBP-3 test sonuçları karşılaştırıldığında normal dağılım göstermedikleri için nonparametrik Wilcoxon signed ranks testi (*Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi*), ghrelin test sonuçları normal dağılım gösterdikleri için T- test (*Paired Samples Correlations test*) ile değerlendirildi.

Sonuçların değerlendirilmesinde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi (83,84).

BULGULAR

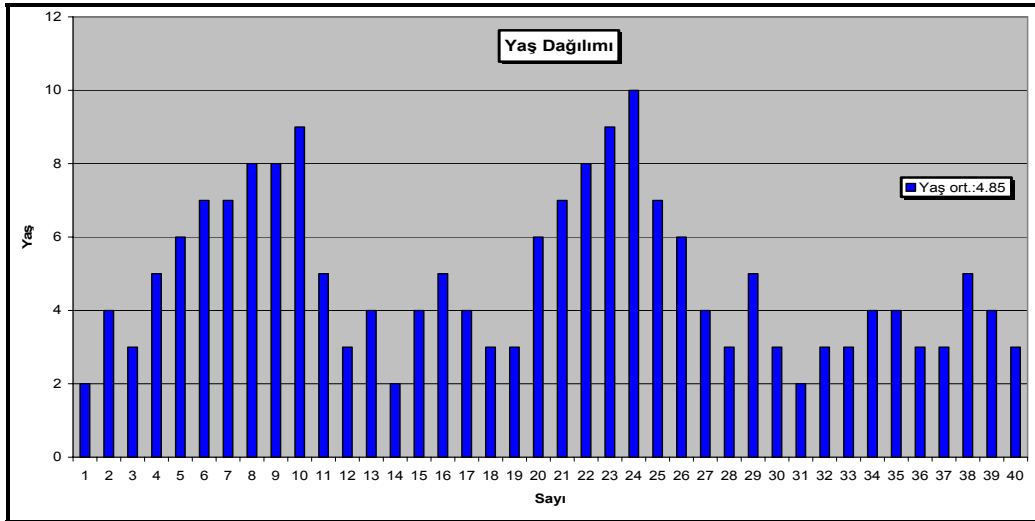
Adenotonsiller hipertrofi tanısıyla opere edilen toplam 40 hastanın cinsiyet dağılımı, 18 erkek (%45) ve 22 kız(%55) hastadan oluşmaktadır. Erkek hastaların yaş ortalaması 5 ± 2.2 bayan hastaların yaş ortalaması ise 4.7 ± 2.1 olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Erkek/Kız yaş ortalaması



Cinsiyet değişkenine ait tanımlayıcı istatistik bulgularına göre, erkek hastalarda maksimum yaş 10 ve minimum yaş 2 olarak tespit edilmiştir. Bu durum bayanlarda maksimum yaş 9, minimum yaş ise 2 olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların yaş dağılımı bar grafik



Çalışmada, adenoid dokusu % 50 den fazla olanlar ile tonsil büyüklüğü Brodsky sınıflandırmasına göre evre 3 veya 4 olan hastaların operasyon öncesi ve operasyondan 6 ay sonra değerlendirilen IGF-1 değerleri aşağıdaki gibi sonuçlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Preoperatif ve postoperatif 6. ayda IGF-1 ölçüm sonuçları

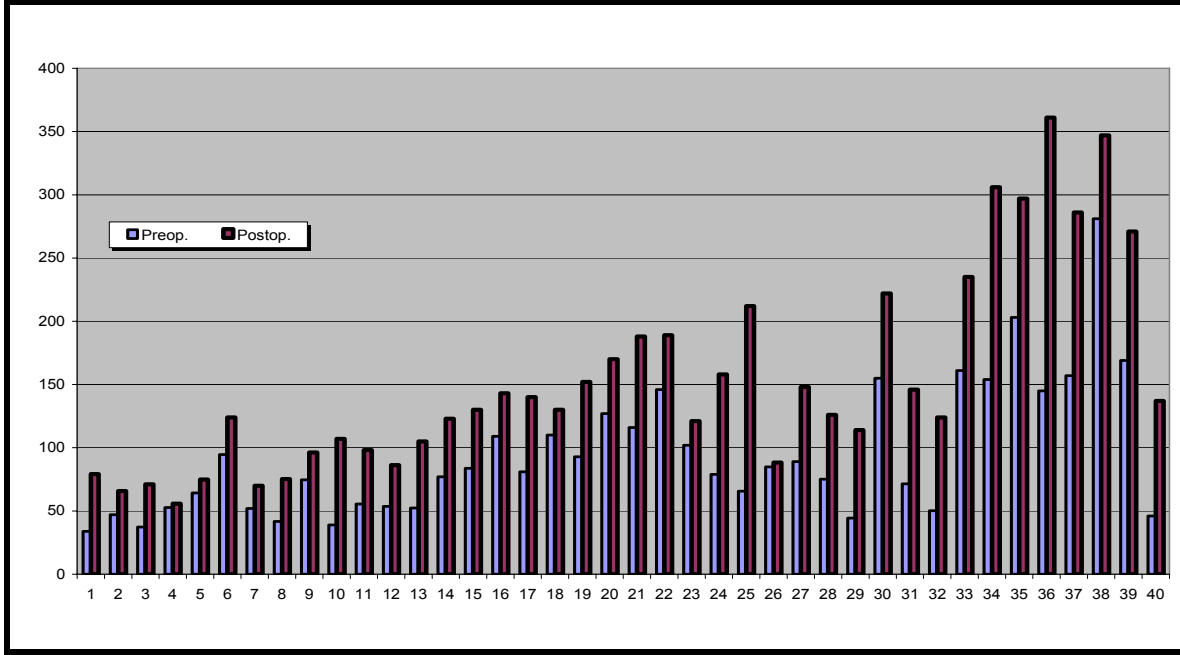
	Preop.	Postop.	IGF-1		
			ng/ml		
1	33.9	79.2	21	116	188
2	47.1	65.8	22	146	189
3	37.3	71.1	23	102	121
4	52.8	55.7	24	78.9	158
5	64.3	74.9	25	65.7	212
6	94.6	124	26	84.9	88.3
7	52	69.9	27	89	148
8	41.8	75.3	28	75.1	126
9	74.6	96.3	29	44.4	114
10	38.9	107	30	155	222
11	55.6	98.2	31	71.4	146
12	53.7	86.2	32	50.2	124
13	52.4	105	33	161	235
14	77	123	34	154	306
15	83.8	130	35	203	297
16	109	143	36	145	361
17	80.9	140	37	157	286
18	110	130	38	281	347
19	92.8	152	39	169	271
20	127	170	40	46	137

IGF-1'in çocuklarda yaşa göre normal değerler aralığı, 2-6 yaş aralığı için 50-231 ng/mL, 7-11 yaş aralığında ise 78-410 ng/mL'dir.

IGF-1 sonuçlarına göre değerlendirilen toplam 40 hastanın preoperatif değerleri içerisinde 10 hastanın ölçümleri normal sınırların altında olarak ölçülmüş olup postoperatif sonuçları normal sınırlara ulaşmıştır. Yine preoperatif olarak normal sınırlarda olan 7 hasta ise postoperatif normal sınırların üzerinde ölçülmüştür.

