

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**ADENOİD VE TONSİL DOKULARINDA FRAKTALKİN VE
RESEPTÖRÜNÜN EKSPRESYONU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif KOÇLU HETEMOĞLU

**ANKARA
2015**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**ADENOİD VE TONSİL DOKULARINDA FRAKTALKİN VE
RESEPTÖRÜNÜN EKSPRESYONU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif KOÇLU HETEMOĞLU

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Selim Sermed ERBEK**

**ANKARA
2015**

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesindeki önemli basamaklardan biri olan uzmanlık eğitimimin sonuna doğru yaklaşırken Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ailesinin bir üyesi olmanın verdiği haklı gururu taşıyorum.

Bu eğitim süreci boyunca hem teorik hem pratik geniş bilgi birikiminden faydalandığım, insani yönünü kendime örnek olarak aldığım, öğrencisi olmaktan büyük kıvanç duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Levent Naci Özlüoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin şekillenmesinden sonuçlanmasına kadar her aşamada benden hiç bir konuda desteklerini esirgemeyen, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim, tecrübelerinden faydalanırken gösterdikleri hoşgörü ve sabırlarından ötürü tez danışmanım sevgili hocam Doç. Dr. Selim S. Erbek ve Yrd. Doç. Dr. Seda Türkoğlu Babakurban'a teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimimde kazandığım pratik ve teorik her bilgide emeği olan ve uzman hekimlik serüvenim boyunca kendime olan güvenimin alt yapısını sağlayan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Erdiç Aydın'a, Doç. Dr. H. Seyra Erbek'e, Doç. Dr. A. Fuat Büyüklü'ye, Yrd. Doç. Dr. Evren Hızal'a ve Uzm. Dr. Işıl Öz'e teşekkür ederim.

Özveri ve dikkat isteyen detaylı genetik değerlendirmelerin yapılmasını ve çalışmamın sonuçlanmasını sağlayan Prof. Dr. Feride İ. Şahin'e, Doç. Dr. Yunus Kasım Terzi'ye ve tüm Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Son olarak eğitim hayatımın her aşamasında beni sonuna kadar destekleyen, bugün bulunduğum noktada olmamı sağlayan sevgili ailem ve biricik eşime teşekkür ederim.

ÖZET

Kronik tonsillit palatin tonsillerin tekrarlayıcı persistan enfeksiyonudur. Tonsiller hipertrofi ise enfektif sürecin her zaman eşlik etmediği palatin tonsillerin hipertrofisi ile karakterize bir süreçtir. Bu iki hastalık aynı dokuda farklı patofizyolojik mekanizmalar ile gelişen tablolardır. Fraktalkin vücutta pek çok inflamatuvar süreçte rol alan kemokin ailesi üyesi bir moleküldür. Bu çalışmanın amacı hipertrofik tonsil, kronik tonsillit ve adenoid örneklerinde fraktalkin ve reseptörünün ekspresyon miktarlarının karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalları tarafından ortak yürütüldü. Prospektif, nonrandomize kontrollü klinik çalışma olarak tasarlandı. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hastalardan ve ailelerinden aydınlatılmış onam alındı.

Kronik tonsillit ya da tonsil hipertrofisi sebebi ile tonsillektomi ve adenoidektomi yapılan toplam 97 doku çalışmaya dahil edildi. Gruplar birbiri ile benzer sayıda hastalardan oluşturuldu. Bu dokulardan elde edilen RNA, cDNA'ya çevrilerek *Real Time Polimerase Chain Reaction* (RT-PCR) tekniği ile fraktalkin ile reseptörünün ekspresyon düzeyleri belirlendi ve dokular arası karşılaştırma yapıldı. Ayrıca dokulardan izole edilen DNA, PCR reaksiyonu ile çoğaltıldı ve *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) yöntemi ile fraktalkin reseptörünün c.839C>T (T280M) polimorfizm varlığı araştırılarak, polimorfizm ile dokudaki ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki incelendi.

Dokuların 56 sı erkek, 41 i kız çocuklarına aitti ve yaş ortalaması 5.94 ± 2.95 olarak saptandı. Hipertrofik tonsil ve kronik tonsillit gruplarında fraktalkin ligandının ekspresyonu arasında anlamlı fark saptanmazken, fraktalkin reseptörü ekspresyonu hipertrofik tonsil grubunda anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0.05$). Hipertrofik tonsil örnekleri ile adenoid dokusu örnekleri kıyaslandığında ise hipertrofik tonsil grubu fraktalkin reseptör ekspresyonu adenoid dokusuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı ($p < 0.05$).

Sonuç olarak fraktalkin reseptör ekspresyonu hipertrofik tonsil dokularında adenoid ve kronik tonsillit dokularına göre anlamlı olarak yüksek bulundu, bu durum tonsil ve adenoid dokularında gelişen patofizyolojik süreçlerin moleküler mekanizmalarının açıklanmasına katkıda bulunabileceğini ve yeni çalışmalara ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kronik tonsillit, tonsil hipertrofisi, fraktalkin, ekspresyon



ABSTRACT

Fractalkine and its receptor expression on adenoid and tonsil tissue

Chronic tonsillitis is characterized by recurrent and persistent infections of palatine tonsils. Tonsillar hypertrophy is a process characterized by the palatine tonsil hypertrophy which is not always accompanied by the infective process. These two diseases are developed by different pathophysiological mechanisms at the same tissue. Fractalkine, member of chemokine family, is involved in many inflammatory processes in human body. The aim of this study is to compare expression level of fractalkine ligand and its receptor in adenoid, chronic tonsillitis and hypertrophic tonsil samples.

The study was conducted at Başkent University Departments of Otorhinolaryngology and Medical Genetics. It is designed as a prospective, non-randomized, controlled clinical study. Local ethics committee approved the study, and informed consents were obtained from all of the participants and their family.

Total 97 samples obtained from adenoidectomy and tonsillectomy due to chronic tonsillitis or tonsillar hypertrophy were participated in the study. The groups were formed in approximately equal numbers. RNA which were obtained from the tissues were transformed to complemeter DNA (cDNA). Fractalkine and its receptor expression levels were determined via Real Time Polimerase Chain Reaction (RT-PCR) technique and comparison was made between the tissue groups. DNA was isolated from the tissues and reproduced via PCR. c.839C>T (T280M) polymorphizm of fractalkin receptor were investigated with *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) technique. Then relationship between polymorphizm and the expression level of fractalkine receptor was investigated.

There were 56 boys' and 41 girls' tissue participated in the study. The average age was 5.94±2.95. There were not significant differences for fractalkine ligand expression between hypertrophic tonsils and chronic tonsillitis groups. Fractalkine receptor expression were significantly higher in the hypertrophic tonsil group

($p < 0.05$). Fractalkine reseptor expression of hypertrophic tonsil group were significantly higher compared to adenoid group ($p < 0.05$).

Consequently, fractalkine reseptor expression was found significantly higher in hypertrophic tonsil group compared to chronic tonsillitis and adenoid groups. These findings may conduce to explain the molecular mechanisms of pathophysiological process in tonsil and adenoid diseases and may shed light on new studies.

Keywords: Chronic tonsillitis, hypertrophic tonsil, fractalkine, expression



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tonsilla Palatina ve Faringea Embriyolojisi.....	2
2.2. Tonsilla Palatina ve Faringea Anatomisi.....	3
2.3. Tonsilla Palatina ve Faringea Histolojisi.....	5
2.4. Tonsilla Palatina ve Faringea İmmunolojisi.....	6
2.5. Adenotonsilektominin Bölgesel İmmunite Üzerine Etkileri.....	7
2.6. Tonsilla Pharyngea Hastalıkları.....	8
2.7. Tonsilla Palatina Hastalıkları.....	10
2.8. Tonsillektomi ve Adenoidektomi Endikasyonları.....	15
2.9. Tonsillektomi ve Adenoidektomi Kontrendikasyonları.....	16
2.10. Tonsillektomi ve Adenoidektomi Komplikasyonları.....	18
2.11. Kemokinler.....	19
2.12. Kemokin Reseptörleri.....	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 Hasta toplanması.....	25
3.2. Genotipleme.....	26
3.3. Fraktalkin ve Reseptörünün Ekspresyonu.....	27
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	37
7. KAYNAKLAR.....	38

KISALTMALAR ve SİMGELER

CX3CL1	: Fraktalkin ligandı
CX3CR1	: Fraktalkin reseptörü
AIDS	: <i>Acute immunodeficiency syndrome</i>
mm	: Milimetre
cm	: Santimetre
MALT	: <i>Mucosa associated lenfoid tissue</i>
HEV	: <i>High endotelial venul</i>
TCR	: <i>T cell receptor</i>
CD	: <i>Cluster of differentiation</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
IL	: İnterlökin
kDa	: Kilodalton
Ig	: İmmunglobulin
AGBHS	: A grubu beta hemolitik streptokok
TNF	: Tümör nekrozis faktör
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>

TABLÖLAR DİZİNİ

- Tablo 1. Kemokin ailesi üyeleri ve hücresel dağılımları
- Tablo 2. c.839C>T (T280M) enzim kesim paterni
- Tablo 3. Hasta cinsiyet ve yaş ortalaması
- Tablo 4. Gruplara göre genotip dağılımları
- Tablo 5. Gruplara göre CX3CL1 ve CX3CR1 ekspresyon değerleri
- Tablo 6. Tonsil ve adenoid grubu, ligand ve reseptör ekspresyonları
- Tablo 7. Kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil grubu, ligand ve reseptör ekspresyonları
- Tablo 8. Adenoid ve hipertrofik tonsil grubu, ligand ve reseptör ekspresyonları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. N terminal uçlarındaki sistein rezidülerinin yerleşim planına göre kemokin grupları

Şekil 2. G protein bağımlı transmem brankemokin reseptörleri

Şekil 3. Fraktalkin yapısı ve kesici enzimleri

Şekil 4. 311 baz çifti uzunluğunda PCR reaksiyon ürünlerinin %2 agaroz jeldeki görüntüleri

Şekil 5. Gruplara göre genotip dağılımları

Şekil 6. Kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil grubu ligand ve reseptör ekspresyon grafiği

1. GİRİŞ

Palatin tonsiller, patojenik mikroorganizmalara karşı vücudun ilk savunma noktalarından birini oluşturan sekonder lenfoid sisteme ait organlardır (1). Gastrointestinal ve solunum sisteminin girişinde yer almaları sebebi ile epitel, lenfoid doku ve bağ dokusu gibi pek çok farklı dokuyu yüksek miktarda vaskülarizasyon ile beraber içermektedirler (2). Sağlıklı palatin tonsiller lenfoid hücrelerin sürekli stimüle olduğu yerlerdir. Tonsiller dokuda patojen proliferasyonu ve aktivasyonu olması durumunda tonsilde inflamasyon başlar ve tonsillit gelişir. Bu durumda tonsiller lenfoid doku, immüoglobulinlerin ve aktive lenfositlerin koruyucu potansiyelinin başladığı yerdir. Özellikle kronik tekrarlayıcı olgularda cerrahi tedavi genel tedavi edici yaklaşımdır (3-4).

Adenotonsiller lenfoid doku özellikle 2-5 yaş arası çocuklarda hipertrofiye olmakta, puberte ile beraber involüsyona uğramaktadır (2). Bu hipertrofi rekürren adenoidit ve tonsillite bağlanabilmekle beraber her zaman bu öyküyü vermeyen hastalarda da görülmesi altta yatan farklı sebepler olduğunu göstermektedir. Tonsiller hipertrofi ile rekürren tonsilliti olan hastaların histopatolojik çalışmalarında tonsil dokuları arasında germinal merkez sayısında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. (5).

Bir glikoprotein olan fraktalkin; monositler, T hücreler, natural killer gibi hücreler için kemoatraktan ve adezyon molekülüdür. Fraktalkin membrana bağlı ve çözünülebilir formda olmak üzere iki formda bulunabilen bir kemokindir. Küçük ve sekrete edilen kemokinlerden farklı olarak fraktalkin transmembran bir molekül olup, endotel adezyon moleküllerinden (integrin vs.) bağımsız olarak lökositlerin endotele adezyonunu sağlar. Fraktalkin (CX3CL1) ve reseptörünün (CX3CR1) koroner arter hastalığı, romatoid artrit, AIDS, astım gibi birçok inflamatuvar süreçte önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (6). Literatürde bir çalışmada tonsil dokusunda da fraktalkin ve reseptörünün eksprese olduğu gösterilmiştir (7). Ancak sık enfeksiyon veya hipertrofi durumunda adenoid ve tonsiller dokuda fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonundaki değişikliği gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı rekürren tonsillit veya tonsil hipertofisi durumunda fraktalkin kemokini ve reseptörünün ekspresyonundaki durumu ve bu durumun fraktalkin geninin polimorfizmi ile de ilişkisini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tonsilla Palatina ve Faringea Embriyolojisi

Farinks ve nazofarinks bölgesindeki lenfoid dokuların gelişiminin ana prensibi epitel altındaki mezenşimal dokunun lenfoid hücreler ile beraber foliküllere dönüşmesi esasına dayanır. Lenf folikülü sayısı, kriptaların karmaşık ya da yüzeysel yapılanması gibi değişikliklerle çeşitli dokulara farklanmaları sağlanır.

Tonsil terimi tek başına kullanıldığında, genelde orofarinks lateral duvarı yerleşimli tonsilla palatina lenfoid dokusu ifade edilmektedir.

Adenoid dokusu (tonsilla pharyngea) gelişimi, intrauterin 3. ayda posterior nazofarinksin lenfosit ile subepitelyal infiltrasyonu ile başlar. İki lateral primordianın ortada birleşmesi ile glanduler primordia oluşumu ile devam eder. 5. ayda faringeal kriptlerin başlangıcı olan sagittal katlantıların oluşumu meydana gelir ve bu oluşumun yüzeyi yalancı çok katlı epitel ile kaplanarak 7. ayda doku son halini alır. Hayatın ilk haftalarında bakteriyel kolonizasyon başlar. Çeşitli virüsleri, bakterileri, allerjenleri, yemek ve çevresel iritanları kapsayan antijenik uyarılara karşı cevap olarak erken ve orta çocukluk döneminde büyümeye devam eder.

