



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KBB ve BAŞ BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**REKÜRREN TONSİLLİT VE TONSİL HİPERTROFİSİN'DE
DOKU VE SERUM MATRİKS METTALOPROTEİNAZ VE
METTALLOPROTEİNAZ İNHİBİTÖR DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Turgay BOZKURT

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2017



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KBB ve BAŞ BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**REKÜRREN TONSİLLİT VE TONSİL HİPERTROFİSİN'DE
DOKU VE SERUM MATRİKS METTALOPROTEİNAZ VE
METTALLOPROTEİNAZ İNHİBİTÖR DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Turgay BOZKURT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd Doç. Dr. Battal Tahsin SOMUK

TOKAT

2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, hem bilgi ve deneyimleri ile hem de hastaya insani ve mesleki açıdan yaklaşmayı bize öğreten değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Battal Tahsin SOMUK'a, ihtisasım süresince ve çalışmalarım esnasında yardımcı olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr Emrah SAPMAZ'a, tez çalışmalarım aşamasında desteklerini esirgemeyen İstatistik Anabilim Dalı'ndan Öğr. Gr. Emre KUYUCU'ya ve tez çalışmamda bana yardımcı olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Öğr Gr. Dr. İsmail BENLİ hocama saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

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

Son olarak her őey için aileme teşekkür ederim.

Dr. Turgay BOZKURT

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisinde, serum ve doku matriks mettalloproteinaz (MMP) ve doku matriks mettalloproteinaz inhibitör (TIMP) düzeylerini karşılaştırmaktır.

Çalışmamıza, Ocak 2015- Şubat 2017 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi nedeniyle operasyon endikasyonu konan hastalar alınmıştır. Operasyon öncesi klinik bulgularla, operasyon sonrası histopatolojik inceleme sonucu korelasyon gösteren 45 tonsil hipertrofisi ve 45 rekürren tonsillit hastası, toplam 90 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Anamnez ve fizik muayene ile rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi tanısı alan hastaların tonsil büyüklükleri, Friedman tonsil skorlamasına göre derecelendirilmiştir. Hastalardan operasyon öncesi rutin biyokimyasal inceleme için alınan kandan serum elde edilmiş, operasyon sonrası hastaların dokuları rutin patolojik inceleme için patolojiye gönderilmiştir. Çalışma için alınan sol ve sağ tonsil dokularından elde edilen dokular ve serum örnekleri -80 derecede saklanmıştır. Laboratuvar ortamında serum ve dokudan ELISA yöntemiyle MMP 7, MMP 9 ve TIMP 2 bakılmıştır.

Tonsil hipertrofisi grubundaki 45 hastanın, 21'i kadın (%46,6) ve 24'ü (%53,4) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Rekürren tonsillit grubundaki 45 hastanın 22'si kadın (%48,8) ve 23'si erkek (%51,2) hastalardan oluşmaktaydı. Tonsil hipertrofisi grubunun yaş ortalaması 9,91 iken, rekürren tonsillit grubunun yaş ortalaması 14,51 idi. Rekürren tonsillit hastalarının sol ve sağ tonsil dokuları MMP 7, MMP 9, TIMP 2 düzeyleri karşılaştırıldığında, sol ve sağ tonsil dokusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tonsil hipertrofisinde, sol ve sağ tonsil dokuları MMP 7, MMP 9, TIMP 2 enzim düzeyleri karşılaştırıldığında, sol ve sağ tonsil dokusu arasında, enzim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grubunun, serum ve tonsil dokularındaki MMP 7, MMP 9 VE TIMP 2 düzeyleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Tonsil hipertrofisi, Rekürren tonsillit, Metalloproteinaz, Metalloproteinaz inhibitörü

ABSTRACT

. The aim of this study is to compare the levels of tissue and matrix metalloproteinase (MMP) and tissue matrix metalloproteinase inhibitor (TIMP) during recurrent tonsillitis and tonsil hypertrophy.

Patients consulted our clinic between January 2015-March 2017 with operational indication due to tonsil hypertrophy and recurrent tonsillitis were included in our study. Total of 90 volunteers, 45 tonsil hypertrophy and 45 recurrent tonsillitis patients, who had correlation between preoperative clinical findings and postoperative histopathologic examination results were included. Tonsil sizes of the patients who were diagnosed as tonsil hypertrophy and recurrent tonsillitis as a result of anamnesis and physical examination were graded according to Friedman tonsil scoring method. A serum was generated with the blood taken preoperatively from the patients for routine biochemical examination, and tissues of the patients were sent to pathology for routine pathological examination after operation. Tissues and serum samples taken from left and right tonsil tissues for the study were kept in -80 degree. MMP 7, MMP 9 and TIMP 2 were examined in serum and tissue by ELISA method in laboratory environment.

From 45 patients in the group of tonsil hypertrophy, 21 (%46,6) was women and 24 (%53,4) was men. From 45 patients in the group of recurrent tonsillitis, 22 (%48,8) was women and 23 (%51,2) was men. The average age of the group tonsil hypertrophy was 9,91, while the average age of the group recurrent tonsillitis was 14,51. When MMP 7, MMP 9, TIMP 2 levels of the left and right tonsil tissues of recurrent tonsillitis patients were compared, no statistically significant difference was found between left and right tonsil tissues. When MMP 7, MMP 9, TIMP 2 enzyme levels of left and right tonsil tissues were compared in tonsil hypertrophy, no statistically significant difference was found between left and right tonsil tissues in terms of enzyme levels. When MMP 7, MMP 9 and TIMP 2 levels in serum and tonsil tissues of the groups tonsil hypertrophy and recurrent tonsillitis were compared, no statistically significant difference was found between the two group

Key words: Tonsil hypertrophy, Recurrent tonsillitis, Metalloproteinase, Metalloproteinase inhibitor

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	İi
ÖZET	İv
İNGİLİZCE ÖZET	V
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	Vi
KISALTMALAR	Viii
TABLolar DİZİNİ	iX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Palatin Tonsil Embiryolojisi	2
2.1.2 Farengeal, Lingual, Tubal Tonsil Embiryolojisi	3
2.2.1 Palatin Tonsil Histolojisi	3
2.2.2 Farengeal Tonsil Histolojisi	4
2.3.1 Palatin Tonsil Anatomisi	5
2.3.2 Palatin Tonsil Kanlanması	5
2.3.2.1 Palatin Tonsil Arterleri	5
2.3.2.2 Palatin Tonsil Venleri	6
2.3.3 Palatin Tonsil İnervasyonu	7
2.3.4 Palatin Tonsil Lenfatikleri	7
2.3.4 Palatin Tonsil İmmünolojisi	7
2.4.1 Palatin Tonsillerin Hiperplazisi ve Hipertrofisi	8
2.4.2 Palatin Tonsil Hipertrofisin Derecelendirilmesi	9
2.5.1 Palatin Tonsil Enfeksiyonları	11
2.5.2 Akut Tonsilit	11
2.5.2.1 Akut Tonsillit Tedavisi	13
2.5.2.2 Akut Tonsillit Ayırıcı Tanısı	13
2.5.3 Rekürren Tonsillit	14
2.5.4 Kronik Tonsillit	14
2.5.6 Akut ve Kronik Tonsillit Komplikasyonları	15

2.6.1 Tonsillektomi Endikasyonları	16
2.6.2 Tonsillektomi Kontrendikasyonları	17
2.6.2.1 Kesin Kontrendikasyonlar	18
2.6.2.2 Rölatif Kontrendikasyonlar	18
2.7.1 Tonsillektomi	18
2.7.2 Tonsillektomi Teknikleri	18
2.7.3 Tonsillektomi Komplikasyonları	19
2.7.4 Tonsillektomi Kanamaları	19
2.8.1 Matriks Metalloproteinaz Enzim Ailesi	20
2.8.2 Ekstrasellüler Matriks	21
2.8.3 Matriks Metalloproteinazların Moleküler Yapısı	21
2.8.4 Matriks Metalloproteinaz Enzimlerinin Düzenlenmesi	22
2.8.4.1 Transkripsiyonla Düzenleme	22
2.8.4.2 Proenzimin Aktif Hale Getirilmesiyle Düzenlenme	23
2.8.4.3 Endojen Oarak Düzenlenme	23
2.8.5 Matriks Metalloproteinazların Fizyolojik Fonksiyonları	24
2.8.6 Matriks Metalloproteinazların Kanser İle İlişkisi	24
2.8.7 Matriks Metalloproteinaz İnflamasyon İlişkisi	25
2.8.8 Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP 9)	26
2.8.9 Matriks Metalloproteinaz-7 (MMP 7)	26
2.8.10 Doku Matriks Metalloproteinaz İnhibitörü-2 (TIMP 2)	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Hasta Seçimi ve Örnek Toplanması	27
3.2 Klinik İnceleme	27
3.3 Histopatolojik İnceleme	28
3.4 Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	28
3.5 Çalışmaya Kabul Edilmeme Kriterleri	28
3.6 Materyallerin Çalışılması	29
3.7 İstatistiksel Yöntem	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	35
6. KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

MMP	: Matriks mettaloproteinaz
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
TIMP	: Doku Matriks Mettaloproteinaz İnhibitörü
EBV	: Epstein-Barr Virüs
AGBHS	: A Grubu Beta Hemolitik Streptokok
HATT	: Hızlı Antijen Tarama Testi
EMN	: Enfeksiyöz Mononükleoz
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
MTMMP	: Membran Tip Matriks Metalloproteinaz
İL-1	: İnterlökin 1
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TGF-B	: Doku Büyüme Faktör Beta
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Modifiye centor tonsillofarenjit değerlendirme	12
Tablo 2: Akut ve kronik tonsillit komplikasyonları	15
Tablo 3: Tonsilektomi endikasyonları	17
Tablo 4: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi arasında cinsiyet dağılımı	30
Tablo 5: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi arasında yaş dağılımı	31
Tablo 6: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grupları arasında grade dağılımı	31
Tablo 7: Tonsil hipertrofisi grubunda sol ve sağ tonsil dokuları enzim değerlerinin dağılımı	32
Tablo 8: Rekürren tonsillit grubunda sol ve sağ tonsil dokuları enzim değerlerinin dağılımı	32
Tablo 9: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofinde, sol tonsil dokuları arasındaki enzimlerin dağılımı	33
Tablo 10: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofinde, sağ tonsil dokuları arasındaki enzimlerin dağılımı	34
Tablo 11: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grupları arasında, doku enzim değerlerinin dağılımları	34
Tablo 12: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grupları arasında, serum enzim değerlerinin dağılımları	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Tonsilla palatina embriyolojik gelişimi	2
Şekil 2: Tonsilla palatina histolojistik kesiti	4
Şekil 3: Tonsilla palatina arteriyel kanlanması	6
Şekil 4: Waldeyer halkasının oluşturan lenfoid organlar	8
Şekil 5: Palatin tonsil Friedman sınıflaması	10
Şekil 6: Brodsky tonsil derecelendirilmesi	11
Şekil 7: Matriks metalloproteinazların moleküler yapısı	22
Şekil 8: Matriks metalloproteinazların kanser oluşumuna etkileri	25

1. GİRİŞ ve AMAÇ

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

Matriks mettaloproteinaz ailesi (MMP) , ekstrasellüler proteinazların önemli bir üyesidir. En önemli görevi hücre dışı matriksin yıkımıdır. MMP vücutta bulunan birçok olayda görev almaktadır. Bunların bir kısmı fizyolojik olmakla beraber, bazı patolojik olaylarda da görev alabilmektedir. MMP'ler; doku yeniden şekillenmesi, ekstrasellüler matriks (ESM) yıkımı, anjiogenez ve morfogenezde oldukça önemli bir konuma sahiptir. MMP'lerin aktivitelerindeki kontrolsüz bir artışın ESM'yi azalatarak, akut ve kronik hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. MMP aktivitesindeki artışın ateroskleroz, kardiyak hastalıklar, artirit, peridontal hastalıklar, tümör hücre metastazı gibi birçok olayın patogenezinde rol oynadığı gösteren çalışmalar bulunmaktadır [3,4]. Doku matriks mettaloproteinaz inhibitörleri (TIMP), MMP aktivitesinin kontrolünde önemli rol oynarlar. Doku inhibitörlerin MMP inhibe etmesinin yanında mitojenik aktivite ve hücre büyümesini indüklemeye aktivitesi de bulunmaktadır.

Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi etyolojisinde, MMP 7, MMP 9 ve TIMP 2'nin etkisi şu mekanizmalarla açıklanabilir. MMP 7 ve MMP 9, inflamatuvar süreçlerde rol oynayan ve kronik inflamatuvar olaylarda dokuda miktarı artış gösteren enzimlerdir. MMP 9 ve MMP 7 inflamasyon yanında, doku yeniden şekillenmesinde ve doku yapım yıkım olaylarında da görev almaktadır. Dokularda fibrozis oluşumunda da görevlidirler. Rekürren tonsillitte, kronik inflamatuvar bir süreç olması nedeniyle rekürren tonsillit etyolojisinde rol oynayabilir. TIMP 2, dokuda bulunan MMP'leri inhibe etmesi nedeniyle, dokuda fazla miktarda

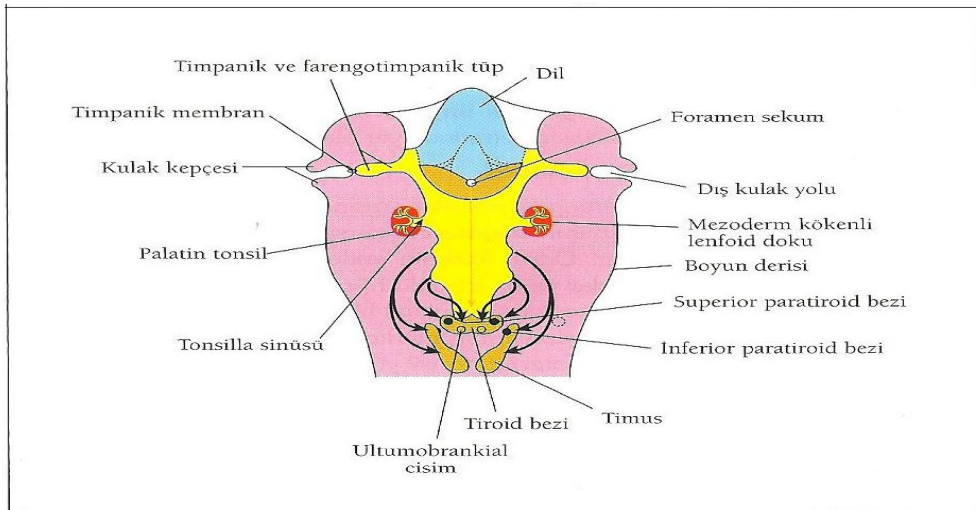
bulunması, bağ dokusu yıkımını azaltarak doku miktarının artmasına sebep olmaktadır. TIMP 2'nin bu etkisiyle, tonsil hipertrofinde rol oynaması mümkündür.

Bu çalışmanın amacı, toplumda sık görülen, rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi nedeniyle tonsillektomi opere olan hastaların, tonsillektomi materyali ve serumunda bulunan, MMP VE TIMP düzeylerini saptamak, rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi etyolojisindeki rolünü tespit etmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1 Palatin Tonsil Embriyolojisi

Palatin tonsiller, embriyolojik yaşamın üçüncü ayında gelişmeye başlarlar ve ikinci farengal kesenin alt yüzeyinden oluşurlar. İlk olarak farengal kesenin endodermi çoğalarak, alt tarafına yerleşmiş olan mezenkim topluluğuyla birleşir ve palatin tonsillerinin öncüllerini oluşturur. Merkezde yerleşen hücre kordonları, kriptaları oluşturmak üzere açılır. Farengal kesenin endodermi, tonsil dokusunun yüzeyini kaplayan epitele dönüşür. Yaşamın beşinci ayında, tonsil kriptalarını çevreleyen mezenşim, tonsil dokusunun lenf foliküllerini oluşturmak üzere lenfoid dokuya dönüşür. Embriyolojik dönemin üçüncü trimesterinde, daha önce oluşan lenf folikülleri ve kriptalar nihayi şeklini alır [5]



Şekil 1: Tonsilla palatina embriyolojik gelişimi [6].

