

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince her konuda destek ve katkıları gördüğüm, bana bilimsel çalışma disiplini öğreten, başta tezim olmak üzere her türlü konuda danışmanlık görevini üstlenen sayın hocam Doç. Dr. Ender GÜÇLÜ'ye, uzmanlık eğitimimde yetişmemde önemli katkıları olan, her zaman deneyim ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Özcan ÖZTÜRK, Prof. Dr. Erol EGELİ, Yrd. Doç. Dr. Önder DOĐAN, Yrd. Doç. Dr. Süleyman YILMAZ'a teşekkür ederim.

Eđitimim süresince her zaman karşılıklı saygı ve sevgiye dayalı ilişkilerle çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, bu güne kadar her konuda benden yardım ve desteklerini esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Erol GÜLTEKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGE ve KISALTMALAR	III-IV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	44
7. ÖZET	47
8. SUMMARY	48
9. KAYNAKLAR	49
10. RESİMLEMELER LİSTESİ	54
11. ÖZGEÇMİŞ	55

SİMGE VE KISALTMALAR

aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
PT	: Protrombin zamanı
INR	: International normalized ratio
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hemotokrit
MHC	: Majör doku uyum kompleksi
IL-1	: İnterlökin -1
TNF	: Tümör nekroz faktörü
IFN	: İnterferon
GM – CSF	: Granülosit – makrofaj koloni stimülan faktör
Ig	: İmünglobulin
NK	: Natürel killer
vWF	: von Willebrand faktörü
TF	: Doku faktörü

TFPI : Endotelden salgılanan spesifik bir inhibitör

C4bBP : C4b bağlayıcı protein

ATIII : Antitrombin III

DIC : Dissemine intravasküler koagülasyon

PTH : Postoperatif tonsillektomi kanaması

ABS : Antikor bağımlı sitotoksisite

APC : Aktive edilmiş protein C

SLE : Sistemik lupus eritematozus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tonsillektomi otolaringologlar tarafından en sık yapılan cerrahi girişimlerden biridir.¹ Günümüzde kanama adenotonsillektominin en önemli komplikasyonu olarak görülmektedir. Kanama riski olan hastaların önceden tahmin edilmesi risk grubundaki hastaların yakın takibe alınması, kanamanın kötü sonuçlarını engelleyebilir.²

Günümüzde imün sistemin bir parçası olan Waldeyer halkasının rolü tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.^{3,4} İmün sistemdeki rolünü tam olarak bilmediğimiz üst hava yolunu çevreleyen lenfoid dokuların adenotonsillektomi ile çıkarılmasının solunum yolları enfeksiyonlarına yol açıp açmayacağı konusunda tam bir uzlaşmaya varılamamıştır.⁵ Enfeksiyon tonsiller bölgede kanamaya predispozan bir faktördür.⁶

Castellano P. ve ark.⁷ preoperatif, intraoperatif bakılabilecek postoperatif tonsillektomi kanaması (PTK) 'ları önceden tahmin etmeye yarayacak parametreler aramışlar.

Gamiz MJ. ve ark.⁸ yine preoperatif olarak adenotonsillektomi yapılacak hastaların kanama parametrelerini (Protrombin zamanı (PT), Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), International normalized ratio (INR) ve trombosit değerleri), hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), fiziksel özelliklerini (ağırlık, uzunluk vs.), sistolik ve diastolik kan basınçlarını incelemişler. Preoperatif sistolik yüksek kan basıncının ve düşük Hb değerleri olan hastaların PTK açısından riskli hastalar olduklarını rapor etmişlerdir. Howells ve ark.⁹ adenotonsillektomi yapılacak hastalara preoperatif olarak PT ve aPTT bakmışlar. PTK ile PT ve PTT değerleri arasında bir ilişki bulamamışlar. Literatürde Zwack ve ark.¹⁰ gibi preoperatif PT, PTT değerlerinin PTK'ların tahmininde etkili markerlar olmadığını rapor eden çalışmalara karşılık Kang J. ve ark.¹¹ gibi preoperatif PT, PTT bakılmasının gerekliliğini vurgulayan makalelere rastlamak mümkündür. Adenotonsillektomi sonrası ilk 24 saat içerisinde gelişen kanamalar primer kanamalar, 24 saatten

sonra gelişen kanamalar ise sekonder kanamalar olarak adlandırılmaktadır. Sekonder kanamalara sıklıkla 5. gün ile 7. günler arasında rastlanılmaktadır.¹² Literatürde postoperatif 54. günde sekonder gelişen kanama nedeniyle ölümlü sonuçlanan adenotonsillektomi vakası rapor edilmiştir.¹³ Kanama için potansiyel risklerin neler olabileceği konusunda birçok çalışmalar yapılmıştır. Bu iki dönemde kanama sıklığının belirgin farklılığı kanama parametrelerindeki değişime ya da hümorale imünitedeki erken dönem değişikliklere bağlı olarak sekonder üst hava yolu enfeksiyonlarına bağlı olabilir. Adenoid ve tonsiller üst hava yoluna yerleşik sekonder lenfoid organlardır. Bu dokularda hümorale imüniteden sorumlu lenfoid elemanlar bulunmaktadır. Geç dönemde adenoidektomi ve tonsillektominin hümorale imünite üzerine etkisi olmadığı birçok çalışma tarafından gösterilmiştir. Ancak kanamaların en sık görüldüğü dönemlerde erken dönem hümorale imünite ile ilgili literatürde yapılmış araştırmaya rastlamadık. Erken dönemde üst hava yolunda en sık enfeksiyona yol açan *H. influenzae*, *N. meningitis*, *Streptokok gibi* bakterilere karşı vücut savunma sistemi olan hümorale imünite etkileniyor olabilir. Bunların sonucu olarak gelişen sekonder enfeksiyonlar, kanama parametrelerindeki değişiklikler primer ve sekonder kanamalara predispozan faktörler olabilir. Çalışmamızda, primer ve sekonder kanamalara predispozan olabilecek adenoidektomi ve tonsillektomi sonrası kanama parametrelerinde değişiklik olup olmadığı, hümorale imünitenin erken dönemde etkilenip etkilenmediğinin gösterilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Yalnızca tonsil terimi kullanıldığında, çoğunlukla ağız boşluğundan farenkse uzanan pasajın her iki yanında bulunan lenfoid doku topluluklarından biri, yani palatin tonsiller ifade edilmektedir. Ağız boşluğundan, farenks girişi etrafında, bir lenfoid doku halkası oluşturan başka lenfoid doku toplulukları da vardır. Bunlar, nazofarenksin superior dorsal duvarında, yoğun lenfosit infiltrasyonlu, geniş bir yörede yer alan ve birçok lenf folikülleri içeren, *farengeal tonsil* (adenoidler), orofarenks pasaj yolu tabanında dil kökünde yerleşik *lingual tonsiller* ve farengotimpanik tüpün farenks açıklığı etrafında yer alan *tubal tonsillerdir*.¹⁴

Waldeyer Lenfatik Yapılarının Anatomisi

Nazofarengeal Tonsil (Adenoid)

Adenoid kitlesi nazofarenks arka duvarında ortada nazofarenks mukozasında yerleşmiştir. Kafa tabanında yer alan nazofarenks, burun boşluğunu orofarenkse bağlar. Nazofarenks ortalama 4–10 yaşlarında en büyük genişliğine ulaşır. Fetal hayatta üçüncü aylarda, müköz glandlarla birlikte ortaya çıkan adenoidler yedinci ayda gelişimini tamamlar. Doğumda mevcuttur. Postnatal ilk yıllarda giderek büyüyerek 6–7. yaşlarda en büyük hacmine ulaşır. Puberteden sonra giderek atrofiye olur. İritanlar, antijenik etkenler büyümesini arttırır. Bu dokularda postnatal ilk haftalardan itibaren bakteri kolonizasyonu oluşmaya başlar. Adenoidler nazofarenksteki mikroorganizmalara karşı devamlı bir imün cevap hazırlar. Lokal antikor üretiminde glandüler

lenfositlerin rolü vardır. Adenoid küçük çocukta nazofarenks tavanı ve arka duvarının birleşim yerinden önde nazal septuma doğru piramid şeklinde bir kabarıklık oluşturur. Adenoidler histamin, prostaglandin içeren mast hücrelerden zengindir. Nazofarenksteki bu lenfoid dokular farengal bursanın periferinde bulunurlar. Bursa (Luschka poşu), adenoid tabanında kör bir reses şeklindedir. Bu ortadaki median çukurluktan öne ve yanlara doğru yayılan mukozal kabartılar diffüz lenfoid doku ve derin müköz glandlar içerir. Adenoidler derin oluklarla lobüler parçalara ayrılmıştır. Tonsillerdeki kriptalardan farklılık gösterir. Tipik kriptalar yoktur. Lenf foliküllerinin sayısı ve büyüklüğüne göre hacmi değişen adenoidler yüzey epiteli ile örtülüdür. Silyalı psödostratifiye kolumnler, stratifiye skuamoz ve transisyonel epitel olmak üzere üç farklı yüzey epiteli vardır. Nonkeratinize stratifiye skuamoz epitel yer yer lokalize olur. Respiratuvar epitel mukosilyer fonksiyon yapar. Çocukta sinonazal salgı stazı, burun tıkanıklığının görülmesi, adenoidlerin stimuluslara cevabının arttığını, kronik hastalığı olduğunu gösterir. Kriptaların yüzey epitelinde solunum ve sindirim yolu ile giren antijenler ile epitel altındaki lenfoid hücrelere özelleşmiş M hücreleri ve antijen sunucu hücreler vardır. Epitel üzerindeki mikroplar bu işleme yardımcı olur. Destek yapan retiküler lifler bazal lamina ve konnektif doku ile bağlantılıdır. Selüler yapı ve fonksiyonları palatin tonsile benzer. İri hacimdeki adenoid dokusu nazofarenks fonksiyonlarını etkiler.

Nazofarenks fonksiyonları esas olarak;

- a. Nazal inspiyum havasının orofarenkse geçiş yolu,
- b. Nazal sekresyonun aşağı farenkse akışını sağlaması,
- c. Konuşmada ses rezonansına yardımcı,
- d. Östaki tüp ve orta kulak ventilasyonunu ve salgılarının drenajını sağlamaktır.

Nazofarenks ve adenoid doku arasındaki anatomik ilişki lateralde yer alan Östaki tüpleri ve öndeki burun ve paranazal sinüslerin mekanik obstruksiyonu veya enfeksiyonu, fonksiyonlarını bozarak hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur.

Adenoidler reküren otit, üst solunum yolu obstruksiyonu, kronik sinüzit oluşmasında hem kitle hem de içerdiği mikroflora ile rol oynar. Florada *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus*

pneumoniae, *Staphylococcus epidermidis* gibi bakteriler bulunur. Rinosinüzitler aerodinamik, bakteriyolojik, imünolojik etki sonucu nazal salgı stazına, mukosilyer disfonksiyona yol açarak inflamasyon ve enfeksiyona neden olur. Adenoidektomi ile hipertrofik kitlenin çıkarılması bu fonksiyonların düzelmesine yardımcı olur.

Adenoidin orta kulak patolojilerinin meydana gelmesinde rolü büyüktür. Kitle etkisi ile mekanik olarak östaki tüpü ağzını kapatır, enfekte adenoid orta kulak için enfeksiyon odağı oluşturur. Adenoid dokusundan mast hücrelerinden alerji, iritan, direkt travma, enfeksiyonlarda salınan histamin ve diğer imün mediatörler çevre dokularda vasküler permeabiliteyi arttırıp ödeme neden olur. Bu da tubayı etkiler. Ayrıca burun tıkanıklığı da yaparak orofasyal gelişmeyi, dişler, damak, çene ve yüz gelişmesini bozar.

Kanlanması

Adenoid, esas olarak eksternal karotis arterin farengeal dalı, fasyal ve internal maksiler arterden kanlanır.

Fasyal arterin asendan palatin ve tonsiller dalı ile asendan farengeal arter ayrıca maksiller arterin farengeal dalı ve pterigoid kanal arteri ile kanlanır. Bu arterlerden gelen küçük dallar adenoid dokusuna dağılırlar.

Venleri, farengeal pleksusa açılır. Bu pleksus, pterigoid pleksusla birleşek internal juguler ve fasyal vene boşalır.

İnnervasyonu

Sensoryal innervasyonu, glossofarengus ve vagus ile sağlanır. Bu nedenle adenoid ve tonsil lezyonlarında boğaza ve kulağa vuran ağrılara rastlanır.

Lenfatikleri

Retrofarengeal ve üst servikal lenf nodlarına drene olur.

Tubal Tonsil (Gearlach Tonsili)

Farengeal tonsilin lateral uzantıları, odituvar tüpün ostiumunun arkasında kapsüllü olmayan tubal tonsili oluşturur. Östaki tüp ve Rosenmüller fossanın mukozası lenf nodülleri içerir. Bu lenfatik doku kitlesine tubal tonsil adı verilir. Epitel altındaki bu lenfatik yapı Rüdinger (1870) tarafından ilk defa tanımlanmıştır.¹⁴ Ancak Gearlach'ın tubal tonsili olarak adlandırılmaktadır.

Palatin Tonsil (Amıgdal, Faucial Tonsil)

Palatin tonsiller, orofarenkste iki tarafta palatoglossal ve palatofarengeal plikalar arasındaki tonsil lojunda yer alan lenfoid doku kitleleridir.

Morfolojisi

Tonsil ovoid biçimde olup yaşa ve kişiye göre şekli ve büyüklüğü farklılık gösterir. İlk 5–6 yaşlara doğru hiperplaziye olup pubertede en büyük hacmine ulaşır. Sonra yaş ilerledikçe yavaşça küçülmeye başlar. İleri yaşlarda atrofiye olur. Tonsilin dejenerasyonu ileri yaşlarda genellikle tonsilin alt yarısından başlar. Atrofik tonsiller ön ve arka plikalarla örtülü kalır. Hipertrofik tonsiller orta hatta farenks boşluğuna doğru kabartı yaparlar. Bazen çocuklarda tonsil kitlesi ön plika arkasında gömülü durur. Ön plikaya spatülle bastırılırsa tonsil dışa doğru çıkar. Tonsilin ortalama vertikal çapı 20 mm, transvers çapı 10–15 mm ve kalınlığı 10 mm'dir. Tonsilin uzun eksenini yukarıdan aşağı ve geriye doğrudur.

İç yüz veya medial yüzeyi serbest olup düz veya kabarıklık yapar. Büyüdükçe nazofarenks veya hipofarenks yönünde uzanır. Bu yüzeyi stratifiye skuamoz epitelle örtülü olup üzerinde yuvarlak oval, yarık veya üçgen şeklinde delikler bulunur. Bunların çapları değişik olup fossulae tonsillaris veya criptae tonsillaris adı verilir. Tonsil dokusu içinde kör uçla sonlanan kriptaların içini döşeyen yassı epitel incedir. Epitel dendritik hücreler ve makrofajlar içerir. Kriptaları sayıları 10–30 kadardır. Kriptalar genellikle tubuler olup tonsil kapsülüne doğru derinlere uzanırlar. Hatta derin kısımlarda iki veya daha fazla tubule ayrılabilirler. Orifisleri dar olduğunda boşalmaları zor olur.

Tonsilin medial yüzeyinin üst kısmında resesus palatinus veya supratonsiller fossa adı verilen çukurluk vardır. Bu fossanın üst duvarında, mukoza altında yumuşak damağa doğru uzanabilen lenfoid doku ve minör glandlar bulunur. Bu lenfoid dokuya tonsilin palatin parçası, minör glandlara Weber glandı adı verilir. Tonsilin bu parçası dört yaşından sonra küçülmeye başlar. Ağız kapalı iken dil dorsumu tonsilin medial yüzeyine temas eder. Tonsilin lateral veya derin yüzeyi aşağı, yukarı ve öne doğrudur aşağıda dile yukarıda yumuşak damak ve önde palatoglossal plikanın aşağısına uzanır. Dış yüzü, gevşek fibröz doku aracılığı ile superior konstiktör adaleye komşudur. Her yutma esnasında bu adale tonsile bası yapar. Bunun yanında palatoglossus ve palatofarengeus adaleleri de tonsili sıkıştırırlar. Bunun kriptaların boşalmasında etkisi vardır.