Tonsilla palatinaların da gelişimi adenoid dokusu gibi 3. ayda başlar. 2. ve 3. faringeal arkuslar arasında kalan 2. farinks kesesinin büyük bir bölümü gelişim evreleri sırasında silinir. Kesenin geriye kalan ventral bölümünün endoderminden tonsil dokusu gelişimi başlar. Endoderm genişleyerek alttaki mezenşimal doku içine hücre tomurcukları gönderir. Daha sonra bu tomurcukların merkez bölümlerinden tonsil kriptaları meydana gelir. 2. farinks kesesi endodermi bu kriptaları örterek skuamöz yüzey epitelini meydana getirir. 2. trimestrda kriptlerin etrafındaki mezenşimal doku çoğalarak lenf foliküllerini oluşturur. Tonsiller kapsül ise 20. haftadan sonra tonsillerin dokuya tutunduğu tarafta lenf foliküllerinin çoğalmasına bağlı mezenşimal dokunun baskılanması ile meydana gelir. Son trimestrda kriptalar ve lenf folikülleri son halini alır. Her bir tonsilin üst kutbunda 2. faringeal kese boşluğunun artığı olan tonsiller fossa ya da tonsiller sinus adı verilen bir çukur alan mevcuttur (8).

2.2 Tonsilla Palatina ve Faringea Anatomisi

Nazofarinks, orofarinks ve dil kökü yerleşimli immun sistemde rol oynayan lenfoid doku topluluğu Waldeyer Halkası olarak adlandırılır. Bu halka fossa tonsillariste bulunan tonsilla palatina, nazofarinkse yerleşen tonsilla pharyngea (adenoid), östaki tüpü çevresine yerleşen tonsilla tubaria ve dil köküne yerleşen tonsilla linguale tarafından oluşturulur.

Tonsilla pharyngea, nazofarinks posterior duvarı yerleşimli lenfoid dokudur. Tabanı nazofarinksin çatısı ve arka duvarına yerleşmiş, apeksi nazal septuma doğru uzanan bir kesik piramit şeklindedir. Hipertrofisi durumunda Rosenmüller fossayı doldurabilir. Lateralde torus tubarius, superiorda sfenoid sinüs, inferiorda yumuşak damak ve orofarinks anteriorıda burun ve paranazal sinüsler, posteriorıda sfenoid kemik korpusu ve fascia pharyngobazilaris ile komşudur. Postnatal ilk haftalarda bakteri kolonizasyonu başlarken hipertrofiye uğraması 7-10 yaşa kadar devam eder. Üzerinde bulunan yarık şeklindeki girintiler dokunun kapsülü olmaması sebebi ile gerçek kript yapısında değildir (9).

Tonsilla pharyngea kanlanması şu arterler ile sağlanır (10):

- Asendan faringeal arter: Eksternal karotis arterin en küçük dalıdır, bifurkasyon seviyesinin hemen üstünden ayrılır.
- Asendan palatin arter: Fasial arterin dalıdır.
- Arteria pterigoidea
- Arteria maksillarisin faringial dalı

Venöz drenaj pterigoid ve faringeal pleksusların fasial ven ve oradan da internal juguler vene dökülmesiyle sağlanır.

Tonsilla pharyngeanın afferent lenfatikleri yoktur. Efferent lenfatik akım retrofaringeal ve derin servikal lenf nodlarına doğru olur.

Sensörinöral innervasyon n. glossofaringeus ve n. vagus dalları ile sağlanır.

Tonsilla palatina, orofarinks lateral duvarı yerleşimli, önde palatoglossus kası tarafından oluşturulan palatoglossal plika, arkada palatofaringeus kası tarafından oluşturulan palatofaringeal plika ile sınırlı fossa tonsillariste bulunan dens, kompakt lenfoid dokudur. Üstte yumuşak damak seviyesinde altta dil kökü seviyesinde son bulur. Hipertrofiye oldukça nazofarinks ve hipofarinks yönünde büyümeye devam edebilir. Boyutları yaşa, kişisel faktörlere ve patolojik durumuna göre değişir. Orta çocukluk zaman diliminde büyüme eğilimine başlar, pubertede en büyük seviyeye ulaşır (vertikal 20-25 mm, transvers 10-15 mm), ileri yaş ile beraber atrofiye olma eğilimindedir. Etrafı fibröz bir kapsülle sarılıdır bu kapsülün lateralinde superior faringeal konstruktör kas mevcuttur. Tonsil kapsülü iç kısımlara doğru dokuyu loblara ayıran uzantılar gönderir. Bu uzantıların içinde doku içine dağılacak olan damarlar ve sinirler bulunur. İnternal karotid arter tonsilla palatinaların yaklaşık 2-2.5 cm posterolateralinde seyredir. Her tonsil yüzeyinde yaklaşık 10-30 arası kript adı verilen derine doğru uzanan katlantılar mevcuttur. Tübüler yapıları ile derine doğru ilerleyerek tonsil kapsülüne kadar uzanabilirler, dar yapıları sebebi ile boşalmaları zor olabilir (11).

Tonsilla palatina kanlanması internal ve eksternal karotis arterler ile olur.

İnternal karotis arterin infraorbital, orta meningeal ve oftalmik dalları tonsilin kanlanmasına yardımcı olurken, eksternal karotis arterin

- Fasial arterin tonsiller ve asendan palatin dalı
- Asendan faringeal arter
- Lingual arterin dorsal lingual dalı tarafından kanlanması sağlanır.

Venöz drenaj peritonsiller pleksusun lingual ve faringeal venlere, son olarak da internal juguler vene dökülmesi ile sağlanır.

Sensörinöral innervasyon trigeminal sinirin maksiller dalından kaynaklanan n. palatina minör ve n. glossofaringeus ile sağlanır. N. glossofaringeus aynı dallarla dilin arka kısmını da innerve ettiği için tonsillektomi sonrası dilin bu bölümlerinde genel ve tat duyusunda kayıp meydana gelebilir.

Tonsilla palatinaların, tonsilla pharyngea gibi afferent lenfatik sistemi yoktur. Efferent lenfatikler jugulodigastrik lenf nodlarına ve submandibüler lenf nodlarına drene olur.

2.3. Tonsilla Palatina ve Faringea Histolojisi

Waldeyer halkasını oluşturan lenfoid dokular, mikroorganizma ve diğer antijenik yapılar için ilk giriş noktasında immun cevabın başlamasını sağlayan `mucosa associated lenfoid tissue` (MALT) yapısına katılırlar.

Adenoid dokusunun serbest yüzeyi nonkeratinize skuamöz epitel ve respiratuar sistemi döşeyen yalancı çok katlı silyalı silindirik epitel ile döşelidir. Kapsülü olmayan bu doku içinde palatin tonsillerden daha geniş karakterde derine inen mukozal katlantılar bulunur. Bu katlantılar ile antijeni karşılayacak daha geniş yüzey alanı sağlanmış olur. Bağ dokusu içinde serömüköz salgı yapan bezler bulunur ve bu mukozal katlantılara ya da serbest yüzeye açılırlar.

Tonsilla palatinaların serbest yüzeyi ağız boşluğunu döşeyen nonkeratinize skuamöz epitel ile döşenmiştir. Bu epitel kript adı verilen derine doğru inen katlantılar yapar ve bu katlantılar içinde epitel immün reaksiyonun başlamasını sağlayan lenfoepitele dönüşür(12).

Tonsillerde histolojik ve immünolojik olarak görev yapan 3 bölüm mevcuttur.

1. Lenfoepitel: İmmun cevabın ana başlangıç noktasıdır. Dışarıdan alınan antijenik materyalin lenfoid doku hücrelerine ulaştırılmasında rol oynar. Epitel hücreleri yanında lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreleri bulunur. Burada bulunan lenfositlerin büyük bir kısmı immunoglobülin sentezinde görev alan B lenfositlerdir(13). Az miktarda olan T lenfositler antijen ile zarara uğramış epitelyal hücrelerin sindirilmesinde görev alır. Bu lenfositler zamanla epiteli aşarak tükrüğe geçerler. Kriptlerde granüler artıklar, lenfositler, antijenik materyaller birikebilir ve genelde yüzeye doğru atılırlar. Kript lümenlerinin dar olması halinde bu materyaller kript içinde hapsolarak enfeksiyona meyil oluşturabilirler. Ayrıca tonsil dokusu muköz salgı bezi kanallarının kript yerine serbest yüzey bölgelerine açılması kript içinin temizlenememesine sebep olduğu için de bu dokular enfeksiyona daha yatkındır.

2. Germinal Merkez: Epitel altında bulunan oval oluşumlardır. B hücrelerin maturasyonu için gerekli uygun mikroçevreyi oluştururlar. Antijenik uyarım ile primer lenf foliküllerinde germinal merkez gelişimi olur ve sekonder lenf folikülleri oluşur. Lenfoid hücrelerin çoğalması bu yapı içinde gerçekleşir.
3. İnterfoliküler alan: Germinal merkezler arasında kalan alanlar `high endotelial venul` (HEV) denilen özelleşmiş venüllerin ve T hücrelerin yoğun bulunduğu bölgelerdir. Bu venüller sayesinde tonsil dokusunun metabolik ihtiyaçları karşılanır immunoglobulin ve diğer maddelerin taşınımı sağlanır, spesifik adezyon molekülü ekspresyon özellikleri ile lenfosit transportunu uyarırlar.

2.4. Tonsilla Palatina ve Faringea İmmunolojisi

Ağız ve burun yoluyla alınan antijenlerin vücut savunma mekanizmaları ile ilk karşılaştıkları dokular tonsil ve adenoid dokularıdır. Doğumda steril olan bu dokularda yaklaşık postnatal 2. haftada dışarıdan alınan antijenlere karşı efektif immünolojik aktivite başlar, 3-10 yaş aralığında maksimum seviyeye ulaşır (14). Bu yaş aralığı bu dokuların en hipertrofik olduğu yaş aralığıdır.

Dışarıdan alınan mikroorganizma ya da antijenik materyal ilk olarak lenfoepitelde bulunan antijen sunucu hücreler tarafından algılanırlar. Bu iş için en spesifik hücre grubu daha öncesinde ince bağırsaklardaki Peyser plaklarında tanımlanan ve daha sonra tonsil ve adenoid dokusunda da buldukları gösterilen M hücreleridir (15-16). Bu hücrelerin tuttıkları antijenik yapıyı hiç bir değişikliğe uğratmadan subepitelyal alanda bulunan lenfoid dokuya iletmekle görevli oldukları düşünülmektedir.

Subepitelyal alana ulaşan antijenik materyal dentritik hücreler, makrofaj ve B lenfositler gibi antijen sunan hücreler tarafından immunojenik peptidlere parçalanırlar ve T hücre reseptörüne (TCR) sunulacak hale gelirler. Diğer taraftan HEV`ler aracılığı ile doku içinde sürekli lenfosit transportu yaşanır. Bu transport adezyon molekülleri ve sitokinler yardımı ile olur. Bu şekilde interfoliküler alana gelen naif CD4⁺ T hücreler pek çok antijen sunan hücre ile temas eder ve kendine spesifik antijeni aramaya başlar. Antijene özgü T hücre aktivasyonunun optimal olması için en az 2 sinyal şartı vardır. Bu sinyallerden birincisi T hücre yüzeyi ile antijen sunucu

hücre yüzeyindeki MHC molekülüne bağlı bulunan antijenik peptid arasında sağlanır. İkincisi ise T hücre yüzeyinde bulunan CD28 ile antijen sunucu hücre yüzeyinde bulunan CD86 ve CD80 gibi kostimulatör maddelerin etkileşimine bağlıdır. Bu sinyal etkileşimi ile aktive olan T hücre, CD40L (Ligandin) üretimine başlar ve bu molekülü hücre yüzeyine taşır. Antijen sunucu hücrede bulunan CD40 molekülü ile etkileşime geçerek immünolojik aktivitenin en güçlü şekilde başlamasını sağlayan sitokin ve kemokin ekspresyonunun başlaması sağlanır (17). Deneysel olarak CD40-CD40L etkileşimi bloke edilirse germinal merkez oluşumu gerçekleşmez (18). T hücre aktivasyonu ile alt gruplara farklılaşma, bellek ve efektör hücre oluşumu başlar, bu hücreler tonsil dokusunu terk ederek sistemik dolaşıma geçerler. Doku içinde kalan T hücreler, ekstrasfoliküler bölge çevresinde yerleşerek naif B hücrelerini aktive ederler. Bu aktivasyon IL2, IL4, IL5 gibi sitokinlerin yardımı ile gerçekleşir. Aktive olan B hücreler germinal merkeze yerleşerek proliferasyon olurlar ve plazma hücresi haline gelerek antikor üretimine başlarlar. Bir kısmı ise bellek B hücreleri haline gelir (19). Bellek hücreler ekstrasfoliküler alan ve lenfoepitelyal alana dağılarak antijen sunucu hücre görevi görürler (20). Antikor üretimi yapan plazma hücrelerinin bazılarında J zinciri geninin aktive edilmesi ile polimerik immunoglobulinlerin oluşmasını sağlayan J zinciri üretimi başlar. 15 kDa büyüklüğünde olan bu peptid polimerik immunoglobulinlerin yapısının düzenlenmesinde ana göreve sahiptir. Böylece pentamerik yapıda IgM ve dimerik yapıda IgA oluşur, bu zincir sadece bu iki immunoglobuline bağlanabilme özelliğine sahiptir. J zinciri olmadan sekretuar IgA ve IgM'in selektif eksternal transportunu sağlayan transmembran epitelyal sekretuar komponentlere tutunma gerçekleşmez. Oluşturulan bu immunoglobulinler nazal mukoza, lakrimal bezler ve tükürük yapısına katılarak koruma fonksiyonu gösterirler. Nazofarinks ve orofarinks bölgesindeki en önemli immunoglobulin olan sekretuar IgA, viral ve bakteriyel ajanların mukozal yüzeye tutulumunu engelleyen ana moleküldür (21). Bu kompleks mekanizmalar sayesinde üst aerodigestif sistem ile alınan antijenik materyale karşı immün cevap oluşturulur.