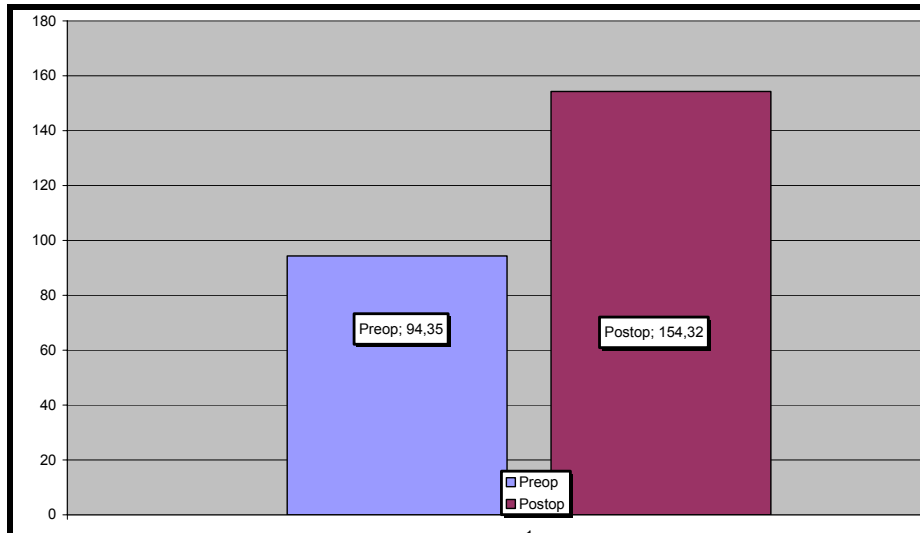
Preoperatif ve postoperatif 6. ayda elde edilen IGF-1 değerlerinin postoperatif artışının grafiksel görünümü tablo 4’da belirtilmiştir.

Tablo 4: Preoperatif ve postoperatif 6. ayda IGF-1 değerleri bar grafik



Sonuçlar IGF-1 için değerlendirildiğinde, Toplam 40 hastanın preoperatif değerleri **Ort ± SD 94.3 ± 52.9 Median** (min,max) 79.9 (33.9-281) ve postoperatif 6. ayda değerleri **ise Ort ± SD 154.3 ± 79.9 Median** (min,max) 130 (55.7-361) olarak ölçülmüştür. IGF-1 için postoperatif 6. ayda artış gözlenmiştir, **bu artış % 63.6 olarak ölçülmüştür** (Tablo 5).

Tablo 5 : Preoperatif ve Postoperatif 6.ayda IGF-1 ortalama değerleri



Çalışmada, adenoid dokusu % 50 den fazla olanlar ile tonsil büyüklüğü Brodsky sınıflandırmasına göre evre 3 veya 4 olan hastaların operasyon öncesi ve operasyondan 6 ay sonra değerlendirilen IGFBP-3 değerleri aşağıdaki gibi sonuçlanmıştır (Tablo 6)

Tablo 6: Preoperatif ve Postoperatif 6. ayda IGFBP-3 ölçüm sonuçları

	Preop.	Postop.	IGFBP-3		
			$\mu\text{g/ml}$		
1	2.6	2.97	21	4.96	5.57
2	2.46	2.88	22	4.93	5.03
3	2.02	2.97	23	2.9	3.6
4	2.81	3.05	24	3.7	4.1
5	3.02	3.24	25	4.34	4.85
6	3.77	4.3	26	2.68	3.46
7	1.95	2.92	27	4.82	4.87
8	2.07	2.85	28	3.37	3.68
9	2.24	2.81	29	1.65	3.02
10	2.13	2.7	30	4.48	4.97
11	2.94	3.69	31	3.76	5.02
12	1.92	2.85	32	1.98	4.67
13	2.54	3.08	33	4.32	4.85
14	2.73	3.11	34	4.2	5.41
15	3.21	3.45	35	4.77	5.56
16	3.63	4.36	36	4.77	5.96
17	2.85	3.65	37	3.22	4.69
18	3.38	3.57	38	6.45	7.09
19	3.38	3.61	39	6	8.72
20	4.87	5.38	40	2.16	4.51

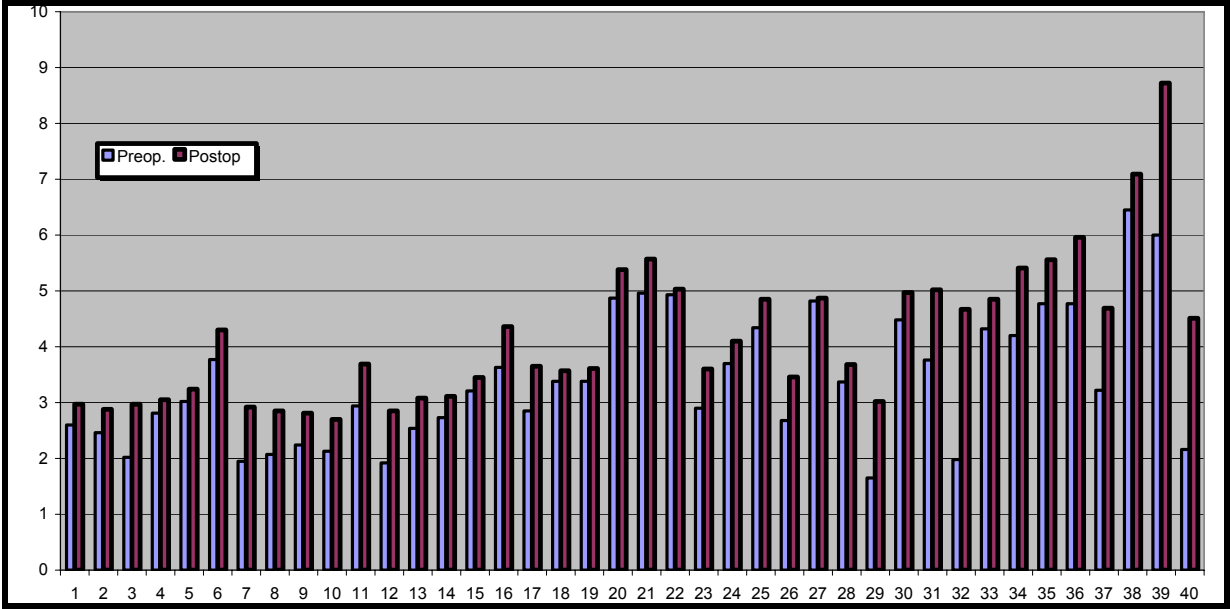
IGFBP-3'ün çocuklarda yaşa göre normal değerler aralığı ,

1-4 yaş arası çocuklar için 0.85-4.2 $\mu\text{g/mL}$, 5-10 yaş aralığında ise 1.6-6.4 $\mu\text{g/mL}$ 'dir.

Değerlendirilen toplam 40 hasta IGFBP-3 ölçüm sonuçları 2 hasta dışında normal sınırlar aralığında olup postoperatif 6.ayda elde edilen değerler preoperatif değerlere göre alt sınır aralığından üst sınır aralığına doğru değişim göstermekle birlikte 2 hastanın postoperatif 6.ayda ölçülen sonuçları normal değerlerin üzerinde gözlenmiştir.

IGFBP-3 değerlerinin preoperatif ve postoperatif 6. ayda artışının grafiksel görünümü tablo 7'da belirtilmiştir.

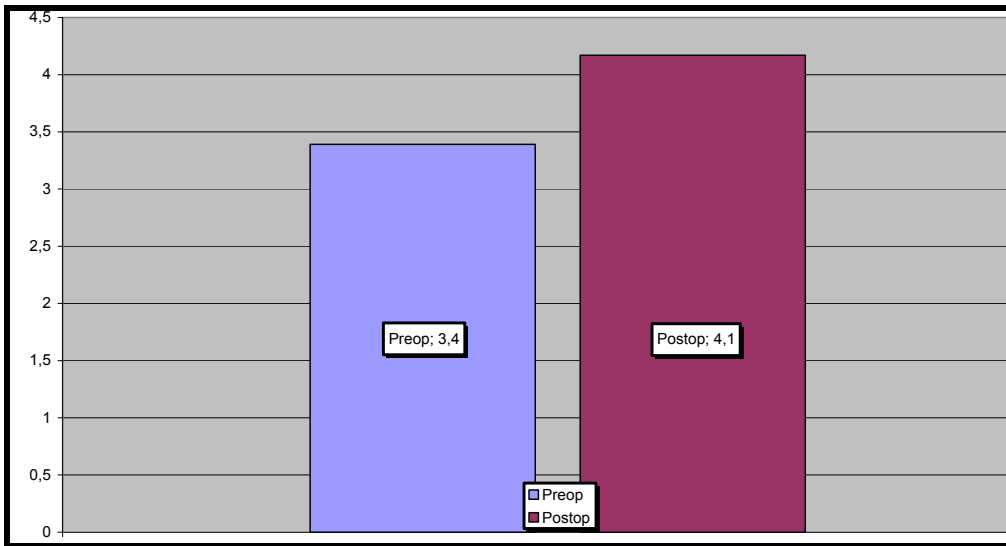
Tablo 7: Preoperatif ve postoperatif 6. ayda IGFBP-3 değerleri bar grafik