Küçük çocuklarda tonsilin üst 1/3'ü yumuşak damakla örtülüdür. Tonsil ön arkusunun mukozası arka ve aşağı kıvrım yapar. Buna plica triangularis denir. Mukoza ve konnektif dokudan yapılı olup lenfoid doku içerir. Bu tonsilin medialine yapışık olabilir veya anterior tonsiller fossa ile tonsilden ayrık durur. Hemen bitişiğinde arkasında palatoglossal arkus vardır. Gençlerde palatoglossal arkustan dile doğru uzanan mukozal plika yani triangular pilka orta yaşlarda da sebat edilebilir. Tonsilin ön alt kısmını örter. Tonsilin sner ile çıkarılması sırasında bu plika zorluk yaratabilir. Dil kökünde yanlarda dil basacağı bastırılırsa ön tonsil plikası gerilir. Plika triangularis daha belirginleşir. Tonsil inferiora doğru uzanarak dil kökündeki lingual tonsille devam eder. Tonsil ve dil kökü arasındaki bölgeyi dolduran lenfatik doku infratonsiller lenf nodu olarak adlandırılır. Bu dokunun yapısı histolojik olarak dil tonsili ile benzerlik gösterir. Ortalama %40 kişide tonsil üst kutbunda supratonsiller fossayı kısmen örten mukozal semilunar plika bulunur. Tonsil üst kutbu ön ve arka plikanın birleştiği köşeye kadar uzanmaz.

Tonsil Damarları

Damarlar tonsil parenkimine kapsülden uzanan septalar boyunca dağılırlar. Küçük arteriyoller ekstranodüler lenf dokusu çevresindedirler. Parenkimde interfoliküler, perinodüler, subepitelyal arteriyollere ayrılırlar. Bu arteriyollerden kan direkt veya arteriyovenöz kapiller pleksustan postkapiller venlere boşalır. İnterfoliküler parenkim arteriyollerini perinodüler dallar verir. Arteriyel kapillerler, intranodüler arteriyel kapiller ağ yaparlar. Bunlar perinodal postkapiller venlerle bağlantı kurarlar. Subepitelyal kapillerlerle birleşirler. Septa ve kapsüldeki arterler kalın duvarlı ve dar lümenlidir. İntima kalındır. Palatin tonsiller, hem eksternal hem de internal karotis sistemden dallar alabilir.

İnternal karotis arter oftalmik, orta meningeal, infraorbital arter dalları ile tonsili kanlandırır. Küçük meningeal arter tonsile dallar verir. Bunların önemi azdır.

Eksternal karotis arterden fasyal, lingual, asendan farengeal, internal maksiler arter dallarını alır. Ayrıca karşı taraf fasyal ve lingual arterden kollateraller gelir.

Tonsilin Ana Arterleri

1.Asendan farengeal arter

2.Lingual arter

3.Fasyal arter (Eksternal maksiller arter)

4.Asendan palatin arter

5.Desendan palatin arter

Venleri

Paratonsiller ven olarak tonsilin derin lateral yüzeyinden çıkarlar. Superior konstriktör farenks adalesinden geçerek farengeal pleksus veya fasyal vene dökülürler. Lingual ven tonsiller dalı yolu ile farengeal pleksusa bağlanır. Yumuşak damaktan eksternal palatin- paratonsiller ven tonsil lojunu üst tarafa çaprazlayıp aşağı iner. Farengeal pleksus veya bazı komşu damarlara açılır. Bu venden kanama daha çok olur. Kapsül çevresinde venöz pleksus bulunur. Venöz kan, lingual ve farengeal venler yolu ile internal juguler vene boşalır.

Sinirleri

Tonsiller maksiller ve glossofarengeal sinirin tonsil dalları tarafından innerve olur. Tonsil alt kutbundan glossofarengeal sinirin tonsil dalı ve palatin minörden desendan dallar gelir. Tonsilin duyu siniri glossofarengeustur. 7. sinirden pterigopalatin yolu ile duyu lifleri gelir. Glossofarengeusun tonsil dalları tonsil çevresinde pleksus yapar. Tonsil dalı tonsil, yumuşak

damak, farenks mukozasının innervasyonunu sağlar. Duyu siniri fibrilleri tonsil alt kutbunda daha fazladır.

Glossofarengusun lingual dalı, papilla vallata, sulkus terminalise yakın mukoza ve sulkus arkasını innerve eder. Lingual dal % 23,4 kişide stiloglossus adalenin inferiorunda ve superior konstriktör adalenin lateralindedir. Ortalama % 21,5 kişide tonsil kapsülüne bitişiktir. Bu durumda ameliyat sırasında bu dalı travmatize olabilir. Glossofarengus, timpanik dalı yolu ile tonsil enfeksiyonlarında otaljiye neden olur.

Yutmanın farengal fazında yutma refleksi için tonsil alt kutbundaki en yoğun olan sensoryel innervasyonun rolü büyüktür. Tonsil lojunda disseksiyon sırasında glossofarengal sinir zedelenirse veya sinirde oluşan ödeme bağlı olarak dilin arka 1/3'ünde geçici tat bozukluğu meydana gelir.

Stiloglossus, stilofarenks, stilohiyoid adaleleri stiloid çıkıntıya yapışırlar. Stiloglossus lateralde, stilofarenks medialdedir. Glossofarengus veya lingual dalı stiloglos ve stilofarenks arasından geçer. Bu üç adalenin arkası parafarengal aralıktır.

Lingual sinir, superior konstriktör adalenin alt kenarında mukozaya yakın, tonsil alt kutbunun kapsülünün altında yer alır. Lingual sinir stiloglos adalenin alt kenarında seyrederek ve sonra içeri dönerek üst ve orta konstriktör farenks adaleleri arasındaki aralıktan geçer. Burada kapsül sinire yapışık olabilir.

Bazı kişilerde lingual sinir tonsil lojunda mukozadan derinde seyrederek. Farenks konstriktör adalelerinin daha derininde yer alabilir. Bazen lingual sinir tonsil lojunun 2–3 mm derinindedir. Bazen tonsil ve lingual sinir arasında gevşek kapsül dokusu, damar pleksusu yer alır. Tonsillektomide stiloglossus adaleden daha derinlere inilirse lingual sinirin zedelenme olasılığı artar. Bu nedenle kapsül ve tonsil lojunun gevşek bağ dokusu tabakası tonsillektomi esnasında disseksiyon için güvenli plan oluşturur. Lingual sinir dile ulaşınca iki dala ayrılır.

Lenfatikleri

Tonsilin afferent lenfatikleri yoktur. Bu yüzden lenf nodu gibi fonksiyon görmez. Tonsil efferentleri foliküllerin çevresinde lenfatik kapiller pleksus yaparlar. Kapsülü, superior konstriktör adaleyi geçerek üst derin servikal lenf nodlarına özellikle jugulodigastrik nodlara, submandibular lenf nodlarına, tonsil ön plikası lenfatikleri üst juguler ven ve submandibular nodlara drene olurlar. Tonsiller fossanın lenfatikleri üst servikal, spinal aksesuar ve posterior üçgende nodlara boşalır. Posterior plika kanserleri daha arka yöne doğru üst posterior üçgen, spinal zincire de lenfatik metastaz yaparlar. Tonsil enfeksiyonları servikal lenfadenite yol açar. Angulus mandibula arkasında lokalize bir lenf nodu tonsil için tipik olup tonsil patolojilerinde büyür.

Lingual Tonsil

Lingual tonsil, dilin arka 1/3'ünde sirküler sıralanmış lenfoid kitlelerdir. Fetal 5. ayda lenfoid hücreler infiltre olur. Doğuma yakın kriptolenfatik yapılar, kriptal epitel duvarları, lenfoid parenkim, konnektif doku kapsülü ortaya çıkar. Doğumda kriptalar belirgindir. Sirkumvallata papillalar arkasından vallekulaya hatta epiglot tabanına kadar uzanırlar. Önde sirkumvallata papillaların oluşturduğu sulkus terminalis denilen dil V'si ile sınırlıdır. Sulkus terminalis her zaman görülmez.

Genel İmünoloji

İmün sistemin hastalık ve sağlıktaki önemi uzun süredir bilinmektedir. İmün sistem yalnız hümmoral ve hücreyel yanıtla değil aynı zamanda inflamatuvar olaylarla da kendine tehdit olan yabancı cisimlere yanıt verir.

Hücresel ve Hümorale İmün Sistem

Hücresel ve hümorale imünite zararlı mikroorganizmaları birlikte veya tek başına hareket ederek etkisiz hale getirmeye çalışır. Bu süreçte kişinin kendi hücrelerine zarar verilmesi hücre yüzeylerinde bulunan major histocompatibility complex (MHC) olarak adlandırılan bir dizi glikoprotein ile önlenir. MHC aynı zamanda imün yanıtın hümorale veya hücresel olacağını belirler. MHC molekülleri 1 ve 2 olmak üzere 2 gruptur. MHC 1 molekülleri tüm somatik hücrelerde bulunur ve özellikle virüsler ile enfekte olmuş hücrelerin sitotoksik T lenfositlerle elimine edilmesini sağlar. Enfekte bir hücrede yabancı bir peptid ile MHC 1 molekülü algılandığında sitotoksik T lenfositleri uyarılır ve matur hale geçer. Hedef hücreyi algılar ve yok eder. MHC 2 molekülleri ise imün sistemde yer alan ve antijen sunucu hücreler olarak tanımlanan makrofajlar, monositler, dentritik hücreler, B lenfositler ve aktive olmuş T lenfositler tarafından üretilir ve kullanılır. Bu moleküller CD4 T-helper hücreleri ile iletişimde rol oynar. Böylece imün sistemin uyarılması ve komplike bir yanıtın oluşması sağlanır.

Nonspesifik İmünite

Nonspesifik imün yanıtta B ve T lenfositleri yer alır. Buradaki imün yanıt çok hızlıdır ve patojenin daha önceden tanınmış olmasını gerektirmez. Bu sistemde fiziksel bariyerler, (deri, mukoz membranlar, silia ve mukus) ve patojen ile aktive olan hücreler ve serum faktörleri yer alır. Bunlar nötrofil, monosit ve makrofajların yer aldığı fagositler, sitokinler, kemokinler, interlökin-1 (IL-1) tümör nekroz faktörü (TNF), IL-6 ve arşidonik asit metabolitleridir.¹⁵ Tüm bunlar akut faz reaktanlarının (ağırlıklı olarak karaciğerde) üretilmesi ile ve mikroorganizmaların birçok mekanizma ile (örn. C-reaktif protein) öldürülmesi ile sonuçlanır.¹⁶

Bu korunmada deri en önemli rolü oynar. Yine mukozalar patojenlere karşı bir bariyer görevi görür. Sekresyonlarda bulunan lizozimler bakteri duvarlarını parçalayarak elimine

edilmelerine yardımcı olur. Mukus, silialar, midenin asit pH'sı, normal flora nonspesifik imün yanıtın içerisinde yer alır.

Bu sistemin diğer elemanları ise akut faz reaktanları, komplemanlar ve interferonlardır (IFN).

Spesifik İmünite

Nonspesifik korunma yolları geçildiğinde lenfositlerin rol aldığı spesifik savunma sistemi devreye girer. Lenfositler tarafından patojen antijenleri tanınır ve böylelikle yineleyen karşılaşmalarda daha hızlı yanıt verilebilir. T ve B lenfositleri arasında iletişim sağlanarak B lenfositlerinin antikor üretmesi ve fagositer hücrelerin harekete geçmesi sağlanır.

Mukozal İmün Sistem

Mukozal yüzeyler ve deri patojen ve yabancı cisimlere karşı oluşturulan imün yanıtta görev alırlar. Organize mukozal imün sistemde tonsiller, peyer plakları ve izole lenf folikülleri yer alır. Difüz mukozal imün sistemde ise intraepitelyal lenfositler ve lamina propria bulunur.

Tonsiller

Boğaz girişinde palatin tonsil, lingual tonsil ve adenoidden oluşan üçlü lenfoid yapı bulunur. Bu yapılar çocukluk çağında tam olarak gelişimlerini tamamlarlar ve puberte ile gerilemeye başlarlar.

Palatin tonsiller zayıf bir kapsülle çevrilmişlerdir. Faringeal bölümde kapsül bulunmaz ve çok katlı epitelle örtülüdür. Kapsulden itibaren uzanan trabeküller tonsili lobullere ayırır. Tonsilin yüzeyinde farenkse uzanan yüzey alanını büyütme imkân veren kript denilen girintiler bulunur. Her lobülde ağırlıklı olarak B lenfosit barındıran germinal merkezleri içeren lenfoid foliküller bulunur.¹⁷ Bunların dışında T lenfositleri, makrofajlar, dentritik hücreler de foliküllerin çevrelerinde yer alır.

Tüm bu yapılar havayolu ile gelen partiküllerin giriş yerlerine göre stratejik olarak yerleştirilmişlerdir. Burun yolu ile gelen partiküllerde adenoid, ağızdan havayolu ile gelen partiküllerde palatin tonsil ve yemek parçacıkları ile gelen partiküllerde lingual tonsiller görev yaparlar. Tüm bu yapılar istenmeyen partikülleri filtre eden mukozal imün bariyer olarak görev yaparlar.

Antijen Sunumu

Antijen sunumu bir grup özelleşmiş ve antijen sunucu hücreler olarak tanımlanan hücreler tarafından gerçekleştirilir. Bu grupta monositler, makrofajlar, dentritik hücreler ve B lenfositleri yer alır. Bu hücreler primer olarak solid lenfoid organlar ile deride yer alırlar. Foliküler dentrik hücreler lenf nodlarının ve dalağın B lenfosit bölgelerinde yer alan özel antijen sunucu hücrelerdir. Bu hücreler B lenfositlerinin antijene karşı cevap oluşturmasında önem taşır. Periferik dokularda yerleşmiş olan dentritik hücreler antijenleri yakalar ve dokularda ayrılarak lenf nodları ve dalaktaki T lenfosit bölgelerine ilerlerler. Deride bulunan antijen sunucu

hücrelerin en önemlisi Langerhans hücreleridir. Derinin epidermis tabakasında bulunur ve antijenleri lenf nodlarındaki efektör hücelere sunarlar.

Lenf nodlarına giden antijen sunucu hüceler işledikleri antijenleri direkt olarak T hücelerine sunabilirler ve böylece T lenfositlerinin proliferasyonunu ve diferansiasyonunu indükleyebilirler.

Monositler kanda, makrofajlar ise akciğer, karaciğer ve beyin gibi organlarda bulunurlar. Bu hücelerde gerektiğinde antijen sunucu hüceler olarak davranırlar. Tüm antijen sunucu hüceler MHC 2 yüzey antijenine sahiptirler.

Yabancı ve yerli peptidler hidrolizle oligopeptidlere dönüştürülerek MHC molekülleri ile birlikte hücre yüzeyine eksprese edilirler. MHC 2 ile sunulan peptid parçaları MHC 1 ile sunulanlara göre daha uzundur ve bunlar genellikle ekstraselüler bölgelerden elde edilirler. MHC molekülleri ile sunulan oligopeptitlerde yer alan hapten denilen bölgeler T lenfositlerince hatırlanır. Özel bir antijen ile uyarılma yolu ise süperantijenler olarak tanımlanan ve bazı virüs ve bakterilerden kaynaklanan antijenlerle uyarılmadır. Bu yolda antijenler oligopeptitlerine ayrılmadan daha yaygın ve daha güçlü yanıt oluşturabilirler.