2.1.2 Farengeal, Lingual, Tubal Tonsil Embriyolojisi

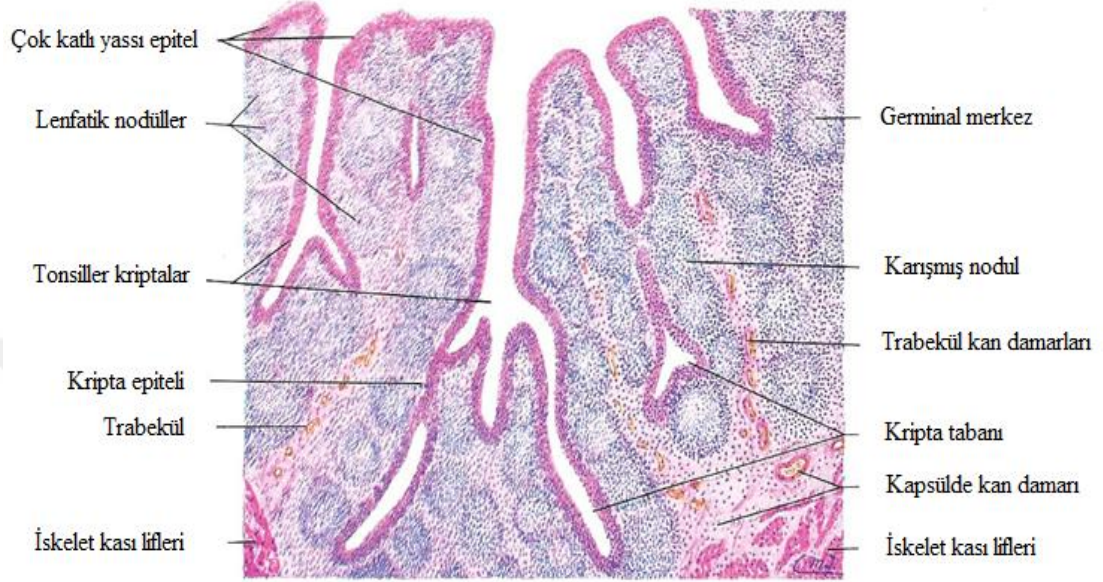
Farengeal, tubal ve lingual tonsiller, buldukları yerdeki epitelle çevrili tabakanın altında yer alan mezenkimal kaynaklı bağ dokusu elemanların, lenf foliküllerine ve topluluklarına farklılaşması neticesinde oluşur [5].

2.2.1 Palatin Tonsil Histolojisi

Palatin tonsiller iki tane ve oval şekilli olup, palatofarengeal ve palatoglossal katlantılar arasında yerleşmişlerdir. Serbest yüzeyleri çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Epitel örtüsü farenks ve ağız mukozası olarak devam eder. Tonsillerin üzerinde bulunan epitel derinlere doğru ilerleyerek, 10-20 adet primer kripta denen yapıları oluşturur [7]. Primer kriptaların epitel örtüleri de, komşu lenfoid doku içine uzayarak, sekonder kriptaları meydana getirirler. Epitel bir bazal lamina üzerine oturur ve altında ince, fibröz bir bağ dokusu yer alır. Her iki tonsilin derin yüzü, etrafında bulunan kas dokusundan fibröz bir yarım kapsül ile ayrılmıştır. Tonsil dokusunun parankimi, kripta epitelinin altında tek sıra halinde dizilmiş, lenfoid dokuya gömülmüş, 1-2 mm kalınlığında çok sayıda lenfoid folikülden oluşur. Foliküller, germinal merkezli ya da germinal merkezsiz olabilirler.

Epitel kriptaları, etrafını sardıkları lenfoid doku tabakalarından, kapsüladan invagine olan gevşek bağ dokusu ince bölmeleriyle ayrılmaktadır. Bu bağ dokusunda, her zaman farklı boyutlardaki mast hücreleri, plazma hücreleri ve lenfositler bulunur [8]. Çok çekirdekli lökositlerin çok miktarda bulunması, tonsiller için çok sık olan enflamasyonun bir göstergesidir. Kriptaların derin kısımlarında epitel ve lenfosit doku arasındaki sınır, çok miktarda sınır lenfositlerin yoğun infiltrasyonu ile silinmektedir. Epitel hücreleri bir tarafa sıkışır ve bükülürler, bu nedenle çok az görülen epitel hücresi yüzeyde kalır. Epitel bariyerini aşan lenfositler, tükürük korpuskülleri (salivary corpuscles) biçiminde tükürükte yer alırlar. Kripta lümenleri içerisinde; granüler atıklar, dökülmüş epitel hücreleri, mikroorganizmalarla karışık canlı veya ölü lökosit hücreleri bulunur. Bu biriken materyaller, daha sonra peynirimsi bir yapı olarak dışarı atılırlar. Kriptalarda biriken mikroorganizmalar bazen tonsillerin enflamasyonuna sebep olurlar. Palatin tonsillerin enfeksiyona yatkın olmaları, müköz salgı yapan küçük bezlerin, kripta lümenine

açılmamalarından kaynaklanmaktadır. Bezlerin kriptalara açılmaması sebebiyle, kripta yüzeyi yıkanıp temizlenememekte ve kriptalardaki materyaller nedeniyle enfeksiyona yatkın olmaktadır.



Şekil 2: Tonsilla palatina histolojik kesiti [9].

2.2.2 Farengeal Tonsil Histolojisi

Adenoid olarak da ifade edilen farengeal tonsil, nazofarenksin posteriorunda ve tavanında tek bir doku olarak bulunur. Serbest yüzeyi, solunum yolunda bulunan goblet hücrelerini içeren, silli yalancı çok katlı prizmatik epitelle çevrilidir. Farengeal tonsili çevreleyen yarım kapsül, palatin tonsilin yarım kapsülüne göre daha incedir. Kapsülün altında bulunan bağ dokusunda seromüköz karışık bezler bulunur ve on tane genişlemiş kanalları, serbest yüzeye ya da katlantıların arasında bulunan oluklara açılır. Farengeal tonsilde yüzeyde bulunan epitel, kripta denilen yapı yerine, pili (pleat) denilen katlantıları yapar. Çoğunlukla, lenf folikülleri içeren ve 2 mm kalınlığındaki yaygın lenfoid doku tabakası, epitel dokusunun altında yer alır.

2.3.1 Palatin Tonsil Anatomisi

Tonsila palatina orofarenkste yerleşmiş, tonsil lojunda bulunan, çevresi palatoglossus ve palatofarengus kasları tarafından çevrilenmiş, lenfoid bir dokudur[5].

Ovoid şekilde olmakla birlikte, yaşa ve kişinin özelliklerine göre farklı şekil ve büyüklükte olabilirler. Yaşamın ilk 5-6 yılında hiperplaziye uğrarlar ve pubertede en büyük hacime erişirler. Daha ileri yaşlarda atrofiye olur ve küçülürler. Tonsilin medial kısmının içe bakan yüzeyinin üst kısmında, resesus palatinus veya supratonsiller fossa adı verilen çukurluk vardır. Bu fossanın üst tarafındaki mukoza altında, yumuşak damağa doğru uzanabilen lenfoid doku ve minör glandlar bulunur. Bu lenfoid dokuya tonsilin palatin parçası denir. Ağız kapalı iken, dil dorsumu tonsila palatinanın medial tarafta bulunan yüzüne temas eder.

Tonsilin lateral veya derin yüzeyi aşağı, yukarı ve öne doğrudur. Aşağıda dile, yukarı tarafta yumuşak damağa ve önde palatoglossal plikanın aşağısına uzanır. Dış yüzü, superior konstrüktör kas ile komşudur [5].

Tonsil dokusunun dış yan tarafa bakan yüzeyinde, yoğun elastik liflerden oluşan ve tonsile sıkıca yapışan kapsülü bulunmaktadır. Tonsil kapsülünden, tonsil çevresine ve parankime uzanan trabeküller bulunur. Bu trabeküller içerisinde sinirler, kan damarları ve efferent lenfatikler bulunmaktadır.

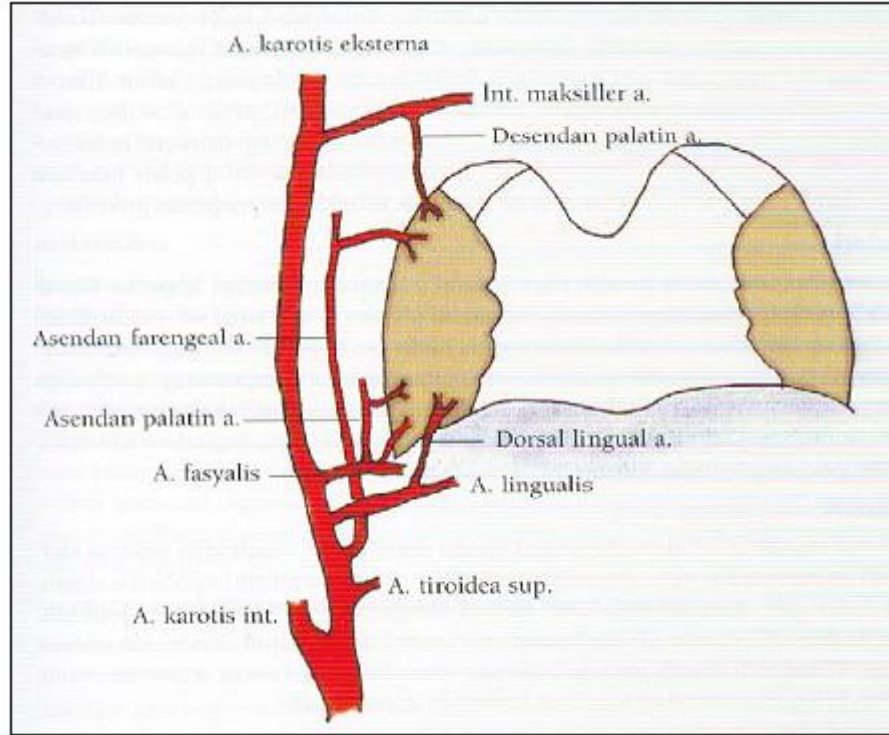
2.3.2 Palatin Tonsil Kanlanması

Arterler, tonsil kapsülünde bulunan septalar yardımıyla parankime doğru uzanmaktadır. Küçük arteriyoller, ektranodüler lenf dokusu çevresindedirler. Parankimde interfoliküler, perinodüler, subepitelyal arteriyollere ayrılırlar. Bu arteriollerden kan direkt olarak veya arteriovenöz kapilerden oluşan pleksusla, postkapiller venlere boşalır [5].

2.3.2.1 Palatin Tonsil Arterleri

Palatin tonsilin kanlanmasında, eksternal karotis arterin dallarından olan fasiyal, lingual, maksiller ve asenden farengal arter rol oynar [10]. Asenden farengal arter; eksternal karotis arterden köken alan en küçük daldır ve palatin

tonsilin üst yüzeyinin kanlanması sorumludur. Lingual arter; verdiği dorsalis lingual dalı ile tonsil ve çevresindeki plikaları besler. Fasiyal arter; kendinden ayrılan asenden palatin dalı ve tonsiller dalı ile tonsilin alt kutbunun beslenmesinden sorumludur. Maksiller arter; desenden palatin dalı ile tonsilin üst kutbunun beslenmesinden sorumludur.



Şekil 3: Tonsilla palatina arteriyel kanlanması [11]

2.3.2.2 Palatin Tonsil Venleri

Tonsilla palatina venleri, tonsilin derin lateral yüzünden peritonsiller ven olarak çıkarlar. Süperior konstriktör farenks kasını geçerek, farengeal pleksus veya fasiyal vene dökülürler. Lingual ven, tonsiller dalı sayesinde farengeal pleksusa bağlanır. Venöz kan, lingual ve farengeal venler aracılığıyla internal juguler vene dökülür [5].

2.3.3 Palatin Tonsil İnervasyonu

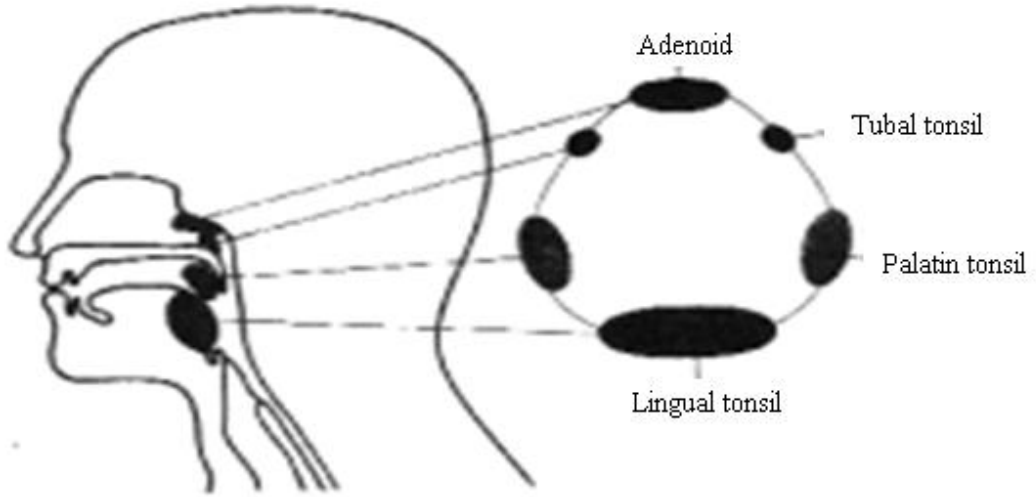
Tonsilin duysal inervasyonu, genel olarak glossofarengus sinirinin tonsiller dalı tarafından inerve edilmektedir. Bunun yanında 7. Kranial sinirden pterigopalatin yolu ile duysal inervasyon alır. Sempatik lifleri, superior servikal gangliondan kaynaklanarak arterler etrafında tonsile ulaşır [5].

2.3.4 Palatin Tonsil Lenfatikleri

Palatin tonsilin afferent lenfatığı bulunmamaktadır. Bu yüzden lenf nodu gibi fonksiyon görmez. Efferent lenfatikleri ise foliküllerinin çevresinde bulunan kapiller lenfatik pleksuslar yapar. Tonsil kapsülünün lenfatikleri, üst derin servikal lenf nodlarına dökülür. Tonsil ön plikası lenfatikleri üst juguler ve submandibuler nodlara drene olurlar. Tonsiller fossanın lenfatikleri, üst servikal, spinal aksesuar ve posterior üçgende bulunan lenf nodlarına dökülür.

2.3.4 Palatin Tonsil İmmünolojisi

Hem ağız yolu, hem de solunum yoluyla sürekli antijenik uyarılara maruz kalınmaktadır. Solunum yollarında waldeyer halkası olarak bilinen ve antijenik özelliği olan lenfoid dokular bulunmaktadır. Bu lenfoid topluluklar: Farengal tonsil, tubal tonsil, palatin tonsil, lingual tonsil ve lateral farengal bandlardan oluşur. Bu dokular, mikroorganizma ve diğer antijenik uyarılar için ilk basamak savunma hattı meydana getirebilmek için önemli roller oynarlar [12]. Lenf düğümlerinden farklı olarak tonsil dokusunda afferent lenfatik sistem bulunmamaktadır. Histolojik özelliğinden ve anatomik lokalizasyonundan dolayı antijenik maddeleri epitel yüzeyinden yakalama özelliğine sahiptir [13].



Şekil 4: Waldeyer halkasının oluşturan lenfoid organlar [13]

Tonsillerde bu işlemler için iyi tanımlanmış dört bölge mevcuttur. Bu bölgeler: Kript epiteli, büyük oranda B lenfositlerden oluşan foliküler germinal bölge, bunların etrafında bulunan mantle zon ve mantel zone ile foliküler bölge arasında bulunan interfolliküler bölgedir. Tonsillerde bulunan bu yapılar sayesinde, antijenin direkt yakalanabilmesi sağlanabilmektedir. Kript epiteli, bağışıklık sisteminin başlangıcında kritik rol oynadığı için lenfoepitelyum olarak da adlandırılır [14]. Tonsillerde immünolojik aktivite, en çok 3-10 yaşları arasında gerçekleşmektedir [15]. Çocuklarda tonsil dokusu, bakteriyel yük ve oluşan B ve T hücre sayılarına bağlı olarak orantılı olarak daha büyüktür. Altmış yaşına kadar B hücreleri sayısı giderek azalırken T hücre sayısı çok fazla değişmemektedir. Bu yüzden tonsil dokusu 14 yaşından itibaren küçülmeye başlar.

2.4.1 Palatin Tonsillerin Hiperplazisi ve Hipertrofisi

Dokuda bulunan hücre sayısının artımı ile doku ve organın birlikte büyümesine hiperplazi denilmektedir. Tonsil hiperplazisinde, sadece germinal merkezde bulunan lenfoid foliküller değil, tonsildeki tüm hücrelerde artış mevcuttur [16]. Tonsil hipertrofisi ise, büyümüş tonsil içerisindeki lenfoidlerin ekspansiyonudur [16]. Tonsil hipertrofisine; diyet, genetik faktörler, kişisel değişiklikler, lokal veya sistemik enfeksiyon atakları, sigara dumanına maruz kalma,

tangier hastalığı, tonsil tümörleri, atipik enfeksiyonlar, granülomatöz enfeksiyonlar gibi nedenler sebep olmaktadır. Tonsil dokusu yenidoğan döneminde küçüktür. İlerleyen dönemlerde büyüme başlar ve 5 yaşına kadar büyümeye devam edebilir. Genel olarak 8 yaşını geçtikten sonra küçülmeye başlar. Bu durum tonsil dokusunda bulunan immün fonksiyonların yaşamın ilk 3-10 yaş arası daha fazla olmasıyla açıklanabilir [17].

Tonsiller hiperplazide, büyüme parankimal hücre artışına bağlı iken, inflamatuvar değişikliklere bağlı büyümede, konnektif doku artışı ve tonsil kriptalarını tıkayan debris ve inorganik birikimlere bağlıdır. Bu süreçte bazı çocuklarda büyük tonsiller, üst solunum yolunda obstrüksiyon oluşturarak daha çok gece uykularında ortaya çıkan; horlama, ağzı açık uyuma huzursuz uyku hali, uykuda apne nöbetleri gibi şikâyetler ortaya çıkartırlar. Bu çocuklarda, gece işemeleri ve büyüme ve gelişme geriliği de sık görülmektedir. Ayrıca tonsiller hipertrofinin derecesine göre, çocuklarda gündüz uyuklama hali, öğrenme güçlüğü ve davranış bozukluğuna da rastlanılabilmektedir [18]. Erişkinlerde, tonsil hipertrofisine bağlı olarak horlama gece apne nöbetleri ve gündüz uyuklama hali görülebilmektedir.