IGFBP-3 için elde edilen ölçüm değerler incelendiğinde,

Preoperatif değerler Ort \pm SD 3.4 ± 1.1 Median(min.max) $3.2(1.7-6.5)$ ve postoperatif 6. ayda test değerleri Ort \pm SD 4.1 ± 1.2 Median(min.max) $3.6(2.7-8.7)$ olarak sonuçlanmıştır. Postoperatif 6.ayda artış gözlenmiştir. IGFBP-3 için **bu oran % 20.5 olarak ölçülmüştür**. IGFBP-3 değerlerinin postoperatif 6. ayda ölçüm sonuçlarının grafiksel dağılımı tablo 8'da belirtilmiştir.

Tablo 8: Preoperatif ve Postoperatif 6. ayda IGFBP-3 ortalama değerleri



Çalışmada, adenoid dokusu % 50 den fazla olanlar ile tonsil büyüklüğü Brodsky sınıflandırmasına göre evre 3 veya 4 olarak değerlendirilip adenotonsillektomi yapılan toplam 40 hastanın, IGF-1 ve IGFBP-3 ün preoperatif değerleriyle postoperatif 6. ayda elde edilen değerleri karşılaştırıldığında postoperatif sonuçların *anlamlı (p < 0.001) olarak arttığı* bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9: Preoperatif ve postoperatif 6.ayda IGF-1 ve IGFBP-3 ölçüm sonuçları

	Preoperatif		Postoperatif		p
	Ort ± SD	Median (min.max)	Ort ± SD	Median (min.max)	
IGF-1 (ng/ml)	94.3 ± 52.9	79.9 (33.9-281)	154.3 ± 79.9	130 (55.7-361)	p < 0.001
IGFBP-3 (µg/ml)	3.4 ± 1.1	3.2 (1.7-6.5)	4.1 ± 1.2	3.6 (2.7-8.7)	p < 0.001

SD: standart deviasyon. min:minimum. max:maksimum

Wilcoxon signed ranks testi (*Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi*)

Çalışmada, adenoid dokusu % 50 den fazla olanlar ile tonsil büyüklüğü Brodsky sınıflandırmasına göre evre 3 veya 4 olan hastaların preoperatif ve postoperatif 6. ayda ölçülen ghrelin değerleri aşağıdaki gibi sonuçlanmıştır (Tablo 10).

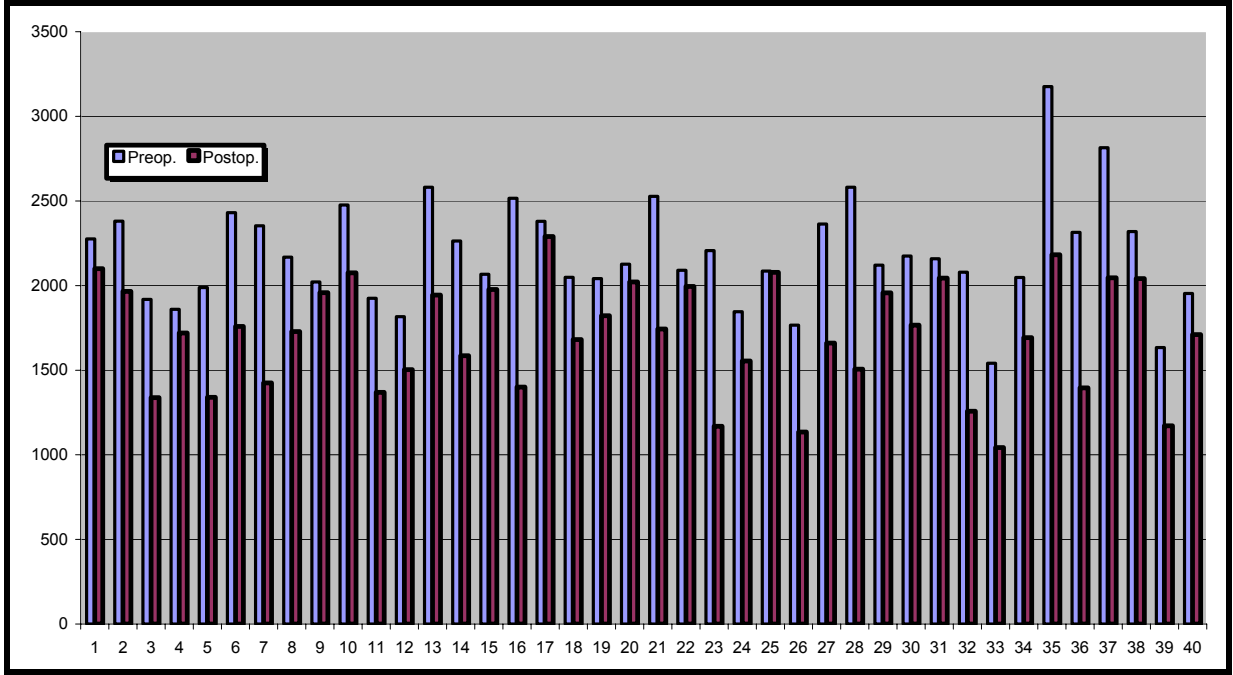
Tablo 10: Preoperatif ve postoperatif 6. ayda ghrelin ölçüm sonuçları

	Preop.	Postop.	GHRELİN		Preop.	Postop.
			pg/ml			
1	2275.4	2099.6		21	2526.8	1743.9
2	2380.5	1966.1		22	2090.3	1994.8
3	1919.2	1337.6		23	2206.7	1168.5
4	1859.5	1719.6		24	1845.8	1554.7
5	1988.2	1339.5		25	2085.9	2078.8
6	2430.8	1758.6		26	1766.1	1134.9
7	2353.0	1425.4		27	2364.0	1660.3
8	2168.0	1728.6		28	2581.4	1505.7
9	2021.8	1958.0		29	2120.5	1957.8
10	2476.4	2075.5		30	1767.0	2174.3
11	1925.3	1369.4		31	2044.3	2158.6
12	1816.8	1503.3		32	2079.2	1258.2
13	2581.8	1943.4		33	1541.0	1043.1
14	2263.4	1585.6		34	2048.3	1692.9
15	2067.1	1976.9		35	3175.7	2182.5
16	2516.6	1400.0		36	2314.3	1395.7
17	2379.6	2289.5		37	2814.8	2046.0
18	2049.6	1681.5		38	2319.0	2042.0
19	2041.1	1822.2		39	1633.7	1171.6
20	2126.6	2021.3		40	1953.5	1711.2

Preoperatif ve postoperatif 6. ayda elde edilen değerler karşılaştırıldığında, postoperatif sonuçların preoperatif değerlere göre **belirgin azaldığı** yönündedir.