Hümorale İmün Yanıt

T Lenfosit Bağımlı ve T lenfosit Bağımsız B lenfosit Yanıtları: Hümorale imünite T lenfosit bağımlı ve T lenfosit bağımsız olarak iki şekilde çalışır. Özellikle bakteri kapsülü veya hücre duvarı gibi yapılarda bulunan karbonhidrat yapılar gibi tekrarlayan antijenik determinantları olan büyük antijenler B lenfositlerini doğrudan uyarabilirler. B lenfositlerinin bu yanıtı özellikle kapsüllü bakterilere karşı olan imün yanıtta önem taşır. Bu patojenler B lenfositleri yüzeyindeki imünglobulinlerle etkileşerek ağırlıklı olarak Ig M olmak üzere antikor

salınmasına yol açarlar. Kapsüllü bakteri etrafını saran imünglobulinler Fc resptörleri aracılığıyla opsonizasyona uğrarlar, böylece hedef hücre haline gelerek makrofajlarca tanınıp yok edilirler.

Çocuklar ve yaşlılarda T lenfositten bağımsız B lenfosit yanıtı zayıftır. Bu ise bu yaştaki kişilerin kapsüllü bakteri infeksiyonlarına karşı daha duyarlı olmaları ile sonuçlanır. T lenfositlerine bağımlı B lenfosit yanıtı antijenlerin B lenfositler tarafından işlenmesi ile başlar. Ig M ve Ig D antijen yakalamakta sunulmasına aracılık etmekte oldukça başarılıdır. B lenfositlerin T lenfositlerden bağımsız olarak gerçekleştirdiği bu işlemin avantajlarından en önemlisi antikorların çok düşük konsantrasyonlardaki antijenleri bulup yakalayabilmesi ve işaretleyerek T h lenfositlerine sunulabilir hale getirmesidir.¹⁸ Yapılan gözlemlerle bulunmuştur ki, membran Ig ile yapılan antijen işaretleme MHC1 gibi diğer moleküllerce yapılan membran işaretlemelerine göre daha efektifir.¹⁹

Antijenler B lenfositlerince işlenip küçültüldükten sonra MHC2 molekülü ile birlikte hücre yüzeyinde sunulur. B lenfositler ile T lenfositler arasında bu aşamadan sonra konjugasyon gerçekleşir.

Tüm bu olayların sonucunda B lenfosit aktivasyonu başlar ve Hümorale imün yanıt oluşturulur.

İmünglobulinler

Antikorlar (imünglobulinler) aktive olmuş B lenfositlerinden salgılanırlar. Polipeptid (%82–96) ile karbonhidrattan (%4-18) oluşan glikoprotein yapıda moleküllerdir. Total plazma proteinlerinin % 20 sini oluşturur ve serum elektroforezinde γ -globulin ve β -globulin bölgesine göç ederler. İmünglobulin (Ig) molekülleri birbirine disülfid bağları ile bağlanmış iki hafif ve iki ağır polipeptid zincirden oluşmuşlardır. Her polipeptid zincir kendi içinde birbirine disülfid bağlarla bağlı bölgeler içerir. Amino (N) terminal bölgesi (değişken bölge, V), Karboksi (C) terminal bölgesinden aminoasit dizilimi bakımından çok daha fazla değişkenlik gösterir. N

Terminal bölgesi Fab veya antijen bağlayıcı bölge olarak adlandırılır. Antikorların antijen bağlayıcı bölgelerindeki ağır ve hafif zincirlerin V bölgesinde birkaç adet aminoasit vardır. C terminal bölgelerinde sadece ağır zincirlerden oluşan bir bölge bulunur ve bu bölge Fc bölgesi olarak adlandırılır. Bu bölüm Ig'lerin plasental geçiş, kompleman fiksasyonu, ve hücre yapışması gibi biyolojik aktivitelerinden sorumludur. Ağır ve hafif zincirlerin izotipleri sabit antijenik determinantlar tarafından belirlenir. Sağlıklı bir insanda tüm izotipler görülür. 9 tip izotip mevcuttur. Bunlar γ_1 , γ_2 , γ_3 , γ_4 , μ , α_1 , α_2 , δ ve ϵ izotiplerdir. Bu izotiplere karşılık gelen Ig ler ise IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD ve Ig E dir. Hafif zincir ise κ ve λ subtiplerinden oluşur. Monomer Ig ler (IgG) tek tip Ig molekülü içerirler, polimer olanlar ise birden fazla Ig molekülü içerirler. Polimerizasyon J zinciri olarak adlandırılan ve yüksek oranda aspartik asit içeren küçük bir glikopeptidin sayesinde gerçekleşir.

İmünglobulin G

Serum Ig lerinin yaklaşık % 75 ini oluşturur ve IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere 4 subgruptan oluşur. 150,000 D ağırlığında bir monomerdir. IgG spesifik Fc reseptörü makrofajlar, monositler, ve nötrofillerde bulunur ve çoğu zaman antijen ile bağlanmadan önce bu bölgeye bağlanılır. Bu özelliklerinden dolayı fagositik işlemlerde opsonizasyonda görev alır. IgG için olan Fc reseptörü monosit ve makrofajlarda Fc γ RI, eritrositler hariç çoğu hemopoietik sistem hücrelerinde Fc γ RII ve NK, eozinofil, nötrofil ile makrofajlarda Fc γ RIII tipini içerir. IgG ile NK etkileşimi ile bakteri, virus ile enfekte hücreler ve tümör hücrelerinin eliminasyonunda etkili olan ABS meydana getirilir. Genel olarak çözünebilen protein antijenler karşı cevap IgG1 ve IgG3 subtipleri ile, polisakkarit olanlara ise IgG2 subtipleri ile yanıt oluşturulur.

Ig G tekrarlayan karşılaşmalar sonrası ikincil yanıtta görev alan Ig'dir. Plasentadan geçerek neonatal dönemde korunmayı sağlayan tek Ig'dir.

IgG molekülü kompleman fiksasyonu yaparak nötralizasyon, opsonizasyon, bakteriolizis, aglutinasyon ve hemoliziste görev alır.

İmünglobulin M

Serum Ig lerinin % 10 kadarını oluşturur. Ig M 5 adet Ig M subünitesinin disülfit bağları ve J zincirleri ile bağlanmış şeklinde bulunur. Molekül 900,000 D ağırlığındadır. Ig D ile birlikte B lenfosit yüzeyinde en çok bulunan Ig'dir. Membranda bulunan IgM'ler erken antijen reseptörü olarak görev yaparlar. Antijen ile bağlanma IgM salınması ile sonuçlanan B lenfosit aktivasyon ve diferansiyasyonuna neden olur. Pentamerik yapıdaki IgM molekülleri 10 adet antijen bağlanma bölgesi ile antijenlere büyük bir afinite ile bağlanırlar. IgM ağırlıklı olarak erken hümmoral yanıtta yer alır ve sonra seviyesi giderek düşerek yerini IgG moleküllerine bırakır. IgM molekülü IgG de olduğu gibi etkili bir biçimde kompleman fiksasyonu yapar ve bu şekilde biyolojik aktiviteleri IgG ile oldukça benzerlik gösterir.

İmünglobulin A

Serum Ig lerinin %15 ini oluşturur ve hem monomerik hem de polimerik şekilde bulunabilir. Molekül 160,000 D ağırlığına sahiptir. IgA nın en önemli görevi mukozal imünitede rol almasıdır. Monomerik IgA lar ekzokrin bezlerin intertisyel alanında bulunan plazma hücreleri tarafından salgılanırlar. Bu monomerler aynı zamanda IgA üreten plazma hücreleri tarafından oluşturulan J zincirleri ile birleştirilerek IgA2 şeklinde dimerlere dönüştürülebilirler. Bu dimerler ekzokrin bezlerin epitel hücreleri arasında bulunan hücreler arası bağlantılardan geçmek için çok büyüktür. Bu yüzden epitel hücrelerinden aktif sekretuar komponente dayalı bir mekanizma ile taşınır.²⁰ Sekretuar komponent epitel hücreleri tarafından sentezlenir ve bu hücrelerin bazolateral kısmında yer alır. Epitel hücreleri bu bölgede üretilen IgA dimerleri ile temas halindedirler. Sekretuar komponent IgA dimerlerinin J zinciri ile bağlanır ve non-kovalen sekretuar komponent –IgA dimer kompleksi oluşur. Oluşan bu kompleks endositoz ile epitel hücrelerin içerisine alınır ve buradan hücrelerin apikal yüzüne taşınır. Bu taşıma esnasında sekretuar komponent ile IgA dimerleri arasında disülfit bağları ile kovalen bağlar oluşur. Yeni oluşan bu yapı sekretuar IgA olarak nitelendirilir. Sekretuar IgA ekzositoz yoluyla ekzokrin salgıların içine bırakılır.

Sekretuar IgA lokal üretilen IgA lardan oluşturulmaktadır, dolaşımında bulunan IgA'lar bu süreçte yer almamaktadır.²¹

IgA tükürük, gözyaşı, bronşial sıvılar, nazal mukoza, prostatik sıvılar, vajinal sekresyonlar ve ince bağırsak mukus sekresyonlarında dominant olarak bulunur. IgA lokal mukozal infeksiyonlara karşı savunmada birincil etkili defans mekanizmasıdır. IgA'nın en önemli görevi yabancı maddeleri sistemik dolaşıma katılmadan elimine etmektir.

Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi ardışık olarak aktive olabilen ve aynı zamanda birbiri ile, antikorlar ile, hücre membranları ile ilişkiye girebilen 20 kadar plazma proteininden oluşmuştur. Bu ilişkiler hücreler yapışma, fagositoz, kemotaksis, sitolizis gibi olayları kapsar. Kompleman sistemindeki proteinler globulin fraksiyonununun %15 kadarını oluşturur ve dolaşımında inaktif moleküller olarak yer alırlar.

Kompleman sistemi klasik ve alternatif yoldan aktive olabilen C3 proteini etrafında işlevini yapar.

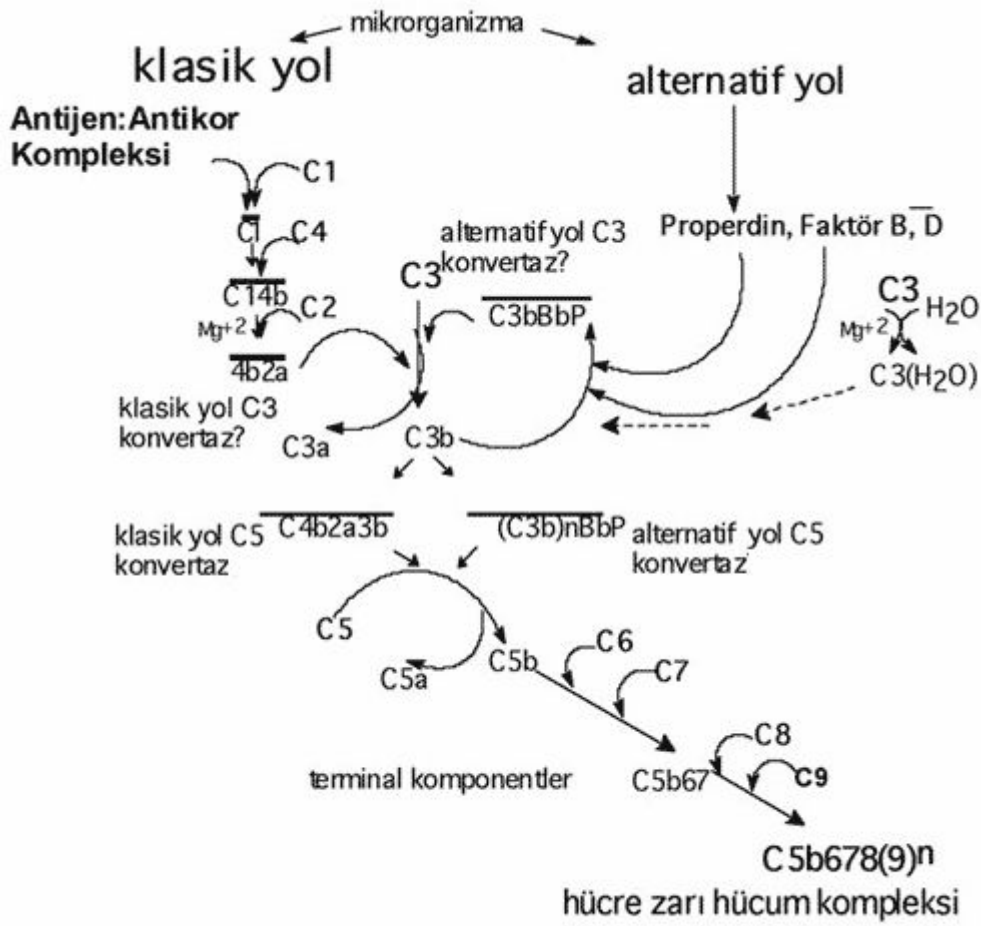
Klasik yol C1, C4 ve C2, C1 proteinleri ile başlar. Sıra C1q, C1r ve C1s şeklindedir. IgG1, IgG2, IgG3 veya IgM içeren antijen antikor kompleksleri C1 proteinini aktive eder. Bu molekülde C2 ve C4 proteinlerini C4b,2b formuna dönüştürür. C4b,2b kompleksi ise C3 molekülünü C3a ve C3b alt gruplarına ayırır. Bu aşamadan sonra klasik yol ve alternatif yoldaki olaylar ortak gerçekleşir.

Alternatif yol antijen antikor komplekslerinin yokluğunda da aktive olabilir. Bu şekilde humoral imünite aktive olana kadar konak savunması başlamış olur. İnsülin, zimojenler, bakterial polisakkaritler, IgG4, IgA, IgE ve agreve olmuş Ig'ler bu yolu aktive edebilirler. Bu yolda

properdin, C3, faktör B ve D gibi proteinler yer alır. C3b küçük miktarlarda sürekli üretilir ve faktör B ve D ile reaksiyona girerek C3bBb proteinini meydana getirirler. Meydana gelen bu protein C3 konvertazı aktive ederek C3 proteininin C3 b proteinine dönüşmesi sağlanır. Oluşturulan C3b faktör B ve D ile pozitif feed back oluşturarak daha fazla C3bBb oluşmasını sağlar. Properdin ise C3 konvertazı C3bBbP proteinini oluşturarak stabilize eder.

C3 proteininin alternatif veya klasik yolla aktivasyonundan sonra membran atak kompleks ile sonuçlanan olaylar zinciri başlar. C3b C5 konvertazı aktive ederek C5 proteinini C5a ve C5b alt gruplarına ayırır. C6, C7 ve C5b birleşerek C5b,6,7 kompleksini oluştururlar. Membrana tutunan C5b,6,7 proteini C8 proteinin C5 fragmanına yapışmasına ve böylece yavaş hücre lizisi ile sonuçlanacak olan parsiyel membran hasarının başlamasına neden olur. C9 proteininin eklenmesi ile sitolitik reaksiyon hızlanır.

Hücre lizisi ile sonuçlanan bu süreçte ortaya çıkan ürünler aynı zamanda farklı biyolojik aktivitelere de sahiptir. C3a ve C5a anaflatoksinlerdir ve nötrofil kemotaksisini stimüle ederler. Bununla birlikte damar permeabilitesi üzerine etki gösterirler ve permeabilitenin artmasına neden olurlar. Yapışmış olan C3 ve C4 molekülleri opsonin olarak görev yaparlar. Bu şekilde fagositozu ve makrofaj, nötrofil, monosit gibi hücrelerden proteolitik enzim içeren granüllerin ve serbest radikallerin salgılanmasını sağlarlar.



Şekil-1. Kompleman proteinlerinin klasik ve alternatif yollarla aktifleşmeleri

Tonsil ve Adenoid İmünolojisi

Adenoid ve tonsil dokusu ağırlıklı olarak B lenfositlerin hakim olduğu dokulardır. B lenfositleri adenoid ve tonsil dokusunda bulunan lenfositlerin yaklaşık % 50–65 ini oluşturur.²²

Adenoid ve tonsildeki imünreaktif hücreler dört farklı bölgede bulunur. Bunlar retiküler hücre epiteli, ekstrasfoliküler bölge, lenfoid foliküllerin örtülü bölgesi ve lenfoid foliküllerin germinal bölgesidir.²²

Tonsil ve adenoid dokusunun sekretuar imünitede rol aldığı ve sekretuar Ig'lerin regülasyonunda görev yaptığına dair güçlü deliller vardır. Bağırsaklarda bulunan peyer plaklarına benzer şekilde özelleşmiş epiteller ile kaplanmış antijen yakalayan ve sunan özel kanallar sistemi vardır.^{23,24}

Adenoid ve tonsil dokuları havayoluyla gelen antijenleri yakalamak için üst solunum yollarında çok iyi lokalize olmuşlardır. Özellikle tonsil dokusu olmak üzere her iki organda yabancı materyallerin direkt lenfoid hücrelere transport olması için uygun şekilde bir yapıya sahiptirler.²² Bu durum afferent lenfatiklerden antijen toparlayan lenf nodları ile zıt bir durumdur.