2.5. Adenotonsilektominin Bölgesel İmmünite Üzerine Etkileri

Adenotonsillektomi çocukluk yaş grubu hastalarında en sık uygulanan cerrahi işlemdir. Bu karmaşık immünolojik olaylara ev sahipliği yapan dokunun

çıkartılmasının etkileri de en az bu kadar karmaşıktır. Bu konuda daha önceden yapılan pek çok çalışma mevcuttur. Ogra ve ark. (22) tarafından yapılan bir çalışmada canlı polio aşısına karşı geliştirilen nazofaringeal IgA düzeylerinin adenotonsillektomi yapılmış çocuklarda 3-4 kat oranında azaldığı gösterilmiştir. Jeschke ve Ströder (23) yaptıkları çalışmada adenotonsillektomi sonrası çocuklarda serum ve sekretuar IgA seviyelerinde 3 yıla kadar uzayan düşüş göstermişlerdir. D'Amelio ve ark. (24) ise daha önceden tonsillektomi yapılmış 16-24 yaş arası hastalarda sekretuar IgA seviyelerinde düşme saptamazken, serum IgA seviyelerinde düşme gözlemişlerdir. Bir diğer çalışmada ise tonsillektomize çocuklarda sekretuar IgA seviyelerinde cerrahiden 3-4 yıl sonra yükselme eğilimi saptanmıştır (25). Diğer taraftan tekrarlayan tonsiller inflamasyonun B hücreleri tarafından üretilen J zincirinin ekspresyonunu azalttığı, bu durumun da tükürük içindeki IgA seviyelerinde düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (26). Rekürren tonsillit hastalarında immunoglobulin üretimi amacı ile B hücrelerin plazma hücrelerine farklılaşmasının geri dönüşümsüz olarak azaldığı, yaşa bağlı tonsiller doku involüsyonunun hızlandığı ortaya konmuştur (14). Unutulmaması gereken ise rekürren tonsil ve adenoid dokusunda yeterli miktarda immünolojik aktivite devam etmektedir. Bu sebeple tonsil ve adenoid dokusunun cerrahi eksizyonunu bu sonuçlar tek başına haklı çıkarmaz. Özellikle erken çocukluk dönemi hastalarında cerrahi kararı verirken konservatif düşünce tarzından vazgeçilmemelidir.

2.6. Tonsilla Faringea Hastalıkları

2.6.1. Akut Adenoidit

Adenoid dokusunun akut enfektif hastalığıdır. Hastalarda genelde pürülan burun ve geniz akıntısı, ateş, öksürük gibi şikayetler mevcuttur. Koana tıkanıklığına bağlı akut rinosinüzit ve üstaki tüpü tıkanıklığına ve adenoid dokusunda oluşan biyofilme bağlı akut otitis media ile birlikteliği olabilir. En sık görülen mikroorganizmalar Haemophilus influenza, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, A grubu beta hemolitik streptokoklar ve Moraxella catarrhalis`dir. Servikal lenfadenopatiye sebep olabilir. Antibiyotik, analjezik ve bol hidrasyon ile tedavi edilir.

6 ayda 4 veya daha fazla akut adenoidit atağı rekürren adenoidit olarak değerlendirilir. 2 yaşından küçük çocuklarda özellikle laringofaringeal reflü varlığı sorgulanmalıdır. Rekürren adenoiditi olan hastalarda komorbid hastalık veya immun yetmezlik bulunmaması koşuluyla profilaktik antibiyoterapi konusunda tartışmalar söz konusudur. Normal dozun üçte biri ya da üst solunum yolu enfeksiyonu başlangıcında kısa süreli kullanımı önerenler olmasına rağmen bu konuda net bir birlik yoktur.

2.6.2. Kronik Adenoidit

Rekürren adenoiditin medikal tedavi ile gerilememesi haline kronik adenoidit adı verilir. Sürekli rinore, halitozis, postnazal akıntı, kronik konjesyon mevcuttur. Neredeyse her zaman adenoid hipertrofisi eşlik eder, hastalarda obstruktif şikayetler de mevcuttur. Nazal kavitede yabancı cisim varlığı ekarte edildikten sonra tedavisi genelde cerrahidir.

2.6.3. Obstruktif Adenoid Hipertrofisi

Adenoid dokusunun hipertrofiye uğrayarak koanayı tıkaması sonucu oluşur. Şikayetlerin ana kaynağı nasal obstrüksiyondur. Özellikle geceleri artan ağız açık uyuma ve horlama, uykuda nefes durması (apne), hiponanazal konuşma bu hastaların en sık semptomlarıdır. Uzun zamandır adenoid hipertrofisi olan çocuklarda tipik adenoid yüzü oluşur. Bu çocuklarda açık ağız, basık orta yüz, göz altlarında siyah halkalar ve maksilla-mandibula arasında anormal ilişki söz konusudur. Sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve baş ağrısı görülebilir. Baş ağrısı obstrüksiyona bağlı ya da adenoid hipertrofisine sekonder gelişen paranasal sinüs enfeksiyonları sebebi ile olabilir. Hipertrofiye bağlı tıkanan östaki tüpü akut-kronik seröz otitis mediaya da sebebiyet verebilir. Tanı nazofarinksin ayna ya da endoskop yardımıyla değerlendirilmesi ile veya lateral boyun grafileri ile nazofarinkteki obstrüksiyonun gösterilmesiyle konur. Konservatif yaklaşım amacıyla önce medikal tedavi denenir, nasal steroid, antibiyotik, dekonjestan ve antihistaminik tedavi verilir, başarı sağlanamazsa adenoidektomi gerekir.

2.7. Tonsilla Palatina Hastalıkları

2.7.1. Akut Tonsillit

Tek ya da her iki tonsilla palatinanın akut enfektif hastalığıdır. 2 yaşından önce ya da 50 yaşından sonra görülme sıklığı azalır. A grubu beta hemolitik streptokoklar (AGBHS) en sık bakteriyel patojendir. AGBHS enfeksiyonu damlacık yoluyla bulaşır ve inkübasyon süresi 24-72 saattir. Ayrıca aerobik bakterilerden Haemophilus influenza, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis, Neisseria türleri; anaerob bakterilerden Bacterioides, Peptococcus ve Aktinomyces türleri; virüslerden Adenovirus, Epstein-Barr (EBV), İnfluenza A-B, Respiratuar sinsityal virus ve Herpes simpleks virus de akut tonsillit etkeni olabilir. Okul çağı öncesi viral patojenler ön planda iken sonrasında bakteriyel ajanların öne çıktığı görülür (27). EBV çocuklardaki eksudatif tonsillitin yaklaşık %20 sinden sorumludur ve genelde sistemik mononükleoz yapmadan geçirilir.

Milattan sonra ilk yüzyılda Celsus'un tonsillektomiye tarifinden sonra akut tonsillitli hastanın tedavi yönetimi dökümanite edilmeye başlamıştır. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nin ilk başkanı olan George Washington'un ölümünde tonsillofarenjit ayırıcı tanısına da yer verilmesi akut tonsillitin medikal tedavisine verilen önemin artmasına ve bu konuda daha fazla kaynak üretilmesine yol açmıştır (28-29).

Hastalarda ateş, şiddetli boğaz ağrısı, üşüme-titreme, faringeal kas irritasyonuna bağlı yutma ve konuşma güçlüğü olur. Bakteriyemi-vireminin eklenmesi ile baş ağrısı, eklem ağrısı görülür. Hastalarda tipik olarak ağızda sıcak lokma varken konuşmaya çalışmak olarak tanımlanabilecek 'hot potato voice' mevcuttur. Nadiren şiddetli ödeme bağlı havayolu tıkanıklığına sebep olabilir. Fizik muayenede tonsilla palatinaların genelde bilateral hiperemik, hipertrofik ve üzerinde beyaz renkli eksudatif materyalin olduğu görülür. Bu materyal tonsil üzerinde yer yer bulunuyorsa kriptik tonsillit, bütün tonsil yüzeyini kaplamış durumdaysa membranöz tonsillit denir. Boyun muayenesinde özellikle üst juguler bölgede hassas ve büyük lenfadenopatiler ele gelir.

Enfektif ajanın ayırıcı tanısında difteri ve kızıl da akılda tutulmalıdır. Sık rastlanan enfektif ajanlarda olan semptomların aksine difteride daha yavaş bir başlangıç vardır. Tonsiller membranözdür, membranlar kolay kaldırılmaz, kaldırıldığında alttaki tonsil

dokusunda kanama olur. Ayrıca bu membranlar sadece tonsil dokusu üzerinde kalmaz, yumuşak damak, plikalar ve posterior farinks duvarına yayılabilirler. Kızıl da ise bütün orofarinkste canlı kırmızı renk hakimdir ve bu sebeple `çilek dili` görünümü mevcuttur. Ekzantem adı verilen yaygın cilt döküntüleri olabilir. Etken streptococcus pyogenes olması sebebi ile penisilin tedavisi yeterlidir. 20. yüzyıl başında tonsillite bağlı ölümlerin major sebebi kızıl hastalığıdır.

Akut tonsillit genelde kendini sınırlama ve 4-5 gün içinde iyileşme eğilimindedir. Tedavinin yetersiz olduğu durumlarda ya da immunsuprese hastalarda peritonsiller apse, derin boyun enfeksiyonu, akut poststreptokokal glomerulonefrit, romatizmal ateş ya da septik artrit görülebilir. 20. yüzyılın ortalarından sonra antibiyotik kullanımının artması ile bu komplikasyonların görülme riski dramatik olarak azalmıştır.

Tedavide amaç enfektif ajanın eradikasyonu ve semptomların düzeltilmesidir. Bakteriyel tonsillitlerde uygun antibiyoterapi yeterli sürede (7-10 gün) verilmeli, semptomatik tedavi amaçlı oral antiinflamatuvar tedavi, oral antiseptikli ve analjezikli gargaralar, bol oral hidrasyon önerilmelidir. Şiddetli vakalarda faringeal ödemi azaltmak için intravenöz steroid uygulanabilir. Enfeksiyöz mononükleozlu hastalar, splenik rüptür riski sebebi ile abdominal bölge yaralanmalarına karşı uyarılmalıdır.

2.7.2. Kronik Tonsillit

Kronik tonsillit, tonsilla palatinaların rekürren akut enfeksiyonları sonucu gelişen kalıcı inflamasyondur. Bir yıl içinde en az bir tanesi kültür ile kanıtlanmış 7 atak, ardışık iki yıl içinde 5 atak ya da ardışık üç yıl içinde 3 atak geçiren hastalarda kronik-rekürren tonsillitten bahsedilir. Kronik enfekte tonsillerde kriptlerin fibrinoid dejenerasyon ile tıkanmasına bağlı tonsil hipertrofisi olabileceği gibi kronik skarlaşmaya bağlı atrofi de görülebilir (30). Akut enfeksiyon sırasında lenfoid foliküller ya da kript epiteli içinde oluşan abse odakları doku kapsülü içinde uzun dönem sessiz kalabilir ve sonra tekrar akut enfeksiyona sebep olabilir.

Yapılan çalışmalarda rekürren tonsillitli hastalarda yapılan tonsil kültürlerinde polimikrobiyal ajanlara rastlanmıştır. Bu ajanlar rekürren tonsillit olmayan hastalara göre farklı ajanları içermektedir. Özellikle çocuklarda Streptococcus pneumoniae,

Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae ve Bacteroides fragilis rekürren tonsillitli hastalarda en sık izole edilen bakterilerdir. Erişkinlerde ise Prevotella türleri, Porphyromonas türleri ve Bacteroides fragilis en sık rastlanan bakterilerdir.

Kronik tonsillit oluşumunda lokal immunolojik mekanizmalar ve çevresel faktörler önemlidir. Komorbid hastalığı ya da immunsupresif ilaç kullanımı olan hastalarda sistemik immunolojik sebepler ile kronik tonsillit sıklığı daha fazladır. 6-12 yaş aralığında daha fazla görülmesinin sebebi ise çocukluk çağının tam olgunlaşmamış immunolojik yanıtları olarak yorumlanmaktadır (31). Yapılan çalışmalarda kronik tonsillitli hastalarda dendritik hücreler ile diğer antijen sunucu hücrelerin dağılımında değişim olduğu görülmüştür.

Radyoaktif madde maruziyetinin de kronik tonsillit riskini artırdığı düşünülmektedir. Bu hipotez, Çernobil nükleer reaktör kazası sonrası o bölgede görülen kronik tonsillit vakalarının yüksek prevalansına dayanmaktadır.

Hastalar temel olarak aralıklı tekrarlayan boğaz ağrısı ateş atakları, halitozis, kalıcı lenf nodu büyüklüğü şikayetleri ile başvururlar. Muayenede tonsiller hipertrofik ya da atrofik olabilir, kripte içinde biriken enfektif materyal ve yemek artıklarından oluşan magma görülebilir. Hastalarda başta konservatif yaklaşım amacı ile medikal tedavi denenebilir, fakat kronik inflamasyona sekonder dokuda gelişen fibrosiz kan akımını bozacağı için sistemik antibiyotik tedavisinden yeterli fayda görmeyen hastalarda tonsillektomi önerilir (32).

2.7.3. Peritonsiller Abse

Tonsilla palatina kapsülü ile süperior faringeal konstriktör kas arasında püy birikimi ile karakterize tablodur. Genelde tek taraflıdır. Konstriktör kası geçmesi halinde retrofaringeal alana yayılarak retrofaringeal abseye sebep olabilir. Etkin ajanlar genelde polimikrobiyal olmakla beraber en sık rastlanan bakteriler Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, and Peptostreptococcus türleri gibi anaerobik bakterilerdir (30). 460 peritonsiller abseli hastanın dahil edildiği bir çalışmada sigara içen hastalarda insidansın içmeyenlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (33).