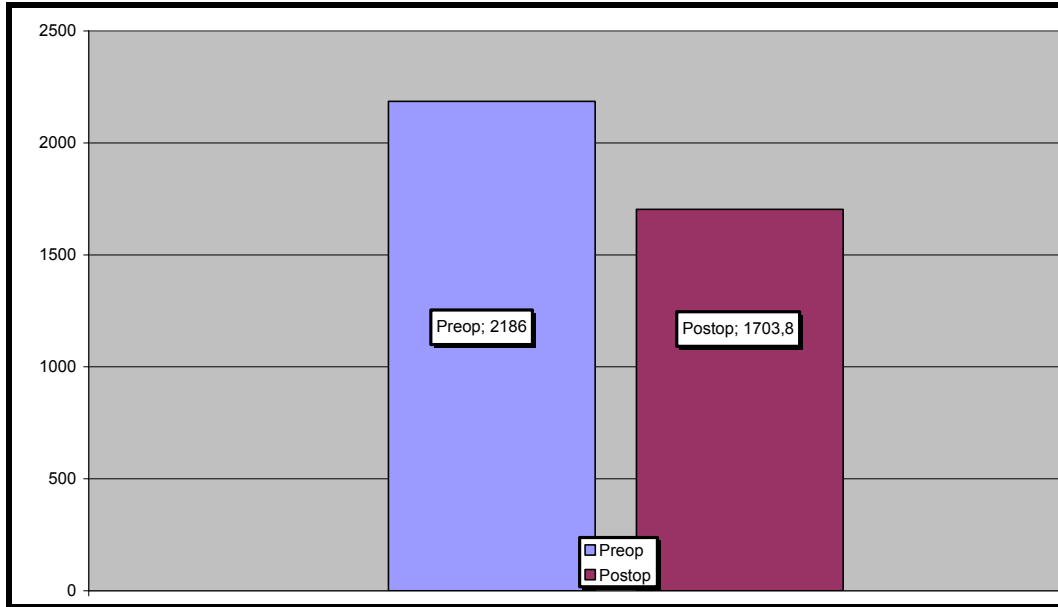
Ghrelin hormonu preoperatif ve postoperatif 6.ayda elde edilen ölçüm sonuçlarının grafiksel dağılımı tablo 11’de belirtilmiştir.

Tablo 11 : Preoperatif ve postoperatif 6.ayda ghrelin sonuçları bar grafik



Ghrelin test sonuçları incelendiğinde preoperatif değerler: Ort \pm SD 2186 \pm 314.9 ve Postoperatif: Ort \pm SD 1703.8 \pm 327.5 olarak ölçülmüştür. Postoperatif 6.ayda elde edilen sonuçlara göre, ghrelin için *ortalama olarak % 22 oranında azalma gözlenmiştir* (Tablo 12).

Tablo 12: Preoperatif ve postoperatif 6.ayda ghrelin ortalama değerleri



Çalışmada, adenoid dokusu % 50 den fazla olanlar ile tonsil büyüklüğü Brodsky sınıflandırmasına göre evre 3 veya 4 olarak değerlendirilip adenotonsillektomi yapılan toplam 40 hastanın, ghrelin preoperatif değerleriyle postoperatif 6. ayda elde edilen değerleri karşılaştırıldığında postoperatif sonuçların *anlamlı (p < 0.001) olarak azaldığı* bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13: Ghrelin preoperatif ve postoperatif 6 ayda ortalama değerleri

	Preoperatif Ort ± SD	Postoperatif Ort ± SD	p
GHRELİN	<i>2186 ± 314.9</i>	<i>1703.8 ± 327.5</i>	<i>p < 0.001</i>

SD: standart deviasyon

T- test (*Paired Samples Correlations test*)

TARTIŞMA

Adenotonsiller hipertrofi, özellikle okul öncesi çocuklarda oral ve nazal solunumu bozarak, tıkaçıcı uyku apnesi oluşturan en yaygın nedendir. Çocukluk çağı tıkaçıcı uyku apnesi sendromu insidansının yaklaşık % 0.5-3 olduğu bilinmektedir. Tıkaçıcı uyku apnesi sendromu yenidoğandan adölesan dönemine kadar her yaş grubunda görülebilse de en fazla okul öncesi dönemde görülmektedir. Bu dönem tonsil ve adenoidlerin havayolu boyutuna göre en geniş olduğu dönemdir (1,2).

Karakteristik bulguları zorlu ağız solunumu, horlama, hiponazal konuşma, uykuda efor artışı ve sık uyanma, uyku kalitesinde azalma, iştahsızlık ve oral beslenme yetersizliği olup, solunumda uzun süreli bozulma, çocuklarda apati, hiperaktivite, agresif davranışlar, enürezis, öğrenme güçlüğü, büyüme ve gelişme geriliği gibi bir çok semptom ve bulguya neden olabilmektedir. Bu hastalarda hava yolunu ve solunumu düzeltmek amacıyla en sık ve en yaygın kullanılan cerrahi tedavi yöntemi adenotonsillektomidir (1,2,18,44).

Son yıllara kadar adenotonsillektominin en önemli endikasyonu kronik tekrarlayan enfeksiyonlarken, hipertrofik adenotonsillite bağlı üst hava yolu obstrüksiyonu ve oluşturduğu komplikasyonların öneminin anlaşılmasından dolayı adenotonsiller hipertrofi daha yaygın bir endikasyon haline gelmiştir (24).

Okul öncesi çocuklarda ağız açık uyuma, horlama, uyku kalitesinde bozulma, kronik beslenme yetersizliği ve beraberinde özellikle büyüme gelişme sürecinde olumsuz etkileri nedeniyle adenotonsiller hipertrofi artan derecede dikkatleri üzerine çekmektedir (1,2).

Genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin etkileşimde bulunduğu büyüme ve gelişme karmaşık bir süreçtir. Büyüme, bebeklik, çocukluk ve pubertal dönem olmak üzere üç evreye ayrılmaktadır. Çocukluk dönemi, BH'nin salınmasının en etkin olduğu dönemdir (27,29).

BH vücutta büyüme yeteneğine sahip olan hemen tüm dokuların hücrelerinde mitozu aktive edip sayısal çoğalmayı sağlayarak aynı zamanda da hücrelerde boyutu artırarak büyümeyi gerçekleştirir. BH, bu anabolik etkisini başlıca karaciğer ve periferik dokulardaki IGF-1 ve IGFBP-3 salınımının stimülasyonu aracılığıyla sağlamaktadır. IGF-1, asıl etkiden sorumluyken IGFBP-3, IGF-1'in yarılanma ömrünü uzatmaktadır (3,29).

BH diüurnal salınımı nedeniyle günün her saatinde plazma seviyesi aynı düzeyde olmayıp, değişik zaman dilimlerinde plazma değerleri farklılık göstermektedir. Günün

herhangi bir saatinde alınan kan örnekleriyle yapılacak BH ölçümleri gerçek BH değerlerini yansıtmamaktadır. BH plazma bazal seviyesi ile IGF-1 ve IGFBP-3 `ün plazma seviyeleri arasında doğal bir ilişki bulunmaktadır. IGF-1 ve IGFBP-3`ün kan seviyeleri günlük diüurnal salınmadığından, günün herhangi bir saatinde alınan kan numunelerinde BH değerlerini yansıtmaktadır. Bu özelliğinden dolayı, BH eksikliğinde tarama testi olarak BH ortalama günlük değerini en iyi gösteren serum IGF-1 ve IGFBP-3`ün plazma değerleriyle büyüme ve gelişme değerlendirilmektedir (3,36,37,46).

Büyümenin klinik parametreleri olan boy, kilo, vücut kitle indeksi, boya göre ideal ağırlık yüzdesi çocuklarda büyümenin değerlendirilmesinde ve büyüme geriliği tanısının konulmasında günümüzde halen güncelliğini koruyan yöntemlerdir. Ancak büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan bu parametrelerde değişiklik saptanmasının en erken 9-10 aylık takip sonunda ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (5,27,85).

Adenoid ve/veya tonsil hipertrofinine bağlı üst hava yolu tıkanıklığına sekonder gelişen büyüme geriliği prevalansının, bazı çalışmalarda % 1 ile % 46 arasında değiştiği bildirilmekle birlikte, Selimoğlu ve ark. (86) çalışmasında % 10.3 olarak bulmuştur. Yılmaz ve ark. (59) ise, ek medikal problemleri bulunmayan ve adenotonsillektomi uygulanan 32 çocuğu içeren çalışmasında, büyüme geriliği prevalansını %3 olarak bildirmiştir. Aynı çalışmada preoperatif tüm hastaların kilo persantillerini normal sınırlarda saptayan ve yalnızca bir hastanın boy persantilinin normalin altında olduğunu belirten araştırmacılar, hastaların izlem sürelerinin kısalığı (ortalama 4.3 ay) nedeniyle kilo ve boy ölçümlerindeki değişikliklerin, çocuklarda büyümenin değerlendirilmesinde yeterli bilgi veremeyeceğini ileri sürerek, preoperatif ve postoperatif boy ve kilo ölçümlerini karşılaştırmamışlardır.

