

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

ÇOCUKLARDA ADENOTONSİLLEKTOMİNİN BÜYÜMEYE VE
SERUM IGF-I, IGFBP-III GHRELİN OREXİN VE LEPTİN
DÜZEYLERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yavuz GÜLER

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ferhat BOZKUŞ

ŞANLIURFA

2014

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

ÇOCUKLARDA ADENOTONSİLLEKTOMİNİN BÜYÜMEYE VE
SERUM IGF-I, IGFBP-III GHRELİN OREXİN VE LEPTİN
DÜZEYLERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yavuz GÜLER

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ferhat BOZKUŞ

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 11.12.2013 tarih ve 13145 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Ferhat BOZKUŞ'a;

Eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok değerli hocalarım sayın Doç. Dr. İmran ŐAN'a ve Doç. Dr. İsmail İYNEN'e;

Laboratuvar çalışmalarında hiçbir desteği esirgemeyen çok kıymetli sayın Yrd. Doç. Dr. Hatice SEZEN hocama;

İstatistiksel analizler için yardımını esirgemeyen Dr. Canan Demir'e;

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma;

Başta 4 yıllık eğitimim boyunca zor günlerimde hep yanımda olan klinik sekreterimiz ve çok kıymetli ağabeyim Ömer DEDE olmak üzere tüm personel ve hemşire hanımlara;

Beni sevgi ve şefkatle büyüten, bugünlere gelmeme vesile olan canımdan çok sevdiğim anne ve babama ve tezimin her aşamasında bana en büyük desteği veren, hayatımın her anında yanımda olan, canımdan çok sevdiğim biricik eşim Dr. Rukiye GÜLER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yavuz GÜLER

İÇİNDEKİLER

SAYFA

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR | I |
| İÇİNDEKİLER..... | II |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | IV |
| TABLolar DİZİNİ | V |
| KISALTMALAR VE SİMGELER..... | VI |
| ÖZET..... | VIII |
| ABSTRACT | X |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ..... | 1 |
| 2.GENELBİLGİLER..... | 2 |
| 2.1. Farengeal Tonsil (Adenoid) | 2 |
| 2.1.1. Adenoid Doku Anatomisi | 2 |
| 2.1.2. Adenoidit | 3 |
| 2.1.3. Adenoid hipertrofisi..... | 3 |
| 2.1.4. Adenoidektomi endikasyonları..... | 4 |
| 2.1.5. Adenoidektomi kontrendikasyonları | 5 |
| 2.1.6. Adenoidektomi komplikasyonları | 5 |
| 2.1.7. Farengeal Tonsillerin Histolojik Yapısı | 5 |
| 2.2. Tonsilla Palatina | 6 |
| 2.2.1. Tonsillerin kanlanması | 7 |
| 2.2.2. Akut Tonsillit..... | 8 |
| 2.2.2.1. Tedavi | 9 |
| 2.2.2.2. Ayırıcı Tanı | 9 |
| 2.2.3. Kronik Tonsillit | 10 |
| 2.2.3.1. Tedavi | 11 |
| 2.2.3.2. Ayırıcı Tanı | 11 |

| | |
|---|----|
| 2.2.4. Komplikasyonlar | 11 |
| 2.2.5. Tonsiller Hipertrofi..... | 12 |
| 2.2.6. Faringeal Hiperkeratoz..... | 12 |
| 2.2.7. Palatin Tonsillerin Histolojik Yapısı | 13 |
| 2.2.8. Tonsillektomi Endikasyonları | 13 |
| 2.3. Lingual Tonsil | 14 |
| 2.3.1. Lingual Tonsillerin Histolojik Yapısı..... | 14 |
| 2.4. Tubal Tonsillerin Histolojik Yapısı | 15 |
| 2.5. Tonsil İmmünoloji ve Fizyolojisi | 15 |
| 2.5.1. Histolojik Özellikler | 16 |
| 2.5.1.1. Kript Epiteli | 17 |
| 2.5.1.2. Foliküler Germinal Merkez | 17 |
| 2.5.1.3. İnterfoliküler Alan..... | 17 |
| 2.5.2. İmmünoloji | 17 |
| 2.5.2.1. İmmün Cevapta İlk Basamak (Lenfoepitelyum) | 19 |
| 2.5.2.2. İmmün Cevapta İkinci Basamak | 19 |
| 2.5.3. İmmünopatoloji..... | 20 |
| 2.6. Büyüme Hormonu | 22 |
| 2.6.1. İntrauterin Büyüme | 22 |
| 2.6.1.1. İntrauterin Büyümeyi Etkileyen Faktörler..... | 22 |
| 2.6. 2. Postnatal Büyüme | 24 |
| 2.6. 2.1. Postnatal Büyümeyi Etkileyen Faktörler..... | 24 |
| 2.6.2.2. Postnatal Dönemde Büyüme | 27 |
| 2.6.3. Büyüme Faktörleri | 28 |
| 2.6.4. Büyüme Hormonu Tedavisi | 34 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 36 |
| 4. BULGULAR | 39 |
| 5. TARTIŞMA..... | 46 |
| 6. SONUÇ..... | 53 |
| KAYNAKLAR..... | 54 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