2.4.2 Palatin Tonsil Hipertrofisin Derecelendirilmesi

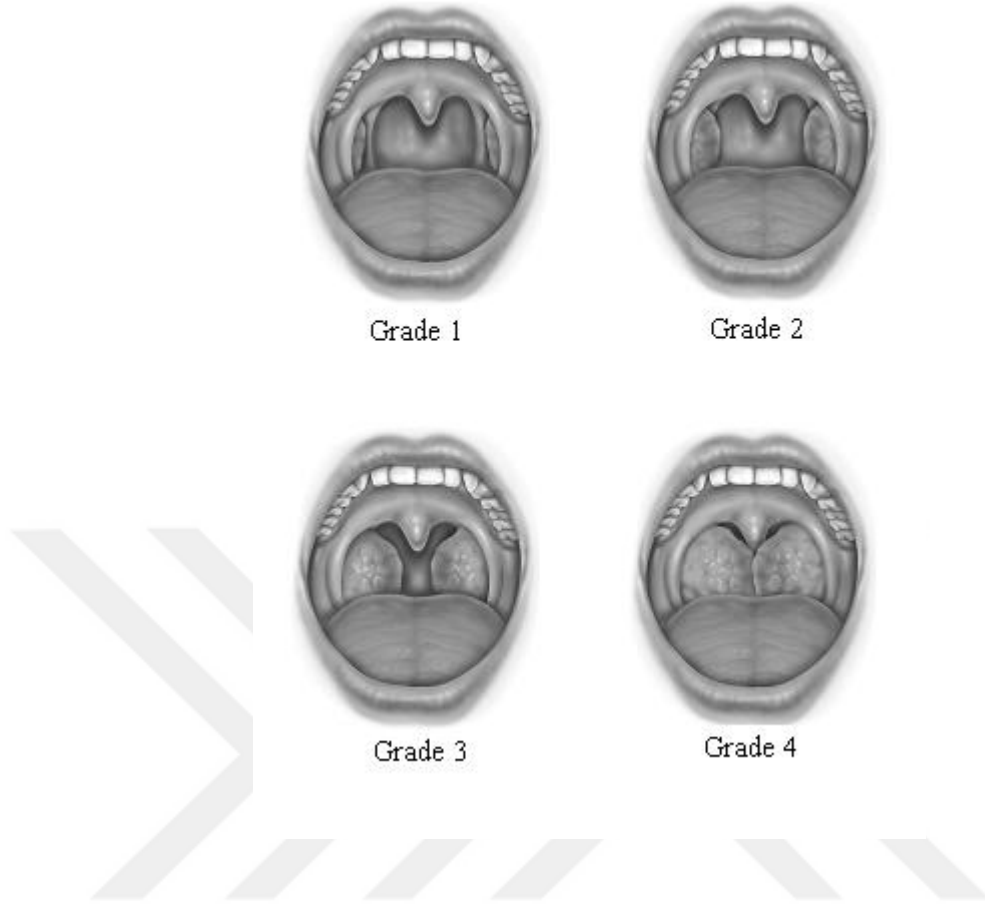
Tonsil hipertrofisinin derecelenmesinde sık kullanılan bir sınıflama olan Friedman sınıflamasına göre tonsil hipertrofisi;

Grade 1 tonsil dokusu ön ve arka plikaların arasında gizli

Grade 2 tonsil dokusu plikaları geçmiş

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

Grade 4 tonsil dokusu orta hatta gelmiş



Şekil 5: Palatin tonsil Friedman sınıflaması [19]

Diğer bir sık kullanılan sınıflama ise Brodsky tonsil derecelendirmesidir. Bu sınıflamaya göre tonsil büyüklüğü 5 dereceye ayrılmıştır.

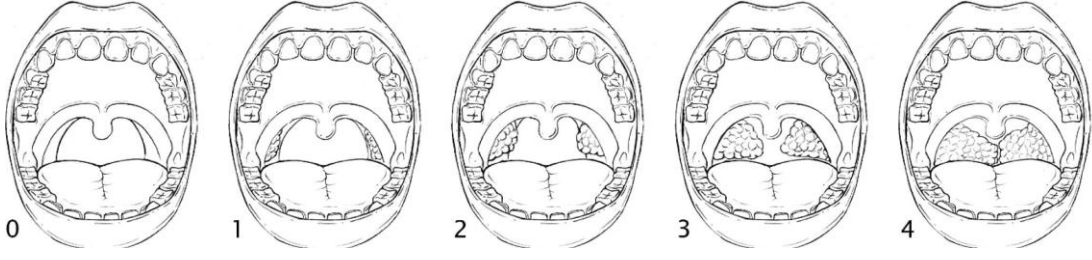
Grade 0 Tonsiller doku, tonsiller fossada bulunur ve hava yolunda bir tıkanıklık oluşturmaz.

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

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

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

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



Şekil 6: Brodsky tonsil derecelendirilmesi [20].

2.5.1 Palatin Tonsil Enfeksiyonları

Çocukluk yaş grubunda, morbiditeye yol açan hastalıkların başında enfeksiyon hastalıkları gelmektedir. Gerek çocukluk yaş grubunda, gerekse erişkin yaş grubunda üst solunum yolu enfeksiyon hastalıklarından en sık görülen hastalıkların biride, tonsil enfeksiyonlarıdır [21]. Akut ve kronik tonsillitin yaratmış olduğu gerek morbitide, gerekse olası komplikasyonlar ve tedaviye yönelik yapılan girişimler önemli durumlardır. Medikal tedavi ve cerrahi tedavinin getireceği morbidite ve komplikasyonlar, bunun yanında iş gücü kaybı gibi bütün faktörler bir arada değerlendirildiğinde, ortaya çıkan tablonun büyüklüğü daha net ortaya çıkmaktadır.

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

2.5.2 Akut Tonsillit

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

Viral etkenler içinde; adenovirüs, herpes simpleks, coxsackie A ve B epstein-barr virüs (EBV) , sitomegalovirüs sayılabilir. Bakteriyel etkenler, vakaların yüzde otuzundan sorumludur. En sık bakteriyel tonsillit etkeni ise A grubu B hemolitik streptokok (AGBHS) isimli bakteridir. Çocuk hastaların akut tonsillofarenjitte %15-30'unda akut AGBHS'lar sorumludur[22]. Diğer bakteriyel etmenler stahylococcus, haemophylus influenza, streptococcus pneumoniae, mycoplasma pneumoniae, neisseria gonorrhoeae'dir. AGBHS en sık olarak 5-15 yaş aralığında görülmektedir. Sadece insanda enfeksiyon oluşturmaktadır. Hastalık damlacık yolu ile bulaşmaktadır. Klinik olarak tonsillitin viral ya da bakteriyel olduğunu kesin olarak ayırt edilemez [23]. Yapılan fizik muayenede ilk olarak, tonsillerin şiş ve üzerinin hiperemik olduğu görülmektedir. İlerleyen dönemlerde ise tonsil kriptlerinin üzerinde eksüdasyon birikmektedir ve bu duruma kriptik tonsillit denilmektedir. Her hastaya boğaz kültürü yapılması, AGBHS tanısı için altın standarttır. Hızlı antijen tarama testi (HATT), AGBHS erken tanısı için kullanılan yaygın bir testtir. Testin spesifitesi %90'nın üzerindedir. Ancak bu laboratuvar testlerinin uygulanması da toplum genelinde, kırsal kesimde her zaman mümkün değildir. Klinik verilerle AGBHS tanısı koymanın güçlüğü nedeniyle, çeşitli klinik değerlendirme tabloları geliştirilmiştir.

Tablo 1: Modifiye centor tonsillofarenjit değerlendirmesi [24].

Modifiye Centor skorlama sistemi		
Kriter	Puan	
Ateş (>38°C)	1	
Öksürük olmaması	1	
Hassas ve ağrılı servikal lenfadenopati	1	
Eksüdatif tonsillofarenjit	1	
Yaş 3-14 yaş aralığı	1	
Skor	GAS olasılığı	Tanusal yaklaşım
0	% 1-2.5	Boğaz kültürü istemez
1	% 5-10	Boğaz kültürü istenmez ve antibiyotik gereksiz
2	% 11-17	Boğaz kültürü al, sonucunu bekle
3	% 28-35	Boğaz kültürü al, sonucunu bekle
≥4	% 51-53	Boğaz kültürü al, ARA sık görülen bir toplumda antibiyotik başlamayı düşün

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

2.5.2.1 Akut Tonsillit Tedavisi

Akut tonsillit tedavisinin prensibi, enfeksiyon etkeninin ortadan kaldırılması ve destek tedavisidir. Hastanın dinlenmesi, bol sıvı alımı, ateş kontrolü ve diğer semptomların kontrolü için, analjezik ve antipiretikler kullanılır. AGBHS tonsillitinde tedavinin amacı, akut semptomların hızla iyileşmesi, süpüratif ve non süpüratif komplikasyonların engellenmesi ve bulaştırıcılığın önlenmesidir. AGBHS düşünölen hastalara tedavi olarak; penisilin, sefalosporin eritromisin, klaritromisin kullanılabilir. Tedaviye dirençli vakalarda, medikal tedaviye başlamadan önce, kültür alınmalı ve tedavi 7-10 olarak tamamlanmalıdır. Aksi durumlarda, bakteriler tarafından antibiyotik direnç gelişimi ortaya çıkabilmektedir [25].

2.5.2.2 Akut Tonsillit Ayırıcı Tanısı

Akut tonsillit ayırıcı tanısı açısından göz önünde bulundurulması gereken durumlar şunlardır.

Difteri: Çoğu zaman yavaş olarak başlar, toksik bir tablo oluşturur. Sıklıkla stridor ve krup tarzında öksürük görülür. Fizik muayenede tonsil dokusu üzerinde, kirli sarı renkli, tonsil dokusuna sıkıca yapışan ve kaldırılınca kanayan membranlar görülür. Ürettiği toksinler ile nörotoksik ve kardiyotoksik etkiler oluşturur. Kesin tanısı bakterinin kültürde üretilmesiyle konur.

Kızıl (Scarlet fever): Fizik muayenede membranöz tonsillit yanında, farens, uvula ve oral mukozada canlı kırmızı renk hakimdir. İrileşmiş dil papillaları nedeniyle, çilek dili görünümü adı verilen bir görüntü oluşur.

Vincent's Angina: Oral hijyeni bozuk kişilerde görülür. Farenjit ile birlikte görölen ülseratif gingivastomatit vardır. Tonsil ya da faringeal mukoza üzerinde gri nekrotik pseudomembranlar oluşur.

Enfeksiyöz Mononökleoz (EMN): Etkeni epstein-barr virüsü olup, membranöz tonsillite benzer tarzda düzensiz beyaz membranlar görölebilir. Posterior

servikal ve vücudun diğer kısımlarında yaygın lenfadenopati rastlanır. Tanıda aglütinasyon testleri kullanılmaktadır.

Membranöz ya da pseudomembranöz tonsillit oluşturan diğer patolojiler; lökoplaki, agranülositoz, lösemi, pemfigus, ve epitelyal malignansiler şeklinde olabilmektedir.

2.5.3 Rekürren Tonsillit

Rekürren tonsillit(tekrarlayan tonsillit), tekrar eden akut tonsillit ataklarıyla karakterize bir durumdur. Bir sene içinde 7, iki yıllık süre içinde 5 ve 3 yıllık süre içinde en az 3 defa tonsillit atağının olması ile karakterizedir. Bu ataklar esnasında, 38.5 dereceye varan ateş olması, 2 cm ve daha büyük servikal lenfadenopati olması, boğaz kültüründe AGBHS üremesi koşullarından, en az birinin varlığı gereklidir [26]. Rekürren tonsillit tanısı konulmasında, hastadan ve aileden alınan anamnez önemli rol oynar. Hastanın daha önceki tıbbi kayıtlarının olması, rekürren tonsillit tanısı koymada yardımcı olmaktadır.

2.5.4 Kronik Tonsillit

Kronik tonsillit, tonsil dokusunun tekrarlayan atakları sonucu veya subklinik olarak tonsil dokusunda enflamasyon halinin devam etmesidir. Tonsil dokusundaki kriptaların tıkanmasına bağlı olarak tonsillerde büyüme olabildiği gibi, kronik skar oluşumuna bağlı olarak atrofide görülebilir [25].

Akut tonsillit atağı sırasında, lenfoid foliküller içinde oluşan küçük bir apse odağı, yeterli süre ve uygun dozda tedavi edilmemişse, fibröz doku kapsülü içinde enfeksiyon devam edebilir ve kriptler içindeki inflamatuvar döküntüler subklinik enfeksiyonlar oluşturarak, tonsillit atakları meydana getirebilir [27].

Kronik tonsillit daha çok erişkin yaş grubunda görülen bir hastalıktır. Yeterli antibiyotik tedavisine cevap vermeyen boğaz ağrısı ve tonsil inflamasyonu vardır. Tonsil kriptalarını dolduran ve enfekte olan debrisler sebebiyle sıklıkla halitozis(kötü ağız kokusu) eşlik eder. Tekrarlayan boğaz ağrısı, ağız kokusu, tonsillerde çok miktarda debris birikimi, peritonsiller eritem kronik tonsillit sık görülen semptomlardır [28].

2.5.6 Akut Ve Kronik Tonsillit Komplikeasyonları

Akut ve kronik tonsillitler, çok ciddi komplikeasyonlar oluşturabilmektedirler. Sağlık standartlarında olan gelişmeler, yaşam koşullarındaki iyileşmeler ve antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle, komplikeasyon sıklığı azalmıştır. Tonsillit komplikeasyonları, hastalığın, akut ve kronik seyri esnasında, lokal veya sistemik olacak şekilde ortaya çıkabilmektedir [29].

Sistemik görülen komplikeasyonlarda, AGBHS etken olarak saptanmıştır. Tonsillit tedavisinde önemli olan, komplikeasyon gelişmelerini engellemektir.

Tablo 2: Akut ve kronik tonsillit komplikeasyonları [29]

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

2.6.1 Tonsillektomi Endikasyonları

Tonsil ve adenoid dokusu doğumda çok küçük bir lenfoid doku iken, bakteriyel enfeksiyonlarla karşılaşma ve bağışıklık sisteminin gelişmesi ile hipertrofiye uğrayarak, hava yollunda tıkaçıcı bir duruma sebep olabilirler. Günümüzde de yoğun olarak yapılan bu ameliyatlar, Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1930'lu yıllarda yapılan ameliyatların %30' unu oluşturmaktaydı. İngiltere de ise 1930'larda çocukların %50-%75'ine tonsillektomi operasyonu yapılmaktaydı [30]. Endikasyon belirlemedeki daha hassas yaklaşımlar ve endikasyon sınırlarının daha belirgin hale gelmesi ve ameliyatın olası komplikasyonları nedeniyle ve 1940 yıllarından itibaren antibiyotiklerin keşfi neticesinde, tonsillektomi sıklığı giderek azalmaya başlamıştır [31]. Tonsillektomi endikasyonları, kronik üst solunum yolu enfeksiyonlarından, uyku apnesine kadar değişen geniş bir yelpazeyi oluşturur. Tonsillektomide kesin endikasyonlar dışında, hekimin yorumunu gerektiren rölatif endikasyonlarda bulunmaktadır.

Tablo 3: Tonsillektomi Endikasyonları [28].

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

Tonsil ve adenoid hastalıklarının tanısını koymada altın standart yöntem, anamnez ve fizik muayenedir. Doktor, anamnez esnasında özellikle horlama, uyku bozukluğu, kronik ağız kokusu, tekrarlayan boğaz enfeksiyonu atakları, hiperaktivite hali, enürezis, disfaji ve düşük okul başarısı olup olmadığı sorgulamalıdır [32].

2.6.2 Tonsillektomi Kontrendikasyonları

Tonsillektomi komplikasyonları, kesin ve rölatif kontrendikasyon olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

2.6.2.1 Kesin Kontrendikasyonlar

Kanama diatezi ve kanama bozuklukları: lösemi, aplastik anemi hemofili, kontrol altına alınamayan sistemik hastalıklar, İmmün yetmezlik şüphesi olan çocuklar [33].

2.6.2.2 Rölatif Kontrendikasyonlar

Yarı damak(submuköz dahil), akut enfeksiyonlar, hastanın 3 yaşından küçük olması, poliomyelit epidemisi veya poliomyelite karşı aşılınmamış olmak, İmmünsüpresif ilaç kullanımı

2.7.1 Tonsillektomi

Tonsillektomi operasyonu, kulak burun boğaz hastalıklarında, en sık uygulanan cerrahi ameliyatlardan biridir [34]. Günümüzde antibiyotiklerin ortaya çıkmasıyla sıklığı azalmakla birlikte, 20. Yüzyıl başlarında en sık yapılan cerrahi operasyonlardan birini oluşturmaktaydı. Daha önceki yıllarda tonsillektomi operasyonu çoğunlukla tekrarlayan tonsil enfeksiyonu nedeniyle yapılmaktayken, günümüzde hipertrofiye bağlı tonsil enfeksiyonu en sık endikasyonu oluşturmaktadır [35].