Williams ve ark. (30) ağır üst hava yolu tıkanıklığı semptomları bulunan 41 çocuğu içeren retrospektif çalışmasında, büyüme geriliği prevalansını % 46 olarak bildirmiştir. Ayrıca operasyondan ortalama 11.6 ay sonra, boy ve kilo ölçümlerini preoperatif ölçümlerle karşılaştırmış ve 31 hastanın (% 75) kilo persantillerinde anlamlı artış saptamıştır. Yeterli retrospektif veriye ulaşamamaları nedeniyle boy persantillerinde anlamlı artış saptayamadıklarını belirten araştırmacılar, obstrüktif uyku apne sendromunun suboptimal büyüme ile ilişkili olduğunu ve tedavi ile büyümenin hızlanacağını bildirmiştir.

Çocuklarda adenotonsiller hipertrofi nedeniyle büyüme ve gelişme sürecini değerlendiren yayınlarda belirtildiği gibi büyüme gelişme izlem parametreleri olan vücut kitle

endeksi, boy ve kilo ölçümlerinde anlamlı artışlar yaklaşık 9-12 aylık izlemlerde anlamlı değerlere ulaşmaktadır. ***Bundan dolayıdır ki biz çalışmamızda, BH'nin en anlamlı ve duyarlı parametreleri olan IGF-1 ve IGFBP-3 kan değerlerini çalışmayı uygun gördük*** (5,30,34,59).

Beslenme durumu, dolaşımdaki ve dokudaki IGF-1'in düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Diyetteki enerji ve protein içeriği de plazma IGF-1 düzeylerini etkiler. Kısa dönem açlık ve malnutrisyon gibi enerjinin kısıtlandığı durumlarda IGF-1 düzeyleri azalır. IGF-1 düzeylerindeki bu azalma, albumin ve diğer visseral proteinlere kıyasla daha erken ve belirgin olur. IGF-1 besin alımına olan duyarlılığı ve plazmadaki stabilitesi nedeni ile beslenme durumunun iyi bir belirteçidir ve malnutrisyonun izlenmesinde nutrisyonel girişimlerde kısa dönem değişikliklerin takibinde kullanılmaktadır. Serum IGF-1 seviyelerini korumak için yetişkin bir birey günde en az 1500 kcal almalıdır. Günde 800 kcal'den daha az besin alımında BH'ye cevap verilemez. Çocuk yaş grubu için bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Sosyoekonomik düzeyleri düşük ve yüksek olan pubertal dönemdeki çocuklarda yapılan ölçümlerde serum IGF-1 seviyesinin alt sosyo-ekonomik düzeydeki çocuklarda daha düşük olduğu ve bunun yetersiz protein alımıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir (32,37,42,43,87).

Adenotonsiller hipertrofi çocukluk yaş grubunda, beslenme yetersizliği, oral alımda güçlük ve hava yolu obstrüksiyonu bulgularıyla büyüme sürecini olumsuz etkilemektedir. Fiziopatolojiyi açıklamak amacıyla ileri sürülen teoriler, noktürnal hipoksemi, noktürnal respiratuvar asidoz, beslenmedeki zorluklar, artmış kalorik harcama ve uyuma sırasında artmış solunum eforu nedeni ile oluşan noktürnal BH salınım bozukluğuna bağlanmaktadır (5,53,55,56).

Bar ve ark. (5) OSAS nedeniyle adenotonsillektomi yaptıkları 13 çocukta ameliyat sonrası, 3-18 aylık takip döneminde, ağırlık ve IGF-1 düzeyinde anlamlı bir artış bulduklarını, ancak boy ve IGFBP-3 düzeyinde 18 ay sonra yapılan ölçümlerde ameliyat öncesine göre anlamlı bir artış olmadığını bildirmişlerdir. Selimoğlu ve ark. (86) çalışmasında, obstrüktif adenotonsiller hastalığı olan puberte öncesi 29 çocukta adenotonsillektominin 6 ay sonunda IGF-1 düzeyinde anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmiştir. Nieminen ve ark. (3) OSAS nedeniyle takip ettikleri 30 çocuğun apne hipopne indeksi 2'nin üstünde olan 19 tanesine adenotonsillektomi operasyonu yapmışlar. Apne-hipopne indeksi 2'nin altında olan 11 hastayı ise opere etmeden takip etmişler. 6 ay sonunda opere edilen grupta opere edilmeyen gruba göre boya göre ağırlık, BMI, vücut yağ indeksi ve yağsız kitle miktarının arttığını

bildirmişlerdir. IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri de opere edilen grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ***Bizim çalışmamızda postoperatif IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin preoperatif değerlere göre anlamlı olarak arttığı yönünde ki sonuç genel literatürü desteklemektedir.***

BH fizyolojik salınımı uyku-uyanıklılık durumu ile yakın ilişkilidir. Yapılan çalışmada BH salınmasının yavaş dalgalı uyku fazında arttığı, uyku bozukluğunun öncelikle yavaş dalgalı uyku fazının süresini azalttığı, bu sebeple BH salınımının azaldığı gösterilmiştir. Bar ve ark. (5) çalışmasında, adenotonsillektomi sonrası postoperatif dönemde yavaş dalga uykusu süresinde artış olduğunu göstermesi ile, üst hava yolu tıkanıklığının uyku paternini bozarak, BH salınımını ve dolayısıyla BH-IGF-1 aksını bozduğu görüşünü desteklemektedir. Nieminen ve ark. (3) çalışmasında, OSAS saptanmayan ve opere edilmeden izlenen primer horlama tanılı hastalarda serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde anlamlı artış saptamadıklarını belirten yazar, OSAS tanılı hastalarda ise uyku esnasında üst hava yolu tıkanıklığına bağlı nokturnal BH salınımının engellendiğini, bu hastaların cerrahi tedavi sonrasında ise BH salınımının artarak büyümenin hızlandığı sonucuna varmıştır. Aynı çalışmada üst hava yolu tıkanıklığının BH-IGF-1 aksını bozarak serum IGF-1 değerlerinde düşmeye yol açtığını ve adenotonsillektomi sonrası tıkanıklığın ortadan kalkması ile BH-IGF-1 aksının düzelebileceği veya düzelmesiyle büyümenin olumlu etkilendiği sonucuna varmışlardır.

Bu çalışmada 40 çocuktan oluşan hasta grubunda postoperatif serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin, preoperatif düzeylere göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği belirlenmiştir. Postoperatif kontrol zamanı için değerlendirilen yayınlarda sürenin 6 ay için anlamlı sonuçlar oluşturduğu tesbitinden hareketle bu çalışmada literatür bilgileriyle uyumlu olarak preoperatif döneme göre, postoperatif 6 ay sonunda serum IGF-1 ortalamasında % 63.6 oranında, IGFBP3 ortalamasında ise % 20.5 oranında artış saptanmıştır. IGFBP-3 düzeylerinde IGF-1 düzeyleri ile karşılaştırıldığında artış oranın daha az olmasının nedenin, serum IGFBP-3'ün bir kısmının tamamen BH kontrolünde olmayan IGF-2 ile bağlı halde bulunması olduğu düşünülmüştür (48,50,85).