Tonsiller kriptler çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Her bir tonsil dokusunda bu kriptlerden 10 ile 30 adet vardır ve bunlar yabancı materyalleri yakalayarak lenfoid foliküllere taşımak işlevini gerçekleştirirler.²²

Tonsil ve adenoid dokusu sekonder lenfoid organlar grubunda yer alır. İntratonsiller savunma mekanizmaları zayıf savunma sinyallerini elimine eder. Yalnızca yüksek konsantrasyondaki antijenler germinal merkezlerde bulunan B lenfositlerini aktive ederler.²² Düşük antijen dozları lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşmelerine yol açarken yüksek dozlar B lenfosit proliferasyonuna yol açar. Germinal merkezlerde B lenfosit üretimi Siegel tarafından tonsil dokusunun en önemli fonksiyonu olarak belirtilmiştir.²⁶ Adenoid dokusu tarafından IgG, IgA, Igm ve IgD gibi imünglobulinler üretilir.²² Ig G nin nazofarenks duvarından pasif difüzyon ile geçtiği düşünülmektedir.²² Tonsil dokusu da farinks ve periglandüler lenfoid dokulara göç edip antikor üreten B lenfositler gibi antikor üretebilir.

Tonsil ve adenoid dokularında T lenfositlerinin ürettiği interferon - γ ve diğer birçok lenfokinin üretildiği gösterilmiştir.²⁷ Tonsil ve adenoid dokusundaki T lenfositlerinin tümör cevabı hala bilinmemektedir. İnsan tonsilinin imünolojik olarak en aktif olduğu dönem 4 ile 10 yaş arasındadır. Puberte ile birlikte tonsil boyutu ile B lenfosit sayılarında düşüş başlar ve bu T / B lenfosit oranlarında rölatif bir artışa yol açar.²² Ig üretim mekanizmaları yaştan etkilenir fakat B lenfosit fonksiyonları 80 yaşında bile sağlıklı tonsillerde devam eder.²⁸

Adenoid hiperplazileri ile rekurren tonsillit atakları görüldüğünde durum daha farklıdır. Retiküler kript epitelinde meydana gelen inflamasyonlar immunolojik olarak aktif hücrelerin azalmasına yol açar ve antijen transport mekanizmasında çok katlı yassı epitelin yer alması ile azalma meydana gelir.^{29,30} Tüm bu değişimler lokal B lenfosit aktivasyonunda, antikor üretiminde ve tüm bunlarla birlikte B lenfosit yoğunluğunda ve ektrafoliküler alanlardaki germinal merkezlerde azalmaya neden olur. Rekurren tonsillitin aksine B lenfosit düzenlemesi için gereken immunoregulator sistemin iyi korunduğu adenoid hiperplazilerde değişimler çok daha az izlenir. Bunun sebebi adenoid dokusundaki retiküler epitelin tonsil dokusundakine göre inflamasyonlarda daha az etkilenmesidir.³¹

Hemostaz ve Kanama Parametreleri

Kanın damar sistemi içerisinde sağlıklı bir şekilde akması hemostatik sistem tarafından sağlanır. Normal hemostaz, damar duvarındaki yaralanmayı takiben pıhtı oluşumu ve doku tamiri ile sonuçlanan süreçleri içerir. Damar endotel hücreleri, trombositler, von Willebrand faktör (vWF), doku faktörü, pıhtılaşma proteinleri, fibrinolitik sistem, antikoagülan proteinler hemostaz sisteminin elemanlarını oluştururlar. Bir damar hasarı olduğunda çözünür olmayan trombosit ve fibrin tıkaçı oluşarak kan kaybı önlenir ve ardından da damar bütünlüğü tekrar sağlanır. Hemostazı sağlamak için pıhtılaşma sistemi, doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik sistem denge halinde olmalıdır. Bu dengenin bozulması anormal tromboz veya kanamaya neden olabilir. Kanama eğilimine neden olan hemostaz bozuklukları trombosit hastalıkları, kan pıhtılaşma faktörlerinin bozuklukları ve vasküler purpuralar olarak gruplara ayrılırlar. Ayrıca edinsel ve konjenital nedenler olarak da sınıflamak mümkündür.

Pıhtılaşma fizyolojisi

Trombositler, koagülasyon proteinleri ve fibrinolitik sistem elemanları hemostazın sağlanmasında esas rolü oynarlar. Hemostatik süreç bir bütün olmasına rağmen, primer ve sekonder hemostaz olarak alt aşamalarda incelenebilir. Damar hasarının olduğu bölgede trombositlerin tıkaç oluşturmaya primer, bunu takiben koagülasyon sisteminin aktif hale gelerek fibrin pıhtısını oluşturmaya sekonder hemostaz adı verilir. Primer hemostaz, trombositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşir. Trombositler hasarlı bölgeye gelerek, yapışma (adezyon), granül içeriklerini ortama salgılama (sekresyon) ve kümeleşme (agregasyon) fonksiyonlarını yerine getirirler. Trombositler hasar sonucu açığa çıkan vasküler subendotelial bölgedeki kollajene direk glikoprotein Ia/IIa reseptörü aracılığı ile veya glikoprotein Ib-IX/V reseptörü ile endoteldeki vWF'e bağlanarak yapışırlar. Takiben trombositler granül içeriklerini salgılayarak yeni trombositlerin aktif hale gelmesini sağlarlar. Aktive olmuş trombositler glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine fibrinojen aracılığı ile kümeleşerek primer hemostatik tıkaçı oluştururlar. Eğer endotel hasarı küçük ise oluşan bu trombosit tıkaçı kanamayı durdurmakta yeterli olabilir, ancak daha büyük yaralanmalarda koagülasyon proteinlerinin de aktive olarak sekonder hemostazı başlatması gerekir. Damar hasarının onarılması koagülasyon sistemini oluşturan birçok reaksiyonun dengeli bir şekilde meydana gelmesi ile olur. Eski yıllarda koagülasyonun FXII'den başlayarak intrinsik yoldan veya FVII'den başlayarak ekstrinsik yoldan aktive olduğu kabul ediliyordu. Günümüzde pıhtılaşma sisteminin *in vivo* şartlarda, sadece doku faktörü üzerinden aktive olduğu anlaşılmıştır. Damar yaralanmasını takiben, açığa çıkan doku faktörü (Tissue factor-TF), dolaşımda az miktarda bulunan FVIIa'ya bağlanarak fibrin pıhtısı oluşturmak üzere bir dizi reaksiyonu başlatır. FVIIa-TF kompleksi FIX ve FX'un FIXa ve Fxa'ya dönüşümünü tetikler. Aktive olmuş trombositlerin yüzeyi negatif yüklü fosfolipidlerden zengindir. Pıhtılaşma sistemi faktörleri ile birleşerek reaksiyonların devamını sağlarlar. FXa, aktive FV, kalsiyum ve fosfolipid (protrombinaz kompleks) varlığında protrombin trombin'e dönüştürülür.

Trombin ise fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. Trombin pıhtılaşma sisteminin en önemli enzimidir. Trombositlerin aktivasyonu, fibrinojenin fibrine çevrilmesi, FVIII, FV, FXI, ve

FXIII'in aktivasyonu gibi birçok görevi vardır. Faktör X'un TF-FVIIa kompleksi tarafından aktivasyonu, pıhtılaşmayı başlatan ilk basamak olmasına rağmen, bu kompleks endotelden salınan spesifik bir inhibitör (Tissue factor pathway inhibitor-TFPI) tarafından inhibe edilir. Diğer taraftan aktive olan FIX, FVIIIa, fosfolipid ve kalsiyum varlığında "tenase" kompleksini meydana getirerek faktör X'u aktive ederler. Ortak yoldan devam eden reaksiyonlar sonucunda oluşan fibrin polimerize olur ve daha sonra FXIIIa tarafından çözünür olmayan fibrin pıhtısını oluşturur.³²⁻³⁸

Koagülasyon faktörleri V, VIII

Plazmadaki koagülasyon faktörü V'in tayini konjenital ya da edinilmiş faktör V eksikliği durumlarının tanısında endikedir. Konjenital eksilikler ender görülür; edinilmiş faktör V azalmaları ise karaciğer fonksiyon bozukluğu, tüketim koagülopatisi, hiperfibrinoliz ve tümör olgularında görülmektedir. Faktör V leiden, faktör V'in sık mutasyonu tromboemboli riskinin artışıyla ilişkilendirilmektedir. Trombin, koagülasyon kofaktörleri faktör V ve VIII'i aktive eder. Aktivasyonu takiben, her biri koagülasyon reaksiyonunu 1000 kata kadar arttıran bir komplekste görev alabilir, ama onlar enzim değildir. Faktör V ve VIII'in plazma konsantrasyonları gestasyonun 20. haftasında erişkin düzeyine ulaşır. Faktör V, K vitaminine bağımlı olmayan bir faktördür ve karaciğerde sentezlenir. Faktör VIII'in olgunlaşması erken olduğu için faktör VIII eksikliğinin (hemofili A) tanısı gestasyonun 18. haftasından sonra periumbilikal kan numunelerinden elde edilen örneklerle yapılabilir. Bu yöntem gestasyonun herhangi bir haftasında fibroblast örnekleriyle yapılan genetik tanımlama kadar etkindir. Faktör VIII aktivitesi term yenidoğanlarda erişkin düzeyinin % 150'si kadardır. Von Willebrand faktör faktör VIII için taşıyıcı görevi görür ve düzeyi term yenidoğanda erişkin düzeyi kadar ya da daha yüksektir.³⁹

Antitrombin III (AT III)

AT III, trombin ve aktive edilmiş factor X'un plazmatik inhibitörüdür ve bu enzimlere geri dönüşümsüz inaktif bir kompleks oluşturmaktadır. Aktive edilmiş koagülasyon faktörlerinin inaktivasyonu, heparin tarafından büyük ölçüde hızlandırılmaktadır. Berichrom AT III, fizyolojik olarak aktif AT III'ün hızlı bir şekilde belirlenmesine yardımcı olmakta ve tromboz riskinde artışa neden olan kalıtsal ve edinilmiş AT III eksikliği önemli ameliyatlardan sonra meydana gelen disemine intravasküler koagülasyon (DIC) veya sepsis, nefroz, parankimal karaciğer hasarı (hepatit, ilaç zehirlenmesi, alkolizm) ve östrojen içeren kontraseptif kullanımı ile ilişkili DIC sonucu oluşur. Bu test, artmış tromboz riski altındaki hastaların erken tespit edilmesini sağlamaktadır.³⁹

Fibrinojen

Fibrin pıhtısı için substrat protein olan fibrinojen erişkin dağılımı içinde ama gestasyonun 28. haftasından sonra erişkin ortalaması altındadır. Normal hemostaz için 100 mg/dL fibrinojen konsantrasyonu gereklidir. Konsantrasyonlar genel olarak kord kanında normal erişkin dağılımı içindedir ve sıklıkla preterm hasta yenidoğanlarda postnatal olarak azalır. Fibrinojen doğumda fetal formda bulunur. Fetal fibrinojen doğumdan sonra 6 ay boyunca kanda bulunur. Fetal form daha yoğun bir pıhtı oluşturur ve fibrine dönüşümü daha geç olur. Bu nedenle normal fibrinojen konsantrasyonuna rağmen bu özellik uzamış trombin zamanı olarak yansır. Oluşan bu pıhtının trombolitik ajanlarla eritilmesi daha uzun zaman alır ve daha yüksek dozlarda ilaç kullanılması gerekir. Fetal fibrinojenin bu özellikleri kısmen erişkin tipe oranla daha fazla sialik asid ve fosfor içermesiyle ilişkilidir.³⁹

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı kalıtsal veya edinsel FVIII, FIX ve FXI eksiklikleri veya inhibitörlerini taramak için kullanılan bir testtir. Bu test sırasında plazmaya fosfolipid, kalsiyum ve bir aktivatör eklenerek intrinsik yoldan pıhtı oluşana kadar geçen zaman ölçülür.

Özellikle FIX ve FVIII eksikliklerinde daha duyarlı olmakla birlikte, intrinsik ve ortak yolda fibrin oluşumuna kadar olan reaksiyonlarda yer alan tüm faktörlerin eksikliklerinde (FV, FX, protrombin ve fibrinojen) aPTT uzayabilir. Heparin tedavisinin monitarizasyonunda aPTT kullanılır.

Kanama eğilimi olan bir hastada aPTT uzun olduğunda bu bozukluğun faktör eksikliğinden mi yoksa koagülasyonu yavaşlatan dolaşan antikoagulan varlığından mı kaynaklandığının anlaşılması gerekir. Bu durumda bir inhibitör tarama testi olan plazma karışım testinin (mixing test) yapılması gerekir. Eşit miktarda hasta plazması ile havuzlanmış normal plazma karıştırılarak test tekrarlanır. Eğer uzun bulunan aPTT düzelirse yani normale gelirse, koagülasyon faktör eksikliği düşünülür. Eğer hala uzun ise dolaşan antikoagulan varlığı düşünülür. Bu dolaşan antikoagulan heparin olabileceği gibi, koagülasyon faktörlerine karşı gelişen antikor veya lupus antikoagulanı olabilir.

Trombin zamanının uzun olması heparin varlığını destekler. Spesifik faktör düzeyi ölçümü ile hangi faktöre karşı antikor geliştiği saptanabilir (en sık Faktör VIII'e karşı). Kliniğinde kanama eğilimi değil de trombozu olan hastalarda lupus antikoagulan akla gelmelidir. Bu durumda fosfolipid bağımlı koagülasyon testlerini uzatan otoantikorlar söz konusudur. Ortama fosfolipid eklenmesi ile test düzelir. Kanama öyküsü olmayıp aPTT uzun bulunan kişilerde nadir görülen FXII, prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliği gibi konjenital nedenler de akla gelmelidir.³⁹

Protrombin zamanı (PT)

Fibrinojen, protrombin, FV, FVII ve FX'un aktivitelerinin değerlendirildiği bir tarama testidir. Sitratlı plazma örneğine kalsiyum ve tromboplastin (fosfolipid ve doku faktörü kaynağı) eklenerek ekstrinsik yoldan fibrin pıhtısı oluşana kadar geçen zaman tayin edilir. Test sırasında kullanılan tromboplastinin pıhtılaşmayı aktive etme özelliğine göre test sonuçları laboratuvarlar arası değişkenlik gösterebilir. Bu farklılığı ortadan kaldırmak için International normalized ratio (INR) hesaplanması önerilmektedir. Oral antikoagülan tedavinin monitarizasyonu için INR kullanılır. PT'nin uzun, aPTT'nin normal olması kalıtsal nedenlerden yalnızca FVII eksikliğinde gözlenir.