2.7.2 Tonsillektomi Teknikleri

Tonsillektomi 2. Dünya savaşı öncesi lokal anestezi altında yapılırken, anesteziye gelişmeler sonrası genel anestezi altında yapılmaya başlanmıştır [36]. Günümüzde çok çeşitli tonsillektomi yöntemleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan yöntem soğuk diseksiyon ve bipolar yöntemidir [37].

Tonsillektomi operasyonunda günümüzde kullanılan teknikler; soğuk bıçak diseksiyon tekniği, elektrokoter tonsillektomi tekniği, termal welding tonsillektomi, radyofrekans tekniği, harmonik scalpel Tonsillektomi, plazma knife tonsillektomi , lazer tonsillektomi, argon plazma tonsillektomi, robotik cerrahi ve parsiyel tonsillektomi olarak uygulanmaktadır [38].

2.7.3 Tonsillektomi Komplikasyonları

Adenotonsillektomi çok sık yapılan bir ameliyat olmasına rağmen, komplikasyon gelişme oranı düşüktür. Operasyona bağlı olarak komplikasyon ortaya çıkma oranı % 8.8 olarak bildirilmiştir [39]. Tonsillektomi operasyonu öncesi risk analizi yapıldığında 4 yaş altı çocuklar, konjenital sendromu olan hastalar, kariyopulmoner sorunları olan hastalar ve kanama diatezi olan hastalar riskli hasta grubu olarak değerlendirilir. Tonsillektomi komplikasyonlarını ortaya çıkış zamanına göre sınıflandırırsak, 4'e ayırabiliriz. Bu komplikasyonlar; ameliyat sırasında olan komplikasyonlar, erken dönem komplikasyonlar, geç dönem komplikasyonlar ve uzun dönem komplikasyonlardır.

Ameliyat esnasında olan komplikasyonlar: Ameliyat sırasında olan komplikasyonlar daha çok anesteziye bağlı olarak ortaya çıkar. Operasyon esnasında görülen diğer komplikasyonlar; kanama, endotrekeal tüp çıkması, laringospazm, dentoalveolar yaralanma, grisel sendromudur [40].

Erken dönem komplikasyonlar: Operasyon sonrası ilk 24 saati kapsayan sürede gelişen komplikasyonlardır. Kanama, ağrı, dehidratasyon, laringospazm, dil ve uvula ödemi, deri ve mediastinal amfizemdir.

Geç dönem komplikasyonlar: 24 saat sonrası ve ilk 2 haftalık dönemde gelişen komplikasyonlardır. Kanama, enfeksiyon, hastalarda ses değişikliği bu dönemde meydana gelen komplikasyonlardır [40].

Uzun dönem komplikasyonlar: 2 hafta sonrası dönemde meydana gelen komplikasyonlardır. Nazofaringeal stenoz, psikolojik sorunlar, glossofaringeal sinir hasarına bağlı tad duyu bozukluğu bu dönemde görülen komplikasyonlardır [41].

2.7.4 Tonsillektomi Kanamaları

Tonsillektomi kanamaları, tonsillektomi sonrası % 0.5-10 arasında görülen ve 1/20000 oranında ölümlü sonuçlanan bir komplikasyondur [42]. Tonsillektomi kanamaları, operasyon sırasında ve operasyon sonrası erken dönem ve geç dönem olmak üzere ikiye ayrılır. Tonsillektomi sonrası erken dönem kanamanın %1.2-7, geç dönem kanamanın %7-9 arasında görüldüğü bildirilmiştir [43]. Erken dönem

kanamalar, operasyon ve operasyon sonrası ilk 24 saati kapsayan dönemde ortaya çıkan kanamalardır. Geç dönem kanamaları 24 saatten sonra görülen kanamalardır. Çok miktarda kanama, aspirasyon riski ve laringospazm riski nedeniyle erken dönem kanamaları, geç dönem kanamalardan daha risklidir. Geç dönem kanamaları en sık 5-10 günde görülmektedir [44].

Postoperatif erken kanama nedenleri: Cerrahi teknik, intraoperatif kanamanın fazla olması, postoperatif kan basıncında yükselme, anemi, kronik tonsillit ve peritonsiler apseli hastalar.

Postoperatif geç kanama nedenleri: Yara enfeksiyonu ve iyileşmenin bozulması, postoperatif beslenme bozukluğu, kullanılan ilaçlara bağlı pıhtılaşma bozukluğu olarak söylenebilir.

Tonsillektomi kanamalarında öncelikle uygulanması gereken, lojdaki pıhtıları temizlemek, soğuk su ile gargara yapmak, seyreltilmiş adrenalinle bası uygulamak ve hemostazı sağlamaktır. Lokal uygulamalarla durdurulamayan kanamalar, genel anestezi altında müdahale edilerek durdurulur. Genel anestezi altında; elektrokoter, sütür ligasyonu ve plikalar arasına surgicell yerleştirildikten sonra plikalar birbirine sütüre edilmesiyle kanama kontrol edilmeye çalışılır. Durdurulamayan kanamalarda karotis arter ligasyonu kullanılır [45].

2.8.1 Matriks Metalloproteinaz Enzim Ailesi

MMP enzim ailesi, ESM ile bazal mebran komponentlerinin parçalama yeteneğine sahip olan, çinko ve kalsiyum bağımlı nötral endopeptidaz enzim ailesidir [46]. MMP'ler morfogenezis, yara iyileşmesi, dokunun yeniden yapılanması gibi vücuttaki fizyolojik süreçlerde görev alabildiği gibi, anjiyogenezis, tümör hücrelerinin invazyonu ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de rol oynarlar [47]. MMP'ler substrat spesifiteleri ve yapılarına göre gruplara ayrılmıştır.

Kollajenazlar, stromelizinler, jelatinazlar, matrilisinler ve mebran tip matriks metalloproteinazlar olmak üzere 5 grup bulunmaktadır. Ayrıca son zamanlarda bu grupların dışında yeni tanımlanan MMP'ler bulunmuştur. Kollajenazlar, kollojen tip I, II, III, VII, ve X gibi fibriller kollajenin yıkılmasından sorumludur. Stromelizinler kartilaj ve proteoglikanlarında içeren, ekstrasellüler matriks bileşenlerinin tümünü yıkıma uğrattırır. Jelatinazlar, tip IV kollojenazlar olarak da isimlendirilirler. Bazal

membran, denatüre haldeki kollajen, yağ, kas, endotel, epitel ve periferik sinir hücrelerinin ESM komponentinin yıkımından sorumludur. Membran tip matriks mettaloproteinazlar (MTMMP), hücre yüzeyinde bulunurlar ve ESM'yi yıkıma uğratırlar.

2.8.2 Ekstrasellüler Matriks

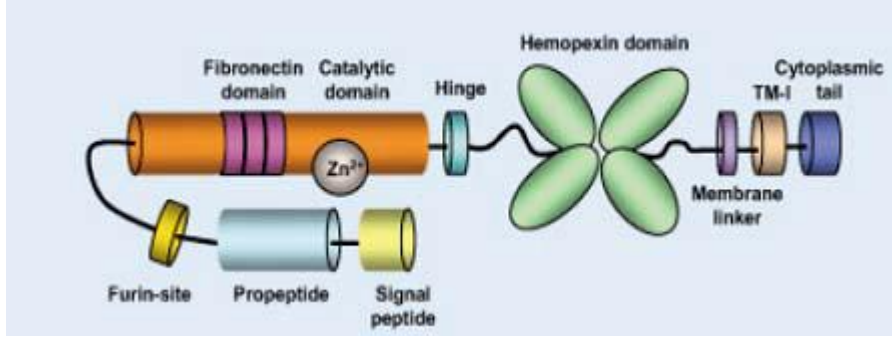
ESM, hücrelerin arasında bulunan ve hücreler arasında spesifik bir yapı oluşturan dinamik bir yapıdır. Dokularda bulunan hücrelerin bir arada bulunması sağlar. Bunun yanında hücre farklılaşması ve büyümesi için gerek duyulan hormonların depolanmasını sağlar [48]. ESM'de bulunan esas bileşenler; kollajen, proteoglikanlar ve adesiv glikoproteinlerdir. Bağ dokusunda bulunan kollajen, elastin ve fibrilin ekstrasellüler matriksin başlıca proteinleri içinde yer almaktadır [49].

Ekstrasellüler Matriks'in Görevleri [50, 51].

- 1) Hücreler arası mesafeyi doldurur.
- 2) Hücrelerin ve dokuların bir arada durmasını sağlar.
- 3) Destek görevi görür.
- 4) Besin ve madde transferinde rol oynar.
- 5) Hücre yapısında ve hareketinde rol alır.
- 6) Hücre gelişim ve farklılaşmasını sağlar
- 7) Hücre hareketini ve birbiriyle ilişkilerinde rol alır.
- 8) Hücre yaşamının devamlılığının sağlar.

2.8.3 Matriks Metalloproteinazların Moleküler Yapısı

MMP ailesini kodlamak için 24 tane farklı gen bölgesi bulunmaktadır. Bu genler 5 farklı gen bölgesiyle kodlanmaktadır. Bunlar sırasıyla sinyal peptit olarak da adlandırılan predomain bölgesi, propeptit bölgesi, histidin rezüdüleri içeren ve fonksiyonel stabiliteyi sağlayan ve çinko içeren katalitik bölge, prolinden zengin bölge ve hemopeksin benzeri bölgedir [52].



Şekil 7: Matriks metalloproteinazların moleküler yapısı [53].

MMP'lerin en basiti olan MMP 7'de; sinyal peptit, propeptit ve katalitik bölge bulunmaktadır. Stromelizinler ve kollajenazlar, bu üç bölgeye ek olarak hemopeksin bölgesi bulunur. Hemopeksin sayesinde MMP'ler integrinler, hücre yüzey reseptörleri ve doku inhibitörleri gibi proteinlere bağlanırlar [54]. Jelatinazlarda katalitik bölge içerisinde fibronektin adı verilen denatüre kollajen bağlayan bir bölge bulunmaktadır. MTMMP'lerde hücre yüzeyine bağlanmayı sağlayan, transmembran adı verilen bir bölge bulunmaktadır.

2.8.4 Matriks Metalloproteinaz Enzimlerinin Düzenlenmesi

MMP enzimleri, gen ekspresyonu, inaktif zimojenler ve endojen yol olmak üzere üç yolla düzenlenmektedir. Enzimlerin düzenlenmesi endojen olarak iki yolla olur: Enzimler dokuda TIMP ile genel dolaşımda ise alfa-2 makroglobulin ile endojen olarak düzenlenir [55].

2.8.4.1 Transkripsiyonla Düzenleme

Onkogenler, hormonlar, tümör promotörleri, interlökin 1 (IL-1), tümör nekroz faktör (TNF), büyüme faktörleri, kimyasal ajanlar ve stres gibi faktörlerin etkisiyle MMP hücrelerde selektif olarak eksprese uğrarlar. MMP gen ekspresyonu, fiziksel stres, onkojenik hücrel transformasyon, kimyasal ajanlar, büyüme faktörleri ve sitokinler ile up regüle edilirler, süpreser faktörler ile (doku büyüme faktör beta (DBF-beta), retinoik asit, glukokortikoidler) ile down regüle edilirler.

2.8.4.2 Proenzimin Aktif Hale Getirilmesiyle Düzenlenme

Hücreden dış ortama gönderilen MMP'lerin çoğu inaktif olarak salınmaktadır. İnaktif olan MMP'ler doku veya plazma proteinazlarıyla, otokoliz ile aktifleştirilir. Bunun yanında plazmin yolunu kullanan bakteriyel proteinazlar ve diğer MMP ile de aktifleştirilmektedirler. MMP 11,14,15,16,17 ve 28, serin proteinaz ile intraselellüler olarak aktifleştirilmesine karşın, çoğu MMP ekstrasellüler olarak aktive edilmektedir.

2.8.4.3 Endojen Olarak Düzenlenme

MMP'lerin proteolitik aktiviteleri, hem TIMP gibi spesifik inhibitörlerle, hem de α -2 makroglobilin, α -1 antiproteaz gibi nonspesik inhibitörler yardımıyla düzenlenmektedir. TIMP'ler, 6 disülfid bağı oluşturan 12 sistin rezidüsü içerir ve MMP'lerin çinko içeren katalitik bölgelerine bağlanırlar. İnsanda genetik olarak 4 farklı TIMP bulunmaktadır. Spesifik TIMP'ler, MMP aktivitesinin kontrolünde önemli rol oynarlar [56]. TIMP'ler, MMP ile koordineli olarak eksprese edilirler. TIMP aktif enzimleri inhibe etmektedir. Otoaktivasyonu engellememektedir. Doku inhibitörlerin MMP inhibe etmesinin yanında mitojenik aktivite ve hücre büyümesini indüklemeye aktivitesi de bulunmaktadır. Bazı tümör hücrelerinde TIMP-1 ve TIMP-2'nin büyüme faktörü olduğu saptanmıştır.

TIMP-1: 28,5 kDa Ağırlığında olan ve ilk olarak tavşan kemiğinden elde edilen bir glikoproteindir. Sonradan insan vücut sıvılarında ve dokularında da olduğu görülmüştür. Bütün aktive kollajenazlar inhibe eder. Fibroblast büyüme faktörü, forbol esterleri, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve interlökin-1 gibi birçok uyaran TIMP-1'in fibroblastlardaki ekspresyonunu artırır[57].

TIMP-2: İlk olarak melanom içeren hücrelerde tespit edilen, non glikolize 21 kDa ağırlığında bir proteindir. MMP-9 dışındaki MMP'leri inhibe eder. Alveolar makrofajlarda tek başına sekrete edilmesine rağmen, fibroblast ve diğer bazı hücrelerde pro-MMP-2 ile birlikte sekrete edilir [57].

TIMP-3: meme kanseri hücrelerinde tespit edilmiştir. MMP-1,2,3,9 ve 13'ü inhibe eder [58].

TIMP-4: İnsan kalbinde de bulunan TIMP 4'ün, tümöral dokularda invazyonu ve metastazı inhibe ettiği gösterilmiştir. TIMP-4, MMP-2,7,9 inhibe etmektedir [58].

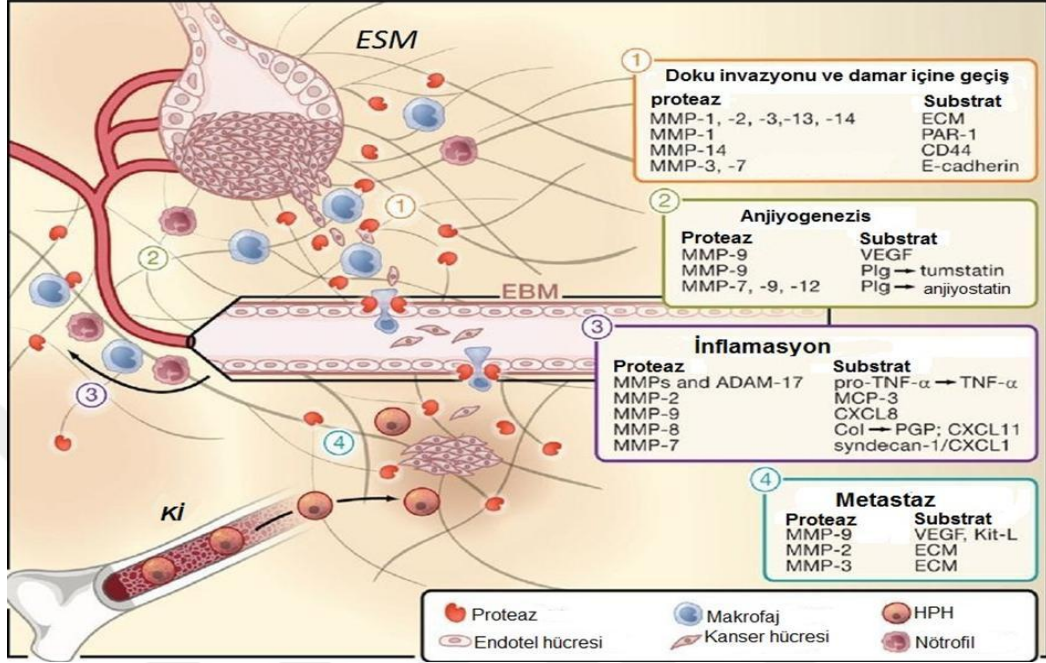
2.8.5 Matriks Metalloproteinazların Fizyolojik Fonksiyonları

MMP'ler normal şartlarda bağ dokusunda üretilerek, embriyonun büyümesi, doku morfogenez ve büyümenin devamını sağlamaktadır. Bu fonksiyonları yanında dokuların yeniden yapılanmasında, inflamasyonda, anjiyogenezde, kemiğin yeniden şekillenmesinde, ovulasyonda ve menstürel siklusta görev alırlar [59]. MMP'ler normal dinlenme halindeki dokularda ya çok az üretilirler ya da üretilmezler. Bununla birlikte herhangi bir doku onarımı veya yenilenmesi durumunda üretimi artar [60]. MMP'ler dokunun yeniden şekillendirilmesinde rol oynamaktadır. Meme, prostat, uterus küçülmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. MMP 2-3 ergenlikte meme bezlerinin morfonegezini düzenlemektedir, MMP 2-9 yağ hücrelerini etkileyerek yağ dokusunun düzenlenmesinde görev almaktadır. Bazı MMP'ler, keratin içeren hücreleri uyararak yara iyileşmesinde önemli bir safaya olan epitelizasyonu sağlamaktadırlar [61]. MMP'ler damarsal olaylarda da rol oynamaktadır. Damar duvarında vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon oluşturarak, vasküler olayları düzenlemektedir.