Ghrelin enerji dengesinin sağlanmasına katıldığı belirlenen en son hormondur. İlk olarak Kojima ve ark. (4) tarafından tanımlanan 28 amino asitli lipofilik bir peptiddir. Esas olarak midenin fundus mukozasında bulunan özelleşmiş enterokromafin hücreleri tarafından salınır. Ghrelin güçlü bir BH endojen salıcısı olmasının yanı sıra, BH'dan bağımsız etkilere de sahiptir. Ghrelin sistemik olarak güçlü bir beslenmeyi uyaran hormondur ve etkisi molar bazda

nöropeptid-y'nin etkisine yakındır. Besin alımını uyarır, karbohidrat kullanımını arttırırken, yağ kullanımını azaltır. Bu etkileri ile enerji kazanılması ve muhafaza edilmesini sağlar. Ghrelin'in yemek yeme üzerine etkisi BH'den bağımsızdır (62-65).

Ghrelin düzeyi anoreksiya, kalori kısıtlaması ve kanser kaşeksisi gibi besin alımının azaldığı bazı durumlarda yükselmektedir. Anoreksiya nervozalı kadın hastaları içeren bir çalışmada ghrelin salınımının, beden kitle indeksi ile güçlü bir şekilde ve negatif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ghrelin'in besin alımı ve tokluğun önemli bir düzenleyicisi olduğuna dair bir çok kanıt vardır. Obez kişilerde aşırı beslenmeye cevaben ghrelin seviyesi azalır. Obez hastalardaki mide bağlama operasyonlarını takiben dolaşımdaki ghrelin seviyelerinde düşme olduğu ve takiben iştahın azaldığı gösterilmiştir. Ghrelin antagonisti geliştirmek veya iştahı kontrol etmek için ghrelin salınımını baskılayan bir mekanizma geliştirmek güncel obezite tedavi hedeflerinden biridir (4,60,62-65,67-70,88).

Ekzojen ghrelin farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin BH üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (67,68).

Ghrelin midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşır BH salınımını uyarmakta ve enerji homeostazını düzenlemektedir. Wren ve ark. (65) tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 2-32 yaş arasında değişen dokuz sağlıklı bireye verilen ghrelin infüzyonunun arttırılması ile beraber BH salınımının da doza bağımlı olarak arttığı gözlenmiştir. Serum fizyolojik infüzyonu yapılan kontrol grubuna göre ghrelin infüzyonu yapılan vakalarda enerji alımı % 28 oranında artmıştır. Ghrelin infüzyonu yapılan bireylerde kalori alımı kontrol grubuna göre % 9-40 oranında artmıştır. Karbohidrat, yağ ve proteinden alınan kalori dağılımında ise fark saptanmamıştır. Ayrıca bu bireylerde, günün ilerleyen saatlerinde kompensatuvar olarak kalori alımında azalma gözlenmemiştir. Olgular tek başına değerlendirildiğinde ise hepsinde, özellikle sabah kahvaltısı ve öğle yemeği öncesinde ghrelin infüzyonu sonrası açlık hissi skorları serum fizyolojik verilen gruba göre arttığı bulunmuştur. Clark ve ark. (88) çalışmasında ise ghrelin ile uyarılmış kilo alımı, BH eksik olan farelerle normal fareler arasında fark göstermemektedir. Sonuçlar değerlendirildiğinde ghrelinin iştahı uyarıcı etkisinin BH'den bağımsız olduğu açıktır.

Ghrel'in, BH ve insülin aksındaki rolü değerlendirildiğinde sadece IGF-1 ile ghrel'in arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Aynı ghrel'in düzeyleri gibi IGF-1 düzeyleri de erişkin döneme yaklaştikça azalmakta, BH'den bağımsız olarak nütrisyonel durumdan ve intrauterin büyüme geriliğinden düzeyleri etkilenmektedir. Whatmore ve ark. (77) 121 sağlıklı çocukta yaptıkları bir çalışmada ghrel'in düzeylerinin yaşla beraber azaldığı saptanmıştır. Ghrel'in ile vücut kitle indeksi arasında negatif ilişki bulunmuş olup, ghrel'in ile boy uzaması arasında ilişki saptanmamıştır.

Ghrel'in için en önemli belirleyicilerin IGF-1 ve IGFBP-1 olduğu saptanmıştır. IGF-1 ve ghrel'in arasında negatif ilişki olması ghrel'inin BH-IGF aksı veya periferal IGF-1 üzerinde inhibitör etkileri olduğunu düşündürmektedir. Bu etkileşimler glukoz ve IGF-1'in doku düzeyinde kullanımını etkileyebilmektedir. Böylece yüksek ghrel'in düzeylerinde IGF-1 azalmaktadır. Bu durum IGF-1'in doku düzeyinde kullanımını azaltmaktadır. Yaşla beraber özellikle puberteye yaklaştikça ghrel'in düzeylerinin azalması IGF-1 düzeylerini artırmakta böylece büyüme hızlanmaktadır (69).

BH eksikliği olan erişkinlerle, kontrol grubu olarak seçilmiş bireyler arasında ghrel'in düzeyleri birbirinden çok farklı bulunmamıştır. Aynı alışmada BH eksikliği olan bireylere dışardan BH verilmesi ghrel'in düzeylerini fazla değiştirmemektedir. Bu bulgular ghrel'inin doğrudan büyümeyi uyaran hormon olmadığını, ancak IGF aksı üzerine etkileri ile ikincil olarak özellikle pubertede büyümeyi hızlandırdığını düşündürmektedir (78).

Farquhar ve ark. (89) alışmasında, yaşına göre uygun ve iri bebekler arasında ghrel'in düzeyleri açısından belirgin bir fark saptanmazken, gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghrel'in düzeyleri %40 oranında fazla bulunmuştur. Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghrel'in düzeylerinin yüksek olması, ghrel'inin pozitif enerji dengesinde yer aldığını gösteren kanıtlardan biridir. Anoreksiya nervozalı hastalarda yüksek, obezlerde düşük olması yine dikkati aynı noktaya yöneltmektedir. Doğum haftasına göre küçük bebek ne kadar prematür olursa ghrel'in düzeyi o kadar yüksek olmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, artmış metabolik gereksinimlerin sonucunda ortaya çıktığı düşünölmektedir (69).

Ghrel'in'nin insanlarda hafif uyku getirdiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Uykuyu etkileyen faktörler iştah ve yiyecek alımınının nöroendokrin olarak düzenlenmesidir. İnsanlara ghrel'in verildiğinde tüm gece boyunca yavaş dalga uykusunda bir artış olmuştur. Ghrel'in BH,

ACTH, kortisol, prolaktin ve leptin seviyelerini etkileyerek uykunun düzenlenmesini sağlamaktadır (79).

Ghrelin henüz yeni keşfedilmiş bir hormon olmasına rağmen şu ana kadar yapılan çalışmalarda büyüme-gelişme dönemindeki çocuklarda dikkat çekici bir rol oynadığı gözlemlenmiştir. Çalışmamızda opere edilen toplam 40 çocukta preoperatif kan ghrelin düzeyleriyle, postoperatif 6 ay sonraki kan ghrelin düzeyleri arasında anlamlı oranda azalma gözlenmiştir. Postoperatif ghrelin değerlerinde % 22 oranında azalma (baskılanma) sözkonusudur. Hastaların postoperatif 6 ay sonra ghrelin düzeylerinde azalma olması literatür yayınların doğrultusunda genel vucut iyilik halinin oluşması, uyku kalitesinin sağlanması ve yeterli oral kalori alınımının sonucunda gerçekleştiği yönündedir. Özetle sonuçlarımız literatür bilgilerini destekler nitelikte olup adenotonsillektomi sonrası ghrelin düzeylerinin operasyon öncesine göre negatif bir korelasyon gösterdiği yönündedir (69,76,90-93).