Peritonsiller absesi olan hastalarda ateş, şiddetli boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, yüksek ateş ve pterigoid kasların spazmına bağlı trismus şikayetleri olur. Muayenede tonsilla palatinalardaki hiperemi ya da pürülan mayi görülür, bunun yanında o taraf peritonsiller bölgede ödem, hiperemi ve uvulada karşı tarafa doğru lateralizasyon olur. İntravenöz antibiyotik tedavisi, hidrasyon ve absenin boşaltılması ana tedavi prensipleridir. Abse boşaltılmasında ilk tercih enjektör ile aspirasyondur. Topikal anesteziyi takiben tonsil ön plikasından ve uvula kökünden geçen hatların kesiştiği nokta iğne ile aspirasyon için optimum bölgedir. Bunun sebebi absenin fluktuasyon verdiği bölgenin burası olması ve vital yapılara güvenli uzaklıkta olmasıdır. Yeterli miktarda püy boşaltılması hastanın rahatlamasını sağlar ve cerrahi drenaj gerekliliğini ortadan kaldırır. Yeterli tedavi edilmeyen olgularda absenin retrofaringeal, parafaringeal alanlara yayılması, supraglottik ödem ile hava yolu obstruksiyonu, venöz tromboz ya da flebit, karotis arter veya juguler ven erozyonuna bağlı abondan kanamalar görülebilir. Kültürde polimikrobiyal üreme olması ve kültür sonucunun tedavi planını değiştirmemesi sebebi ile rutin olarak alınmaz (34). Tedavide penisilin grubu antibiyotikler genelde yeterlidir. Tedaviye tek doz intravenöz kortikosteroid eklenmesi ile trismus ve ağrı şikayetlerinin daha hızlı rahatladığı istatistiksel olarak gösterilmiştir (35). Genç hastalarda %30 oranında tekrarlama riski mevcuttur. Bu sebeple hastalara tonsillektomi önerilir. Peritonsiller absenin drenajı sırasında tonsillektomi yapılmasını önerenler olmakla beraber bu şekilde yapılan sıcak tonsillektomilerde postoperatif erken ve geç dönemde kanama ve enfeksiyon yayılım riskinin daha fazla olması sebebi ile cerrahinin 6-8 hafta sonra yapılması daha akılcı bir yaklaşımdır.

2.7.4. Tonsiller Hipertrofi

Tonsiller hipertrofi, büyümüş tonsil içinde, lenfoid folliküllerin çoğunlukla da B hücrelerinin ekspansiyonuna bağlıdır (36). Tonsil hipertrofisi, inflamatuvar değişiklikleri takip ettiği zaman, büyüklük artışı, özellikle tonsil stromasındaki konektif dokuda ve tonsil kriptlerinde, hücresel debris ve tuz depozitlerinin kripleri obstrükte etmesi sonucunda olmaktadır (30). Tonsiller hipertrofi ile rekürren tonsilliti olan hastaların histopatolojik çalışmalarında tonsil dokuları arasında germinal merkez sayısında anlamlı fark saptanmıştır (5).

Şu sebeplere bağlı tonsiller hipertrofi görmek mümkündür:

1. Diyet
2. Kişisel faktörler
3. Genetik faktörler
4. Sigara dumanı maruziyeti
5. Lokal veya sistemik enfeksiyon atakları
6. Tmoral, atipik enfeksiyoz ya da granlamatoz hastalıklara bağlı tek taraflı hipertrofi

Tonsil hipertrofisi, belli bir büyüklüğe kadar ocuklarda Őikayet oluŐturmaz. Kritik büyüme eŐięini geçen tonsil dokusu çocuklarda ağzı açık uyuma, horlama ve uyku apnesi Őikayetlerine yol açar ve tonsillektominin en başta gelen endikasyonlarından birini oluşturur. Özellikle ocukluk ağı uyku apnesinin sebebi %80 oranında tonsiller hipertrofidir (37). Tonsiller hipertrofi de adenoid hipertrofisi gibi erken çocukluk döneminde başlar ve puberte ile beraber genelde atrofiye olur.

Hipertrofik tonsillere bağlı Şikayetler hava yolunun özellikle orofarinks seviyesindeki lateral çapında meydana gelen daralmaya bağlıdır. Brodsky ve ark. (36) tarafından yayınlanan bir çalışma ile bu daralmanın sınıflaması yapılmıŐtır. Bu sınıflamaya göre havayolu obstruksiyonu yapmayan tonsiller '0', %25' den az obstruksiyon yapan tonsiller 1+, %25-50 obstruksiyon yapan tonsiller 2+, %50-75 obstruksiyon yapan tonsiller 3+, %75'den fazla obstruksiyona sebep olan tonsiller 4+ olarak ifade edilir. Bu patoloji üstüne eklenen hafif derecede adenoid hipertrofisi, anatomik bozukluklar ya da kraniofasial anomaliler Şikayetlerin çok daha gürültülü olmasına sebep olabilir. En sık görülen Őikayet horlamadır. Hastanın hava pasajını geniŐletmeye yönelik hiperekstansiyonda uyuma eğilimi farkedilebilir. Uyku kalitesindeki düŐmeye bağlı sekonder enurezis, sabah baş ağrıları, davranıŐlarda ve okul performansında deęiŐiklik, disfaji gibi semptomlar da olabilir. Solunum problemlerine bağlı fazla kalori tüketiminin yanında oral alımın kısıtlanmasına bağlı büyüme eğrilerinde geride kalma, ileri vakalarda yetersiz oksijenasyona bağlı cor pulmonale ve konjestif kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. İleri aŐamalara gelmemiŐ hastalarda yapılan tonsillektomi hastanın semptomlarının dramatik bir Şekilde iyileŐmesini sağlar.

2.8. Tonsillektomi ve Adenoidektomi Endikasyonları

Tonsillektomi ve adenoidektomi çocukluk çağında en sık gerçekleştirilen cerrahidir. Bu sebeple endikasyonları dikkatli konulmalı, hastaların iyi bir değerlendirilmeden sonra cerrahiye alınması gerekir. Günümüzde bu endikasyonlar en sık Paradise kriterleri kullanılarak verilmektedir. (38):

Tonsillektomi için kesin endikasyonlar:

1.Üst solunum yolu obstruksiyonu yapan tonsil hipertrofisi: Özellikle uyku apnesine sebep olmuşsa mutlaka tonsillektomi yapılmalıdır, aksi takdirde hastada yukarıda tariflenen ve kalp yetmezliğine kadar uzanabilen sonuçlar doğacaktır.

2.Rekürren akut tonsillit: Verilen medikal tedaviye rağmen atakların sıklığında azalma sağlanmadığı ve akut alevlenmelerin kontrol altına alınamadığı durumlarda tonsillektomi yapılmalıdır. Bu atakların sıklığı

- a. Son bir yıl içinde 7 ve üstü akut tonsillit atağı
- b. Son iki yıl içinde her yıl 5 ve üstü akut tonsillit atağı
- c. Son 3 yıl içinde her yıl 3 ve üstü akut tonsillit atağı
- d. Her atağa aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi:
 1. 38.3°C ve üstü ateş
 2. 2 cm'den büyük hassas lenfadenopati
 3. Tonsiller eksuda
 4. AGBHS pozitifliği
- e. Kanıtlanmış ya da şüpheli streptokokal enfeksiyonlarda yeterli dozda antibiyotik tedavisinin verilmiş olması
- f. Atakların muayene ile doğrulanmış olması ve medikal kayıtlarının tutulmuş olması

3. Peritonsiller abse: Medikal tedavi ya da drenaja rağmen gerilemeyen peritonsiller abse tonsillektomi endikasyonudur.

4. Tonsillite bağlı febril konvulziyon öyküsü

5. Malignite şüphesinin olması

6.Difteri taşıyıcılığı: Enfeksiyonun yayılımında kaynak görevi gören tonsil dokusunun eksizyonu gereklidir (39).

7. Tekrarlayan ve durdurulamayan tonsil kanamaları (40)

Tonsilektomi için relatif endikasyonlar

1. Yeterli medikal tedaviye rağmen yılda 3-5 arası akut tonsillit atağı
2. Tedaviye rağmen gerilemeyen rekürren tonsillite bağlı olan ağız kokusu
3. Beta laktamaz rezistan ve antibiyotiklere cevap vermeyen streptokokal kronik ya da rekürren tonsilliti olan hastalar
- 4.Beta hemolitik streptokok enfeksiyonuna sekonder gelişen komplikasyonun (glomerulonefrit, akut romatizmal ateş v.b.) varlığı

Adenoidektomi endikasyonları (41):

1. Nasal hava pasajında daralmaya sekonder olarak gelişen burundan nefes alamamaya, obstruktif uyku apnesine ve kronik ağız solunumuna sebep olacak derecede adenoid hipertrofisi
2. Çocuklarda adenoid hipertrofisinden bağımsız olarak rekürren otitis media ya da kronik seröz otitis media varlığı
3. Başka bir sebeple açıklanamayan rekürren- kronik sinüzit varlığı

2.9. Tonsillektomi ve Adenoidektomi Kontrendikasyonları

Tonsillektomi ve adenoidektomi genelde elektif şartlarda yapılan cerrahilerdir. Bu sebeple hastanın eğere mevcutsa komorbid problemleri stabilizeştikten sonra cerrahiye alınması gerekir.

Tonsillektomi kesin kontrendikasyonları:

1. Kanama diyatezi ve kan diskrazileri varlığı: Adenoid ve özellikle tonsil dokusu çok kanlanan organlar olmaları sebebi ile mevcut olan bir kanama

diyatezi tonsillektomi ve adenoidektomi sırasında hastada ciddi kan kaybı hatta ölüme kadar gidecek komplikasyonlarla karşılaşılmasına sebebiyet verebilir.

2. Sistemik hastalık: Kontrol altına alınamayan sistemik hastalık varlığı, anesteziye ve cerrahiye bağlı intraoperatif ve postoperatif ciddi komplikasyonlara yol açabileceğinden kontrendikasyon oluşturur.

Tonsillektomi relatif kontrendikasyonları:

1. Yarık damak: Özellikle adenoidektomi ile beraber yapıldığında velofaringeal yetmezliğe sebep olarak hastanın yediklerinin burnundan gelmesine neden olma potansiyeli ile kâr zarar oranı dikkate alınarak cerrahinin uygulanması gerekir.
2. Akut enfeksiyon hali: Medikal tedavi ve drenaja cevap vermeyen peritonsiller abse haricinde akut enfeksiyon halinde yapılacak cerrahi işlem yüksek kanama ve enfeksiyon riski sebebi ile tercih edilmemelidir.
3. 3 yaşından küçük hasta: İmmunolojik alt yapıları tam oturmamış küçük çocuklarda, özellikle üst solunum yolları ve oral mukozada salgılanan IgA'nın üretiminde yeri olan tonsil dokusunun alınması önerilmez.
4. İmmüsupresif ilaç kullanımı

Adenoidektomi kontrendikasyonları

Adenoidektomi için hastanın genel anestezi almasına engel bir durum olmadığı müddetçe kesin kontrendikasyon yoktur.

1. Kanama bozukluğu olan hastalar: Preoperatif, intraoperatif ya da postoperatif koagülasyon teknikleri ile üstesinden gelinebilecek seviyede olan kanama bozuklukları relatif kontrendikasyon oluşturur.
2. Velofaringeal yetmezlik gelişme riski olan hastalar: Submuköz ya da gerçek yarık damağı olan hastalar, kas hipotonisi ile seyreden nörolojik hastalığı olanlar, velokardiyofasial sendromu olan hastalarda kâr zarar oranı düşünülerek ya da parsiyel adenoidektomi uygulanarak cerrahi yapılabilir.

3. Atlantoaksiyel eklem laksitesi: Özellikle Down sendromu olan hastalarda %10 oranında görülen bu durumda hasta başı ekstansiyona alınmadan nötral pozisyonda cerrahinin yapılması, intraoperatif-postoperatif eklem subluksasyonundan hastayı korur.

2.10. Tonsillektomi ve Adenoidektomi Komplikasyonları

Tonsillektomi komplikasyonları

1. Kanama: %2-3 oranında görülen bu komplikasyon çok yüksek oranlarda kontrol altına alınır. Yaklaşık 40.000 hastada bir ölüme yol açar (42). Genelde postoperatif ilk 24 saat içinde olur erken kanama olarak adlandırılır. Cerrahi sırasındaki yetersiz hemostaz ile ilişkilidir. Postoperatif 9-10. günde olan kanamalar ise geç kanamalar olarak adlandırılır ve tonsillektomi lojundaki granülasyon dokusunun yiyecek travmasına bağlı dökülmesi ya da yetersiz sıvı tüketimine bağlı yara yerinin yetersiz iyileşmesi ile ilişkilidir.
2. Dehidratasyon ve kilo kaybı: Postoperatif şiddetli ağrısı olan hastalarda oral alım kısıtlılığına bağlı dehidratasyon, buna bağlı ateş ve ilk bir kaç gün içinde kilo kaybı görülebilir. Düzenli analjezik kullanımı ile ağrının azaltılması ve yeterli oral alım ile bu komplikasyon önüne geçilebilir.
3. Havayolu tıkanıklığı: Nadir görülen fakat ciddi bir komplikasyondur. Uvula ödeme, tonsillektomi lojlarında gelişen hematoma ya da yutma güçlüğüne bağlı aspirasyona sekonder gelişebilir. Hastaların entübe edilmesi çok nadiren de trakeotomi açılması gerekebilir.
4. Cerrahi travma: İntraoperatif kullanılan cerrahi aletlere bağlı yumuşak damak, sert damak, uvula, dudaklar, dişler ve temporomandibüler eklem travmatize olabilir. Titiz cerrahi genelde bu komplikasyonların önüne geçer.
5. Psikolojik travma: Özellikle 5 yaş altı çocuklarda ilk günden başlayan ve yaklaşık iki hafta süren negatif davranış eğilimi, uyku problemleri, depresif duygudurum görülebilir. Ağrının yetersiz kontrolü ve önceden bilinen psikolojik problemlerin varlığı riski artırır (43).