2.8.6 Matriks Metalloproteinazların Kansere İlişkisi

Kanser, çeşitli faktörlere bağlı olarak hücrelerde bulunan deoksiribo nükleik asit (DNA)'da ve kromozomlarında değişim sonucunda, hücrenin kontrolsüz olarak bölünmeye başlamasıdır. Kansere başlaması için bölünme yanında, invazyon ve metastaz gerekmektedir. İnvazyon ve metastaz için, bazal membranın aşılması lazımdır [62]. Tümöral dokunun invazyonunda ve uzak dokulara metastazda önemli bir faktörde ESM elemanlarıdır. ESM tümöral doku için büyüme ve çevre dokuya invazyonda önemli bir engel olmaktadır. ESM'yi parçalayan MMP'ler, doğal bir bariyer olan ESM'yi parçalama özelliği sahip olan enzimlerdir [63]. Kanser hücreleri ESM engelini atlamak için MMP'leri kullanırlar. Kanser dokusu gelişimde önemli rol oynayan apoptoz mekanizmasının bozulmasında, yine tümör hücrelerden salgılanan bazı MMP'lerin rol oynadığı gösterilmiştir [64]. Tümöral hücrelerin

büyümesi için gerekli olan yeni damar oluşumunda yine bazı MMP'ler rol oynamaktadır [65].



Şekil 8: Matriks metalloproteinazların kanser oluşumuna etkileri [66]

2.8.7 Matriks Metalloproteinaz İnflamasyon İlişkisi

MMP'ler inflamasyonun aşamalarına çeşitli şekillerde katkı sağlarlar. Oluşan bir doku hasarı sırasında MMP'ler inflamatuvar proteinlerin ortaya çıkışında rol alırlar. İnflamasyon oluşum mekanizmalarından olan lökositlerin inflamasyon olan bölgeye hareket etmesi, sitokin ve kemokinlerin salgılanmasında MMP'lerin etkisi bulunmaktadır. MMP'ler endotel hücreleri arasında bulunan bağlantıları yıkama uğratarak, doku zedelenmesi sırasında lökositlerin damar dışına çıkmasında da görev yapmaktadırlar [67].

2.8.8 Matriks metalloproteinaz-9 (MMP 9)

MMP-9'un enflamatuvar yanıt ve yeniden şekillenmede görev aldığı düşünülmektedir [68]. İnsan monosit ve makrofajlarında bol miktarda MMP-9 salgılanmaktadır. Periferik kan monositleri ve endotelial hücrelerin etkileşime girmesiyle birlikte MMP-9 üretimi artar. Antiproteinazların sitokin fonksiyonları üzerine etkisini, yapısal proteinlerin salınımını, matriks bağlı büyüme faktörünün hücre içerisindeki fonksiyonlarını belirler. Jelatin, kollajen IV, V, XIV, elastin parçalanmasında rol oynar. Yeni damar oluşumunda ve oluşan bu damarların gelişmesinde görev alır [69]. Kalp dokusunda hasarlanma sonrası etrafta bulunan dokuların yıkımında görev almaktadır. Sağlıklı dokularda az miktarda bulunurken, enflamatuvar süreçte ve kanserde doku ve serumda arttığı görülmüştür. Kanser hücrelerinin metastazında, ESM'de bulunan kollajen miktarını azaltarak tümör yayılımında rol oynamaktadır [70].

2.8.9 Matriks Metalloproteinaz-7 (MMP 7)

MMP-7, MMP ailesinin en küçük üyesidir. Monosit, mezenkimal hücreler ve bronş gibi normal dokularda bulunabildiği gibi, tümör hücrelerinde de bulunabilmektedir. ESM proteinlerinden olan, tip 4 kollajen, proteoglikan, elastin, fibronektin gibi bileşenleri parçalama fonksiyonuna sahiptir. Kanser hücrelerinde adezyon, apoptoz ve vaskülarizasyonunda rol oynar [71].

2.8.10 Doku Matriks Metalloproteinaz İnhibitörü-2 (TIMP 2)

TIMP2, MMP-9 dışındaki diğer MMP'leri inhibe etmektedir. Normal dokularda fibroblast üretimini aktive etmektedir. Tümör hücrelerinde invazyonu ve metastazı inhibe etmektedir. MMP'den bağımsız olarak hücre yüzeyinde bulunan büyüme faktörlerini aktive etmektedir [72].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınan (15-KAEK-228) çalışmaya, Haziran 2014- Şubat 2017 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniği'ne başvuran, yaş ve diğer özellikleri uygun hastalar alınmıştır. Çalışma Helsinki araştırma etiğine uygun olarak planlanmış ve tüm katılımcılardan onam alınmıştır. Tonsillektomi endikasyonu konan hastaların, postoperatif dönemdeki histopatolojik sonuçları incelendi. Klinik değerlendirme ve histopatolojik inceleme sonucu korele olan 45 rekürren tonsillit ve 45 tonsil hipertrofisi olmak üzere, toplam 90 tonsillektomi hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1 Hasta Seçimi ve Örnek Toplanması

Tekrarlayan tonsillit atakları geçiren hastalar ve uyku esnasında horlama ve apne nöbetleri nedeniyle başvuran hastalara, detaylı bir anamnez sonrası rutin kulak burun boğaz muayenesi yapıldı. Hastalara operasyon öncesi rutin biyokimyasal tetkiler yapıldı. Operasyon öncesi rutin biyokimyasal tetkiler için alınan kan örneğinin arta kalanından santrifüj ile serum elde edildi. Tüm hastaların tonsillektomi operasyonu soğuk bıçak diseksiyon yöntemiyle gerçekleştirildi. Operasyon sonrası MMP 7, MMP 9 ve TIMP 2 incelemesi için sağ ve sol tonsil dokusundan periferik ve santral kısmı içerecek şekilde yaklaşık 1 gr doku örneği alındıktan sonra geri kalan kısım histopatolojik incelemeye gönderildi. Operasyon öncesi alınan kandan elde edilen serum ve operasyon sonrası elde edilen tonsil dokusu, - 80 derecede muhafaza edildi.

3.2 Klinik İnceleme

Tonsil büyüklükleri Friedman tonsil skalasına göre 4 evre olarak derecelendirildi [19]. Horlama, ağız açık uyuma, uykuda apne nöbetleri olan hastalardan, tonsil büyüklükleri grade 3 ve grade 4 olanlar, hipertrofik tonsil olarak kabul edildi. Friedman evresine göre grade 1 ve 2 derecesinde tonsil büyüklüğüne

sahip olup, bir sene içinde 7, iki yıllık süre içinde 5 ve 3 yıllık süre içinde en az 3 defa tonsillit atağı olan hastalar, rekürren tonsillit olarak kabul edildi [73].

3.3 Histopatolojik İnceleme

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

3.4 Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- 1) 3-60 yaş aralığında olmak
- 2) Rekürren tonsillit ve obstrüktif hipertrofik tonsil kriterlerine sahip olmak
- 3) Tonsillektomi operasyonu olmasına engel durumu bulunmamak
- 4) Klinik ve histopatolojik verileri uyumlu olmak

3.5 Çalışmaya Kabul Edilmeme Kriterleri

- 1) 3 yaşından küçük 60 yaşından büyük olmak
- 2) Kronik hastalığı olmak (kanser hastaları, romatizmal hastalıklar, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi)
- 3) Tonsil malignitesi şüphesi
- 4) Tonsillektomi kontrendike hastalar
- 5) Klinik ve histopatolojik verileri uyumsuz hastalar

3.6 Materyallerin Çalışılması

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında, hastalardan alınan tonsil doku örneklerinde ve serumdan, MMP7, MMP9 ve TIMP2 seviyeleri ELİSA yöntemiyle tespit edildi.. Tam kan örnekleri serum elde etmek için 3500 rpm de 20 dk. santrifüj edildi. Tüm dokular soğuk izotonik salin solusyonuyla (%0.9) üç kere yıkandı ve yaş doku ağırlığı belirlendi. Daha sonra dokular % 0.05 Triton X-100 içeren Tris-HCl (50 mM, pH 7.4) tampon solüsyonu içerisinde bir homojenizatörle (IKA Ultra-Turrax t 25 Basic, Stanfen, Germany) 2 dk. süreyle 13.000 rpm'de homojenize edildi. Homojenatlar 3500 rpm'de 60 dk. santrifüj edilerek supernatant elde edildi. Tüm işlemler +4 °C sıcaklıkta gerçekleştirildi. Her örnek için homojenat protein ölçümü Lowry ve ark.'nın [74] geliştirdiği metoda göre yapıldı.

MMP 7, MMP 9 ve TIMP 2 seviyeleri kantitatif bir sandviç enzim immunoassay kiti (Sunlong Biotech) kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda tespit edildi. Renk gelişimi durdurulduktan sonra 450 nm'de örneklerin optik dansitesi ölçüldü ve standart eğri kullanılarak MMP7, MMP9 ve TIMP2 seviyeleri tespit edildi. Sonuçlar doku örnekleri için ng/mg protein ve ng/ g doku olarak, serum örnekleri için ng/ml olarak ifade edildi.

3.7 İstatiksel Yöntem

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmektedir. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken Bağımsız Örneklem T Testi kullanıldı. Nitel değişkenlerden olan cinsiyet arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testlerinden yararlanıldı. İstatiksel hesaplamalarda, p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında

istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı (IBM SPSS Statistics 20, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

45 rekürren tonsillit ve 45 tonsil hipertrofisi olmak üzere 90 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 43'ü kadın (%47,8), 47'si erkekti (%52,2). Rekürren tonsillit grubunun 22'si kadın (%48,8), 23'ü erkekti (%51,2). Tonsil hipertrofisi grubunun 21'i kadın (%46,6), 24'ü (%53,4) erkekti (Tablo 4).

Tonsil hipertrofisi grubu ve rekürren tonsillit grubu ki kare testi ile cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.999) (Tablo 4).

Tablo 4: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi arasında cinsiyet dağılımı

Değişkenler		Grup				X ²	P
		Rekürren Tonsillit		Tonsil Hipertrofisi			
Cinsiyet		Sayı	%	Sayı	%	0.001	0.999
	Kadın	22	48.8	21	46.6		
	Erkek	23	51.2	24	53.4		

X² :Ki Kare

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması rekürren tonsillit grubunda 14,51, tonsil hipertrofisi grubunda 9,91'idi

Rekürren tonsillit grubu ve tonsil hipertrofisi grubu yaş açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.084) (Tablo 5).

Tablo 5: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi arasında yaş dağılımı

Değişkenler	Grup		t	P
	Rekürren Tonsillit n=45	Tonsil Hipertrofisi n=45		
Yaş Ort±SDS	14.51±13.72	9.91±11.14	1.746	0.084

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grubundaki hastalar tonsil gradelerine göre karşılaştırıldığında, rekürren tonsillit grubunda 35 hastanın (%77.7) grade 2 boyutunda olduğu bulundu. Tonsil hipertrofisi grubunda 36 hastanın (%80.0) grade 3 boyutunda olduğu bulundu (Tablo 6).

Tablo 6: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grupları arasında grade dağılımı

Gruplar	Tonsil Grade				Sayı
	1.00	2.00	3.00	4.00	
Rekürren Tonsillit	10	35	-	-	45
Tonsil Hipertrofisi	-	-	36	9	45
Toplam	10	35	36	9	90

Tonsil hipertrofisi grubundaki hastaların sağ ve sol tonsil dokularındaki MMP 7 MMP 9 ve TIMP 2 seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, sol ve sağ tonsil arasında, enzim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.005$) (Tablo 7).

Tablo 7: Tonsil hipertrofisi grubunda, sol ve sağ tonsil dokuları enzim değerlerinin dağılımı

Değişkenler	Grup		t	P
	Sol Tonsil n=45	Sağ Tonsil n=45		
	Ort±SS	Ort±SS		
MMP 7	6.65±3.31 ng/gr yağ doku	5.43±3.14 ng/gr yağ doku	1.784	0.078
MMP 9	3.82±1.09 ng/mg protein	4.08±1.65 ng/mg protein	0.875	0.384
TIMP 2	4.01±2.22 ng/gr yağ doku	4.33±2.57 ng/gr yağ doku	0.628	0.532

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Rekürren tonsillit grubundaki hastaların sağ ve sol tonsil dokularındaki MMP 7 MMP 9 ve TIMP 2 seviyeleri açısından karđılaştırıldıđında, sol ve sağ tonsil arasında, enzim düzeyleri açısından istatikselsel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.005$) (Tablo 8).

Tablo 8: Rekürren tonsillit grubunda, sol ve sağ tonsil dokuları enzim değerlerinin dağılımı

Değişkenler	Grup		t	P
	Sol Tonsil n=45	Sağ Tonsil n=45		
	Ort±SS	Ort±SS		
MMP 7	0.48±0.16 ng/mg protein	0.44±0.24 ng/mg protein	0.804	0.423
MMP 9	4.24±1.52 ng/mg protein	4.50±1.95 ng/mg protein	0.875	0.384
TIMP 2	3.81±2.24 ng/gr yağ doku	4.45±4.48 ng/gr yağ doku	0.628	0.532

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grupları, sol tonsil dokularındaki MMP 7 MMP 9 ve TIMP 2 enzim seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında, sol tonsil dokularındaki enzim seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.005$) (Tablo 9).

Tablo 9: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi, sol tonsil dokuları arasındaki enzimlerin dağılımı

Değişkenler	Grup		t	P
	Rekürren Tonsillit n=45	Tonsil Hipertrofisi n=45		
	Ort±SS	Ort±SS		
MMP 7	0.48±0.164 ng/mg protein	0.48±0.138 ng/mgprotein	0.000	1.00
MMP 9	4.23±1.52 ng/mg protein	3.82±1.09 ng/mg protein	1.479	0.143
TIMP 2	3.81±3.54 ng/gr yaş doku	4,01±2.39 ng/gr yaş doku	0.435	0.665

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grupları, sağ tonsil dokularındaki MMP 7 MMP 9 ve TIMP 2 enzim seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında, sağ tonsil dokularındaki enzim seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.005$) (Tablo 10).

Tablo 10: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi sağ tonsil dokuları arasındaki enzimlerin dağılımı

Değişkenler	Grup		t	P
	Rekürren Tonsillit n=45	Tonsil Hipertrofisi n=45		
	Ort±SS	Ort±SS		
MMP 7	0.44±0.238 ng/mg protein	0.38±0.136 ng/mg protein	1.452	0.150
MMP 9	4.50±1.94 ng/mg protein	4.08±1.65 ng/mg protein	1.102	0.273
TIMP 2	4.45±4.48 ng/gr yaşdoku	4,33±2.57 ng/gr yaş doku	0.156	0.876

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grupları, tonsil dokularındaki enzim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, tonsil rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grubu arasında doku MMP 7, MMP 9 ve TIMP 2 enzim düzeyleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.005$) (Tablo 11).

Tablo 11: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grupları arasında, doku enzim değerlerinin dağılımları

Değişkenler	Grup		t	P
	Rekürren Tonsillit n=90	Tonsil Hipertrofisi n=90		
	Ort±SS	Ort±SS		
MMP 7	0.46±0.20 ng/mg protein	0.43±0.140 ng/mgprotein	1.126	0.262
MMP 9	4.36±1.74 ng/mg protein	3.95±1.40 ng/mg protein	1.767	0.079
TIMP 2	4.13±3.54 ng/gr yaşdoku	4,17±2.39 ng/gr yaş doku	0.094	0.925

Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grupları, serum enzim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında serum enzim düzeyleri açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.005$) (Tablo 12).

Tablo 12: Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grupları arasında serum enzim değerlerinin dağılımları

Değişkenler	Grup		t	P
	Rekürren Tonsillit n=45	Tonsil Hipertrofisi n=45		
	Ort±SS	Ort±SS		
MMP 7	1.86±3.16 ng/ml protein	1.61±2.13 ng/ml protein	0.441	0.660
MMP 9	9.35±3.60 ng/ml protein	9.26±4.27 ng/ml protein	0.099	0.921
TIMP 2	0.52±0.27 ng/ml protein	0,55±0.32 ng/ml protein	0.507	0.613

. Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi, oluşum mekanizması henüz tam olarak ortaya konamamış bir durumdur. Oluşum mekanizmasında; muhtemel enfeksiyonlar, immünolojik ve çevresel etmenlerin olası rolü olduğu düşünülmektedir [75]. Tonsillektomi endikasyonu konulmuş hastalara yönelik uygulanan tonsillektomilere baktığımızda, Freeman ve ark. yaptıkları bir çalışmada, Amerika'da 1970 ile 1977 arası tonsillektomi ve adenoidektomi operasyonu olan 957.652 hastanın, 737.004 tanesinin tonsillektomi ve adenoidektomi operasyonu olduğu 220.648 tanesinin ise yalnızca tonsillektomi operasyonu olduğu bulunmuş. Sadece tonsillektomi operasyonu olan hastalarda yaş gruplarına bakıldığında, en yüksek oran 15-19 yaş aralığında olduğu görülürken, tonsillektomi ve adenoidektomi operasyonu olan hastalarda ise en yüksek oran 5-8 yaş aralığında görülmektedir [76].