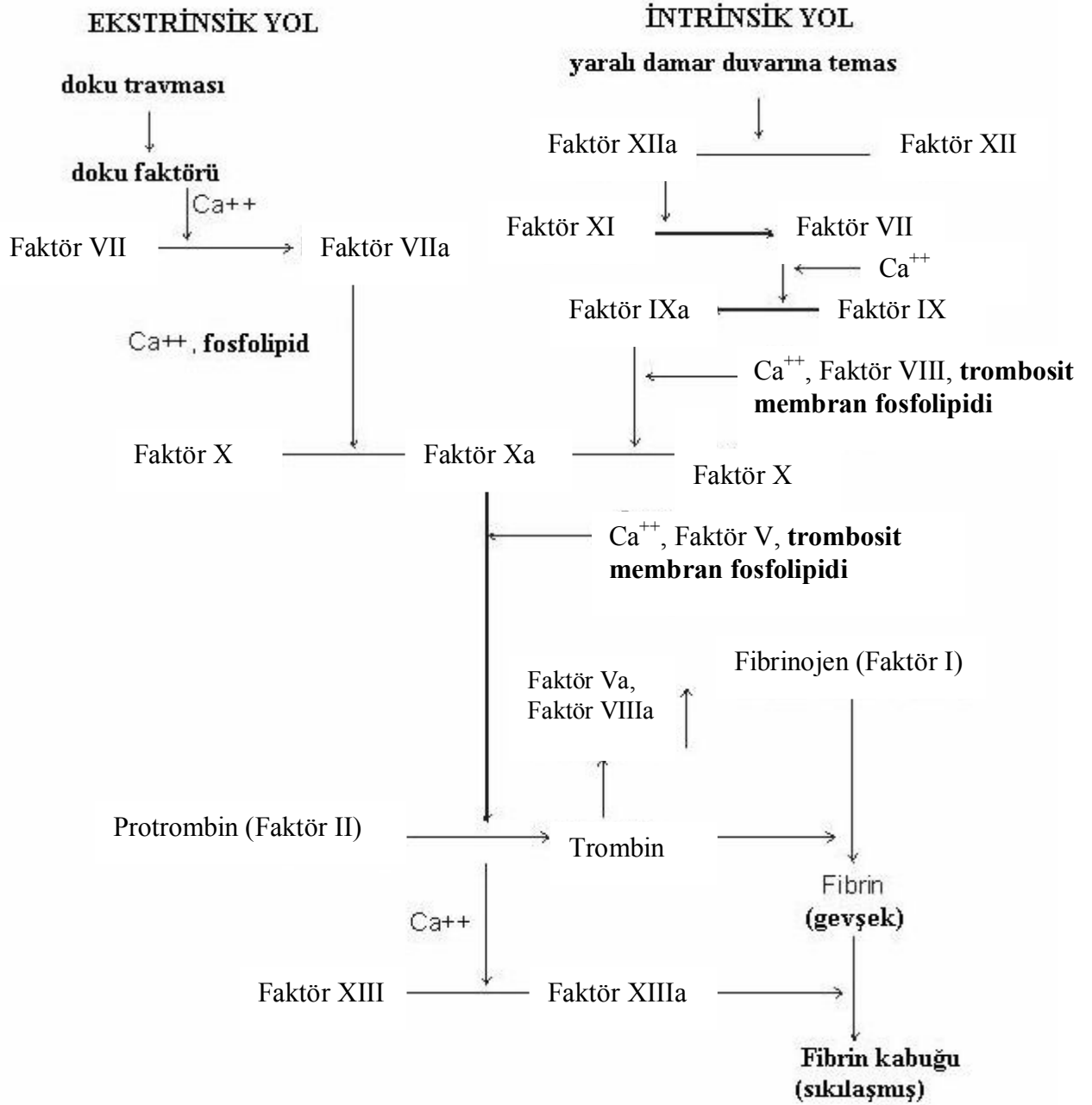
Karaciğer hastalıkları, vitamin K eksikliği, yaygın damar içi pıhtılaşma PT uzamasına neden olabilir. PT ve PTT'nin ikisinin birlikte uzun olması, FX, FV, protrombin ya da fibrinojen gibi ortak yolda yer alan faktörlerin eksikliklerini akla getirmelidir. Bu faktörlerin kalıtsal eksiklikleri nadirdir; ancak karaciğer hastalığı, K vitamini eksikliği, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi edinsel durumlarda izole ya da daha sıklıkla kombine faktör eksiklikleri oldukça sıktır. PT ve PTT'nin ikisinin birlikte uzun olması durumunda fibrinojen eksikliği ya da anormalliği ekarte edilmelidir. Bunun için fibrinojen düzeyi ve trombin zamanı testleri yapılmalıdır. Trombin zamanı ve fibrinojen düzeyi normalse FV, FX ve protrombin düzeyleri bakılarak kalıtsal nedenler Araştırılmalıdır.³⁹

Trombosit

Trombositler nukleus içermeyen, 2–4 mikron çapında ve disk biçiminde sitoplazma parçacıklarıdır. Bu yapılar kemik iliğindeki polipoid dev hücreler olan megakaryositler tarafından üretilirler. Trombositler kanın pıhtılaşmasını uyarıp, kan damarlarındaki çatlakların onarılmasını sağlarlar ve kanın damar dışına çıkmasına engel olurlar. Her mikrolitre kanda yaklaşık olarak 200.000–400.000 kadar trombosit bulunur. Trombositler kan dolaşımına girdikten sonra 10 gün

kadar yaşarlar. Histolojik olarak soluk mavi renkte boyanan ve hyalomer adı verilen şeffaf periferik bölge ile mor boyanan ve granüllerin yerleştiği granülomer adı verilen merkezi kısımlardan oluşur. Granülomer kısmındaki delta granüllerinde; kalsiyum iyonları, pirofosfat, ADP ve ATP içerirler. Alfa granüllerinde ise; fibrinojen, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TAGF) ve trombositlere özgü diğer bazı proteinleri içerirler. Son olarak lambda granülleri; sadece lizozomal enzimler içerirler. Sonuç olarak trombositlerin agregasyonu sırasında hasarlı damar duvarından ve trombositlerden açığa çıkan maddeler, yaklaşık 13 adet plazma proteininin belirli sıralamada birbirlerini aktive etmesini uyarır. Bu zincirleme reaksiyonlar sonucu kanda bulunan fibrinojen monomerleri polimerleşerek fibrine dönüşür. Oluşan fibrin üç boyutlu bir fibril ağı yapar. Bu ağın içine kırmızı kan hücreleri, lökositler ve trombositler de hapsolür. Oluşan bu katı yapıya kan pıhtısı veya trombus adı verilir.⁴⁰

HEMOSTAZ



Şekil-2. Hemostaz sisteminin ekstrensik ve intrinsik yollarla aktivasyonları

3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya, Temmuz 2007 – Aralık 2007 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniğinde adenotonsillektomi yapılan 20 hasta alındı. Etik nedenlerden dolayı hasta sayısı sınırlı tutuldu.

Önceden hazırlanan hasta takip formları ile çalışmaya alınan tüm hastaların detaylı anamnez bilgileri kaydedildi. Ayrıntılı KBB muayeneleri yapıldı.

Son bir ay içerisinde adenoidit ve tonsillit de dahil olmak üzere enfeksiyon geçiren, kollajen doku hastalıkları da dahil, kronik adenotonsillit dışındaki tüm süregen hastalığı olanlar, kanama diyatezi olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

Her bir hasta velisinden, kendileri ve şahitler tarafından imzalanmış aydınlatılmış onam belgesi alındı. Çalışma projemiz Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Alt Kurulu tarafından onaylandı.

Her hastadan adenotonsillektomi ameliyatından 24 saat önce, 24 saat sonra ve postoperatif 7–10 günlerde tercihen 8. gün PT, aPTT, INR, trombosit sayımı, Ig G, Ig A, Ig M, C3 ölçmek üzere 3 farklı laboratuvar tüpüne kan örnekleri alındı. Kan örnekleri doktor gözetiminde hemşire tarafından alındı. İmünglobulin ve kompleman için alınan kan örnekleri Vacuette kırmızı kapaklı tüplerde kantitatif analizleri Roche-Hitachi Tina-quant(a) imünoglobulin kiti kullanılarak ISO standartlarına göre kalibre edilen Roche Modular Analytics P 800 model cihazda yapıldı. PT, aPTT ve INR için alınan kan örnekleri improve mavi kapaklı tüplerde kantitatif analizleri Helena ISO 13485: 2003 kitleri kullanılarak Helena AC–4 Biosciences Europe model koagülometre cihazında hesaplandı. Üçüncü kan örneklerinin hemogram değerlerini belirlemek için kantitatif

analizleri BD Vacutainer K2E 3,6 mg mor kapaklı tüplerde Cell Pack PK- 30L serum yıkama solüsyonu kullanılarak ISO standartlarına göre kalibre edilen Sysmex XT-2000i model cihazda yapıldı.

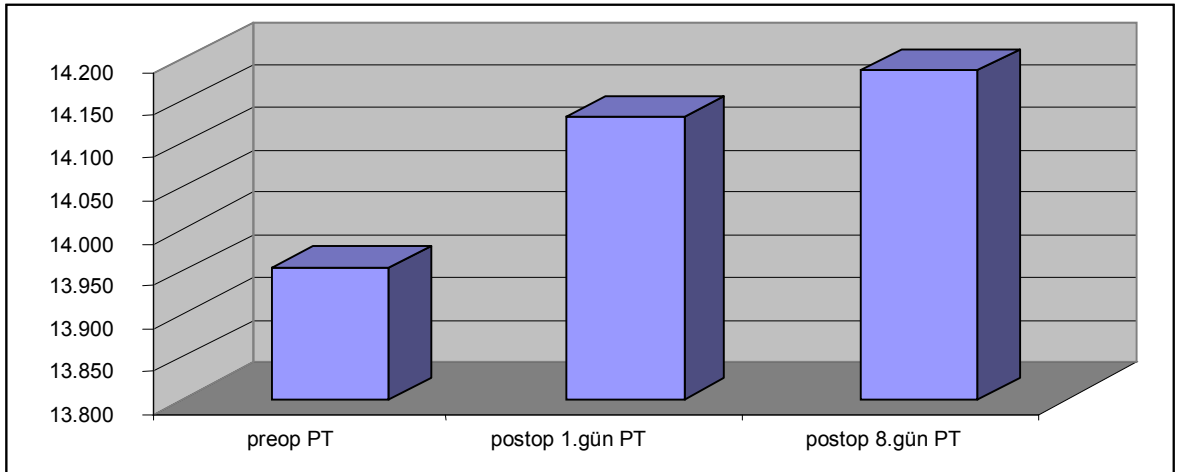
İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Sociel Sciences, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) 15 istatistik paket programı ile yapıldı. Değerler ortalama – standart sapma olarak verildi ve 0,05 den daha küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Hastaların preoperatif 24 saat postoperatif 24 saat ve 8.gün PT, aPTT, INR, trombosit, IgG, IgA, IgM, C3 değerleri karşılaştırıldı. Çalışmamızda olgu sayısını etik nedenlerle sınırlı tutmak zorunda kaldık. Buna bağlı parametrik değerlerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle istatistiksel analiz yöntemi olarak non-parametrik Wilcoxon Rank testi kullanıldı. Sonuçlar arasındaki ilişki derecelerine bakılırken yine non-parametrik korelasyon yöntemi kullanıldı.

4.BULGULAR

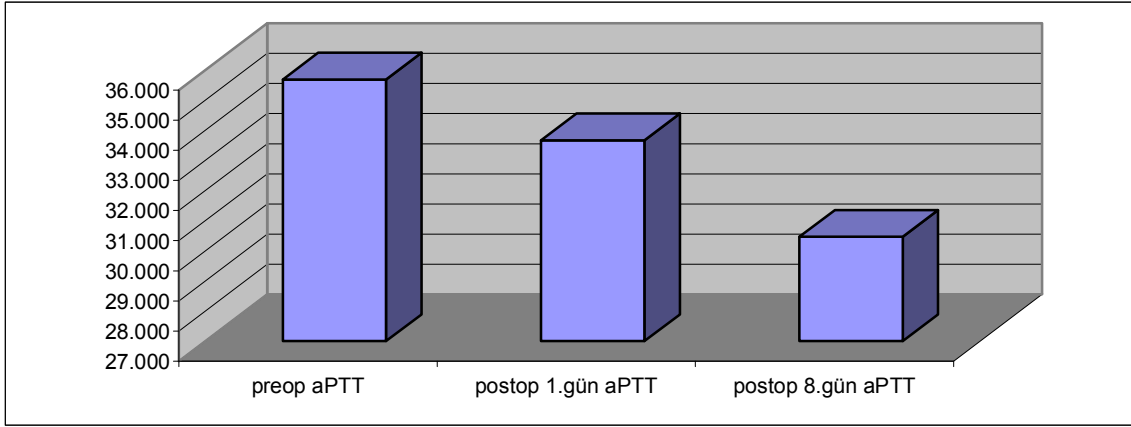
Hastaların 12' si (%60) kız 8'i (%40) erkek idi. Çalışmada her parametre kendi içinde gruplandırıldı. Hastaların yaşları 2 ile 13 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 6.98 (SS: 2,93) yıldı.

Hastaların preoperatif, postoperatif 1. ve 8. gün PT değerleri kıyaslandığında; preoperatif PT değerlerinin ortalaması 13.96 s (saniye) (SD: 1,20), postoperatif 1. gün PT değerlerinin ortalaması 14.13 s (SD: 1.71), postoperatif 8. gün PT değerlerinin ortalaması 14.19 s (SD: 2.41) idi. Preoperatif PT ile postoperatif 1.gün PT değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (p: 0.017, $p < 0.05$) ve aralarında zayıf bir ilişki saptandı (r: 0.394). Preoperatif PT ile postoperatif 8.gün PT değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p: 0.142, $p < 0.05$) ve aralarında zayıf bir ilişki saptandı (r: 0.243). Postoperatif 1.gün PT ile postoperatif 8. gün PT değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p: 0.051, $p > 0.05$), aralarında zayıf bir ilişki saptandı (r: 0.323) (Şekil 3).



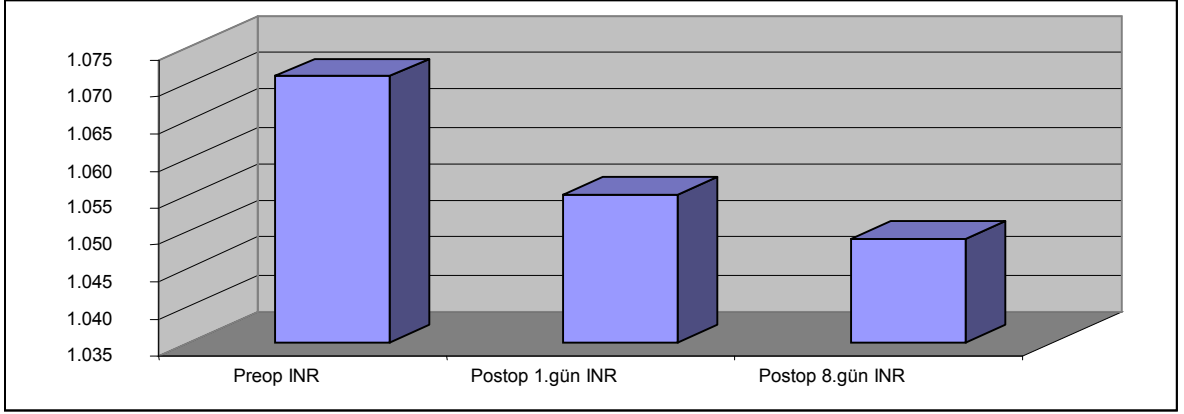
Şekil 3: PT ortalamaları

Hastaların preoperatif, postoperatif 1.gün ve 8.gün aPTT değerleri kıyaslandığında; preoperatif aPTT değerlerinin ortalaması 35.69 s (SD: 14.25), postoperatif 1.gün aPTT değerlerinin ortalaması 33.67 s (SD: 22.66), postoperatif 8.gün aPTT değerlerinin ortalaması 30.465 s (SD: 4.30) idi. Preoperatif aPTT ile postoperatif 1.gün aPTT değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p: 0.820, p>0.05), aralarında zayıf ters bir ilişki saptandı (r: -0.037). Preoperatif aPTT ile postoperatif 8.gün aPTT değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur (p: 0.820, p>0.05) ve aralarında zayıf ters bir ilişki saptandı (r: -0.032). Postoperatif 1.gün aPTT ile postoperatif 8. gün aPTT değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (p: 0.00, p<0.05), aralarında kuvvetli bir ilişki saptandı (r: 0.578) (Şekil4)