Adenoidektomi komplikasyonları

1. Kanama: Kanama bozukluğu olan hastalarda daha sık olmakla beraber ortalama görülme ve bu duruma bağlı hastanın tekrar ameliyata alınma oranı yaklaşık %0.4 tür.
2. Velofaringeal yetmezlik: %0.03-0.06 oranında görülür. Bilinen kas hipotonisi ve damak problemleri bu riski artırır. Parsiyel adenoidektomi uygulanması ya da postoperatif konuşma terapisi ile önüne geçilebilir.
3. Tortikollis: Süperior konstruktör kasın spazmına bağlı olarak gelişir, genelde ılık kompresyon ve antiinflamatuvar medikasyon ile geriler.
4. Nazofaringeal stenoz: Nazofarinkste skara bağlı sirkumfarensiyel kontraksiyon gelişebilir ve nazal obstrüksiyon bu hastalarda devam eder. Geniş mukozal harabiyet yaratılan cerrahiler, akut enfeksiyon sırasında uygulanan cerrahiler, hastanın yapısal olarak keloid oluşturma potansiyeli, elektrokoterin fazla kullanılması bu riski artırır.
5. Atlantoaksiyel subluksasyon: Anterior transvers ligamanın enfeksiyona bağlı dekalsifikasyonu ve laksitesi sonucunda atlantoaksiyel eklemden subluksasyon olabilir, bu duruma 'Grisel Sendromu' adı verilir. Servikal vertebra stabilizasyonu ile tedavi edilir.
6. Östaki tüpü hasarı: Cerrahi sırasında adenoid küretleri lateralde bulunan tuba östaki ağızlarına ve çevresindeki kıkırdak yapıya zarar verebilir. Bu durum hastalarda unilateral orta kulak problemlerine yol açar. Bu sebeple cerrahi sırasında küretaj dikkatli yapılmalıdır.
7. Mandibula kondil fraktürü: Cerrahi sırasında kullanılan ağız açacaklarının kontrolsüz kullanımı kondil fraktürüne kadar giden komplikasyonlara yol açabilir.

2.11. Kemokinler

Lökositlerin vücutta çeşitli dokulara taşınması ve doku içine alınması enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında hayati önem taşıyan fonksiyonlardır. Bu fonksiyonların yürütülmesi temel olarak kemotaktik sitokinler olarak adlandırılan kemokinler

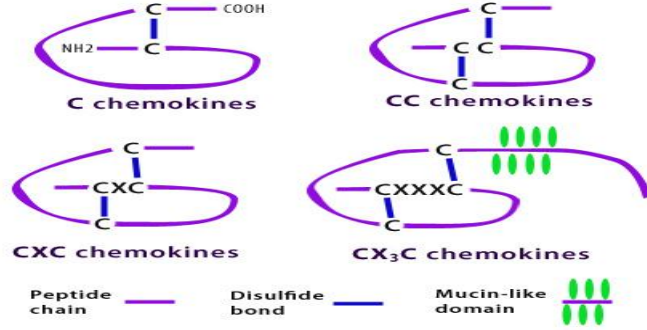
tarafından yürütülür. Kemokinler regülatuar proteinlerden sitokinler ailesine üyedirler. Lökosit fonksiyonlarının regülasyonunda görev alırlar. Bu moleküller hücrelerin soydaş G protein bağımlı reseptör üretimini indüklerler. Bir çok biyolojik süreçte görev alan kemokinlere atfedilen hücrel fonksiyonlar günümüzde uçsuz bucaksızdır ve daha da artmaktadır. Bu fonksiyonlardan bazıları adhezyon, proliferasyon, T ve B hücre maturasyonu, anjiyogenez ve proinflamatuvar gen ekspresyonudur. Klasik lökosit kemoatraktanlarının düşük spesifitesinin aksine bu mediatörlerin fizyolojik önemi yüksek spesifitelere bağlıdır. Bu kemokinlerin ekspresyonu normal ve çeşitli patolojik durumlarda farklı tip lökositlerin varlığını açıklayıcı durumdadır.

Kemokinler sekonder proinflamatuvar mediatörlerdir ve IL1, TNF gibi primer proinflamatuvar mediatörler tarafından ya da bakteriyel veya viral ajanlar tarafından indüklenirler. İnflamasyon sırasında lökositlerin damar duvarını geçmesi ve inflamasyon sahasına ulaşarak çeşitli biyolojik aktivitelerde bulunması kemokinler sayesinde olur. Bu işleyiş sırasında meydana gelen aksaklıklar kronik inflamasyon başlamasına hatta immun sistemin etkilenmesi ile neoplastik süreçlerin başlamasına sebep olabilir. Bu sebeptendir ki kemokin ve reseptörlerinin antagonistleri otoimmün, alerjik, enfektif ve hatta tümoral hastalıkların tedavisi amaçlı kullanılmaktadır.

1987 yılında IL8'in bulunması ve 1991 yılında IL8 reseptörünün klonlanması ile başlayan serüvende bugün bazal yapılarına göre 4 ana sınıfta toplanan yaklaşık 50 adet kemokin ve 20'den fazla kemokin reseptörü bulunmaktadır (44). 7-15 kDa arası değişen molekül ağırlıkları ile genelde düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir ve multipl domainleri bulunur. %20-70 oranında aminoasit dizilimleri arasında benzerlik bulunmaktadır. N terminal uçlarındaki sistein rezidülerinin yerleşim planına göre 4 ana grupta toplanmışlardır. Bu gruplar şu şekildedir (Şekil 1):

1. C kemokinler: N terminal ucunda tek sistein bulunan kemokinler,
2. CC kemokinler: N terminal ucunda ilk iki sistein rezidüsü yan yana bulunanlar (Cysteine - Cysteine) ya da beta (β) kemokinler
3. CXC kemokinler: N terminal ucunda ilk iki sistein rezidüsü arasında bir adet aminoasit bulunanlar (Cysteine - X amino acid - Cysteine) ya da alfa (α) kemokinler

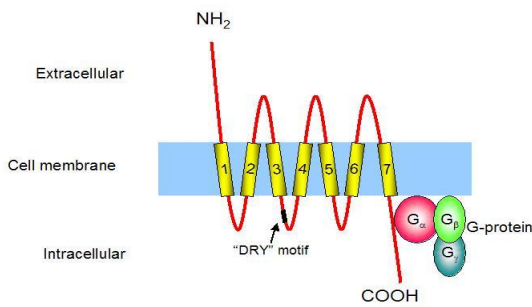
4. CXXXC kemokinler: N terminal ucunda ilk iki sistein arasında 3 aminoasit bulunan kemokinler



Şekil 1: N terminal uçlarındaki sistein rezidülerinin yerleşim planına göre kemokin grupları

2.12. Kemokin reseptörleri

Tüm kemokin reseptörleri G protein bağımlı ve 7 adet transmembran domaini olan moleküllerdir (Şekil 2). Özellikle lökosit hücre membranlarında bulunurlar. Kemokinlerin spesifik reseptörlerini bulması ile G protein bağımlı sinyal yolları aktive olarak hücre içi fonksiyonlar düzenlenir. Sonuçta proliferasyon, migrasyon, inflamasyon gibi süreçler başlar.



Şekil 2: G protein bağımlı transmembran kemokin reseptörleri

Kemokin reseptörleri genel olarak lökosit ailesi üzerinde bulunup bu hücre grubunun fonksiyonlarını düzenlese de yapılan çalışmalar epitelyal, endotelyal hücreler,

astrositler ve nöronlarda da bu reseptörlerin bulunduğunu fonksiyonel olarak görev aldığını göstermişlerdir. Kemokin reseptörleri ailesi şu şekildedir (45):

Tablo 1: Kemokin ailesi üyeleri ve hücresele dağılımları

Reseptör	Aminoasit	Ligand	Hücresele Dağılım
XCR1 (GPR5)	333	Lymphotactin	T, B, NK
CXCR1(IL8RA)	350	IL8, GCP-2	N,M,T,NK,Bs,Ms,En
CXCR2(IL8RB)	355	IL8,GRO- α ,GRO- β	N,M,T,NK,Ms,As,Nn,En
CXCR3	368	NAP-2,ENA-78,GCP-2	Aktive T hücreleri
CXCR4		IP-10,Mlg,I-TAC	
(LESTR,FUSİN)	352	SDF-1 α ,SDF-1 β	Miyeloid,T,B,Ep,En,DC
CXCR5(BLR1)	372	BCA-1	B
CX ₃ CR1(V28)	355	Fractalkine	NK,M,T
CCR1	355	RANTES,MIP-1 α ,	
		HCC-1,MCP-2,MCP-3	N,M,T,NK,B,Ms,As,Nn
CCR2A	374	MCP-1,MCP-3,MCP-4	M
CCR2B	380	MCP-1,MCP-2,MCP-3,MCP-4	M,T,B,Bs
CCR3	355	Eotaxin,Eotaxin-2,Eotaxin-3	
		RANTES,MCP-2,3,4,MIP-5	Eo,Bs,T
CCR4	380	TARC,MDC	T,P
CCR5(ChemR13)	352	RANTES,MIP-1 α ,MIP-1 β ,MCP-2	T,M,MQ,DC
CCR6			
(STRL22,DRY-6,			
GPR-CY4,CKR-L3)	374	MIP-3 α	T,B,DC
CCR7(BRL2,EBI1)	378	MIP-3 β ,6C-kine	T,B,DC
CCR8			
(TER1,CKR-L1)	355	I-309	M,Timus
CCR9 (GPR-9-6)	369	TECK	T,Timus
D6(CCR107)	384	MCP-1,MCP-3	placenta,karaciğer
DARC(Duffy antijen)	338	IL-8,GRO- α ,RANTES,MCP-1	En,eritrositler,T
		MCP-3,MCP-4,Eotaxin	

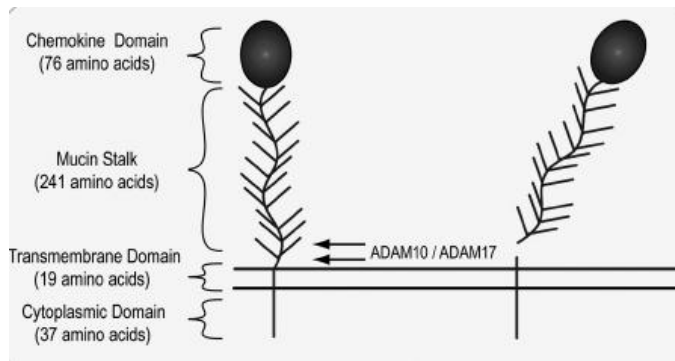
N,nötrofil; M,monosit/makrofaj; T,T-lenfosit; B,B-lenfosit; NK,natural killer hücreler; Eo,eozinofil;

Bs,bazofil; MS,mast hücreleri; As,astrosit; Nn,nöron; P,trombositler; En,endotelial hücre; Ep,epitelial hücre; DC,dendritik hücre; MQ,makrofaj.

Kemokin reseptör ekspresyonu çalışılan her hücre tipinde homeostatik ve inflamatuvar durumlarda bile tanımlanmıştır. Kemokin ve kemokin reseptör ekspresyonundaki disregülasyonlar kardiyovasküler, nörodejeneratif ya da sistemik inflamatuvar hastalıklara sekonder olarak gelişebilir.

Fractalkine (CX3CL1), CX3C kemokin ailesinin tek üyesidir ve membran bağımlı molekül olarak eksprese edilir. Genetik kodu 16. kromozom üzerinde bulunan (46), 373 aminoasitten oluşan bir proteindir. Hücre yüzeyine musin benzeri bir sap ile tutunur (47). Bu musin sap üstteki kemokin parçasını alttaki transmembran ve

sitoplazmik parçaya bağlar. Bu molekül iki formda bulunmaktadır, bu formlar transmembran ve çözünebilir formlardır. Müsin sap ile bölünme ADAM10 ve ADAM17 enzimleri yardımı ile sırasıyla homeostatik ve inflamatuvar durumlarda aktive olarak yönetilir. Bu enzimler ile kesilen transmembran formdan, çözünebilir form elde edilir. Membran bağımlı ve çözünebilir formların yapısı şekilde gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: Fraktalkin yapısı ve kesici enzimleri

Fraktalkinin ilk olarak İL1 ve TNF α ile aktive olmuş endotelial hücreler tarafından eksprese edildiği ve insan vücudunda geniş bir mRNA dağılımı olduğu gösterilmiştir (48).

Fraktalkin, kemokin reseptörü olan CX3CR1'in tek ligandıdır. Bu reseptör sitotoksik lenfositler olan ve yüksek miktarda perforin ve granzim B salgılayan monositler, natural killer hücreler, sitotoksik T lenfositler ve ayrıca yumuşak doku hücrelerinde bulunur ve ligandı ile eşleşmesi sonucu migrasyon, adezyon ve proliferasyon gibi hücre fonksiyonlarını yönetir. Yapılan çalışmalarda nöronlarda, akciğer, böbrek ve bağırsakların epitel hücrelerinde ekspresyonun en yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir (49). İnflamasyon altında endotelial ve yumuşak doku hücreleri tarafından da eksprese edilebilmektedir (50).

Günümüze kadar toplanan kanıtlar fraktalkinin, homeostatik ve inflamatuvar durumlar altında hücre canlılığının devamı üzerine anahtar rol oynadığına işaret etmektedir. Romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar, nörovasküler hastalıklar ve HIV ilişkili patolojilerde inflamasyonu artırıcı ve hastalığı alevlendirici etkileri gösterilmiştir (51-

53). Bunun yanında bazı tümoral oluşumların büyümesinde ve metastaz oluşumunda süpresyon görevi gördüğü hayvan modelleri üzerinde gösterilmiştir (54-55). Ohta ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise yüksek seviyedeki ekspresyonunun kolorektal kanserler için iyi prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (56).