Bizim çalışmamızda tonsil hipertrofisi grubu için yaş ortalaması 9,91 ve rekürren tonsillit için yaş ortalaması 14,51 olarak bulundu. Erickson ve ark. tonsillektomi insidanslarını inceledikleri bir çalışmada, 1970 yılından 2005 yılına kadar tonsillektomi ve adenotonsillektomi operasyonu olan 8.106 hasta incelenmiş, hastaların 3.646'sı erkek (%45), 4.460'ı kadın (%55) olarak bulunmuştur [77]. Bizim çalışmamıza katılan 90 hastanın 47'si (%52,3) erkek, 43'ü kadın (%47,7) olarak bulundu.

Çalışmamızda, rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisinde, tonsil dokusundaki ve serumdaki MMP 7, MMP 9 VE TIMP 2 düzeyleri karşılaştırıldı. Rekürren tonsillit grubunda, serum ve doku MMP 7 ve MMP 9 düzeyleri, tonsil hipertrofisine göre yüksek bulunmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tonsil hipertrofisinde, sol ve sağ tonsil dokularındaki enzim düzeyine bakıldığında, enzim düzeyinin, sol ve sağ tonsil dokuları arasında anlamlı fark olmadığı bulundu. Rekürren tonsillitte, sol ve sağ tonsil dokularındaki enzim düzeyine bakıldığında, enzim düzeyinin, sol ve sağ tonsil dokuları arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. Tonsil hipertrofisi ve rekürren tonsillit grubunda, rekürren tonsillit sol tonsil dokusu ve tonsil hipertrofisi sol tonsil dokusu karşılaştırıldığında sol tonsil dokuları arasında enzim düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Rekürren tonsillit sağ tonsil dokusu ve tonsil hipertrofisi sağ tonsil dokusu karşılaştırıldığında sağ tonsil dokuları arasında enzim düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

MMP ve inhibitörleri ESM yapım ve yıkımında ve inflamatuvar süreçlerde rol almaktadır. MMP ve TIMP'ler kronik seröz otit, kolesteatom, nazal polip kronik sinüzit, adenoid hipertrofi, inverted papillom ve baş boyun kanserleri gibi baş ve boyun bölgesini ilgilendiren hastalıklarda rol oynamaktadır [70]

MMP 7, özellikle inflamasyon sürecinde ve kanser dokularının invazyon ve büyümesinde rol oynayan bir MMP'dir [66, 78].

Can ve ark. kronik sinüzit ve nazal polip üzerine yaptıkları çalışmada, kronik sinüzit, nazal polip ve kontrol grubu arasında; nazal polip dokuları, enfekte mukozalar ve normal kontrol mukozalarda bulunan MMP 7 düzeylerini karşılaştırmışlardır. MMP 7 düzeyinin, kronik rinosinüzit ve nazal polip olan gruplar arasında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulmuşlardır.

Kronik sinüzit ve nazal polipli grup arasında yapılan karşılaştırmada, MMP7 düzeyinin kronik rinosinüzit olan grupta, nazal polipli gruba göre, anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, inflamatuvar bir süreç olan kronik sinüzit ve nazal polip dokularında MMP 7 düzeyinin yüksek olması, MMP 7'nin inflamatuvar süreçlerde görev alabileceğine bağlanmıştır [79].

Watelet ve ark. kronik sinüzit ve nazal polip üzerine yaptıkları çalışmada, nazal polip dokusu, kronik sinüzitli mukoza ve normal kontrol mukozayı karşılaştırdıklarında, MMP 7 düzeyinin nazal polip hastalarında, kronik sinüzit ve normal mukozaya göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur [80]. Rosas ve arkadaşların 74 idiyopatik pulmoner fibrozis hastası ve 53 kontrol grubu üzerine yaptıkları bir çalışmada, MMP 7 düzeyi idiyopatik pulmoner fibrozis hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarında, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur [81].

Lichtinghagen ve ark. kronik hepatit üzerine yaptıkları bir çalışmada, 29 aktif hepatit c hastası, 7 tane hepatit c nedeniyle oluşmuş siroz hastası ve 10 tane kontrol hastasının karaciğer dokularında MMP 7 düzeylerine bakmışlardır. Dokularda MMP 7 düzeyi ile fibrozisin arasında, anlamlı derecede pozitif korelasyon görülürken, karaciğer dokularındaki enflamasyonda, MMP 7 düzeyinin anlamlı derecede olmasada, normal dokuya göre artığı saptanmıştır [82]. Yoshihara ve ark. romatoid artrit ve osteoartrit hastalarının diz sıvılarında MMP düzeylerine baktıkları bir çalışmada, 97 romatoid artrit ve 103 osteoartrit hastasının diz eklem sıvılarını karşılaştırmışlar, MMP 9 düzeyinin romatoid artritte osteoartrite göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını bulmuşlardır. MMP 7 düzeylerinin de romatoid artrit hastalarında arttığını fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığını bulmuşlardır [83].

Patodi ve ark. MMP düzeylerin romatoid artrit hastalarının hareket kabiliyetleri üzerine yaptıkları bir çalışmada, 82 hasta çalışmaya dahil etmişlerdir. MMP 3, MMP 7, MMP 12, MMP 13'ün romatoid hastalarda oluşan deformitelerde önemli derecede etkili olduğunu saptamışlardır [84]. Graesslin ve ark, normal endometrium dokusu, hiperplastik ve neoplastik endometriyal dokularında MMP ve inhibitörlerinin düzeylerine baktıkları bir çalışmada, 20 normal doku, 17 si atipisiz 22 atipili 39 hiperplastik endometrium ve 38 endometrium kanser dokusu çalışmaya

dahil edilmiştir. Normal endometrium dokusuna baktıklarında, endometrial siklusun proliferatif fazında, sekretuar faza göre MMP 7 düzeyinin anlamlı ölçüde arttığı saptamışlardır. Hiperplastik endometrium dokularında atipili ve atipisiz olguları karşılaştırdıklarında, MMP 7 düzeyinin atipili ve atipisiz dokularda anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır. Endometrial kanserli dokularda MMP 7 düzeyinin, lenfovasküler invazyonda anlamlı ölçüde arttığı bulmuşlardır [85].

Judy ve ark. multiple skleroz hastalarında MMP 7 ve MMP 9 düzeylerine baktıkları bir çalışmada, multiple skleroz hastalığı nedeniyle ölen 4 hastanın taze donmuş beyin dokularıyla, hastalığı olmayan 2 insan taze donmuş beyin dokusunu karşılaştırmışlardır. Normal beyin dokusunda, MMP yalnızca beyaz cevherde bulunan mikrogial hücrelerde zayıf miktarda bulunurken, multiple skleroz hastalarında, demiyelinize lezyonlarda güçlü olarak bulunduğu görülmüştür. Ayrıca demiyelinize lezyonlarda parankimal makrofajlarının lezyon boyunca yayıldığı bulunmuştur. MMP 9 düzeyine baktıklarında, demiyelinize lezyon çevresinde bulunan damar dokularında MMP 9 düzeyinin multiple sklerozis hastalarında anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır [86].

Huo ve ark. umbilikal venede bulunan epitel hücrelerinin MMP 7'ye bağlı büyüme hızlarını ölçtükleri bir çalışmada, 131 hastanın umbikal veninden elde ettikleri tip 1 ve tip 4 kollajeni hücre kültürünü ekerek, tip 1 ve tip 4 kollajen için 3 farklı hücre kültürü hazırlamışlar, birinci kültür MMP 7 eklenmemiş kontrol grubu, ikinci kültür 0.1 mg/ml MMP 7 eklenmiş hücre kültürü, üçüncü kültür 1 mg/ml MMP 7 eklenerek elde edilmiş hücre kültürü olmak üzere, her bir kollajen için 3 farklı kültür hazırlamışlardır. Hücre kültürlerinin büyüme hızlarını ölçtüklerinde, tip 4 kollajen için birinci, ikinci ve üçüncü günler arasında hücre kültürlerinin büyüme hızları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Dördüncü gün için 1 mg/ml eklenen kültür diğerlerine göre anlamlı derecede hızlı büyümüştür. 0.1 mg/ml eklenen kültür ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede hızlı büyümüştür. Tip 1 kollajenden üretilen hücre kültüründe de ilk 3 gün hücre kültürleri arasında üreme hızları arasında fark bulunmazken dördüncü gün 1 mg/ml MMP 7 eklenen hücre kültürü diğer kültürlere göre anlamlı derecede hızlı büyümüştür. 0.1 mg/ml ve kontrol grubu arasında dördüncü gün için anlamlı bir fark saptanmamıştır [87].

Girolamo ve ark. pterygium hastalarında MMP 7'nin anjiyogenesis üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada, 8 hasta ve 8 kontrol konjunktivasını karşılaştırmışlardır. Yapılan incelemede pterygium hastalarının konjunktivalarında ve damarsal yapılarda MMP 7'nin normal dokuya göre yüksek olduğunu ve hastalıklı konjunktivalarda enflamatuvar hücrelerin arttığını bulmuşlardır [88].

Acioglu ve ark. rekürren tonsillit nedeniyle opere olan hastaların dokularında, MMP düzeylerine baktıkları bir çalışmada, rekürren tonsillit nedeniyle opere olmuş 44 hastanın dokularında MMP düzeylerine bakmışlardır. Tonsil dokuları büyüklüklerine göre sınıflandırılmış, grade 1 ve grade 2 derecesinde büyük olanlar grup a, grade 3 ve grade 4 derecesinde büyük olanlara grup b adı verilmiştir grup a 25 kişi ve grup b 19 kişiden oluşmaktadır ve gruplar arasında istatistiksel olarak sayısal fark bulunmamaktadır. Tonsil dokularında MMP düzeyi bakılırken yüzeysel ve iç bölgesi ayrı ayrı değerlendirilmiştir MMP düzeylerine bakıldığında, yüzeysel bölgede MMP 7 ve MMP 9'un, grup b' de grup a'ya göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. MMP 2 düzeylerinde ise gruplar arası fark saptanmamıştır. İç bölgesine bakıldığında ise MMP'ler arasında, MMP 9 düzeyi grup b' de anlamlı olarak yüksek bulunmuş. MMP 7 ve MMP 2 düzeyleri arasında gruplar arası fark saptanmamıştır [75].

Bizim çalışmamızda rekürren tonsillit grubunda, tonsil hipertrofisi grubuna göre, serum ve doku MMP 7 ve MMP 9 düzeyleri yüksek bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

MMP 9, ESM bileşenlerinin yıkımında rol oynayan bir enzimdir. Enflamatuvar cevapta, yapısal proteinlerin salınımında, doku yeniden şekillenmesinde ve tümör invazyon ve yayılımında rol oynamaktadır [66, 78].

Acar ve ark. nazal polip dokularında MMP 9 düzeyi üzerine yaptıkları bir çalışmada, nazal polip nedeniyle opere edilen 17 hastanın polip dokuları ile alt konka hipertrofisi nedeniyle konkaya parsiyel rezeksiyon yapılan 20 kontrol grubunun serum örneklerinde, MMP 9 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Nazal polip hastalarının serum MMP 9 düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [89]. Lechapt-Zalcman ve ark. nazal polipler ile MMP 9 üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 24 nazal polip dokusu ve 15 alt konka dokusunu karşılaştırmışlardır. MMP 9 düzeyi nazal polip olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [90].

Dahlen ve ark. astım hastalarında MMP 9 lokalizasyonuna baktıkları çalışmada, 17 astımlı ve 8 sağlıklı bireylerin, fiberoptik bronkoskop ile alınan biyopsi örnekleri karşılaştırmışlardır. MMP 9 hücreler esas olarak submukozada bulunmuş, çok az bir kısmı ise epitelyal hücrelerde bulunmuştur. Submukozadaki eozinofillere bakıldığında, MMP 9 eozinofil hücrelerinde bulunmamıştır. MMP esas olarak nötrofillerde bulunmuştur. Astım olan hastalarla, normal hastaların submukozada bulunan nötrofillerindeki MMP 9 düzeyleri karşılaştırıldığında, MMP düzeyleri astım olan grupta yüksek olmasına rağmen, aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır [91].

Çalıköglü ve ark. kronik obstrüktif akciğer hastaları ve astım hastalarının balgamlarındaki MMP 9 düzeylerine baktıkları bir çalışmada, 22 hafif orta kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan, 20 hafif astımlı ve 15 sağlıklı sigara içmeyen gönüllün balgam örnekleri karşılaştırmıştır. MMP 9 düzeyini her iki hastalıkta da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulmuşlardır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, MMP 9 düzeyi, astım hastalığı olan gruba göre yüksek bulunmasına rağmen anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır [92]. Mahut ve ark. astım hastalarının nefeslerindeki nitrik oksit düzeyleriyle MMP 9 arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada, 28 astımlı çocukta nitrik oksit ve MMP 9 düzeyini karşılaştırdıklarında MMP 9 ile nefesteki nitrik oksit arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur [93].

Zajac ve ark. rekürren tonsillit nedeniyle tonsillektomi opere olan hastalarının, nefeslerindeki nitrik oksit düzeylerini ölçtükleri bir çalışmada, astımı, atopisi ve herhangi bir hastalığı olmayan ve rekürren tonsillit tanısı konulduktan sonra, tonsillektomi yapılan 32 hasta dahil edilmiş. Hastaların nefesteki nitrik oksit düzeyleri, operasyondan 24 saat önce ölçülmüş ve aynı gruptan 27 kişiye operasyondan 6-7 ay sonra yeniden nefesteki nitrik oksit seviyelerine tekrar bakılmış, kontrol grubu olarak da 35 sağlıklı gönüllü seçilmiş. Kontrol grubunun ilk bakılan ve 6 ay sonra bakılan nitrik oksit seviyelerinde belirgin bir değişiklik olmazken, tonsillektomi opere olan grupta nitrik oksit seviyeleri anlamlı olarak azalmış bulunmuştur [94].

Shin ve ark. kronik sinüzit ve adenoid dokusu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, adenoidektomi opere olan 40 çocuğun, 16 tanesi kronik sinüzit

semptomları mevcutmuş, 24 tanesinde kronik sinüzit mevcut değilmiş. Bu iki gruptaki adenoidektomi dokularının MMP 9 düzeylerine bakıldığında, kronik sinüzit olan gruptaki adenoid dokularında MMP 9 düzeyinin, normal adenoid dokusuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur [95]. Jang ve ark. çocuklarda kronik seröz otit ve MMP 9 ilişkisini inceledikleri bir çalışmada, 3 ay süreyle geçmeyen seröz otitli 25 tane alerjisi olan çocuk ve 20 tane alerjisi olmayan 45 seröz otitli çocuğu çalışmaya dahil etmişlerdir. Alerjisi olan grup ile alerjisi olmayan grup hastalarının orta kulak efüzyonlarındaki MMP 9 düzeylerine baktıklarında, alerjisi olan grupta MMP 9 düzeyinin, alerjisi olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuşlardır [96].

Zebrska-Jesionek ve ark. orta kulak kolesteatomda MMP 9 aktivitesinin karşılaştırdıkları bir çalışmada, orta kulak kolesteatom nedeniyle opere olan 14 hastanın kolesteatom dokusu ve aynı 14 hastanın dış kulak yolu derisinin MMP 9 aktivitesi karşılaştırmışlardır. Kolesteatom dokusunda MMP 9 aktivitesinin, dış kulak yolu derisine göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur [97]. Schmidt ve ark. kolesteatom dokusunda büyüme faktörleri ile MMP 9 düzeyin karşılaştırdıkları bir çalışmada, kolesteatom nedeniyle opere olan 37 hastanın kolesteatom dokusuyla, 9 hastanın dış kulak yolu derisi dokusu karşılaştırılmıştır. MMP 9 düzeyleri ve IL-1 α , IL-1, TNF- α , TGF- β ve EGF düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Kolesteatom hastalarında, MMP 9 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Büyüme faktörleri ile MMP 9 arasındaki ilişkiye bakıldığında, kolesteatom dokusunda, büyüme faktörlerinden TGF- β dışında kalanların daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak sadece IL-1 α düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [98].

Loftus ve ark., karotis plak olan hastalarının serum MMP 9 düzeylerini incelediği bir çalışmada, karotis arter tıkanıklığı nedeniyle endarterektomy opere edilen 70 hastanın, operasyon öncesi 24 saat önce periferel damarlarından elde edilen serumdan MMP 9 bakılmış, operasyon sonrası 21 hastada emboli görülmüş ve 49 hastada emboli negatif olarak sonuçlanmış. Hastaların serumlarından elde edilen MMP 9 düzeyleri incelendiğinde, emboli pozitif olan grupta, emboli olmayan gruba göre MMP 9 düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmış. Bu çalışma sonucunda

emboli oluşumuna inflamatuvar kaynaklı olayların sebep olduğu ve MMP 9 un inflamatuvar olaylarda artış gösterdiği vurgulanmıştır [99].