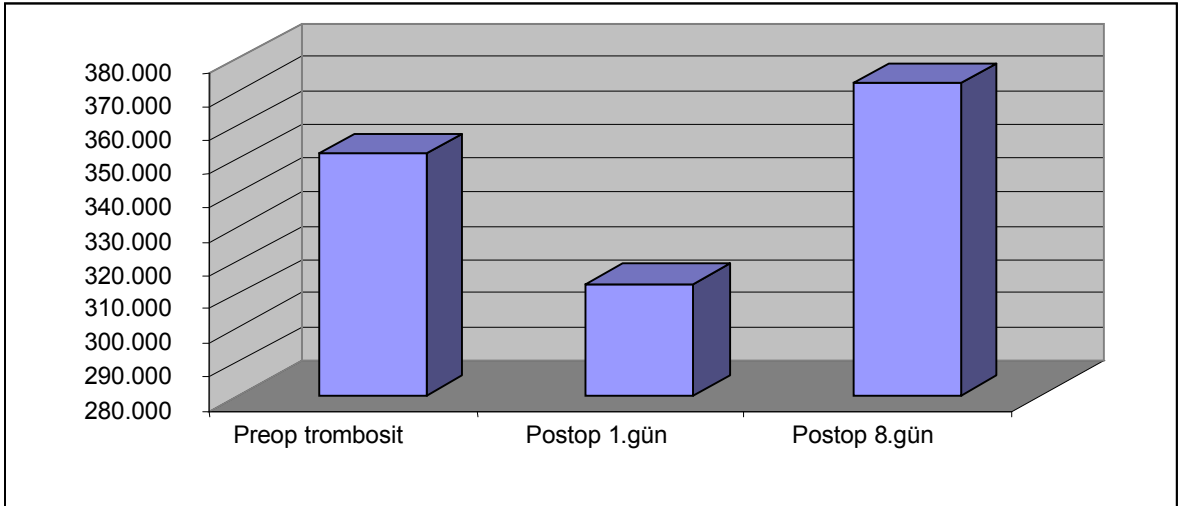
Şekil 4.- aPTT ortalamaları

Hastaların preoperatif, postoperatif 1.gün ve 8.gün INR değerleri kıyaslandığında; preoperatif INR değerlerinin ortalaması 1.07 (SD: 0.14), postoperatif 1.gün INR değerlerinin ortalaması 1.06 (SD: 0.10), postoperatif 8.gün INR değerlerinin ortalaması 1.05 (SD: 0.16) idi. Preoperatif INR ile postoperatif 1.gün INR değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (p: 0.019, p<0.05), aralarında zayıf bir ilişki saptandı (r: 0.387). Preoperatif INR ile postoperatif 8.gün INR değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p: 0.228, p>0.05) ve aralarında zayıf bir ilişki saptandı (r: 0.199). Postoperatif 1 gün INR ile postoperatif 8.gün INR değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (p: 0.029, P<0.05), aralarında zayıf bir ilişki mevcuttu (r: 0.363) (Şekil 5).



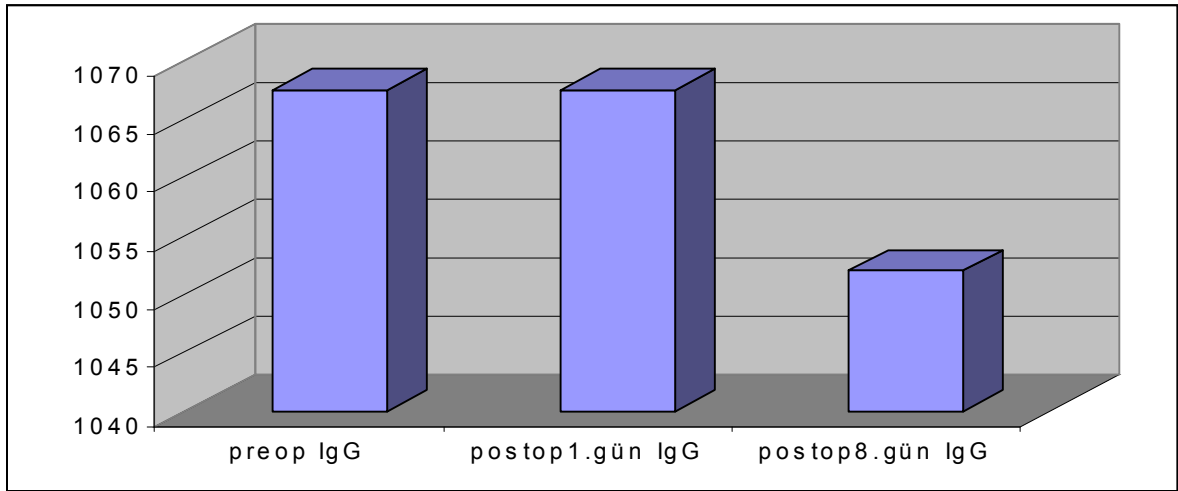
Şekil 5.- INR ortalamaları

Hastaların preoperatif, postoperatif 1.gün ve 8.gün trombosit sayıları kıyaslandığında; preoperatif trombosit sayılarının ortalaması 351500 (SD: 92345.18); Postoperatif 1.gün trombosit sayılarının ortalaması 312950 (SD: 118794.60); Postoperatif 8. gün trombosit sayılarının ortalaması 372550 (SD: 108436,96) idi. Preoperatif trombosit ile postoperatif 1.gün trombosit sayıları arasında anlamlı bir fark vardı ($p: 0.001$, $p<0.05$) ve aralarında kuvvetli bir ilişki saptandı ($r: 0.544$). Preoperatif trombosit ile postoperatif 8. gün trombosit sayıları arasında anlamlı bir fark vardı ($p: 0.01$, $p<0.05$) ve aralarında kuvvetli bir ilişki saptandı ($r: 0.547$). Postoperatif 1.gün trombosit sayıları ile postoperatif 8. gün trombosit sayıları arasında anlamlı bir fark vardı ($p: 0.00$, $p<0.05$) ve aralarında kuvvetli bir ilişki saptandı ($r: 0.569$) (Şekil6).



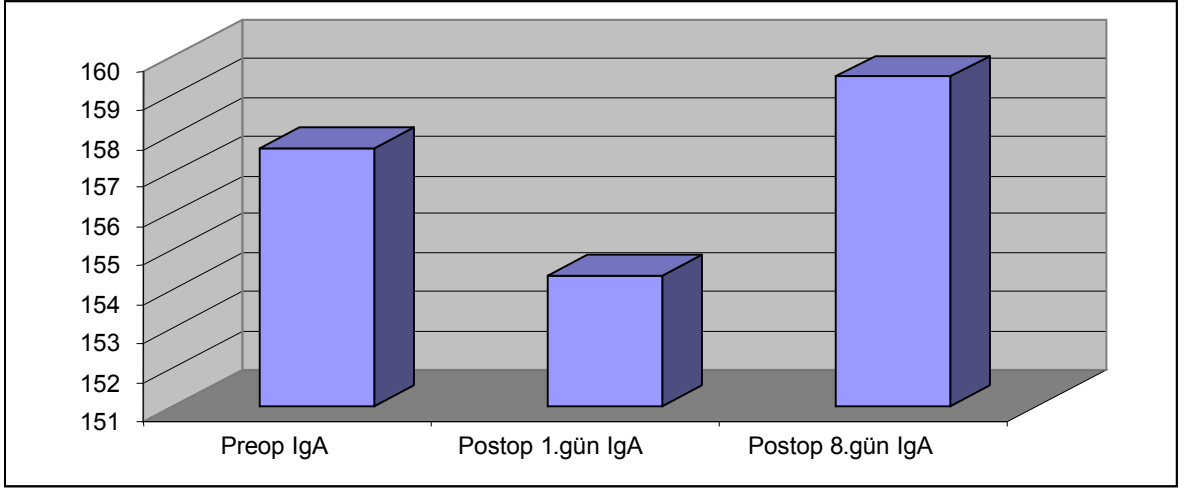
Şekil 6.- Trombosit sayılarının ortalamaları

Hastaların preoperatif, postoperatif 1.gün ve postoperatif 8. gün IgG değerleri kıyaslandığında; preoperatif IgG değerlerinin ortalaması 1067.45 İ.Ü. (SD: 305.82), postoperatif 1.gün IgG değerlerinin ortalaması 1067.55 İ.Ü. (SD: 245.89), postoperatif 8. gün IgG değerlerinin ortalaması 1052.10 İ.Ü. (SD: 226.63) idi. Preoperatif IgG ile postoperatif 1.gün IgG değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (p: 0.001, p<0.05) ve aralarında kuvvetli bir ilişki saptandı (r: 0.547). Preoperatif IgG ile postoperatif 8. gün IgG değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (p: 0.000, p<0.05) ve aralarında kuvvetli bir ilişki saptandı (r: 0.617). Postoperatif 1.gün IgG ile postoperatif 8.gün IgG değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (p: 0.001, p<0.05) ve aralarında kuvvetli bir ilişki saptandı (r: 0.533) (Şekil7).



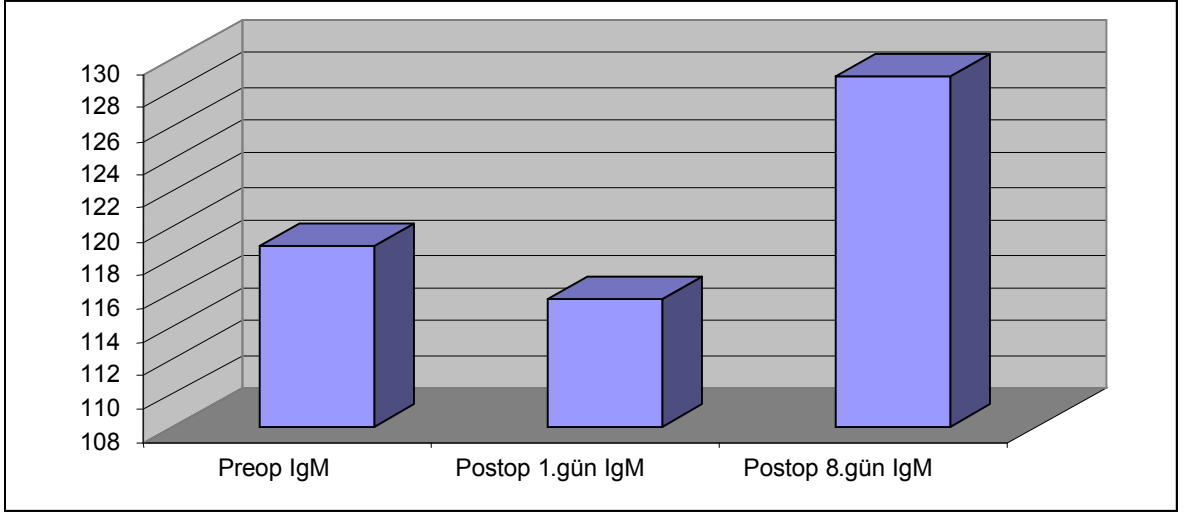
Şekil 7. - İmünglobulin G ortalamaları

Hastaların preoperatif, postoperatif, 1.gün, postoperatif 8. gün Ig A değerleri kıyaslandığında; preoperatif IgA değerlerinin ortalaması 157.65 İ.Ü. (SD: 82.20), postoperatif 1.gün IgA değerlerinin ortalaması 154.35 İ.Ü. (SD: 85.67), postoperatif 8.gün IgA değerlerinin ortalaması 159.45 İ.Ü. (SD: 87.15) idi. Preoperatif IgA ile postoperatif 1.gün IgA değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (p: 0.00, p<0.05), aralarında çok kuvvetli bir ilişki saptandı (r: 0.860). Preoperatif IgA ile postoperatif 8.gün IgA değerleri arasında anlamlı fark vardı (p: 0.00, p<0.05) ve aralarında çok kuvvetli bir ilişki saptandı (r: 0.871). Postoperatif 1.gün IgA ile postoperatif 8.gün IgA değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (p: 0.00, p<0.05), aralarında çok kuvvetli bir ilişki saptandı (r: 0.779) (Şekil8).



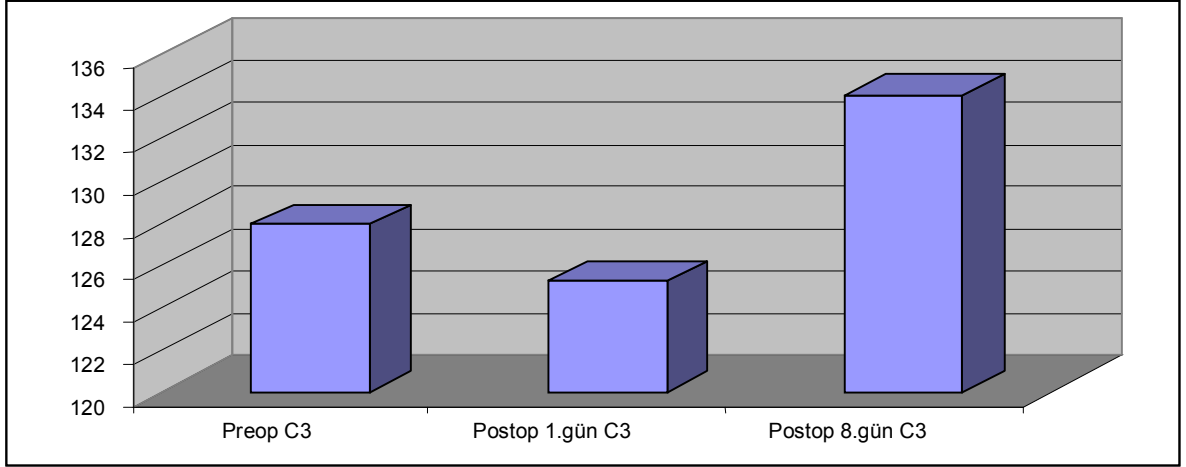
Şekil 8: İmünglobulin A ortalamaları

Hastaların preoperatif, postoperatif 1.gün, postoperatif 8.gün IgM değerleri kıyaslandığında; preoperatif IgM değerlerinin ortalaması 118.75 İ.Ü. (SD: 46), postoperatif 1.gün IgM değerlerinin ortalaması 115.65 İ.Ü. (SD: 52.53), postoperatif 8.gün IgM değerlerinin ortalaması 128.90 İ.Ü. (SD: 53.15) idi. Preoperatif IgM ile postoperatif 1.gün IgM değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (p: 0.00, p<0.05) ve aralarında kuvvetli bir ilişki saptandı (r: 0.667). Preoperatif IgM ile postoperatif 8. gün IgM değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (p: 0.00, p<0.05), aralarında kuvvetli bir ilişki saptandı (r: 0.712). Postoperatif 1.gün IgM ile postoperatif 8.gün IgM değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (p: 0.001, p<0.05), aralarında kuvvetli bir ilişki saptandı (r: 0.544) (Şekil 9).