Adenotonsiller hipertrofiye bağlı büyüme ve gelişme geriliği fizyopatolojisinde uyku ve beslenme bozukluğunun yer aldığı literatürce çalışmalarda vurgulanmıştır. ***Bizim çalışmamızda operasyon öncesinde gözlenen uyku bozukluğu ve beslenme bozukluğu semptomlarının operasyon sonrasında belirgin düzeldiği yönündedir. Klinik olarak gözlemlenen operasyon sonrası iyilik halinin ölçülen IGF-1, IGFBP-3 değerlerindeki anlamlı artış ile paralellik göstermektedir. Bu sonuç bozulan BH-IGF aksının operasyon sonrası 6. ayda normale dönmesiyle elde edilen anlamlı artış ile desteklenmektedir. Ghrelin hormonu sonuçlarının operasyon sonrası 6. ayda baskılanması özellikle beslenme sorununun ortadan kalktığını vurgulamaktadır.***

Çalışmamızda adenotonsiller hipertrofi tanısıyla takip edilen hastaların IGF-1, IGFBP-3 ve ghrelin hormonuyla takip edilebileceğini, sonuçların büyüme ve gelişme seyrini yansıtabileceğini göstermiş olduk. Konuyla ilgili literatür incelendiğinde IGF-1, IGFBP-3 ve ghrelin parametreleriyle yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır, çalışmamızla konuya yeni bir açıklayıcı bakış getirdiğimiz kanaatındayız.

SONUÇLAR

- 1) IGF-1 ve IGFBP-3 postoperatif 6.ayda artmıştır.
- 2) IGF-1 % 63.6 oranında artmıştır.
- 3) IGFBP-3 ise % 20.5 oranında artmıştır.
- 4) Ghrelin % 22 oranında baskılanmıştır.
- 5) Adenotonsiller hipertrofi tanısıyla opere edilen çocuklarda postoperatif IGF-1, IGFBP-3 değerlerinin artması, cerrahi sonrası havayolu obstrüksiyonunun ortadan kalması, uyku kalitesinin düzelmesi, noktürnal BH salınımındaki artış sonucunda gerçekleşmektedir.
- 6) Ghrelin değerlerinin baskılanması ise cerrahi sonrası oral beslenme ve kalori alımının artışıyla gerçekleşmektedir.
- 7) Çocuklarda cerrahi sonrası gözle görülen büyüme artışının hormonal parametreler ile desteklenerek, adenotonsillektominin büyümeye olumlu katkısı gösterilmiştir. Bu durum büyüme ve gelişme açısından adenotonsillektominin önemini bir kez daha vurgular niteliktedir.

KAYNAKLAR

- (1) Bicknell PG. Role of adenotonsillectomy in the management of pediatric ear, nose and throat infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1994, 13(1 Suppl 1):S75-S78.
- (2) Erişen L. Pediatrik Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromu-Güncel Yaklaşımlar. *Güncel Pediatri.* 2005: 2:7-17.
- (3) Nieminen P, Lopponen T, Tolonen U, Lanning P, Knip M, Lopponen H. Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea *Pediatrics* 2002, 109(4):e55.
- (4) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999, 402(6762): 656-660.
- (5) Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1999, 135(1):76-80.
- (6) Kaya S. Tonsil. *Ankara: Bilimsel Tıp Matbaacılık.* 2005: 13-132.
- (7) Gross CW, Harrison SE. Tonsils and adenoids. *Pediatr Rev* 2000, 21(3):75-78.
- (8) Kornblut AD. Surgery of the tonsils and adenoids. *Ear Nose Throat J* 1980, 59(11): 473-480.
- (9) Brodsky L, Koch RJ. Anatomic correlates of normal and diseased adenoids in children. *Laryngoscope* 1992, 102(11):1268-1274.
- (10) Goeringer GC, Vidic B. The embryogenesis and anatomy of Waldeyer's ring. *Otolaryngol Clin North Am* 1987, 20(2):207-217.

- (11) Casselbrant ML. What is wrong in chronic adenoiditis/tonsillitis anatomical considerations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999, 49 Suppl 1:S133-S135.
- (12) Richardson MA. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Med Clin North Am* 1999, 83(1): 75-83, viii.
- (13) Bernstein JM, Scheeren R, Schoenfeld E, Albini B. The distribution of immunocompetent cells in the compartments of the palatine tonsils in bacterial and viral infections of the upper respiratory tract. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988, 454:153-162.
- (14) Flanary VA. Long-term effect of adenotonsillectomy on quality of life in pediatric patients. *Laryngoscope* 2003, 113(10):1639-1644.
- (15) Greenfeld M, Tauman R, DeRowe A, Sivan Y. Obstructive sleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003, 67(10): 1055-1060.
- (16) Hibbert J, Stell P. Adenoidectomy: an evaluation of the indications. *Arch Dis Child* 1978, 53(11):910-911.
- (17) Hibbert J, Stell PM. Critical evaluation of adenoidectomy. *Lancet* 1978, 1(8062):489-490.
- (18) Benninger M, Walner D. Obstructive sleep-disordered breathing in children. *Clin Cornerstone* 2007, 9 Suppl 1:S6-12.
- (19) Shintani T, Asakura K, Kataura A. The effect of adenotonsillectomy in children with OSA. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998, 44(1):51-58.
- (20) Hendrix RA, Bacon CK, Hoffer ME. Localization of the carotid artery within the tonsillar fossa by Doppler flow mapping. *Laryngoscope* 1990, 100(8):853-856.
- (21) Deutsch ES. Tonsillectomy and adenoidectomy. Changing indications. *Pediatr Clin North Am*.1996, 43(6):1319-1338.

- (22) Brodsky L, Moore L, Stanievich JF. A comparison of tonsillar size and oropharyngeal dimensions in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1987, 13(2):149-156.
- (23) Brodsky L, Sobie SR, Korwin D, Stanievich JF. A clinical prospective study of peritonsillar abscess in children. *Laryngoscope* 1988, 98(7):780-783.
- (24) Yoshida A, Okamoto K. Indication of tonsillectomy for recurrent tonsillitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988, 454:305-312.
- (25) Spector A, Scheid S, Hassink S, Deutsch ES, Reilly JS, Cook SP. Adenotonsillectomy in the morbidly obese child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003, 67(4):359-364.
- (26) Shechtman FG, Lin PT, Pincus RL. Urgent adenotonsillectomy for upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992, 24(1):83-89.
- (27) Neyzi O. Büyüme ve Gelişme. *Pediatrici* 1.cilt (3.baskı). İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri . 1993: 69-101.
- (28) Lifshitz F, Moses N. Nutritional dwarfing: growth, dieting, and fear of obesity. *J Am Coll Nutr* 1988, 7(5):367-376.
- (29) Günöz H. Büyüme bozuklukları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric Endokrinoloji*. Ankara: Kalkan Matbaacılık. 2003: 65-135.
- (30) Williams EF, III, Woo P, Miller R, Kellman RM. The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991, 104(4):509-516.
- (31) Caregato L, Favaro A, Santonastaso P, Alberino F, Di PL, Nardi M et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clin Nutr* 2001, 20(3):251-257.
- (32) Woelfle JF, Harz K, Roth C. Modulation of circulating IGF-I and IGFBP-3 levels by hormonal regulators of energy homeostasis in obese children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007, 115(1):17-23.

- (33) Gaylinn BD. Growth hormone releasing hormone receptor. *Receptors Channels* 2002, 8(3-4):155-162.
- (34) Blum WF, bertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 76(6):1610-1616.
- (35) Poul-Erik Paulev. *Medical Physiology And Pathophysiology Essentials and clinical problems*. Copenhagen Medical Publishers. 1999: 81.
- (36) Thorner MO, Chapman IM, Gaylinn BD, Pezzoli SS, Hartman ML. Growth hormone-releasing hormone and growth hormone-releasing peptide as therapeutic agents to enhance growth hormone secretion in disease and aging. *Recent Prog Horm Res* 1997, 52:215-244.
- (37) Le RD. The insulin-like growth factor system. *Exp Diabesity Res* 2003, 4(4):205-212.
- (38) Miyao M, Hosoi T, Inoue S, Hoshino S, Shiraki M, Orimo H et al. Polymorphism of insulin-like growth factor I gene and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1998, 63(4):306-311.
- (39) Rajah R, Katz L, Nunn S, Solberg P, Beers T, Cohen P. Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) proteases: functional regulators of cell growth. *Prog Growth Factor Res* 1995, 6(2-4):273-284.
- (40) Fan J, Molina PE, Gelato MC, Lang CH. Differential tissue regulation of insulin-like growth factor-I content and binding proteins after endotoxin. *Endocrinology* 1994, 134(4):1685-1692.
- (41) LeRoith D, Yakar S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007, 3(3):302-310.
- (42) Unterman TG, Vazquez RM, Slas AJ, Martyn PA, Phillips LS. Nutrition and somatomedin. XIII. Usefulness of somatomedin-C in nutritional assessment. *Am J Med* 1985, 78(2):228-234.