Tonsil dokusunda B hücrelerinde germinal merkezde fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu gösterilmiştir (7). Ancak sık enfeksiyon veya hipertrofi durumunda adenoid ve tonsiller dokuda fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonundaki değişikliği gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı kronik-rekürren tonsillit, hipertrofik tonsil ve adenoidektomi materyallerinde fraktalkin kemokini ve reseptörünün ekspresyonundaki değişimi ve bu durumun fraktalkin reseptör geninin polimorfizmi ile de ilişkisini ortaya koymaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalları tarafından ortak olarak yürütüldü. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu desteği alınarak prospektif klinik çalışma olarak planlandı ve Başkent Üniversitesi Etik Kurulu tarafında onaylandı (Proje No: KA14/300). Çalışmaya katılan hastalar ve yasal vasilerine çalışma hakkında bilgi verilerek gönüllü onam formları imzalatıldı.

3.1. Hasta Toplanması

Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na başvurarak Ocak 2015 - Haziran 2015 tarihleri arasında yukarıda tariflenen endikasyonlar dahilinde tonsillektomi ve/veya adenoidektomi yapılan 18 yaş altı hastalar cinsiyet farkı gözetilmeden (çocuk yaş grubu olması sebebi ile) çalışmaya dahil edildi. Rekürren enfeksiyon veya üst solunum yolu obstrüksiyonu nedeniyle tonsillektomi ve/veya adenoidektomi cerrahisi ile elde edilen 97 doku kullanıldı. Bilinen immün yetmezlik, malignansi, siliyer disfonksiyon, kistik fibrozis öyküsü olanlar ve konjenital sendromik hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastalara tonsillit geçirme sıklığı, ağzı açık uyuma-horlama durumu, allerji ve sistemik hastalık varlığının sorgulandığı anket uygulandı. Buna göre allerji ve sistemik hastalık öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Dokular; kronik tonsillite bağlı tonsillektomi materyali (n:32), tonsil hipertrofisine bağlı tonsillektomi materyali (n:32) ve adenoidektomi materyali (n:33) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tonsillektomi yapılan gruplar arasında fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu açısından anlamlı fark olup olmadığı, ayrıca iki farklı doku olan tonsil ve adenoid dokusunun fraktalkin ve reseptörünün ekspresyon düzeyleri ve fraktalkin reseptörü geni c.839C>T (T280M) polimorfizminin de tonsil dokusundaki ekspresyonu ile ilişkisi araştırıldı.

3.2. Genotipleme

Çalışma grubunu oluşturan tüm bireylerden elde edilen doku materyalinden, ‘dokudan DNA izolasyonu hazır kiti’ ile (NucleoSpin® Tissue DNA Isolation Kit, Macherey-Nagel GmbH&Co., Düren, Germany) üretici firmanın öngördüğü şekilde DNA saflaştırıldı. Fraktalkin genine ait hedef bölge aşağıda belirtilen primer kullanılarak PCR ile çoğaltıldı.

Forward: (5'-AGAATCATCCAGACGCTGTTTTCC-3')

Reverse: (5'-CACAGGACAGCCAGGCATTTCC-3')

PCR reaksiyonu şartları şu şekildedir:

94°C de 10 dakika

35 siklus:

- 94°C’de 45 saniye
- 64°C’de 30 saniye
- 72°C’de 45 saniye

72°C’de 5 dk

4°C

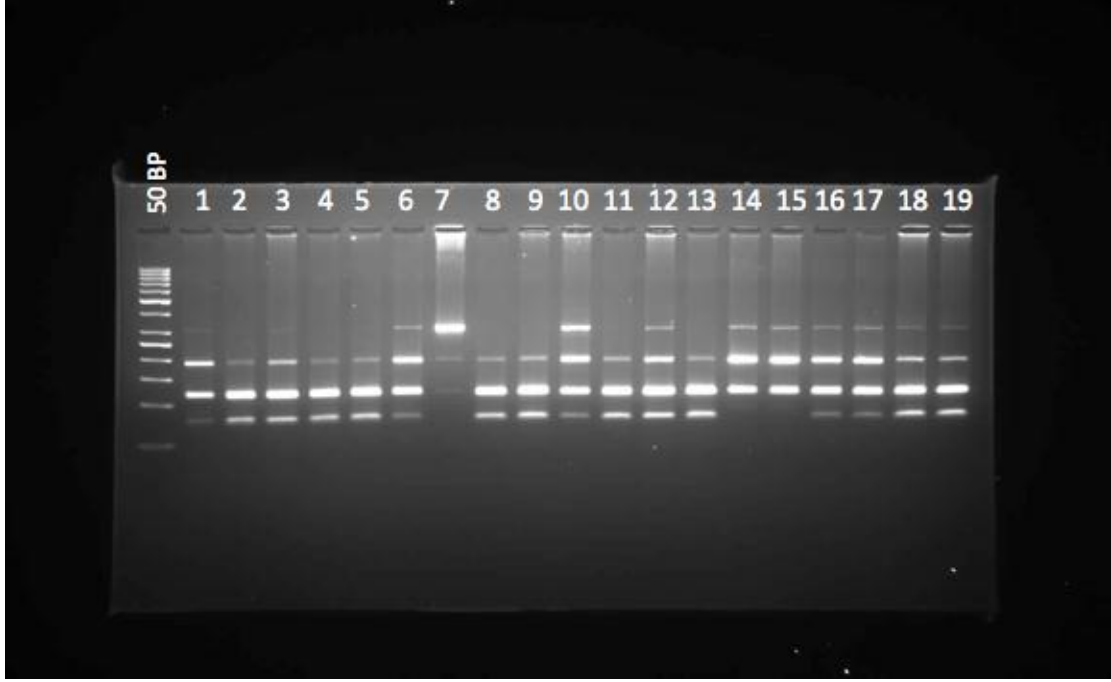
Polimorfizmlerin varlığı *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) analizi kullanılarak belirlendi. RFLP ile DNA dizisinde ortaya çıkan dizi değişiklikleri restriksiyon endonükleazları adı verilen ve DNA ikili sarmalını sadece belirli diziler varlığında kesebilen enzimlerin kullanılması aracılığıyla tanımlanmaktadır. Buna göre, her bir polimorfizm için PCR reaksiyonu sonrası elde edilen ve dizi uzunluğu bilinen DNA parçaları bölgeye özgü restriksiyon endonükleaz enzimi ile kesildi. Kesim sonrası oluşan DNA bant kalıpları incelenerek bireyin genotipi belirlendi.

Elde edilen PCR ürünleri %2 agaroz jel elektroforezinde yürütülerek kontrol edildi (Şekil 4). Fraktalkin reseptör geninin PCR sonrası beklenen ampikon boyu 311 baz çifti uzunluğunda idi. 311 baz çifti PCR ürünü genin kodlama bölgesinde tanımlanmış c.839C>T (T280M) mutasyonunu belirlemek için BsmB1 (R0580L, New England BioLabs Inc, Ipswich, U.K.), restriksiyon endonükleaz enzimiyle kesildi.

Enzim kesim paterni tabloda gösterilmiştir (Tablo 2):

Tablo 2: c.839C>T (T280M) enzim kesim paterni

Bölge	Enzim	PCR ürünü uzunluğu	Kesim kalıbı
c.839C>T (T280M)	BsmB1	311 bç	Yabancıl tip (CC)=118+118+75 Heterozigot (CT)= 194+118+75 Homozigot mutant (TT)=194+118



Şekil 4: 311 baz çifti uzunluğunda PCR reaksiyon ürünlerinin %2 agaroz jeldeki görüntüleri

3.3. Fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu:

Ameliyat esnasında elde edilen dokulardan, patolojiye gönderildikten sonra geri kalan ve atılacak olan adenoid ve/veya tonsil dokusu örnekleri aynı gün içinde Tıbbi Genetik Anabilim Dalına gönderildi. Bu dokulardan guanidium isotiyosyonat ve fenol içeren tripure (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak RNA izolasyonunu yapıldı. İzole edilen RNA'lerden *Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis* Kiti (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak komplementer DNA (cDNA) elde edildi. Bu ön hazırlık aşamasından sonra sentezlenen cDNA'lar kullanılarak CX3CL1 (Assay ID: 102721), CX3CR1 (Assay

ID: 100257) genlerinin ifadenme düzeyleri, housekeeping gen olarak GAPDH (Assay ID: 141139) kullanılarak incelendi. Semikantitatif Real Time PCR reaksiyonları FAM adlı floresan boya ile işaretli hidroliz probları kullanılarak gerçekleştirildi (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Semikantitatif RT-PCR yöntemi The LightCycler® 480 II System cihazıyla 95° C'de 10 dakika ön denaturasyonu takiben, 45 Siklus: 95° C'de 10 saniye, 60° C'de 30 saniye, ve 72° C'de 0.1 saniye, 40° C 30 saniye olacak şekilde yapıldı. Elde edilen veriler $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi kullanılarak genlerin ifadenme düzeyleri incelendi (57).

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Veri analizinde SPSS version 20 programı kullanılmıştır. Bulguların karşılaştırılmasında Chi-Square test, Student-t test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. İstatistik değerlendirme için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 97 doku dahil edildi. Bu dokulardan 56'sı erkek 41'i kız hastalara aitti. Kronik tonsillit grubunda 16 kız 16 erkek, hipertrofik tonsil grubunda 12 kız 20 erkek, adenoid grubunda 13 kız, 20 erkek hasta mevcuttu (Tablo 3). Gruplar arası cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hastaların yaş ortalaması 5.94 ± 2.95 idi.

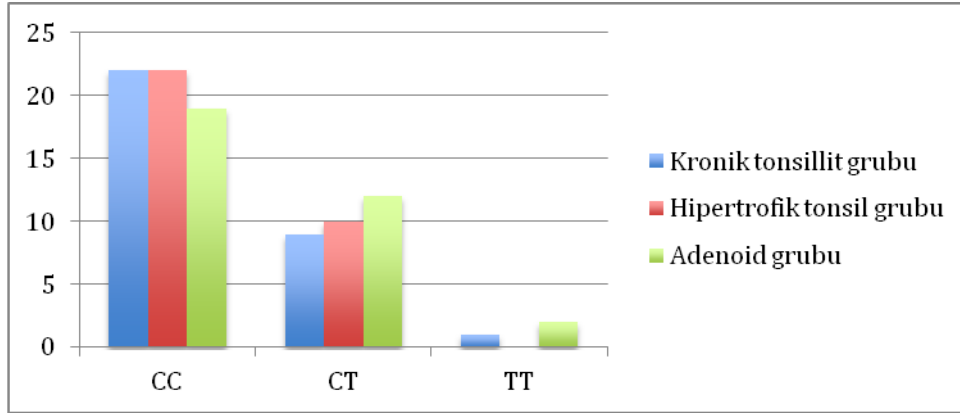
Tablo 3: Hasta cinsiyet ve yaş ortalaması

	Erkek	Kız	Yaş	Toplam
Kronik tonsillit grubu	16	16	6.44 ± 3.02	32
Hipertrofik tonsil grubu	20	12	5.34 ± 2.4	32
Adenoid grubu	20	13	6.03 ± 3.33	33
Toplam	56	41	5.94 ± 2.95	97

Oluşturulan gruplara göre genotip dağılımları ve allel frekansları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4) (Şekil 5).

Tablo 4: Gruplara göre genotip dağılımları

	Kronik tonsillit grubu	Hipertrofik tonsil grubu	Adenoid grubu	p değeri
CC	22	22	19	0.609
CT	9	10	12	
TT	1	0	2	
Toplam	32	32	33	
Allel C, %	53 (%82,8)	54 (%84,3)	50 (%75,7)	0.402
Allel T, %	11 (%17,2)	10 (%15,7)	16 (%24,3)	
Toplam	64	64	66	



Şekil 5: Gruplara göre genotip dağılımları

Dokular arası karşılaştırma yapmak için hipertrofik tonsil ve kronik tonsillit grupları birleştirilerek tonsil grubu oluşturuldu. Tonsil ve adenoid dokusu arasında genotip dağılımına bakıldığında iki doku arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.342$).

Gruplara göre CX3CL1 (ligand) ve CX3CR1 (reseptör) ekspresyon düzeyleri tabloda görüldüğü şekilde saptandı (Tablo 5).

Tablo 5: Gruplara göre CX3CL1 ve CX3CR1 ekspresyon değerleri

	CX3CL1		CX3CR1	
	Ortalama	Std. Deviasyon	Ortalama	Std. Deviasyon
Kronik tonsillit grubu	0.0015035	0.002132563	0.006278316	0.030652956
Hipertrofik tonsil grubu	0.001150065	0.001325592	0.031866877	0.087664435
Adenoid grubu	0.001887781	0.001398594	0.001890565	0.005649083
Toplam	0.001517611	0.001672415	0.013345253	0.05476703

Tonsil grubu ile adenoid grubu ligand ve reseptör ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

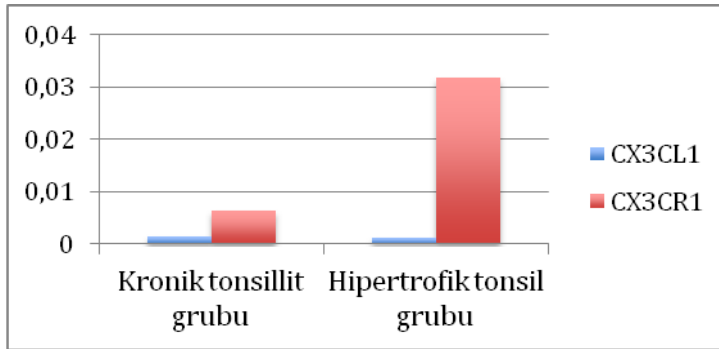
Tablo 6: Tonsil ve adenoid grubu, ligand ve reseptör ekspresyonları

	Tonsil grubu	Adenoid grubu	p değeri
CX3CL1	0.001329587	0.001887781	0.654
CX3CR1	0.019072597	0.001890565	0.113

Kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil grupları, ligand ve reseptör ekspresyonu açısından karşılaştırıldı. Ligand ekspresyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmaz iken reseptör ekspresyonu hipertrofik tonsil grubunda anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0.005$) (Tablo 7) (Şekil 6).