Bashir ve ark. çölyak hastalarında bağırsak dokularındaki MMP düzeyi üzerine yaptıkları bir çalışmada, çölyak hastalığı olan 30 hasta bağırsak mukozası ve 10 kontrol bağırsak mukozası karşılaştırılmıştır. 30 çölyak hastası, hastalığın şiddetine göre grupları 3 gruba ayrılmış, 13 kişi hafif hastalıklı, 10 kişi orta şiddetli hastalıklı, 7 kişi ve şiddetli hastalıklı bireylerden oluşmaktaymış. Bağırsak mukozalarındaki MMP düzeylerinin, lamina propria tabakasında artığı ve hastalıklı gruplarda MMP 9 düzeyinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Hastalıklı gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında, hastalığın şiddeti arttıkça MMP 9 düzeyinin arttığı görülmüş. Şiddetli derecede MMP 9 düzeyi, diğer hastalıklı gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, orta derecedeki grupta, MMP 9 düzeyi hafif dereceye göre yüksek olmasına rağmen, aralarında anlamlı fark bulunmamış. Sonuç olarak MMP 9 düzeyinin enflamasyon şiddeti arttıkça arttığı tespit edilmiştir [100].

Zhang ve ark. anormal uterus kanaması olan hastalarda damarsal büyüme faktörü ve MMP 9 üzerine yaptıkları bir çalışmada, 60 anormal uterus kanaması olan ve kontrol grubu olarak 20 tane tubal darlık olan 80 hastanın endometrium dokusu karşılaştırılmıştır. Yapılan patolojik incelemede uterus kanaması olan hastaların 20 tanesinin proliferatif fazda olduğu, 20 tanesinin basit hiperplazi, 20 tanesinin kompleks hiperplazi olduğu görülmüş. Kontrol grubunda ise hastaların proliferatif fazda olduğu görülmüş. MMP 9 ve damarsal büyüme faktörü düzeyi, anormal uterin kanaması olan proliferatif fazdaki endometriumda ve basit ve kompleks hiperplazi olan gruplardaki hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.. Bu çalışma sonucuna göre, damarsal büyüme faktörü ile MMP 9 düzeyinin korele olduğu görülmüştür. Endometriumda anormal kanamalara neden olabileceği vurgulanmıştır [101].

Beibei ve ark. kronik tonsillit dokuları ve hipertrofik tonsil dokuları arasında MMP 9 RNA ekspresyonunun karşılaştırdıkları bir çalışmada, 45 kronik tonsilit ve 40 hipertrofik tonsil dokusu çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların dokularında MMP 9 gen ekspresyonuna bakıldığında, kronik tonsilit tanısı olan hastalarda MMP 9 RNA ekspresyonunun anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmış. Sonuç olarak da MMP 9

rekürren tonsillit etyolojisinde rol oynayabileceği ve gelecekteki tedavi modülütelerinde kullanılabilmesi belirtilmiştir [102].

Uloza ve ark. vokal kord bening lezyonlarıyla, vokal kord skuamöz hücreli karsinom dokularındaki MMP düzeyini karşılaştırdıkları bir çalışmada, 39 vokal kord polipli, 30 papillamatöz lezyon olan ve 36 vokal kord keratozisli 105 bening lezyon ile 112 glottik skuamöz hücreli dokusu karşılaştırılmış. Kanser olan grupta MMP 9 düzeyi, bening lezyon olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Hastaların epitel tabası ve stroma tabakası ayrı ayrı değerlendirildiğinde, kanser olan hasatlarının stromasındaki MMP 9 düzeyi ile epitel tabaksındaki MMP 9 düzeyi karşılaştırıldığında, stromada MMP 9 düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. Bening lezyonlar incelendiğinde ise, MMP 9 düzeyinin epitel tabakasında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak tümör ilişkili stromal hücrelerde MMP düzeyinin arttığı saptanmış, bening lezyonlarda stromada MMP 9 düzeyinin artmasının kansere dönüşümde rol alabileceği belirtilmiştir [103].

Sujata ve ark. pasif sigara içicilerinde nazal sekresyonlarındaki MMP düzeyine baktıkları bir çalışmada, 17 pasif sigara içicisi çocuk ve 22 sigaraya maruz kalmayan çocukların nazal sekresyonlarında MMP 9 düzeyine bakılmıştır. Pasif sigara içen grupta MMP 9 konsantrasyonu, sigaraya maruz kalmayan gruba göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak MMP 9 düzeyinin yüksek bulunmasının sebebinin, sigaranın alerjiyi arttırabileceği ve inflamasyona katkı sağlayabileceği olduğunu öne sürmüşlerdir [104]. Schoser ve ark. kas deınervasyonlu hastalarda MMP düzeylerine baktıkları bir çalışmada, kas inervasyon bozukluğu olan 20 hasta ve 5 tane kontrol hastanın kas biyopsisi karşılaştırıldığında, kas hastalığı olan hastaların dokularında MMP 7 ve 9 düzeyinin, normal dokuya göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış. Sonuç olarak atrofik kas dokularında MMP 7 ve 9 düzeyinin atrofi ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır [105].

Justulin ve ark. kobay farelerin prostat dokularında yaptıkları bir çalışmada, kobay farelerin kısırlaştırılan grubuyla, kısırlaştırılmayan grubundaki prostat dokusu volümü ve MMP 9 düzeylerini karşılaştırdıklarında, kısırlaştırılan farelerde prostat atrofisi geliştiği görüldü. Kontrol grubuyla kısırlaştırılmış farelerdeki atrofik prostat dokusu MMP 9 düzeyleri karşılaştırıldığında, MMP 9 düzeyinin atrofik prostat dokusunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş. Sonuç

olarak MMP 9 düzeyinin doku yeniden şekillenmesinde görev alabileceği vurgulanmıştır [106]. Lateef ve ark. diyabetik ve diyabetik olmayan kişilerdeki retinoik asit tedavisinin kollajen sentezi üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada, 16 diyabetik hasta ve 10 kontrol hastasının deri biyopsilerinden elde edilen materyaller, normal hücre kültüründe ve retinoik asit eklenmiş hücre kültüründe üremeye bırakılmış. Retinoik asit eklenmiş hücre kültürlerinde daha fazla büyüme gözlenmiştir. Aynı zamanda MMP 9 aktivitesine bakılmış, MMP 9 aktivitesinin diyabetik hastalarda, normal hücre dokularına göre anlamlı yüksek olduğu görülmüş, retinoik asit eklenen hücre kültürlerinde ise, MMP 9 aktivitesi, hem diyabetik olan hasta grubunda hem kontrol grubunda, retinoik asit eklenmeyen kültüre göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sonuç olarak MMP 9 aktivitesinin hücre büyümesinde önemli rol oynadığı, kollajen sentezini arttıran retinoik asitin bu özelliğini, MMP 9 aktivitesinin azaltarak gerçekleştirebileceği vurgulanmıştır [107].

Atasoy ve arkadaşlarının sigara içen ve içmeyen bireylerde peridontit dokusunda MMP seviyelerine baktıkları bir çalışmada, 20 tane sigara içen kronik peridontit, 20 tane sigara içmeyen kronik peridontit, 20 tane sigara içen sağlıklı birey 20 tane sigara içmeyen sağlıklı birey dokuları karşılaştırılmış. Kronik peridontit olan grupta MMP 9 düzeyi, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş. Kronik peridontit olup sigara içen grupta, sigara içmeyen kronik peridontitli gruba göre MMP 9 düzeyi düşük olarak bulunmuş. Sonuç olarak kronik enfeksiyonda MMP 9 düzeyinin arttığı, sigara içiminin ise enfeksiyon belirtilerini baskılayarak ve vaskülarizasyonu azaltarak, MMP 9 düzeyini azaltabileceyi vurgulanmıştır [108].

Bizim çalışmamızda rekürren tonsillit grubunda, tonsil hipertrofisi grubuna göre serum ve doku MMP 9 düzeyleri yüksek bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

TIMP 2 hücrelerin büyük çoğunluğu için büyüme faktörü olarak tanımlanmaktadır [109]. Ayrıca kanser hücrelerinin apoptozunda rol oynamaktadır. Lee ve arkadaşlarının multiple skleroz hastalarında serum TIMP seviyelerine baktıkları bir çalışmada, 21 multiple skleroz hastası, aylık serum TIMP ölçümleri ve manyetik rezonans ile takip edilmiş. multiple skleroz hastalarında 10 aylık dönemde atak geçiren hastaların serumlarında, TIMP 2 seviyesi atak geçirmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Sonuç olarak inflamatuvar bir hastalık olan

multiple sklerozda atakların artmasında, TIMP 2 nin rol oynayabileceği söylenmiştir [110].

Xuechang ve ark. nazal polip dokularında MMP 9 ve TIMP 2 seviyelerine baktıkları bir çalışmada, 60 tane nazal polip nedeniyle opere olan hasta, hastalığın seviyesine göre 3 gruba ayrılmış. Hafif grupta 15, orta şiddetli grupta 21, şiddetli grupta 24 kişinin nazal polip dokusu ve kontrol grubu olarak da 6 normal burun mukozası çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların MMP 9 ve TIMP 2 düzeylerine bakıldığında MMP 9 düzeyinin hastalığı şiddeti artıkça yükseldiği görülmüş ve hastalığı olan bütün grupların kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu görülmüş. TIMP 2 düzeyinin hastalığın şiddeti artıkça azaldığı görülmüş. Kontrol mukozada TIMP 2 seviyesinin, hastalıklı gruplara göre anlamlı yüksek olduğu görülmüş. Sonuç olarak inflamatuvar bir süreç olan nazal polipte MMP 9 ile TIMP 2'nin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır [111]. Selman ve ark. idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, idiyopatik pulmoner fibrozisli 12 hasta ile 6 kontrol hastanın akciğer biyopsi dokularında, TIMP 2'nin yerleşimine baktıklarında, TIMP 2 düzeyinin normal dokuda epitel ve fibroblast arasında yerleşiminde fark görülmezken, idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda TIMP 2 düzeyi fibroblastlarda yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak TIMP 2'nin fibroblastlarda kollajen sentezi arttırarak hastalık oluşumunda rol alabileceği vurgulanmıştır [112].

Rysz ve ark. diyabetik nefropatide MMP ve inhibitörlerinin etkisini araştırdıkları bir çalışmada, kronik böbrek yetmezliği olan 20 hasta, tip 2 diyabeti olan 16 hasta, tip 2 diyabeti olan ve kronik böbrek yetmezliği olan 14 hastayla 20 sağlıklı gönüllüde, diyabetik nefropati ile serum MMP ve inhibitörlerini ilişkisini araştırmışlardır. Diyabeti ve kronik böbrek yetmezliği olan grupta TIMP 2 düzeyinin, sadece diyabeti olan, sadece böbrek yetmezliği olan ve kontrol gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sadece diyabeti olan grupta TIMP 2 düzeyi, kontrol ve sadece böbrek yetmezliği olan gruba göre düşük olmasına rağmen aralarında anlamlı fark bulunamamıştır. Sonuç olarak diyabetik nefropati gelişiminin İnflamatuvar bir süreç olduğu, TIMP 2 düzeyinin azalmasının bu durumla ilişkili olduğu vurgulanmıştır [113].

Heymans ve ark. kardiyak fibrozis ve disfonksiyon ile MMP 1 ve TIMP 2 düzeylerini araştırdıkları bir çalışmada, izole aort stenozu nedeniyle ventrikül

hipertrofisi olan 36 hasta ve ventrikül hipertrofisi olmayan 29 kontrol grubunun kardiyak biyopsileri karşılaştırılmış. Hastaların kardiyak biyopsilerinde, kollajen düzeyleri ve TIMP 2 düzeylerine bakıldığında, aort stenozu olan grupta kollajen sentezinin arttığı gözlenmiş. TIMP 2 ekspresyonuna bakıldığında ise kardiyak stenoz olan grupta anlamlı olarak arttığı gözlenmiş. Sonuç olarak aort stenozlu hastalarda artan kan basıncı nedeniyle kardiyak hipertrofinin olduğu, hipertrofinin de kollajen sentezindeki artış ile meydana geldiği belirtilmiş, bu duruma da, TIMP 2 düzeyinin katkı sağladığı vurgulanmıştır [114].

Ilmarinen ve ark. kronik tonsillitte MMP 8'i araştırdıkları bir çalışmada, tonsillektomi endikasyonu konulmuş, 55 hipertrofik tonsil, 63 kronik tonsillit, 57 tane hem kronik tonsillit hem hipertrofik tonsil ve 33 tane tonsil skuamöz hücreli kanser hastasının serumları çalışmaya dahil edilmiş. Serum MMP 8 ve TIMP 1 düzeyleri ölçülmüş. Sadece kronik tonsillit olan grup ile hipertrofik tonsil grubu ve her ikisini içeren grup karşılaştırıldığında serum MMP 8 düzeyinin, kronik tonsillit grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuş, TIMP 1 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamış. Sadece hipertrofik tonsil grubuyla kronik tonsillit ve her ikisini de içeren grup karşılaştırıldığında MMP 8 düzeyi hipertrofik tonsil grubunda düşük bulunmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış, TIMP 1 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bening tonsil hastalıklarıyla, tonsil skuamöz hücreli grup karşılaştırıldığında, serum MMP 8 ve TIMP 1 düzeyleri kanserli grupta, bening tonsil hastalıkları grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Sonuç olarak MMP 8'in inflamatuvar olaylarda ve kanser patogenezinde rol oynayabileceği söylenmiştir [115].

Giannelli ve ark. fareler üzerine yaptıkları bir çalışmada, 12 tane askıya alınmış ve 14 gün bekletilmiş fare ile 12 tane askıya alınmamış farenin, 14 gün sonrası çıkarılan gastrocnemius ve soleus kaslarında TIMP 2 ve MMP 2 düzeyine bakmışlardır. Askıya alınan farelerde diğer farelere göre kas kütlelerinde azalma meydana gelmiş. Çıkarılan kaslardaki TIMP 2 ve MMP 2 düzeylerine bakıldığında, MMP 2 düzeyi askıya alınan grupta yüksek bulunurken, TIMP 2 seviyesinin kontrol grupta, askıya alınan gruba göre, her iki kas içinde anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak kas atrofisinin nedeninin kollajen sentezinde azalmaya

bağlı olduğu, TIMP 2 düzeyinin kollajen sentezinde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir [116].

Bizim çalışmamızda tonsil hipertrofinde serum ve doku TIMP 2 düzeyleri, rekürren tonsillit grubuna göre yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofi etyolojisini araştırdığımız bu çalışmada, rekürren tonsillit grubunda, serum ve doku MMP 7 ve MMP 9 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasada, rekürren tonsillitte, tonsil hipertrofisine göre yüksek olarak bulundu. Tonsil hipertrofinde ise rekürren tonsillit grubuna göre TIMP 2 seviyesi, serum ve dokuda istatistiksel olarak anlamlı olmasada, hipertrofik grupta rekürren tonsillit grubuna göre yüksek bulundu.

Bu bilgiler ışığında, rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofi etyolojisinde, MMP 7 MMP9 ve TIMP 2'nin anlamlı olarak rol oynamadığı görülmüştür. Yine de rekürren tonsillit ile tonsil hipertrofi ve MMP ve TIMP ilişkisini değerlendirmek için, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Zhang P. C., Pang Y. T., Loh K. S. ve ark. Comparison of histology between recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Clinical Otolaryngology*, 2003 ;28:235-239.
2. Erickson BK, Larson DR, Sauver JL ve ark. Changes in incidence and indications of tonsillectomy and adenotonsillectomy,1970-2005. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009;140(6):894-901.
3. Jones C.B., Sane D.C., Herrington D.M. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovascular research*, 2003; 59.4: 812-823.
4. Creemers, E. E., Cleutjens, J. P., Smits, J. F. Ve ark. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction. *Circulation research*, 2001, 89.3: 201-210.
5. Kaya S: Tonsil: Bilimsel Tıp, Tonsillerin gelişmesi,Waldeyer lenfatik yapılarının anatomisi, 2005:13-37.
6. Kaya S: Tonsil: Bilimsel Tıp, Tonsillerin gelişmesi, Palatin tonsillerin gelişmesi, 2005:14.
7. Perry, Marta E., Marilyn M. Jones, and Y. Mustafa Structure of the crypt epithelium in human palatine tonsils. *Acta Otolaryngol*, 1988;454(Suppl):53-9.
8. Young B, Heat JW. Wheater's Functional Histology. 4th ed. London: Churchill Livigstone; 2000.
9. Eroschenko P. V. Demir R.(ED), di fiore Histoloji atlası fonksiyonel ilişkileriyle 9. Baskı çeviri, 2001 bölüm 8,129-130.
10. Yorgancılar E., Yıldırım M., Meriç F. Tonsillektomi Sonrası Kanama Dicle Tıp Dergisi, 2008 Cilt: 35, Sayı: 3, (177-180)
11. Zeren N. Adenoidektomi ve tonsillektomi yapılan çocuklarda büyüme gelişmenin klinik ve biyokimyasal takibi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği, 2008

12. Richtsmeier WJ, Shikhani AH. The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. *Otolaryngol Clin North Am*, 1987;20(2):219-228
13. Van Kempen MJP, Rijkers GT, Van Cauwenberge PB. The immune response in adenoids and tonsils. *Int Arch Allergy Immunol*, 2000;122:8-19.
14. Nave, Heike, Andreas Gebert, and Reinhard Pabst. "Morphology and immunology of the human palatine tonsil." *Anatomy and embryology*, 2001; 204.5: 367-373
15. Richardson, Mark A. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Medical Clinics of North America*, 1999, 83.1: 75-83.
16. Brodsky, L. Contton RT, Myer CM. Adenotonsillar disease in children. *Otolaryngology*. 3th ed. Philadelphia: Lippincot Raven, 1998: 36-8.
17. Koç, C: Nobel Tıp, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Tonsil-Adenoid ve Fareks Enfeksiyonları, 2013. 2(5): 711
18. Guilleminault C, Stoohs R. Chronic snoring and obstructive sleep apne syndrome in children *Lung*, 2002,11;66:175-9.
19. Friedman M., İbrahim H., Lee Bass L., Clinical staging for sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002;127:13-21.
20. Kumar H. V. M., Schroeder Jr, J. W., Gang Z. ve ark. Mallampati score and pediatric obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 2014; 10.9: 985
21. Birnbaum, H. G., Morley, M., Greenberg, P. E. ve ark. Economic burden of respiratory infections in an employed population. *CHEST Journal*, 2002; 122.2: 603-611.
22. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Febrile seizure. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
23. Gerber MA. Diagnosis and treatment of pharyngitis in children, *Pediatr Clin North Am*, 2005;52(3): 729-47.
24. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP ve ark. The diagnosis of strept throat in adults in the emergency room, *Med Decis Making*, 1981;1(3):239-46.