- (43) Beaune B, Blanc S, Fellmann N, Bedu M, Coudert J. Serum insulin-like growth factor I and physical performance in prepubertal Bolivian girls of a high and low socioeconomic status. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997, 76(1):98-102.
- (44) Guilleminault C, Lee JH, Chan A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005, 159(8):775-785.
- (45) Mauras N, Martinez V, Rini A, Guevara-Aguirre J. Recombinant human insulin-like growth factor I has significant anabolic effects in adults with growth hormone receptor deficiency: studies on protein, glucose, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(9):3036-3042.
- (46) Khan AS, Sane DC, Wannenburg T, Sonntag WE. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2002, 54(1):25-35.
- (47) Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80(8):2534-2542.
- (48) Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995, 16(1):3-34.
- (49) Clemmons DR, Busby WH, Arai T, Nam TJ, Clarke JB, Jones JI et al. Role of insulin-like growth factor binding proteins in the control of IGF actions. *Prog Growth Factor Res* 1995, 6(2-4):357-366.
- (50) Lofqvist C, Andersson E, Gelande L, Rosberg S, Hulthen L, Blum WF et al. Reference values for insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) and the ratio of insulin-like growth factor-I to IGFBP-3 throughout childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(3):1420-1427.

- (51) Castronovo V, Zucconi M, Nosetti L, Marazzini C, Hensley M, Veglia F et al. Prevalence of habitual snoring and sleep-disordered breathing in preschool-aged children in an Italian community. *J Pediatr* 2003, 142(4):377-382.
- (52) Farney RJ, Walker LE, Jensen RL, Walker JM. Ear oximetry to detect apnea and differentiate rapid eye movement (REM) and non-REM (NREM) sleep. Screening for the sleep apnea syndrome. *Chest* 1986, 89(4):533-539.
- (53) Quabbe HJ, Helge H, Kubicki S. Nocturnal growth hormone secretion: correlation with sleeping EEG in adults and pattern in children and adolescents with non-pituitary dwarfism, overgrowth and with obesity. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1971, 67(4):767-783.
- (54) Wafford KA, Ebert B. Emerging anti-insomnia drugs: tackling sleeplessness and the quality of wake time. *Nat Rev Drug Discov* 2008, 7(6):530-540.
- (55) Finkelstein JW, Roffwarg HP, Boyar RM, Kream J, Hellman L. Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1972, 35(5):665-670.
- (56) Guillaume A, Benoit O, Gourmelen M, Richardet JM. Relationship between sleep stage IV deficit and reversible HGH deficiency in psychosocial dwarfism. *Pediatr Res* 1982, 16(4 Pt 1):299-303.
- (57) American Sleep Disorders Association. *The International Classification of Sleep Disorders, Revised*. 1997: 52-58.
- (58) Gozal D, O'Brien L, Row BW. Consequences of snoring and sleep disordered breathing in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004, 26:166-168.
- (59) Yilmaz MD, Hosal AS, Oguz H, Yordam N, Kaya S. The effects of tonsillectomy and adenoidectomy on serum IGF-I and IGFBP3 levels in children. *Laryngoscope* 2002, 112(5):922-925.

- (60) Yoshihara F, Kojima M, Hosoda H, Nakazato M, Kangawa K. Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002, 5(4):391-395.
- (61) Dornonville de la CC, Bjorkqvist M, Sandvik AK, Bakke I, Zhao CM, Chen D et al. A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regul Pept* 2001, 99(2-3):141-150.
- (62) Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Tiberti C et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(9):4227-4231.
- (63) Horvath TL, Diano S, Tschop M. Ghrelin in hypothalamic regulation of energy balance. *Curr Top Med Chem* 2003, 3(8):921-927.
- (64) Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin--a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004, 25(1):27-68.
- (65) Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86(12):5992.
- (66) Inui A. Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci* 2001, 2(8):551-560.
- (67) Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000, 407(6806):908-913.
- (68) Toshinai K, Mondal MS, Shimbara T, Yamaguchi H, Date Y, Kangawa K et al. Ghrelin stimulates growth hormone secretion and food intake in aged rats. *Mech Ageing Dev* 2007, 128(2):182-186.
- (69) Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004, 144(1):36-42.

- (70) Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001, 409(6817):194-198.
- (71) Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001, 50(8):1714-1719.
- (72) Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000, 141(11):4255-4261.
- (73) Dall R, Kanaley J, Hansen TK, Moller N, Christiansen JS, Hosoda H et al. Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone-deficient patients. *Eur J Endocrinol* 2002, 147(1):65-70.
- (74) Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(12):4908-4911.
- (75) Arvat E, Di VL, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C et al. Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest* 2000, 23(8):493-495.
- (76) Aimaretti G, Baffoni C, Broglio F, Janssen JA, Corneli G, Deghenghi R et al. Endocrine responses to ghrelin in adult patients with isolated childhood-onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002, 56(6):765-771.
- (77) Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003, 59(5):649-654.
- (78) Janssen JA, van der Toorn FM, Hofland LJ, van KP, Broglio F, Ghigo E et al. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2001, 145(6):711-716.

- (79) Copinschi G. Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation. *Essent Psychopharmacol* 2005, 6(6):341-347.
- (80) Cassoni P, Ghe C, Marrocco T, Tarabra E, Allia E, Catapano F et al. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur J Endocrinol* 2004, 150(2):173-184.
- (81) Muccioli G, Broglio F, Valetto MR, Ghe C, Catapano F, Graziani A et al. Growth hormone-releasing peptides and the cardiovascular system. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000, 61(1):27-31.
- (82) Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004, 114(1):57-66.
- (83) Velicangil S. *Biyoistatistik, Filiz Kitapevi, İstanbul.* 1984.
- (84) Kan İ. *Biyoistatistik Uygulama Kitabı, Uludağ Üniv. Basımevi.* 1989.
- (85) Bonuck KA, Freeman K, Henderson J. Growth and growth biomarker changes after adenotonsillectomy: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2009, 94(2):83-91.
- (86) Selimoglu E, Selimoglu MA, Orbak Z. Does adenotonsillectomy improve growth in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy? *J Int Med Res* 2003, 31(2):84-87.
- (87) Ogilvy-Stuart AL, Hands SJ, Adcock CJ, Holly JM, Matthews DR, Mohamed-Ali V et al. Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1, growth hormone, and feeding in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83(10):3550-3557.
- (88) Clark RG, Jansson JO, Isaksson O, Robinson IC. Intravenous growth hormone: growth responses to patterned infusions in hypophysectomized rats. *J Endocrinol* 1985, 104(1):53-61.

- (89) Farquhar J, Heiman M, Wong AC, Wach R, Chessex P, Chanoine JP. Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age neonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(9):4324-4327.
- (90) Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen JA, Sanchez I, Vila S, Quero J et al. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr* 2004, 144(1):30-35.
- (91) Reinehr T, Roth CL, Alexy U, Kersting M, Kiess W, Andler W. Ghrelin levels before and after reduction of overweight due to a low-fat high-carbohydrate diet in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2005, 29(4):362-368.
- (92) Park HS, Lee KU, Kim YS, Park CY. Relationships between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents. *Metabolism* 2005, 54(7):925-929.
- (93) Iniguez G, Salazar T, Roman R, Avila A, Gunn RD, Cassorla F. Effects of the IGF-I/IGFBP-3 complex on GH and ghrelin nocturnal concentrations in low birth weight children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, 65(5):687-692.