Tablo 7: Kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil grubu, ligand ve reseptör ekspresyonları

	Kronik tonsillit grubu	Hipertrofik tonsil grubu	p değeri
CX3CL1	0.0015035	0.001150065	0.338
CX3CR1	0.006278316	0.031866877	0.005



Şekil 6: Kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil grubu ligand ve reseptör ekspresyon grafiği

Aynı hastalardan alınan tonsil ve adenoid dokuları her hastadan tek bir doku olacak şekilde tekrar düzenlendi. Sonuç olarak tonsil veya adenoid dokusu farketmeksizin

her hastaya ait tek doku olacak şekilde yeniden düzenleme yapıldı ve yeni düzenleme içinde adenoid grubu ile kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil grubu ekspresyon düzeyleri açısından ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Kronik tonsillit grubu ile adenoid grubu, ligand ve reseptör ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hipertrofik tonsil grubu ile adenoid grubu yine ligand ve reseptör ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında, hipertrofik tonsil grubunda reseptör ekspresyonu adenoid grubundan anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0.001$) (Tablo 8).

Tablo 8: Adenoid ve hipertrofik tonsil grubu, ligand ve reseptör ekspresyonları

	Adenoid grubu	Hipertrofik tonsil grubu	p değeri
CX3CL1	0.00191029	0.00118488	0.869
CX3CR1	0.001944817	0.037537704	0.001

Tonsil dokusunda, reseptör genotip dağılımı ile ekspresyon miktarı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.395$).

5. TARTIŞMA

Fraktalkin kemokini, pek çok farklı dokuda eksprese edildiği gibi immün sistemin bir parçası olan tonsil dokusunda da eksprese edilmektedir (7). Bu ekspresyon genel olarak tonsil dokusunda gösterilmişken, daha önceden yapılan çalışmalarda sık tonsillit geçiren hastalar ile tonsil hipertrofsi olan hastalar arasında fraktalkin ekspresyonunun farkı araştırılmamıştır.

Bu çalışmada toplam 97 örnekte fraktalkin ve reseptörünün ekspresyon düzeyleri çalışılmıştır. Örnekler, kronik tonsillit sebebi ile alınan tonsil dokuları, tonsil hipertrofsi sebebi ile alınan tonsil dokuları ve adenoid dokuları olarak 3 gruba ayrılmıştır. Daha sonra gruplar arası ekspresyon farklılıkları ve polimorfizm sonuçları araştırılmıştır.

Analiz sonuçlarında; tonsil hipertrofisine bağlı yapılan tonsillektomi materyallerinde, kronik tonsillite bağlı yapılan tonsillektomi materyallerine göre fraktalkin ligand ekspresyonu farklı bulunmazken fraktalkin reseptör ekspresyonu anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Fraktalkin reseptörünün hipertrofik tonsil dokusunda anlamlı oranda yüksek bulunması, bu kemokinin tonsil dokusunda kronik-rekürren enfeksiyonu önleyici mekanizmalar üzerine etki etmesinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Dolayısı ile fraktalkin afinitesinin yüksek olduğu tonsil dokularında kronik-rekürren tonsillite daha az rastlanmasının altında yatan bir mekanizma olabileceğini de düşündürmektedir. Ligand ekspresyonları açısından anlamlı fark bulunmazken reseptör ekspresyonlarının anlamlı oranda farklı bulunması ise günümüzde hala net aydınlatılamamış farklı moleküler mekanizmalar sebebi ile olabilir. Fraktalkin reseptör ekspresyonunun yüksek olması bir başka kemokin ya da molekülün de bu reseptör sistemini kullanarak inflamatuvar süreçleri tetikleyebilmesi sebebi ile de olabilir. Yeni yapılacak çalışmalarla bu moleküler sistemlerin ayrıntılı ortaya konulması ile bu süreçler aydınlatılabilir.

Kronik-rekürren enfeksiyon olmadığı halde tonsil dokusunun hipertrofiye olma sebepleri günümüzde hala net aydınlatılamamıştır ve bu zeminde hangi genetik ya da çevresel faktörlerin rol oynadığı ortaya konamamıştır. Bu sebeple hipertrofik tonsil dokusunda fraktalkin reseptör ekspresyonunun yüksek oranda bulunmasını açıklayabilecek bir diğer hipotez fraktalkin kemokininin tonsil dokusunun hipertrofiye olması ile ilişkili mekanizmalara etki edebileceğidir.

İki ayrı doku olan tonsil ve adenoid dokusunda, fraktalkin kemokini ve reseptörü ekspresyon oranları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. Adenoid dokusu ile kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil dokusu ayrı ayrı kıyaslandığında ise hipertrofik tonsil dokusunda fraktalkin reseptörünün adenoid dokusuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum şu şekilde açıklanabilir: Hipertrofik tonsil dokusundaki hipertrofinin zemininde, adenoid dokusundaki hipertrofiye göre enfektif inflamatuvar süreçlerin etkisi daha azdır. Yani adenoid hipertrofisi enfektif patolojilerle iç içe oluşan bir durumken, tonsiller hipertrofiye enfektif süreç bu mekanizmalar içinde daha az yer kaplamaktadır.

Tonsil dokusunda fraktalkin reseptör genotip dağılımı ile ekspresyon miktarı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum meydana gelen nükleotid değişiminin ekspresyon miktarını değiştirebilecek bölgelerde yer almadığı ve dokuda oluşan inflamatuvar süreçlerde belirgin bir görevi olmadığını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda kronik tonsillit ve tonsiller hipertrofi materyalleri arasındaki histolojik bulgular ve farkları araştırılmıştır. Kutluhan ve ark. (58) yaptığı bir çalışmada kronik tonsillit materyallerinde yüzey epitelinde defekt ve lenfosit infiltrasyonunu, hipertrofik tonsillit materyallerinde ise germinal merkez sayısında diğer gruba göre anlamlı oranda yükseklik bulmuşlardır. Özdemir ve ark. (59) ise kronik tonsillit hastalarında fibrozise bağlı olarak palatin tonsillerin kanlanması diğer kişilere göre anlamlı oranda düşük olduğunu göstermişlerdir.

Kiroğlu ve ark. (60) tarafından yapılan çalışmada kronik tonsillit materyallerinde oksidan malondialdehit ve antioksidan katalaz seviyeleri hipertrofik tonsil dokularına göre anlamlı oranda yüksek saptanmış bu durum mikroorganizmaların enfektif süreçte geliştirdiği oksidatif strese ve dokunun bu stresi nötralize etme çabasına bağlanmıştır.

Zagor ve ark. (61) tarafından yapılan bir çalışmada ise doku hasarı, inflamasyon ve malignitede biyokimyasal marker olarak kullanılan N-asetil- β -hexosaminidazın hem kronik tonsillit dokularında hem de hipertrofik tonsil materyallerinde sağlıklı dokulara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda fraktalkin kemokininin akut ve kronik inflamatuvar süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle kardiyolojik, nörolojik romatolojik ve immunolojik pek çok kronik hastalıkta etkileri araştırılmıştır. Hosokawa ve ark. (62) yaptıkları çalışmada inflame periodontal dokuda normal periodontal dokuya göre fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonunun anlamlı oranda arttığı gösterilmiş, *Porphyromonas*

gingivalis lipopolisakkaridi ile bu ekspresyonun up-regüle edildiği kanıtlanmıştır.

Kardiyolojik hastalıklar ile fraktalkin ve reseptörünün ilişkisi pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. Lesnik ve ark. (63) tarafından yapılan çalışmada apolipoprotein E defisitli farelerde fraktalkin ve reseptörünün artmış ekspresyonunun yüksek ateroskleroz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine Ikejima ve ark. (64) tarafından yapılan çalışmada unstabil angina pectoris hastalarındaki rüptüre plaklarda yükselmiş fraktalkin ekspresyonu saptanmıştır.

Fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu romatolojik hastalıklarda da yükselmektedir. Ruth ve ark. (52) tarafından hayvanlar üzerinde yapılan deneysel romatoid artrit modellerinde, sinovium sıvılarında artmış oranda soluble fraktalkin bulunmuştur. Bu fraktalkin seviyesi osteoartrite bağlı gelişen sinovium sıvısındaki fraktalkin miktarı ile kıyaslandığında romatoid artrit modellerindeki fraktalkin seviyesinin anlamlı oranda daha yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada ise önceden deneysel romatoid artrit oluşturulan farelere fraktalkin monoklonal antikorunun verilmesi ile klinik olarak hastalığın şiddetinin azaldığı ve histolojik kesitlerde inflamasyonun gerilediği gösterilmiştir (65). Raychaudhuri ve ark. (66) yaptıkları çalışmada psöriyazis hastalarından alınan punch biyopsilerde normal doku ile inflame doku arasında fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu açısından anlamlı fark saptamışlardır.

Nörolojik pek çok hastalıkta da fraktalkin ve reseptörünün işlevselliği araştırılmıştır. Tong ve ark. (67) yürüttüğü çalışmada HIV ensefaliti olan ve olmayan çocukların postmortem beyin dokularında fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu araştırılmış, HIV ensefaliti olan hastalarda anlamlı oranda yüksek değerlerin olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada HIV ensefaliti olan dokularda fraktalkin reseptörlerinin nöronlar ve mikrogliya hücrelerinde varlığı gösterilmiştir.

Kolorektal kanserler günümüzde özellikle batılı ülkelerde en önemli mortalite sebeplerinden biridir. Fareler üzerinde oluşturulan deneysel kanser modellerinde fraktalkinin güçlü antitümör etkisinin olduğu ve tümör boyutlarında %93'e varan küçülmeye sebep olduğu Vitale ve ark. tarafından gösterilmiştir (54). Ohta ve ark. (56) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise fraktalkinin yüksek ekspresyonunun kolorektal kanserli hastalarda iyi prognozu gösteren bir marker olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışmalar fraktalkinin inflamatuvar süreçlerde rol almakla beraber tümör süpresör görevi olduğunu da göstermektedir.

Corcione ve ark. (7) tarafından yapılan çalışmada tonsil dokusu germinal merkez B lenfositlerinde fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu 10 birbirinden bağımsız

deneyle pozitif ve negatif kontroller ile desteklenerek gösterilmiştir. Ayrıca fraktalkin reseptörünün ligand spesifitesi de bağlanma yarışma deneyleri ile gösterilmiş, bu bağlanmanın doz bağımlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Papadopoulos ve ark. (68) sekonder lenfoid organlardaki dendritik hücrelerin fraktalkin ekspresyonlarını göstermek için insana ait 4 tonsil dokusunu anti-fraktalkin antikoları ile boyamışlardır. Güçlü endotelial boyanmanın yanında B hücre folikülleri ve parakortikal T hücre zonundaki dendritik morfolojideki hücrelerde boyanma gözlemlenmiştir.

Tonsil dokusunda fraktalkin reseptörünün polimorfizmi üzerine bölümümüzce yapılan bir çalışmada (69) kronik tonsillit sebebi ile opere olan 79 hastadan ve 76 sağlıklı gönüllüden alınan kan örneklerinde c.839C>T (T280M) ve c.745G>A (V249I) polimorfizimleri araştırılmış ve fraktalkin reseptör genindeki c.839C>T (T280M) tek nükleotid polimorfiziminin azalmış kronik tonsillit riski ile ilişkili olabileceği saptanmıştır.

Bu çalışmalardan da anlaşılacağı üzere fraktalkin neredeyse bütün dokularda ekspresyon edilen ve inflamatuvar süreçlerde aktif olarak rol oynayan bir kemokindir. Bizim çalışmamızda da fraktalkin reseptörünün ekspresyonunun hipertrofik tonsil dokularında, kronik tonsillit ve adenoid dokularına göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır. Fraktalkin reseptörünün hipertrofik tonsil dokusunda anlamlı oranda yüksek bulunması, bu kemokinin tonsil dokusunda kronik-rekürren enfeksiyonu önleyen süreçlerde rol alabileceğini, dolayısı ile fraktalkin afinitesinin yüksek olmasının, tonsil dokularında kronik-rekürren tonsillite daha az rastlanmasının altında yatan bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Fraktalkin reseptör ekspresyonunun yüksek olmasının tonsil dokusunda hipertrofiye sebep olacak mekanizmaları tetikleyebileceği bu sonuç üzerine yapılabilecek bir diğer yorumdur. Hipertrofik tonsil dokusunda fraktalkin reseptörü adenoid dokusuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu durum ise adenoid hipertrofisinin zemininde tonsiller hipertrofidan farklı olarak enfektif süreçlerin de rol alması kaynaklı olabilir.