25. Kornblut, A. D. Non-neoplastic diseases of the tonsils and adenoids. *Otolaryngology*, 1991;3: 2129-47.
26. Karatay S, Akçam MT. Indications of tonsillectomy and adenoidectomy. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*, 2005;1(11):12-5.
27. Tekat A. Oral Kavite ve Farenks Enfeksiyonları. In: Onur Ç, eds. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*, ed 1 Turgut, 2002. p. 545-552.
28. Brodsky L, P.C.T., tonsillectomy and adenoidectomy. In: *Head & Neck Surgery Otolaryngology*. Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD (eds). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Fourth edition, 2006:1183-98.
29. Kaya S: Tonsil: Bilimsel Tıp, Akut ve Kronik Tonsillit, 2005:166-178.
30. Rosenfeld, R. and R. Green, Tonsillectomy and adenoidectomy: changing trends. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 1990; 99(3 Pt 1): p. 187-191.
31. Smith, S. L., and K. D. Pereira. Tonsillectomy in Children. *ORL*, 2007; 69.6: 336-339.
32. Arens R, Mc Donough JM, Corbin AM et al. Upper airway size analysis by magnetic resonance imaging of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 65-70.
33. Ying MD. Immunological basis of indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1988; 454: 279-285.
34. McNeill RA. A history of tonsillectomy: two millenia of trauma, hæmorrhage and controversy. *Ulster Med J* 1960;29(1):59-63.
35. Alexiou VG, Salazar-Salvia MS, Jervis PN ve ark. Modern technology-assisted vs conventional tonsillectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011;137(6):558-70.
36. Younis RT, Lazar RH. History and current practice of tonsillectomy. *Laryngoscope* 2002;112(8 Pt 2 Suppl 100):3-5.
37. Raut V, Bhat N, Kinsella J ve ark. Bipolar scissors versus cold dissection tonsillectomy: a prospective, randomized, multi-unit study. *Laryngoscope* 2001;111(12):2178-82.
38. Karlıdağ T. Tonsilektomi ve Adenoidektomi Klasik ve Yeni Teknikler *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics*, 2012;5(4):53-62.

39. Brigger MT, Brietzke SE. Outpatient tonsillectomy in children: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006;135(1):1-7.
40. Akarçay M. Tonsilektomi ve Adenoidektomi Komplikasyonları Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics, 2012;5(4):63-5.
41. Uzun C, Adali MK, Karasalihoglu AR. Unusual complication of tonsillectomy: taste disturbance and the lingual branch of the glossopharyngeal nerve. *J Laryngol Otol* 2003;117(4):314-7.
42. Kim MK, Lee JW, Kim MG ve ark. Analysis of prognostic factors for postoperative bleeding after tonsillectomy. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2012, 269.3: 977-981.
43. Kelleş M, Akarçay M, Fırat Y ve ark. Bipolarkoter ve klasik yöntemle yapılan tonsilektomisonrası kanama. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2010;17(2):81-4.
44. Yorgancılar E, Yıldırım M, Meriç F. Tonsillektomi Sonrası Kanama. *Dicle Tıp Dergisi* 2008;35(3):177-80.
45. Keleş M, Kızılay A. Tonsillektomi Kanamaları Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics 2012;5(4):66-9.
46. Manase K, Endo T, Chida M, ve ark. Coordinated elevation, of membrane type I-matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase-2 expression in rat uterus during postpartum involution. *Reprod Biol Endocrin*, 2006; 4, 1-7.
47. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med*. 2005;9:267-85.
48. Şen F. Matriks Mettalloproteinaz-3 (MMP-3) ve Matriks Mettalloproteinaz-9 (MMP-9) Gen Polimorfizminin Akut Miyokard İnfarktüsüne Olası Etkileri Mersin,2012:10 -11.
49. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık İkinci Baskı 2016;616-624.
50. Reel B. Matriks Metalloproteinaz Enzimleri ve Ateroskleroz: Derleme Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006;26:527-537.
51. Alberts B, Johnson A, Lewis J. *Molecular Biology Of The Cell*.4th Edition. New York: Garland Science;2002.

52. Aksun S. , Özmen D, Bayındır O. Metalloproteinazlar, İnhibitörleri ve İlişkili Fizyolojik ve Patolojik Durumlar T Klin J Med Sci, 2001; 21:332-342.
53. Vu, T.H., and Zena Werb. "Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology." *Genes & development*, 2000;14.17: 2123-2133.
54. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol.* 2003;200:448–64.
55. Chakraborti S, Mandal M, Das S, Regulation of matrix metalloproteinases: An overview. *Mol Cell Biochem.* 2003;253:269–85.
56. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circulation Research* 1995; 77: 863–8.
57. Curran S. and Murray GI.: Matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *J. Pathol*,1999; 189(3):300-8
58. Wang M., Liu Y.E., Greene J. ve ark. Inhibition oftumor growth and metastasis of human breast cancer cells transfected with tissue inhibitor of metalloproteinase 4. *Oncogene.* 1997;12-14(23):2767-74
59. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: The good, the bad, and theugly. *Circ Res.* 2002; 90:251-62.
60. Parks WC. Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Rep Reg* 1999; 7, 423-32
61. Pilcher BK, Dumin JA, Sudbeck BD, Krane SM, Welgus HG, Parks WC. The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix. *J Cell Biol.* 1997;137:1445-57.
62. Sounni NE, Dehne K, Van Kempen L ve ark. Stromal regulation of vessel stability by MMP9 and TGFβ. *Dis. Model. Mech.* Published Dis Model Mech 2010; 3(5- 6): 317–32
63. Liotta LA, Steeg PA, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive andnegative regulation. *Cell* 1991; 64: 327-36.

64. Yu WH, Woessner JF Jr, McNeish JD ve ark. CD44anchors the assembly of matrilysin/MMP-7 with heparinbinding epidermal growth factor precursor and ErbB4 and regulates female reproductive organ remodeling. *Genes Dev* 2002; 16: 307–23.
65. Alexander CM, Selvarajan S, Mudgett J ve ark. Stromelysin-1 regulates adipogenesis during mammary gland involution. *J. Cell Biol* 2001; 152: 693–703.
66. Öncel M. Matriks Metalloproteinazlar ve Kanser. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2(3): 91-100.
67. Manicone, A.M., and John K. McGuire. "Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation." *Seminars in cell & developmental biology*. Vol. 19. No. 1. Academic Press, 2008. p. 34-4
68. Erbek SS, Yurtcu E, Erbek S ve ark. Matrix metalloproteinase-9 promoter gene polymorphism (-1562C>T) in nasalpolyposis. *Am J Rhinol Allergy*, 2009; 23.6: 568-570.
69. Fraser, A., et al. "Matrix metalloproteinase 9, apoptosis, and vascular morphology in early arthritis." *Arthritis & Rheumatology*, 2001;44.9:2024-2028.
70. Farina, A. R., Mackay, A. R. Gelatinase B/MMP-9 in Tumour Pathogenesis and Progression *Cancers* 2014; 6.1: 240-296
71. Liu D, Nakano J, Ishikawa S ve ark. Overexpression of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) correlateswith tumor proliferation, and a poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2007;58:384–91.
72. T. Hayakawa, K. Yamashita, E. Ohuchi ve ark. Cell growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2), *J. Cell Sci*, 1994;107 :2373–2379.
73. Karahatay S., Akçam M.T. Indication of tonsillectomy and adenoidectomy. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences ENT*, 2005; 1(11): p. 12.
74. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. ve ark. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of biological chemistry*, 1951; 193.1: 265-275.

75. Acioglu, E., Yigit, Ö., Alkan, Z. ve ark. The role of matrix metalloproteinases in recurrent tonsillitis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2010, 74.5: 535-539.
76. Freeman, J. L., Jekel, J. F., Freeman Jr. ve ark. Changes in age and sex specific tonsillectomy rates United States, 1970-1977. *American journal of public health*, 1982;72.5: 488-491.
77. Erickson, B. K., Larson, D. R., Sauver, J. L. ve ark. Changes in incidence and indications of tonsillectomy and adenotonsillectomy, 1970-2005. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2009; 140.6: 894-901.
78. Manicone, Anne M., and John K. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. In: *Seminars in cell & developmental biology*. Academic Press, 2008; p. 34-41.
79. Can, I. H., Ceylan, K., Caydere, M. ve ark. The expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9, and TIMP-1 in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 2008;139.2: 211-215.
80. Watelet, J. B., Bachert, C., Claeys, C. ve ark. Matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis vs nasal polyposis. *Allergy*, 2004;59.1: 54-60.
81. Rosas, I. O., Richards, T. J., Konishi, K. ve ark. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS medicine*, 2008; 5.4: e93.
82. Lichtinghagen, R., Michels, D., Haberkorn, C. ve ark. Matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-7, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are closely related to the fibroproliferative process in the liver during chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*, 2001;34.2: 239-247.
83. Yoshihara, Y., Nakamura, H., Obata, K. I. ve ark. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2000;59.6: 455-461

84. Ye, S., Patodi, N., Walker-Bone, K. ve ark. Variation in the matrix metalloproteinase-3,-7,-12 and-13 genes is associated with functional status in rheumatoid arthritis. *International journal of immunogenetics*, 2007; 34.2: 81-85
85. Graesslin, O., Cortez, A., Fauvet, R. ve ark. Metalloproteinase-2,-7 and-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and-2 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium: a clinical-pathological correlation study. *Annals of oncology*, 2006 ;17.4: 637-645.
86. Cossins, J. A., Clements, J. M., Ford, J. ve ark. Enhanced expression of MMP-7 and MMP-9 in demyelinating multiple sclerosis lesions. *Acta neuropathologica*, 1997; 94.6: 590-598.
87. Huo, N., Ichikawa, Y., Kamiyama, M. ve ark MMP-7 (matrilysin) accelerated growth of human umbilical vein endothelial cells. *Cancer letters*, 2002;177.1: 95-100.
88. Di Girolamo, N., Coroneo, M. T., & Wakefield, D. ve ark. Active matrilysin (MMP-7) in human pterygia: potential role in angiogenesis. *Investigative ophthalmology, visual science*, 2001;42.9: 1963-1968
89. Acar, M., Gür, Ö. E., Kaymakçı, M. ve ark. Nazal polipli hastalarda serum matriks metalloproteinaz-9 seviyelerinin hastalığın etiyopatogenezindeki rolü. *Journal of Medical Updates*, 2012: 2.2.
90. Lechapt-Zalcman, E., Coste, A., Pia d'Ortho ve ark. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in nasal polyps. *The Journal of pathology*, 2001; 193.2: 233-241.
91. Dahlen, B., Shute, J., & Howarth, P. Peter. Immunohistochemical localisation of the matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-9 within the airways in asthma. *Thorax*, 1999;54.7: 590-596.
92. Çalikoğlu, M., Ünlü, A., Tamer, L. Kronik obstrüktif akciğer hastaları ve astımlılarda indükte balgamda MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2006; 54(2): 114-121.
93. Mahut, B., Delclaux, C., Tillie-Leblond, I. ve ark. Both inflammation and remodeling influence nitric oxide output in children with refractory asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2004;113.2: 252-256.

94. Kasperska-Zajac, A., Czecior, E., & Namyslowski, G. Effect of tonsillectomy on the level of exhaled nitric oxide (NO) in patients with recurrent tonsillitis. *Respiratory medicine*, 2010;104.11: 1757-1759.
95. Shin, S. Y., Choi, G. S., Park, H. S. ve ark. Immunological investigation in the adenoid tissues from children with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2009; 141.1: 91-96.
96. Jang, C. H., Shin, S. H., Cho, H. H. ve ark. Expression of matrix metalloproteinase-9 and-2 in pediatric chronic otitis media with effusion. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2006;70.7: 1155-1158.
97. Suchozebrska-Jesioneck, D., Szymanski, M., Kurzepa, J. ve ark. Gelatinolytic activity of matrix metalloproteinases 2 and 9 in middle ear cholesteatoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008; 37.5: 628-32.
98. Schmidt, M., Grünsfelder, P., Hoppe, F. ve ark. Up-regulation of matrix metalloprotease-9 in middle ear cholesteatoma–correlations with growth factor expression in vivo?. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 2001; 258.9: 472-476.
99. Loftus, I. M., Naylor, A. R., Goodall, S. ve ark. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. *Stroke*, 2000; 31.1: 40-47.
100. Mohamed, B. M., Feighery, C., Kelly, J. ve ark. Increased protein expression of matrix metalloproteinases-1,-3, and-9 and TIMP-1 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *Digestive diseases and sciences*, 2006; 51.10: 1862-1868.
101. Zhang, X., Qi, C., Lin, J. Enhanced expressions of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and-9 and vascular endothelial growth factors (VEGF) and increased microvascular density in the endometrial hyperplasia of women with anovulatory dysfunctional uterine bleeding. *Fertility and sterility*, 2010; 93.7: 2362-2367.
102. Beibei, W., Ying, Y., Xinchun, M. ve ark. Expressions and the significance of IL-4 and MMP-9 genes in children tonsil tissue. *Journal of Qinghai Medical College*, 2013; 2: 014.

103. Uloza, V., Liutkevicius, V., Pangonyte, D. ve ark. Characteristics of expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in glottic squamous cell carcinoma and benign vocal fold lesions. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*, 2015; 8.1: 57.
104. De, S., Leong, S. C., Fenton, J. E. ve ark. The effect of passive smoking on the levels of matrix metalloproteinase 9 in nasal secretions of children. *American journal of rhinology and allergy*, 2011; 25.4: 226-230.
105. Schoser, B. G., Blottner, D. Matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-7 and MMP-9 in denervated human muscle. *Neuroreport*, 1999; 10.13: 2795-2797.
106. Justulin Jr, L. A., Della-Coleta, H. H. M., Taboga ve ark. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 activity and localization during ventral prostate atrophy and regrowth. *International journal of andrology*, 2010;33.5: 696-708.
107. Lateef, H., Stevens, M. J., and Varani, J. All-trans-retinoic acid suppresses matrix metalloproteinase activity and increases collagen synthesis in diabetic human skin in organ culture. *The American journal of pathology*, 2004;165.1: 167-174.
108. Atasoy Şentürt R. Sigara İçen ve İçmeyen Periodontitisli Bireylerde Dişeti Dokusu MMP-2 VE MMP-9 Seviyeleri. Doktora Tezi, Ankara: Başken Üniversitesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı, 2013.
109. Hayakawa, T., Yamashita, K., Ohuchi, E. ve ark. Cell growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2). *Journal of cell science*, 1994;107.9: 2373-2379.
110. Lee, M. A., Palace, J., Stabler, G. ve ark. Serum gelatinase B, TIMP-1 and TIMP-2 levels in multiple sclerosis: a longitudinal clinical and MRI study. *Brain*, 1999; 122.2: 191-197.
111. Li, X., Tao, Y., Li, X. Expression of MMP-9/TIMP-2 in nasal polyps and its functional implications. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015; 8.11: 14556.

112. Selman, M., Ruiz, V., Cabrera, S. ve ark. TIMP-1,-2,-3, and-4 in idiopathic pulmonary fibrosis. A prevailing nondegradative lung microenvironment American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2000; 279.3: L562-L574.
113. Rysz, J., Banach, M., Stolarek, R. A. ve ark. Serum matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 and metalloproteinase tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in diabetic nephropathy. Journal of nephrology, 2007; 20.4: 444-452.
114. Heymans, S., Schroen, B., Vermeersch, P. ve ark. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. Circulation, 2005; 112.8: 1136-1144.
115. Ilmarinen, T., Lont, T., Hagström, J. ve ark Systemic matrix metalloproteinase-8 response in chronic tonsillitis. Infectious Diseases, 2017; 49.4: 302-307.
116. Giannelli, G., Marzo, A. D., Marinosci, F. ve ark. Matrix metalloproteinase imbalance in muscle disuse atrophy. Histology and histopathology, 2005; 20.1: 99-106.