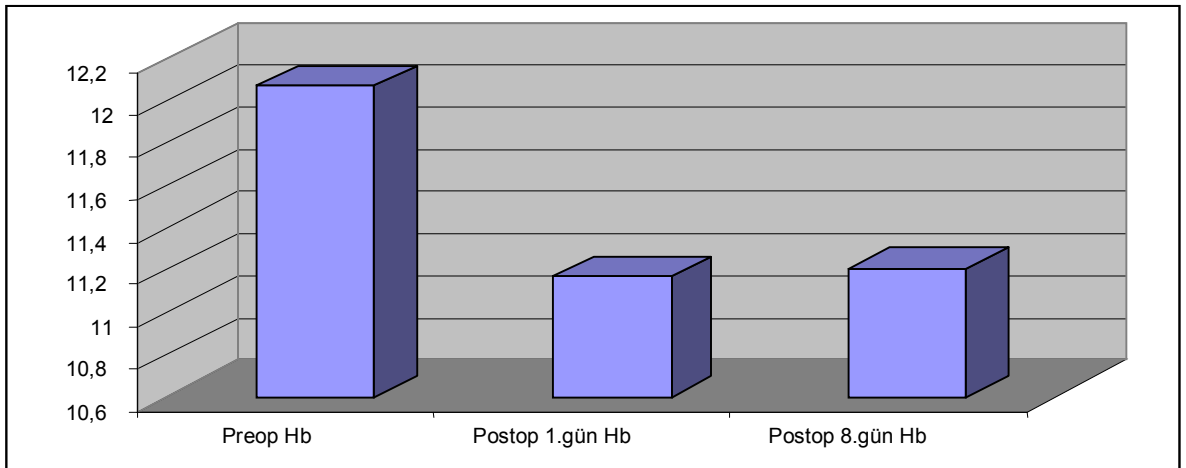
Şekil 9: İmünglobulin M ortalamaları

Hastaların preoperatif, postoperatif 1.gün, postoperatif 8.gün C3 değerleri kıyaslandığında, preoperatif C3 değerlerinin ortalaması 127.90 İ.Ü. (SD: 21.09), postoperatif 1.gün C3 değerlerinin ortalaması 125.21 İ.Ü. (SD: 28.20), postoperatif 8.gün C3 değerlerinin ortalaması 134.050 İ.Ü. (SD: 32.46) idi. Preoperatif C3 ile postoperatif 1.gün C3 değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p: 0.079$, $p>0.05$), aralarında zayıf bir ilişki saptandı ($r: 0.286$). Preoperatif C3 ile postoperatif 8.gün C3 değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p: 0.255$, $p>0.05$), aralarında zayıf bir ilişki saptandı ($r: 0.186$). Postoperatif 1.gün C3 ile postoperatif 8.gün C3 değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p: 0.347$, $p>0.05$), aralarında zayıf bir ilişki saptandı ($r: 0.153$) (Şekil 10).



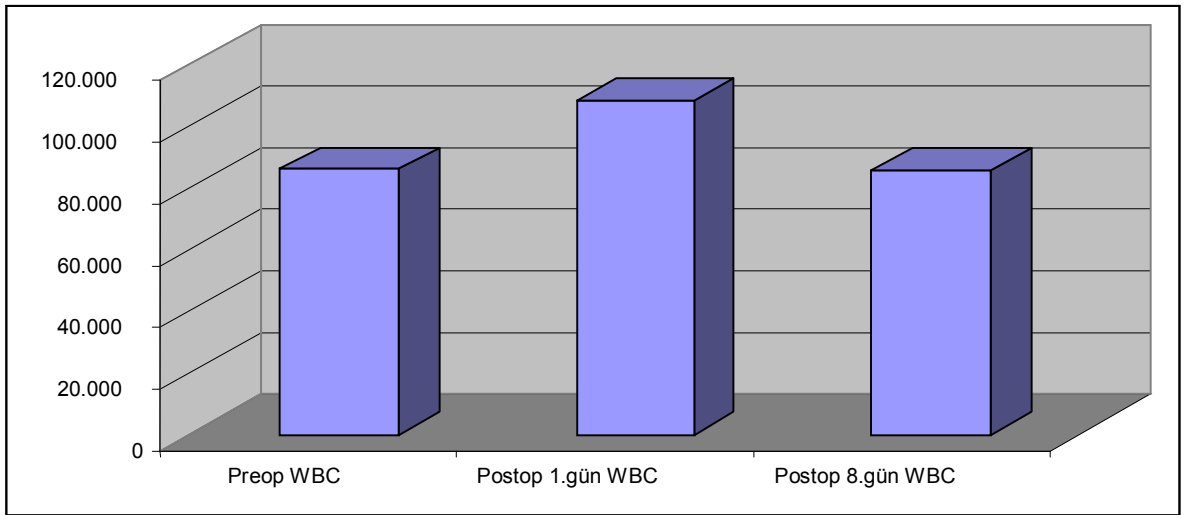
Şekil 10: C3 ortalamaları

Hastaların preoperatif, postoperatif 1.gün, postoperatif 8.gün Hb değerleri kıyaslandığında; preoperatif Hb değerlerinin ortalaması 12,07 mg/dl (SD: 0.92), postoperatif 1.gün Hb değerlerinin ortalaması 11,17 mg/dl (SD: 0.85), postoperatif 8.gün Hb değerlerinin ortalaması 11,20 mg/dl (SD: 0.79) idi. Preoperatif Hb ile postoperatif 1. gün Hb değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p: 0.239$, $p>0.05$), aralarında zayıf bir ilişki saptandı ($r: 0.197$). Preoperatif Hb ile postoperatif 8.gün Hb değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p: 0.283$, $p>0.059$), aralarında zayıf bir ilişki saptandı ($r: 0.176$). Postoperatif 1. gün Hb ile postoperatif 8. gün Hb değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p: 0.180$, $p>0.05$), aralarında zayıf bir ilişki saptandı ($r: 0.222$) (Şekil11).



Şekil 11: Hb ortalamaları

Hastaların preoperatif, postoperatif 1.gün, postoperatif 8.gün WBC değerleri kıyaslandığında; preoperatif WBC değerlerinin ortalaması 8.5650 (SD: 2.89), postoperatif 1.gün WBC değerlerinin ortalaması 10.7640 (SD: 4.03), postoperatif 8.gün WBC değerlerinin ortalaması 8.5385 (SD: 3.11) idi. Preoperatif WBC ile postoperatif 1.gün WBC değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (p: 0.018, $p < 0.05$), aralarında zayıf bir ilişki saptandı (r: 0.385). Preoperatif WBC ile postoperatif 8.gün WBC değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur (p: 0.074, $p > 0.05$), aralarında zayıf bir ilişki saptandı (r: 0.290). Postoperatif 1.gün WBC ile postoperatif 8.gün WBC arasında anlamlı bir fark vardı (p: 0.044, $p < 0.05$), aralarında zayıf bir ilişki saptandı (r: 0.328) (Şekil12).



Şekil 12.- WBC ortalamaları

5.TARTIŞMA

Hastalarımızın adenotonsillektomi sonrası postoperatif 1. gün IgA seviyelerinde normal sınırlar içinde kalan anlamlı bir düşüş saptandı. Postoperatif 8.gün IgA ortalaması normal sınırlar arasında tesbit edilmekle birlikte preoperatif IgA ortalamasından daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar adenotonsillektominin postoperatif 1.günden itibaren serum IgA değerlerini düşürdüğünü, hastaların bu açıdan hümmoral imünitesinin görece azaldığını ortaya koyuyor. Postoperatif 8. gündeki Ig A ortalamasının preoperatif IgA ortalamasından da yüksek olmasının nedeni görece postoperatif etkilenen hümmoral imüniteden dolayı hasta enfeksiyonlara açık hale gelmiş ve bunu kompanse edebilmek için vücut IgA düzeyini preoperatif değerlerinin üstünde bir ortalamaya çıkarmış olabilir. Daha önce yapılmış çalışmalarda bizim çalışmamızdaki gibi postoperatif 1.hafta içersinde imünglobulinlerin serumdaki değişiklikleri hakkında fikir veren çalışmaya rastlanmamaktadır. Ancak Cantani, 65 çocukta serum IgG, Ig A, IgM ve sekretuar IgA düzeylerini operasyon öncesi ve adenotonsillektomiden 1 ve 4 ay sonrası değerlendirmiş, hem total imünglobulin düzeyinde hem de sekretuar IgA'da ameliyat sonrası giderek belirginleşen azalma saptamıştır.⁴¹ El-Ashmawy ve arkadaşları tonsillektomi sonrası IgA seviyesindeki düşüşün ortalama 2 ay sonra gerçekleştiğini ve preoperatif değerlerden anlamlı bir farklılık göstermediğini, IgA'nın mukozal savunmada önemli rolü olduğunu ve yüksek seviyelerinin mikroorganizmalar üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu bildirmişlerdir.⁴² D'Amelio R ve ark. tarafından yapılan çalışmada tonsillektominin B hücre aktivitesindeki azalmaya serum ve sekretuar Ig A seviyelerinde bir düşmeye yol açtığı bildirilmektedir.⁴³ Ogra PL polio virüse karşı spesifik Ig A antikorlarında dikkat çekici bir düşme bildirmiştir.⁴⁴ Tüm bu bahsettiğimiz çalışmalarda tonsillektomi sonrası en erken 1. ayda serum imünglobulin değerlerine bakılmıştır. Hemen hepsinde imünglobulin ortalamalarının preoperatif ortalamalarına göre azaldığı gözlenmiştir, sadece çok azında istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır. Tüm bunlar postoperatif 1.gün sonuçlarımızı desteklemektedir. Postoperatif 8.gün sonuçlarımızı

karşılaştırabileceğimiz çalışmaya literatürde rastlamadık. Hümorale imünitenin IgA düzeyleri ile birlikte görece azalmakta olduğunu bizim çalışmamız da göstermiştir.

Surjan ve ark. serum imünglobulin düzeylerinin özellikle de IgG düzeylerinin kronik tonsillitlilerde yüksek olduğunu bildirmiştir.⁴⁵ Bizim tonsillektomi uyguladığımız olgulardaki postoperatif 8.günde saptanan Ig G seviyelerindeki azalmanın eğer postoperatif 8. gündeki IgM ‘deki artışı gözlemlememiş olsaydık muhtemelen geçirilen enfeksiyon ataklarının sayısındaki azalmaya bağı azalmış antijenik uyarılmaya bağı olduğunu düşünebilirdik. Biz çalışmamızda postoperatif ilk haftayı erken dönem olarak nitelemekteyiz. IgM ağırlıklı olarak erken hümorale yanıtta yer alır ve sonra seviyesi giderek düşerek yerini IgG moleküllerine bırakır.²² Sonuçlarımız klasik bilgilerle birebir örtüşmektedir. Öyleyse her iki imünglobulin ortalamalarını birlikte değerlendirip düşünecek olursak; adenotonsillektomi yapılan hastalarımızın postoperatif 1.gün ve postoperatif 8.günlerde hümorale imünitesi ameliyat öncesine göre zayıflamıştır. Bu dönemdeki hümorale imünitedeki bu imünglobulinlerle ilişkili azalma erken dönem antijenik uyarın yüksekliğine neden olmaktadır. Postoperatif 8.gündeki yüksek IgM ve düşük IgG düzeyleri bunu desteklemektedir. Çalışmamızda total imünglobulin ortalamalarına paralel değişim gösteren serum kompleman düzeyleri saptadık. Ancak kompleman ortalamaları arasında imünglobulinlerde olduğu gibi istatistiksel bir anlamlılık yoktu.

Adenotonsillektomi olan tüm hastaların %2-4’ü kanama komplikasyonu ile karşılaşabilmektedir. Ameliyat öncesi koagülasyon parametrelerine rutin olarak bakılması bu risk grubuna giren hastaların daha önceden belirlenebilmesi içindir.⁴⁶ Manning SC ve ark.⁶⁵ PT /aPTT bakılmasının önceden anamnezinde hemostaz problemi olmuyarlarda gerekli olmadığını, sadece tanı almamış Von Willebrand hastalığı olanlarda tanı koydurabileceğini savunmaktadır. Kang ve ark.’nın yaptığı çalışmanın sonuçları ise bu fikirle ters düşmektedir. Bu birbiriyle ters düşen çalışmalara rağmen, her iki fikirdeki çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarını geniş perspektifte değerlendirmemize olanak sağlamaktadır. Şunu da vurgulamalıyız ki, bizim çalışmamızdaki gibi postoperatif tonsillektomi olgularını preoperatiflere ek olarak postoperatif kanama parametreleriyle değerlendiren literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Preoperatif kanama parametreleri ve tonsillektomi ve/veya adenoidektomi kanamaları arasındaki korelasyonu daha iyi anlayabilmek için literatürde, geniş olgulu ameliyat öncesi rutin kanama parametrelerine bakılmış retrospektif adenotonsillektomi sonuçlarını inceledik.

Prim MP ve ark.⁴⁷ 14 yaş altı ve tümü normal preoperatif kanama parametrelerine sahip 1516 adenoidektomi ve/veya tonsillektomi yapılmış hasta grubunu takip etmişler. 13 hastada kanama görülmüş. 13 hastaya tekrar ileri kan testleri yapıldığında 6'sında hemostaz sisteminde bir bozukluk olduğunu saptamışlar. 6'sının 5'i von Willebrand tanısı almış. Myssiorek D, Alvia A.⁴⁸ 1138 adenoidektomi ve/veya tonsillektomi yapılan hastanın 36'sında kanama görülmüş; sonuç olarak, ileri yaş, kronik tonsilit öyküsü, intraoperatif kan kaybı, yüksek postoperatif arterial kan basıncının risk faktörleri olduklarını belirtmişlerdir. Liu JH. ve ark.⁴⁹ 1438 adenotonsillektomi yapılan hastaların 51'inde kanama görüldüğünü; kızların ve 12 yaşından büyük olanlarda daha sık olduğunu, kanama görülenlerin ilk kez genellikle postoperatif 6.gün civarında hastaneye başvurduklarını rapor etmektedirler.

Gabriel P, Mazoit X, Ecoffey C.⁵⁰ 24 farklı merkezde 1 yıl süren araştırmalarında 1479 tonsillektomi yapılan hastanın tümünde preoperatif kanama diyatezlerinin anamnezlerinde sorgulandığını, koagülasyon testlerinin yapıldığını belirtiyorlar. Hastaların 13'ünün anamnezinde kanama diyatezi tespit edilmiş. Önceden kanama diyatezi bilinen hastaların sadece 8'inde koagülasyon testleri anormalmiş. Tüm hastaların 57 (%4)'ünde anormal koagülasyon test sonuçlarına rastlanmış. Araştırmacılar çalışmalarının sonucunda ne kanama diyatezi ne de preoperatif laboratuvar testlerinin kanamayı önceden tahmin etmeye yaramayacağını savunmuşlar.

Asaf ve ark.'larının yaptığı çalışmada⁵¹ hiçbir bilinen kanama diyatezi olmayan 416 adenoidektomi ve/veya tonsillektomi yapılan çocukların 124'ünde preoperatif uzamış PT tespit edilmiş. Ancak bunların 4'ünde cerrahi sırasında hafif bir kanama, 7'sinde postoperatif 1. ay içerisinde kanama görülmüş. Uzamış INR'si olan 65 hastanın 3'ü cerrahi sırasında hafif bir kanama, 2'si postoperatif 1. ay içerisinde kanamış. 61 hastanın uzamış aPTT'si varmış. Bunların 5'i cerrahi sırasında hafif kanama göstermiş. 2'si postoperatif 1. ay içerisinde kanamış. Rutin preoperatif koagülasyon testlerinin kanama gelişebilecek olguları önceden tahmin etmede düşük sensitiviteye sahip olduklarını belirtmişlerdir.

Bu fikire ters sonuçlara ulaşmış araştırmacılar da vardır. Bunlardan birkaçı Suchman AL, Grier PF'dir.⁵² Bunlar anormal kanama olgularında PT ve PTT tatmin edici bir hassaslık

göstermektedir fikrini savunmaktadırlar. Hem PT hem de PTT normale diğer ileri testlere gerek olmadığını ancak ya PT ya da aPTT'den sadece biri normalken diğeri anormale ileri tanı testlerinin istenmesini vurgulamaktadırlar.

Kanj ve ark.⁵³ 1061 adenotonsillektomi olgusunun preoperatif 27 (%2,5)'inde kanama parametrelerinin en az birinde anormallik tespit etmişler. Bu çalışmadaki kanama parametreleri PT, aPTT, kanama zamanı ve trombosit sayısıdır. 27 hastaya ileri kan tetkikleri ve anormal testlerin tekrarı yapılmış. 8'inde koagülopati hastalığı tesbit edilmiş. 17'sinde testler tekrar edilince normal test sonuçları gözlenmiş. 2 hastada sınırdan aPTT uzaması tekrar tespit edilmiş. 1061 hastanın 64 (%6)'sında kanama görülmüş. Bunların 6'sı preoperatif anormal kanama parametrelerinden en az birine sahip 27 hastadan biriymişler.

Görüldüğü gibi rutin preoperatif kanama parametreleri hususunda araştırmacılar arasında bir fikir birliği yoktur.

Bizim çalışmamız adenotonsillektomi yapılan olgularda görece imünglobulinlerdeki değişimler, kanama parametrelerindeki değişiklikler primer ve sekonder kanamalara predispozan faktörler olabileceğini vurgulamaktadır.