| | |
|---|----|
| Şekil-1: Palatin tonsil arteryel kanlanması..... | 7 |
| Şekil-2: Besin alımı üzerine etkin olan nöropeptidler..... | 25 |

TABLolar DİZİNİ

SAYFA

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Hasta grubunda cinsiyet değişkenine ait tanımlayıcı istatistik..... | 39 |
| Tablo 2. Kontrol grubunda cinsiyet değişkenine ait tanımlayıcı istatistik | 39 |
| Tablo 3. Tanı türüne göre hasta dağılımı..... | 40 |
| Tablo 4. Ameliyat öncesi hasta ve kontrol gruplarının boy SSS ve kilo SSS, değerlerinin karşılaştırılması | 40 |
| Tablo 5. Ameliyat öncesi hasta ve kontrol gruplarının bel çevresi, VKİ SSS değerlerinin karşılaştırılması..... | 41 |
| Tablo 6. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası boy SSS ve kilo SSS değerlerinin karşılaştırılması..... | 42 |
| Tablo 7. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası VKİ SSS ve bel çevresi değerlerinin karşılaştırılması..... | 42 |
| Tablo 8. Ameliyat öncesi hasta ve kontrol gruplarının serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylelerinin karşılaştırılması..... | 43 |
| Tablo 9. Ameliyat öncesi hasta ve kontrol gruplarının serum leptin, ghrelin ve oreksin-b düzeylelerinin karşılaştırılması..... | 43 |
| Tablo 10. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası serum IGF-1, IGFBP-3 düzeylelerinin karşılaştırılması..... | 44 |
| Tablo 11. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası serum leptin, ghrelin ve oreksin-b düzeylelerinin karşılaştırılması..... | 44 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|----------------|--|
| İGF 1 | : İnsülin Like Growth Faktör 1 |
| İGFBP 3 | : İnsülin Like Growth Faktör Bağlayıcı Protein 3 |
| GH | : Growth Hormon |
| BH | : Büyüme Hormonu |
| KBB | : Kulak Burun Boğaz |
| ARC | : Arcuate Nükleus |
| EMN | : Enfeksiyöz Mononükleozis |
| MALT | : Mukoza Assosiyel Lenfoid Doku |
| NALT | : Nazofarenks Assosiyel Lenfoid Doku |
| BALT | : Bronş Assosiyel Lenfoid Doku |
| GALT | : Gastrointestinal Sistem Assosiyel Lenfoid Doku |
| IgG | : İmmünglobulin G |
| SIgA | : Sekretuar İmmünglobulin A |
| FDH | : Follüküler Dendritik Hücre |
| IDH | : Interdigitating (Matür) Dendritik Hücre |
| HEV | : High Endotelial Venül |
| BCR | : B Hücre Reseptörü |
| MSS | : Merkezi Sinir Sistemi |
| GHRH | : Growth Hormon Salgılatıcı Hormon |
| DBH | : Doruk Büyüme Hızı |
| GSH | : Büyüme Hormonu Sekretegoları |
| SST | : Somatostatin |
| mRNA | : Mesenger Ribonükleik Asit |
| TSH | : Tiroid Stimüle Edici Hormon |
| FSH | : Follükül Stimüle Edici Hormon |
| LH | : Luteine Hormon |
| GSH | : Ghrelin |
| ALS | : Asit Labil Subünit |
| IM | : İntra Musküler |

| | |
|----------------|---------------------------------------|
| OSAS | : Obstrüktif Sleep Apne Sendromu |
| SSS | : Standart Sapma Skoru |
| T&A | : Adenoidektomi ve/veya Tonsillektomi |
| VKI | : Vücut Kitle İndeksi |
| TUAS | : Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu |

ÖZET

ÇOCUKLARDA ADENOTONSİLLEKTOMİNİN BÜYÜMEYE VE SERUM IGF-I, IGFBP-III GHRELİN OREXİN VE LEPTİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Dr. Yavuz GÜLER

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Bu çalışmanın amacı adenotonsiller hipertrofi çocuklardaki ameliyat öncesi ve sonrasındaki; boy, kilo, bel çevresi, vücut-kitle indeksi(VKİ), IGF-1, IGFBP-3, ghrelin, oreksin-b ve leptin düzeylerinin ölçümü yoluyla adenotonsillektomi ameliyatının büyüme etkisinin ve büyüme hormonlarıyla ilişkisinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2013–Ocak 2014 tarihleri arasında adenoid vejetasyon ve hipertrofik tonsillit nedeni ile opere edilen 3-12 yaşları arasındaki hastalardan randomize olarak seçilen 23 hasta ve sağlam çocuk polikliniğine başvuran 22 sağlıklı çocuk, ailelerinin onamları alınarak çalışmaya alındı. Ameliyattan sonra hastalar 9–12. aylarda kontrole çağrıldı. Bütün hastalardan preoperatif ve postoperatif IGF 1, IGFBP 3 ve ghrelin, leptin ve oreksin düzeyleri için venöz kan alındı. Boy, kilo ve bel çevreleri ölçülüp, vücut kitle indeksleri kaydedilip, standart sapma skorları (SSS) hesaplanarak kaydedildi. Kontrol grubu, preoperatif ve postoperatif boy SSS, kilo SSS, bel çevresi ve vücut kitle indeks SSS'leri ile IGF 1, IGFBP3, ghrelin, leptin ve oreksin-b düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Preoperatif kilo SSS değerlerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük mevcuttu. Ancak bel çevresi, VKİ SSS ve boy SSS'inde anlamlı bir fark yoktu. Ameliyat öncesi hesaplanan boy ve kilo SSS değerlerinde, ameliyat sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı artış kaydedilirken($p<0.05$); bel çevresindeki artış ve VKİ SSS'deki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ameliyat öncesi median leptin, ghrelin, oreksin-b düzeyleri; kontrol grubu leptin, ghrelin ve oreksin-b düzeylerine göre daha yüksekti. Bu değerlerden leptin ve oreksin-b düzeyinin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı iken($p<0.05$).

ghrelin düzeyindeki değişiklik anlamlı değildi. Adenotonsillektomi yapılan çocuklarda, postop IGF-1 ve IGFBP-3 ve oreksin-b'nin kan seviyelerinde istatiksels olarak anlamlı olmasa da artış görölmüştür. Ghrelin düzeyindeki artış ise istatistiksel olarak anlamlı idi($p<0.05$). Leptin düzeylerinde ise ameliyat sonrası azalma görölmüştür. Ancak bu azalma istatiksels olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada adenotonsiller hipertrofi çocuklarda, cerrahi tedavi sonrası anlamlı bir boy ve kilo artışı olduğu göröldü. Ameliyat sonrası ghrelin düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.05$). Ayrıca istatiksels olarak anlamlı olmasa da IGF-1, IGFBP-3 ve oreksin-b düzeylerinin arttığı ve leptin düzeylerinin azaldığı görölmüştür. Neticede bu çalışma, adenotonsillektomi sonrası boy ve kilo artışının nedeninin sadece GH düzeyinin artışı ile ilgili olmadığı, aynı zamanda kalori alımında etkili olduğu bilinen leptin, ghrelin ve oreksinin de rolünün olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda daha uzun süreli ve daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Adenotonsiller Hipertrofi, IGF-1, IGFBP-3, Leptin, Ghrelin, Oreksin