Hasta sayılarının artırıldığı, daha geniş popülasyonlarda çalışmaların yapılması bu konudaki bilgi birikimini artırarak kronik ve hipertrofik tonsil hastalıklarının tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

6. SONUÇ

1. Hipertrofik tonsil ile kronik tonsillit dokularında fraktalkin ligandı ekspresyonu arasında fark yokken, reseptör ekspresyonu hipertrofik tonsil örneklerinde anlamlı oranda daha yüksektir.
2. Hastaların polimorfizm bulguları ile ekspresyon oranları arasında anlamlı fark yoktur.
3. Tonsil dokusu ile adenoid dokusu arasında ligand ve reseptör ekspresyonu açısından anlamlı fark yoktur.
4. Hipertrofik tonsil dokusunda fraktalkin reseptör ekspresyonu, adenoid dokusuna göre anlamlı oranda yüksektir.
5. Daha geniş seriler ile düzenlenecek çalışmalar ışığında tonsiller hipertrofi ve kronik tonsillit zeminini oluşturan moleküler mekanizmalar belirlenerek farklı tedavi yaklaşımları geliştirilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Miroljub M, Todorović1, Elvir Z, Zvrko. Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2013; 13 (4): 230-236.
2. Slipka J, Slipka J Jr. The palatine tonsil as an evolutionary novelty. *Acta Otolaryngol [Suppl]* . 1996;523:8–11
3. Schwaab M, Gurr A, Hansen S, Minovi AM, Thomas JP, Sudhoff H, Dazert S. Human beta-Defensins in different states of diseases of the tonsilla palatina. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(5):821-30.
4. Meyer JE, Beier UH, Gorogh T, Schreiber S, Beck C, Maune S. Defensin and chemokine expression patterns in the palatine tonsil: a model of their local interaction. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263(4):319-26.
5. Reis LG, Almeida EC, da Silva JC, Pereira Gde A, Barbosa Vde F, Etchebehere RM. Tonsillar hyperplasia and recurrent tonsillitis: clinical-histological correlation. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013 Sep-Oct;79(5):603-8.
6. Gagnon DS, Chamberland A, Peron S, Brisson D, Gaudet D, Laprise C. Association of Common Polymorphisms in the Fractalkine Receptor (CX3CR1) With Obesity. *Obesity* .2011;19, 222–227.
7. Corcione A, Ferretti E, Bertolotto M, Fais F, Raffaghello L, Gregorio A, Tenca C, Ottonello L, Gambini C, Furtado G, Lira S, Pistoia V. CX3CR1 is expressed by human B lymphocytes and mediates [corrected] CX3CL1 driven chemotaxis of tonsil centrocytes. *PLoS One.* 2009 Dec 29;4(12):e8485.
8. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Baş ve Boyun Cerrahisi. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013; 703
9. Viswanatha B. Tonsil and Adenoid Anatomy.
Erişim: <http://emedicine.medscape.com/article/1899367-overview>
Erişim Tarihi: 7.7.2015
10. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Baş ve Boyun Cerrahisi. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013; 704
11. Bailey B, Johnson J. Baş ve Boyun Cerrahisi-Otolarengoloji. Lippincott Williams & Wilkins, 2011; 1185-1186
12. Van Kempen MJP, Rijkers GT, Van Cauwenberge PB. The immune response in adenoids and tonsils. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122:8-19
13. Richtsmeier WJ, Shikhani AH. The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. *Otolaryngol Clin North Am.* 1987 May;20(2):219-28.
14. Brandzaeg P. Immune functions and immunopathology of palatine and nazopharyngeal tonsils, *Immunology of the ear*, Bernstein JM, Ogra PL, New York, Raven Press, 63-106, 1987
15. Owen RL, Jones AL. Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. *Gastroenterology.* 1974 Feb;66(2):189-203.
16. Claeys S , Cuvelier C , Quatacker J , Van Cauwenberge P. Ultrastructural investigation of M cells and lymphoepithelial contacts in nasopharyngeal associated Lymphoid tissue (NALT). *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; suppl 523: 40-42.
17. Melchers F, Rolink A, Grawunder U, Winkler TH, Karasuyama H, Ghia P, Andersson J, Positive and negative selection events during B lymphopoiesis. *Curr. Opin. Immunol.* 1995: 7, 214-227

18. Kelsoe G. In situ studies of the germinal center reaction. *Adv Immunol.* 1995;60:267–288.
19. Brandtzaeg P. The B cell development in tonsillar lymphoid follicles. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; suppl 523:55-9.
20. Liu YJ, Barthélémy C, de Bouteiller O, Arpin C, Durand I, Banchereau J. Memory B cells from human tonsils colonize mucosal epithelium and directly present antigen to T cells by rapid up-regulation of B7-1 and B7-2. *Immunity.* 1995 Mar;2(3):239-48.
21. Shimamura K, Shigemi H, Kurono Y, Mogi G. The role of bacterial adherence in otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990 Oct;116(10):1143-6.
22. Ogra PL. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody responses to poliovirus. *New Eng J Med* 1971;284:59-64.
23. Jeschke R, Ströder J. Continual observation of clinical and immunological parameters, in particular of salivary IgA, in tonsillectomized children. *Arch Oto-rhino-laryngol* March 1980; 226, 73-84
24. D'Amelio R, Palmisano L, Le Moli S, Seminara R, Aiuti F. Serum and salivary IgA levels in normal subjects: comparison between tonsillectomized and non-tonsillectomized subjects. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1982;68(3):256-9.
25. Lenander-Lumikari M, Tenovuo J, Puhakka HJ, Malvaranta T, Ruuskanen O, Meurman O, Meurman P, Vilja P. Salivary antimicrobial proteins and mutans streptococci in tonsillectomized children. *Ped Dentist* [1992, 14(2):86-91]
26. Korsrud FR, Brandtzaeg P. Influence of tonsillar disease on the expression of J chain by immunoglobulin-producing cells in human palatine and nasopharyngeal tonsils. *Scand J Immunol.* 1981;13(3):281-7.
27. Tekat A. Oral Kavite ve Farenks Enfeksiyonları. In: Onur Ç, eds. *Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas Boyun Cerrahisi*, ed 1 Turgut, 2002. p. 545-552.
28. Morens DM. Death of a president. *N Engl J Med.* Dec 9 1999;341(24):1845-9.
29. Kean J. *Domestic Medical Lectures.* Chicago, Ill: 1879
30. Kornblut A.D. Non-neoplastic disease of the tonsils and adenoids, in: Paparella M.M., Shumrick D.A., Gluckman J.L., W.L. Meyerhoff W.L. (Eds.). *Otolaryngology*, third ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1991, 2129-2147
31. Bussı M; Carlevato Mt; Panizzut B; Majore L; Giaretta F; Omede P . Expression of antigens associated with the individual stages of the inflammatory response in child and adult as a possible distinctive method for recurrent and chronic tonsillitis", *IntJ Pediatr Otorhinolaryngol*35(3), 1996, 243-250
32. Burton MJ, Isaacson G, Rosenfeld RM. Extracts from The Cochrane Library: Tonsillectomy for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Jan;140(1):15-8.
33. Uhler M, Schrom T, Knipping S. Peritonsillar abscess - smoking habits, preoperative coagulation screening and therapy. *Laryngorhinootologie.* Sep 2013;92(9):589-93
34. Herzon FS. Peritonsillar abscess: incidence, current management practices, and a proposal for treatment guidelines. *Laryngoscope.* 1995 Aug;105(8 Pt 3 Suppl 74):1-17.

35. Ozbek C, Aygenc E, Tuna EU, Selcuk A, Ozdem C Use of steroids in the treatment of peritonsillar abscess. *J Laryngol Otol.* 2004 Jun;118(6):439-42.
36. Brodsky L. Adenotonsillar disease in children. In: Cotton RT, Myer CM (Eds.). *Practical Pediatric Otolaryngology.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 15-40.
37. Richardson MA. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Medical Clinics of North America* 1999; 83: 75-83
38. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children: results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med.* 1984;310:674-683.
39. Kornblut AD. A traditional approach to surgery of the tonsils and adenoids. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20 (2): 349-363
40. Bluestone CD. Current indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1992 Jan;155:58-64.
41. McClay JE. Adenoidectomy.
Erişim: <http://emedicine.medscape.com/article/872216-overview#a03>
Erişim Tarihi: 1.8.2015
42. Rakover Y, Almog R, Rosen G. The risk of postoperative haemorrhage in tonsillectomy as an outpatient procedure in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997 Jul 18. 41(1):29-36.
43. Fortier MA, Del Rosairo AM, Rosenbaum A, Kain ZN. Beyond pain, predictors of postoperative pain maladaptive behavior change in children. *Pediatr Anaesth* 2010;20:445-53
44. Yoshimura T, Matsushima K, Tanaka S, Robinson EA, Appella E, Oppenheim JJ, Leonard EJ. Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84:9233-9237.
45. Kemokin reseptörleri. *Blood* 2000;95(10)-3032-43
46. Nomiyama H, Imai T, Kusuda J, Miura R, Callen DF, Yoshie O. Human chemokines fractalkine (SCYD1), MDC (SCYA22) and TARC (SCYA17) are clustered on chromosome 16q13. *Cytogenet Cell Genet.* 1998;81(1):10-1.
47. Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, Wang W, Soo K, Rossi D, Greaves DR, Zlotnik A, Schall TJ. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature.* 1997;385:640-644.
48. Pan Y, Lloyd C, Zhou H et al. Neurotactin, a membrane-anchored chemokine upregulated in brain inflammation. *Nature* 1997;387:611-7.
49. Lucas AD, Chadwick N, Warren BF, Jewell DP, Gordon S, Powrie F, Greaves DR. The transmembrane form of the CX3CL1 chemokine fractalkine is expressed predominantly by epithelial cells in vivo. *Am J Pathol.* 2001;158:855-866.
50. Ludwig A, Berkhout T, Moores K, Groot P, Chapman G. Fractalkine is expressed by smooth muscle cells in response to IFN- γ and TNF- α and is modulated by metalloproteinase activity. *J Immunol.* 2002;168:604-612.
51. Umehara H, Bloom ET, Okazaki T, Nagano Y, Yoshie O, and Imai T. Fractalkine in vascular biology: From basic research to clinical disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:34-40
52. Ruth JH, Volin MV, Haines GK, 3rd, Woodruff DC, Katschke KJ, Jr., Woods JM, Park CC, Morel JC, and Koch AE (2001) Fractalkine, a novel chemokine in rheumatoid arthritis and in rat adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Rheum*

- 44:1568–1581.
53. Foussat A, Bouchet-Delbos L, Berrebi D, Durand-Gasselini I, Coulomb-L'Hermine A, Krzysiek R, Galanaud P, Levy Y, and Emilie D. Deregulation of the expression of the fractalkine/fractalkine receptor complex in HIV-1-infected patients. *Blood* 2001; 98:1678–1686.
 54. Vitale S, Cambien B, Karimjee BF, Barthel R, Staccini P, Luci C, Breittmayer V, Anjuere F, Schmid-Alliana A, and Schmid-Antomarchi H (2007) Tissue-specific differential antitumour effect of molecular forms of fractalkine in a mouse model of metastatic colon cancer. *Gut* 56:365–372.
 55. Marchesi F, Locatelli M, Solinas G, Erreni M, Allavena P, and Mantovani A (2010) Role of CX3CR1/CX3CL1 axis in primary and secondary involvement of the nervous system by cancer. *J Neuroimmunol* 224:39–44.
 56. Ohta M, Tanaka F, Yamaguchi H, Sadanaga N, Inoue H, and Mori M (2005) The high expression of Fractalkine results in a better prognosis for colorectal cancer patients. *Int J Oncol* 26:41–47.
 57. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻(Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001 Dec;25(4):402–8.
 58. Kutluhan A, Uğraş S, Kırış M, Çankaya H, Kiroğlu AF, Yurttaş V. Kronik adenotonsillit ile kronik adenotonsiller hipertrofi arasındaki klinik ve histopatolojik farklılıklar. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2003;10(2):61-67
 59. Özdemir I, Ercan MT, Kaya S. Measurement of tonsillar blood flow in normal and pathological conditions by the use of the 133Xe clearance technique. *Arch Otorhinolaryngol* 1985;242:53-6.
 60. Kiroglu AF, Noyan T, Oger M, Kara T. Oxidants and antioxidants in tonsillar and adenoidal tissue in chronic adenotonsillitis and adenotonsillar hypertrophy in children *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* (2006) 70, 35—38
 61. Zagor M, Minarowska A, Knaś M, Krajewska K, Niemcunowicz-Janica A, Marciniak J, Bierć M, Zaniewska A, Minarowski L, Jackowska A, Jackowski T, Zwierz K, Szajda S. N-acetyl-β-hexosaminidase in chronic tonsillitis and tonsillar Hypertrophy. *Otolaryngologia Polska* 67(2013)204-208
 62. Hosokawa Y, Nakanishi T, Yamaguchi D, Nakae H, Matsuo T. Expression of fractalkine (CX3CL1) and its receptor, CX3CR1, in periodontal diseased tissue. *Clin Exp Immunol.* 2005 Mar; 139(3): 506–512.
 63. Lesnik P, Haskell CA, Charo IF .Decreased atherosclerosis in CX3CR1^{-/-} mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *J Clin Invest* (2003) 111:333–340.
 64. Ikejima H, Imanishi T, Tsujioka H, Kashiwagi M, Kuroi A, Tanimoto T, Kitabata H, Ishibashi K, Komukai K, Takeshita T. Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris. *Circ J* (2010) 74:337–345.
 65. Nanki T, Imai T, Nagasaka K, Urasaki Y, Nonomura Y, Taniguchi K, Hayashida K, Hasegawa J, Yoshie O, and Miyasaka N. Migration of CX3CR1-positive T cells producing type 1 cytokines and cytotoxic molecules into the synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* (2002) 46:2878–2883.
 66. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Farber EM. Cellular Localization Of Fractalkine At Sites Of İnflammation: Antigen-Presenting Cells İn Psoriasis Express High Levels Of Fractalkine *British Journal Of Dermatology* 2001; 144: 1105±1113. Psoriasis Research Institute, 600 Town & Country Village, Palo Alto, CA

- 94301, U.S.A.
67. Tong N, Perry SW, Zhang Q, James HJ, Guo H, Brooks A, Bal H, Kinnear SA, Fine S, Epstein LG, Dairaghi D, Schall TJ, Gendelman HE, Dewhurst S, Sharer LR, Gelbard HA. Neuronal fractalkine expression in HIV-1 encephalitis: Roles for macrophage recruitment and neuroprotection in the central nervous system *The Journal of Immunology*, 2000, 164: 1333–1339.
 68. Papadopoulos EJ, Sasseti C, Saeki H, Yamada N, Kawamura T, Fitzhugh DJ, Saraf MA, Schall T, Blauvelt A, Rosen SD, Hwang ST. Fractalkine, A Cx3c Chemokine, Is Expressed By Dendritic Cells And Is Up-Regulated Upon Dendritic Cell Maturation. *Eur. J. Immunol.* 1999. 29: 2551–2559
 69. Babakurban ST, Erbek SS, Terzi YK, Arslan F, Sahin FI. Fractalkine receptor polymorphism and chronic tonsillitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271(7):2045-2048.