Operasyona sekonder lokalize enfeksiyonlar ve bakteriyemi de gelişebilmektedir (73,74). Tonsillektomi öncesinde antibiyotik profilaksisi sıklıkla uygulandığı, profilaksinin iyileşmeyi hızlandırdığı, postoperatif kanamayı azalttığı bildirilmiştir.⁵⁴ Bizim çalışmamızda postoperatif 1. gün yüksek giderek azalan WBC ortalamaları literatürde bahsi geçen tonsillektomi ve neden olduğu bakteriyemi ve fokal enfeksiyon riskini doğrulamaktadır.

Literatüre göre postoperatif tonsiller loj kanamalarının en çok rastlandığı dönem ilk 1. haftadır.¹² Literatürde postoperatif 54. günde dahi kanayan olgu bildirilmiştir¹³ Biz en riskli dönemi her yönden kan parametreleriyle ele aldık.

6. SONUÇ

1) Tonsil ve adenoidlerin mukozal imün sistemin parçası olarak oynadıkları aktif imünolojik rolün son 20 yıl içerisinde giderek daha iyi anlaşılması adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonunun imün sistem üzerinde uzun dönemdeki etkilerinin daha iyi incelenmesini sağlamıştır.

2) Adenotonsillektominin kısa dönem hasta üzerine etkileri ve bunların postoperatif komplikasyonlarla ilişkileri yeterince araştırılmamıştır.

3) Adenotonsillektomi yapılan çocuklarda, operasyonun hümorale imünite üzerine erken dönem etkilerinin postoperatif 1. hafta içerisinde daha sık olarak görülen kanama komplikasyonu ile muhtemel ilişkilerinden dolayı olabileceğini ileri sürmekteyiz.

4) Postoperatif 1. gün ve postoperatif 8. gün imünglobulin ortalamaları ile preoperatif 1.gün imünglobulin ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar mevcuttur.

5) Postoperatif 1.gün ve postoperatif 8. gün lökosit ortalamaları ile preoperatif 1.gün lökosit ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar mevcuttur.

6) Kanama parametreleri olarak bilinen PT, aPTT, INR ve trombosit sayıları kanama riski olan adenotonsillektomi yapılan çocukların takibinde kullanılabilir.

7) Postoperatif 1.gün ve postoperatif 8.gün ile preoperatif 1.gün PT, aPTT, INR ve trombosit sayılarının ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar mevcuttur.

8) İntrooperatif kanama miktarının fazlalığı ile kanama riski arasında bir ilişki saptayan yazarların fikirlerini desteklemekteyiz.

9) Postoperatif 1.gün ve postoperatif 8.gün Hb ortalamaları ile preoperatif Hb ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar mevcuttur.

10) Adenotonsillektominin, erken dönem hümorale imünite üzerine etkilerinin postoperatif kanama komplikasyonu ile ilişkilerinin açıkça ortaya konması için daha fazla hastadan oluşan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

AMAÇ: Adenotonsillektomi otorinolaringolojistler tarafından en sık yapılan cerrahi girişimlerden biridir. Günümüzde kanama adenotonsillektominin en önemli komplikasyonu olarak görülmektedir. Kanama riski olan hastaların önceden tahmin edilmesi risk grubundaki hastaların yakın takibe alınması, kanamanın kötü sonuçlarını engelleyebilir.

Çalışmamızın amacı, adenotonsillektominin erken dönem hümoral imünite ve kanama parametreleri üzerine etkilerini araştırmaktır.

YÖNTEM: Çalışmaya, Temmuz 2007– Aralık 2007 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniğinde kronik adenotonsillit nedeniyle adenotonsillektomi yapılan 20 hasta alındı. Adenotonsillektomi yapılan çocuklardan preoperatif 1.gün ve postoperatif 1.gün ve 8.günlerde IgG, IgA, IgM, C3, PT, aPTT, INR, tam kan tahlilleri istendi. Etik nedenlerden dolayı hasta sayısı sınırlı tutuldu.

BULGULAR: Postoperatif 1. gün ve postoperatif 8. gün imünglobulin ortalamaları ile preoperatif 1.gün imünglobulin ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar mevcuttur. Postoperatif 1.gün ve postoperatif 8.gün ile preoperatif 1.gün PT, aPTT, INR ve trombosit sayılarının ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar mevcuttur.

SONUÇLAR: Sonuç olarak, adenotonsillektominin erken dönem hümoral imünite üzerine etkisi olduğu, bundan dolayı veya adenotonsillektominin doğrudan etkisiyle kanama parametrelerinin değiştiği tespit edildi.

8. SUMMARY

BACKGROUND and AIM: Adenotonsillectomy is one of the most frequent procedures, performed by otorhinolaryngologists. Today postoperatiferative hemorrhage is thought to be the most important complication of adenotonsillectomy. Prediction of the children who will get posttonsillectomy hemorrhage and close follow up of the risky group can prevent unpleasant results of hemorrhage. The aim of our study is to investigate the effect of adenotonsillectomy on early postoperatiferative humoral immunity and bleeding parameters.

METHODS: The children with chronic adenotonsillitis who underwent adenotonsillectomy were included into the study, at Duzce University ENT Department, between July 2007 and December 2007. Blood samples for IgG, IgA, IgM, C3, PT, aPTT, INR and complete blood count were taken from the children underwent adenotonsillectomy, at preoperatiferative 1. day, postoperatiferative 1. day and postoperatiferative 8. day.

RESULTS: There were significant differences among the mean values of the immunoglobulins and C3 in postoperatiferative 1.day, postoperatiferative 8.day and preoperatiferative 1. day. There were also significant differences among the mean values of the PT, aPTT, INR, trombositi, Hb, WBC in postoperatiferative 1. day, postoperatiferative 8. day and preoperatiferative 1. day.

CONCLUSION: In conclusion we found that adenotonsillectomy seems to have some effects on early postoperatiferative humoral immunity and perhaps because of this or because of direct effects of adenotonsillectomy bleeding parameter levels change.

9. KAYNAKLAR

1. Handler SD, Miller L, Richmond KH, Baranak CC. Posttonsillectomy hemorrhage: Incidence, prevention and management. *Laryngoscope* 1986; 96: 1243–1247.
2. Eisert S, Hovermann M, Bier H, Göbel U. Preoperatiferative screening for coagulation disorders in children undergoing adenoidectomy (AT) and tonsillectomy (TE): does it prevent bleeding complications? *Klin Padiatr* 2006; 218: 334–39.
3. Wong DT, Ogra PL. Immunology of tonsils and adenoids-an update. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1980; 2: 181–91.
4. Ishikawa T, Witcher K, Arbesman CE. Distrubition of Immunoglobulins in palatine and pharyngeal tonsils. *Int Arch Allergy Appl Imunol* 1972; 43: 801-12.
5. Cantani A, Bellioni P, Salvinelli F, Businco L. Serum immunoglobulins and secretory IgA deficiency in tonsillectomized children. *Ann Allergy* 1986; 57: 413-6.
6. Griffies WS, Wotowic PW, Wildes TO. Spontaneous tonsillar hemorrhage. *Laryngoscope* 1988; 98: 365–8.
7. Castellano P, Lopez–Escamez JA. American Society of Anesthesiology classification may predict severe post-tonsillectomy haemorrhage in children. *J Otolaryngol* 2003; 32: 302 –7.
8. Gamiz MJ, Lopez-Escamez JA. Preoperatiferative markers for risk of posttonsillectomy bleeding in adults. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000; 51: 407–11.
9. Howels RC 2nd, Max MK, Ramadan HH. Value of preoperatiferative prothrombin time/partial thromboplastin time as a predictor of postoperatiferative hemorrhage in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 628–32.
10. Zwack GC, Derkay CS. The utility of preoperatiferative hemostatic assessment in adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 39: 67–76.

11. Kang J, Brodsky L, Danziger I, Volk M, Stanievich J. Coagulation profile as a predictor for post-tonsillectomy and adenoidectomy (T+A) hemorrhage. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 28: 157–65.
12. Wei JL, Betty CW, Gustafson RO. Evaluation of Posttonsillectomy hemorrhage and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 229–35.
13. Windfur JP. Lethal post-tonsillectomy hemorrhage. *Auris Nasus Larynx* 2003; 30: 391-396.
14. Kaya S: Tonsillerin gelişmesi, Waldeyer lenfatik yapılarının anatomisi, 2005: 13–37.
15. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.
16. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants; C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994; 15; 81-8.
17. Gadol N, Peacock MA, Ault KA. Antigenic phenotype and functional characterization of human tonsil B cells. *Blood* 1988; 71: 1048-55.
18. Lanzavecchia A. Antigen specific interaction between T and B cells. *Nature* 1985; 314: 537-9.
19. Tony HP, Phillips NE, Parker DC. Role of membrane Immunoglobuline (Ig) crosslinking in membrane Ig mediated, major histocompatibility complex-restricted T cell-B cooperation. *J Exp Med* 1985; 162: 1695-708.
20. Kuhn LC, Khaerenbulh JP. Role of secretory component, a secreted glycoprotein, in the specific uptake of Ig A dimer by epithelial cells. *J Biol Chem* 1979; 254: 11072-81.
21. Delacroix DL, Hodgson HJ, McPherson A, Dive C, Vaerman JP. Selective transport of polymeric Immunoglobulin A in bile. *J Clin Invest* 1982; 70: 230-41.
22. Richtsmeier WJ, ShikhaNi AM: The Physiology and immunology of pharyngeal lymphoid tissue. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20: 219-28.
23. Howie AJ. Scanning and transmission electron microscopy on the epithelium of human palatine tonsils. *J Patnol* 1980; 130: 191.
24. Owen RL, Nemanic S. Antigen processing structures of the mammalian intestinal tract: a SEM study of lymphoepithelial organs. *Scanning Microsc* 1978; 2: 269.
25. Siegel G. Theoretical and clinical aspects of the tonsillar function. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1983; 6: 61-75.

26. Richtmeier WJ. Human interferon production in tonsil and adenoid tissue cultures. *Am J Otolaryngol* 1983; 4: 325-33.
27. Brandtzaeg P, Surjan L Jr, Berdal P. Immunoglobulin systems of human tonsils: I. Control subjects of various ages: Quantification of Ig-Producing cells, tonsillar morphometry and serum Ig concentration. *Clin Exp Immunol* 1978; 31: 367.
28. Maeda S, Mogi G, Oh M. Microcrypt extensions of tonsillar crypts, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91: 1-8.
29. Surjan L Jr. Reduced lymphocyte activation in repeatedly inflamed human tonsils. *Acta Otolaryngol* 1980; 89:187.
30. Surjan L, Brantzaeg P, Berdal P. Immunoglobulin system of human tonsils: II. Patients with chronic tonsillitis or tonsillar hyperplasia: quantification of-Ig producing cells, tonsillar morphometry and serum Ig concentrations. *Clin Exp Immunol* 1978; 31: 382-90.
31. Lind SE, Marks PW, Ewenstein BM: Hemostatic system in blood: Principles and Practice of Hematology. Handin RI, Lux SE, Stossel TP(Eds). Lippincott Williams and Wilkins, 2003; 959-982.
32. Harrison P, Robinson M, Liesner R, Khair K, Cohen H, Mackie I et al. The PFA-100: a potential rapid screening tool for the assessment of platelet dysfunction. *Clin Lab Haematol* 2002; 24: 225-32.
33. Triplett DA. Coagulation and bleeding disorders: review and update. *Clin Chem* 2000; 46: 1260-1269.
34. Kottke-Marchant K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 133-146.
35. Cobas M. Preoperative assessment of coagulation disorders. *Int Anesthesiol Clin* 2001; 39: 1-15.
36. Bick RL, Baker WF. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 333-350.
37. Mammen EF. Disseminated intravascular coagulation (DIC). *Clin Lab Sci* 2000; 13: 239-245.
38. Mammen EF. Congenital Coagulation Disorders. *Semin Thromb Hemostas* 1993; 9: 1.
39. Wintrobe MM. *Clinical Hematology*, 8th ed. Lea and Febiger, 1981.

40. Cantani A. Arguments against routine adenotonsillectomy. *Immunol Today* 1992; 13: 419.
41. El-Ashmawy S, Taha A, Fatt-hi A, Basyouni A, Zaher S. Serum Immunoglobulins in patients with chronic tonsillitis. *J Laryngol Otol* 1980; 94: 1037–45.
42. D'Amelio R, Palmisano L, Le Moli S, Seminara R, Aiuti F. Serum and salivatory IgA levels in normal subjects: comparison between tonsillectomized and non-tonsillectomized subjects. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982; 68: 256-9.
43. Ogra PL. Effect of tonsillectomy and adenotomy on naso-pharyngeal antibody response to poliovirus. *N Engl J Med* 1971; 14: 59-64.
44. Surjan L Jr, Brantzaeg P, Berdal P: Immunoglobulin system of human tonsils: II. Patients with chronic tonsillitis or tonsillar hyperplasia: quantification of-Ig producing cells, tonsillar morphometry and serum Ig concentrations. *Clin Exp Immunol* 1978; 31: 382-90.
45. Manning SC, Beste D, Mc Bride T, Goldberg A. An assessment of preoperative coagulation screening for tonsillectomy and adenoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1987; 13: 237–44.
46. Prim MP, De Diego JI, Jimenez-Yuste V, Sastre N, Rabanal I, Gavilan J. Analysis of the causes of immediate unanticipated bleeding after pediatric adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 341–4.
47. Myssiorec D, Alvi A. Posttonsillectomy hemorrhage: an assessment of risk factors. *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 37: 35–43.
48. Liu JH, Anderson KE, Willging JP, Myer CM 3rd, Shott SR, Bratcher GO, Cotton RT. Posttonsillectomy hemorrhage: what is it and what should be recorded? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1271–5.
49. Gabriel P, Mazoit X, Ecoffey C. Relationship between clinical history, coagulation tests, and perioperative bleeding during tonsillectomies in pediatrics. *J Clin Anesth.* 2000; 12: 288–91.
50. Asaf T, Reu veni H, Yermiahu T, Lieberman A, Gurman G, Porat A, Schlaeffer P, Shifra S, Kapelushnik J. The need for routine pre-operative coagulation screening tests (prothrombin time PT/partial thromboplastin time PTT) for healthy children undergoing elective tonsillectomy and/or adenoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 61: 217–22.

51. Suchman AL, Griner PF. Diagnostic uses of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time. *Ann Intern Med* 1986; 104: 810–6.
52. Kang J, Brodsky L, Danziger I, Volk M, Stanievich J. Coagulation profile as a predictor for post-tonsillectomy and adenoidectomy hemorrhage. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 28: 157–65.
53. François M, Bingen E, Lambertzechovsky NY, Kurkdjian PM, Nottet JB, Narcy P. Bacteriemia during tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 1229–1231.

10. RESİMLEMELER LİSTESİ

Sayfa no:

Şekil -1. Kompleman proteinlerinin klasik ve alternatif yollarla aktifleşmeleri	21
Şekil -2. Hemostaz sisteminin ekstrinsik ve intrensik yollarla aktivasyonları	30
Şekil -3. PT ortalamaları	33
Şekil -4. aPTT ortalamaları	34
Şekil -5. INR ortalamaları	35
Şekil -6. Trombosit sayılarının ortalamaları	35
Şekil -7. İmünglobulin G ortalamaları	36
Şekil -8. İmünglobulin A ortalamaları	37
Şekil -9. İmünglobulin M ortalamaları	38
Şekil -10. C3 ortalamaları	39
Şekil -11. Hb ortalamaları	39
Şekil -12. WBC ortalamaları	40

11. ÖZGEÇMİŞ

Ad soyad : Erol GÜLTEKİN

Doğum yeri : İstanbul/ Bakırköy

Doğum tarihi : 24.03.1979

Medeni hali : Bekar

Telefon : 0544 338 69 34

E-posta : medikale37@hotmail.com

Eğitim :

İlköğretim : Cebeci Sultançiftliği İlköğretim Okulu

Lise : Pertevniyal Lisesi

Üniversite : İstanbul Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Yabancı dil : İngilizce