ABSTRACT

THE EFFECT OF ADENOTONSILLECTOMY IN CHILDREN ON GROWTH AND SERUM IGF-I, IGFBP-III OREX GHRELIN AND LEPTIN LEVEL

Yavuz GULER, MD

Specialty Thesis, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery

Aim: The purpose of this study was to search for the effects of adenotonsillectomy (A&T) on growth and to detect its relation with growth hormones by measuring height, weight, waist circumference, body mass index (BMI), IGF-1, IGFBP-3, ghrelin, orexin and leptin levels in children with adenotonsillar hypertrophy before and after adenotonsillectomy.

Methods: For the study 23 patient children with tonsillar and/or adenoidal hypertrophy chosen randomly and 22 healthy children who between 3-12 years of ages were included in this study between the dates 2013 January -2014 January by receiving their parents' permissions. After the surgery, patients were invited for controls in 9th – 12th months. From all patients venous blood samples were taken to detect preoperative and postoperative IGF 1, IGFBP 3, ghrelin, leptin and orexin levels. Once their height, weight and waist circumference were measured and body mass index was recorded then standard deviation scores (SDS) were determined. Height SDS, weight SDS, waist circumference, body mass index SDS and IGF 1, IGFBP 3, ghrelin, leptin and orexin levels of the preoperative, postoperative study group and control group were compared.

Results: The preoperative height and weight SDS values of the patients were significantly lower than those of the control groups'. However there wasn't any statically difference in waist circumference and BMI SDS. While a statically increase was recorded in the preoperatively determined height SDS, weight SDS values after the surgery; waist circumference values did not increase significantly and body mass index SDS did not decrease significantly.

Preoperative median leptin, ghrelin, orexin-b levels were higher than control group leptin, ghrelin and orexin-b levels. Preoperative Orexin-b level was significantly higher than control group. And postoperative ghrelin levels are significantly higher than preoperative patient's ghrelin levels. Although it wasn't respectively high, an increase was observed in postoperative blood levels of IGF-1 ve IGFBP-3 and oreksin-b of children who underwent adenotonsillectomy. Decrease was observed in leptin levels after the surgery. But it wasn't found significantly.

Conclusion: In this study a weight increase significantly children with adenotonsillar hypertrophy after the surgical treatment. Although it wasn't significantly, levels of IGF-1 and IGFBP-3, ghrelin and orexin-b increased but leptin levels decreased. As a result this study suggests us that developing weight after adenotonsillectomy is not only related with the increase in GH level but also leptin, ghrelin and orexin which known effective in gaining calories, play role. For this subject, it is need to do studies for longer periods, on larger patient groups.

Key Words: Adenotonsillar hypertrophy, IGF-1, IGFBP-3, Leptin, Ghrelin, Orexin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Adenotonsillektomi çocukluk çağında en sık yapılan ameliyatlar arasında yer almaktadır. Bukadar sık uygulanmakta olan bir ameliyatın, daha sonra oluşturacağı olumluve olumsuz etkilerinin detaylı bir şekilde açıklığa kavuşturulması son derece önemli bir konudur. Bu çocuklarda adenotonsiller hipertrofiye bağlı büyüme ve gelişme geriliği olduğu ve adenoidektomi ve/veya tonsillektomi (T&A) sonrası büyüme ve gelişme açısından sağlıklı yaşatlarını yakaladıkları bir çok yayında belirtilmiştir (1-5).

Bu durumun her ne kadar tam mekanizması açıklanamamışsa da disfaji, uyku esnasında solunum için fazla efor sarfedilmesi, nokturnal hipoksemi, nokturnal asidozis, iştah azalması ve anormal growth hormon (GH)salınması sorumlu tutulmaktadır. İnsulin like growth faktör-I (IGF-1) ve onun taşıyıcı proteini olan insulin like growth faktör bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) günlük GH ortalamasını yansıtmaktadır (6,7).

Besin alımı hipotalamustaki arcuate nucleus (ARC) tarafından kontrol edilir ve çeşitli periferel ve santral faktörlerden etkilenir (8). Ghrelin (9-11)ve orexin (12)arcuat nükleustan primer olarak besin alımını artırırılar. Leptin ise adipositlerden salınan güçlü bir anorektik ajandır ve kan beyin bariyerini geçerek beyin dokusuna geçtiği ve arcuat nükleusu etkilediği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı tonsil ve adenoid hipertrofisi nedeniyle adenotonsillektomi yapılmış hastaların, ameliyat öncesi boy, kilo, vücut- kitle indeksi (VKİ)ve serum IGF-1, IGFBP-3, leptin, ghrelin ve oreksin değerlerini, kontrol grup ve ameliyat sonrası ortalama 9-12. aylardaki değerlerle karşılaştırmaktır (13).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Farengeal Tonsil (ADENOİD)

2.1.1. Adenoid Doku Anatomisi

Nazofarenks posterior duvarında yerleşmiş üçgen şeklinde lenfoid doku kitlesi, adenoid olarak adlandırılır. Nazofarenks üst kısmından yumuşak damağın serbest kenarına kadar uzanır. Yanlarda rosenmüller fossasının lenfoid dokusu velateral farengeal bantlarla devamlılık gösterir (14,15). Doğumda mevcut olan adenoid embriyogenezin 4 ile 7. ayları arasında oluşur. Adenoid doku yaşamın ilk birkaç haftasında bakterilerle kolonize olur (16). Çocuklarda 3 – 6 yaş civarında en büyük boyutuna erişerek, puberteden sonragittikçe küçülür ve erişkinde tamamen kaybolur (14,16). Çocuk büyüdükçe adenoidin küçülmesi ve nazofarenks büyümesi ile adenoid nedenli obstrüktif durumun azaldığı bilinmektedir (17). Waldeyer halkasının neden gerileyip küçüldüğü ise bilinmemektedir (18).

Adenoidler, yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel (solunum epiteli), çokkatlı yassı epitel ve değişici (transizyonel) epitel olmak üzere üç tip yüzey epitelinesahiptir. Kronik olarak enfekte veya büyümüş adenoidlerde, özelleşmiş yassı epitelyum oranında artma eğilimi ve respiratuar epitel oranında da azalma eğilimi vardır (16).

Adenoidlerin kanlanması, eksternal karotid arterin dalları olan farengea ascendans, internal maksiller arter ile fasial arterden olmaktadır. Venöz drenajı, farengealpleksus yoluyla internal jügüler vene olur. Lenfatik drenaj, önce retrofarengeal lenfnodlarına ve oradan derin jügüler lenf nodlarına doğru bir akış izlemektedir.

Adenoidlerin afferent lenfatikleri yoktur. Duyusal innervasyonu nervusglossofaringeus ve nervus vagus ile sağlanmaktadır (15,16).

Üst solunum yolundan giren bakteriyel ve viral antijenlere karşı organizmanın korunmasında adenoidler önemli rol oynamaktadırlar. Bu lenfoid dokunun orta kulak ve sinüslerdeki enfeksiyonları engelleyen ve kontrolünü sağlayabilen immün kompetan hücreler için bir kaynak olduğu bilinmektedir (19).

Bulokal mukozal defans sistemi, özgün olmayan defans sisteminin yanı sıra salgısal ve hücre aracılı immün defans mekanizmalarından oluşur (20). Defans, lokal üretilen vesekrete edilen immünglobülinler yoluyla sağlanmaktadır. Adenoidlerin kesin olmamakla birlikte mukozal immün sistemin bir parçası olabileceği ileri sürülmektedir (21,22).

Adenoid doku ile ilgili hastalıklar aşağıdaki gibi sıralanabilir

2.1.2. Adenoidit

Adenoid, çocuklarda normal olarak hipertroftir. Adenoid büyümesininantijenik uyarılara yanıt olarak oluştuğı bildirilmektedir (16,23).

Enfeksiyonlaraverdiği yanıt ise germinal merkezin hem sayıca hem de ebat olarak artmasışeklindedir. Adenoidler ancak burun solunumu engellendiğı veya östakiobstrüksiyonu sonucu effüzyonlu veya akut otitis mediaya yol açtığı durumlardaönem kazanmaktadır.

Akut adenoidit'de pürülan rinore, nazal obstrüksiyon, ateş ve sık otitismedia görülebilir. Akut enfeksiyon esnasında yüksek sesli horlama görülməsi,epizoddan sonra iseorlama kaybolması veya azalması akut enfeksiyon olmaihtimalini arttıran bir bulgudur (16). Rekürren akut adenoidit, altı aylık periyottadörtten fazla ayrı akut adenoidit atağı olması halidir (16).

Kronik adenoidit, inatçı burun akıntısı, kötü kokulu nefes, postnazal akıntı,öksürük, uvula arkasında ve üzerinde kurutlar ve kronik konjesyon görülen adenoidenfeksiyonu durumudur (16). Bu saydığımız semptomlar kronik sinüzitlerde debulunduğundan ayırıcı tanı yapılması oldukça güçtür.

2.1.3. Adenoid hipertrofisi

Obstrüktif adenoid hiperplazisi, horlama, hem gündüz hem de gece zorunluğız solunumu ve hiponazal konuşmanın oluşturduğı semptom triadı, büyümüşadenoidler tarafından oluşturulan nazofarengeal obstrüksiyon ile uyumludur. Rinore,postnazal akıntı ve kronik öksürük, yaygın görülmekte ama bu semptomlarnonspesifiktir.

Adenoid hipertrofisinde, nazal obstrüksiyon sonucu solunum güçlüğü, gecehorlamaları ve burun kanatlarının solunuma katılmasında belirginlik görülmektedir.

Adenoid hipertrofisi, östaki tüpünde tıkanıklığa neden olarak tekrarlayan akut otitismedia veya effüzyonlu otitis mediaya neden olabilmektedirler. Adenoidit ile birliktenazal, postnazal akıntı, öksürük, uvula arkasında ve üzerinde kurutlar görülebilir.

Bilindiğı üzere adenoiditler genellikle tonsillit ile birlikte seyretmektedirler.

Çocukta ağızdan nefes alma, nazal konuşma görülmektedir. Çocuklarda ilerleyenzaman içerisinde maksilla gelişimi üzerine olan olumsuz etki sonucu karakteristikiüz görünümü oluşup, bu oluşan duruma da "adenoid yüzü" denilmektedir (23,24).Görünüm olarak çocuklarda aptal bir görünüm ve ağız açıklığı vardır.

Haemophilus influenzae, A grubu β hemolitik streptokok, Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis ve Streptococcus pneumoniae adenoid dokukültürlerinde yaygın olarak üreyen patojen mikroorganizmalardır (16,26).

Adenoid doku hastalıklarında tedavi medikal veya cerrahi olmak üzere ikişekilde yapılır. Adenoidin akut inflamatuvar hastalıklarında medikal tedaviuygulanmaktadır. Medikal tedavide; antibiyoterapi, analjezik - antiinflamatuvar ilaçlarıuygulanır. Cerrahi tedavi ise (Adenoidin akut inflamatuvar hastalıkları için),genellikle medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda tercih edilmektedir. Adenoiddoku hastalıklarının cerrahi endikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

2.1.4. Adenoidektomi endikasyonları(27,28)

Enfeksiyon: Pürülan adenoidit, effüzyonlu kronik otitis media, kronik rekürren otitismedia, perforasyonlu kronik otitis media, otere veya kronik tüp otere, rekürren,kronik alt solunum yolu enfeksiyonları, solunum yolu alerjileri, astım.

Obstrüksiyon: Adenoid hipertrofisine bağlı horlama ve kronik ağız solunumu, tıkayıcı uykuapnesi sendromu (TUAS) veya uyku huzursuzluğu, adenoid hipertrofi ile ilişkili:

1- Kor pulmonale

2- Büyüme geriliği

3- Yutma güçlüğü

4- Konuşma anomalileri,

anormal dentofasyal/orofasyal gelişime neden olan (ortodontist tarafından saptanmış)

Diğer

Neoplazi şüphesi, kronik sinüzit ile ilişkili adenoid hipertrofi

2.1.5. Adenoidektomi kontrendikasyonları (14, 16,17 30)

Yarık damak, akut adenoidit, kardiyovasküler, pulmoner rahatsızlıklar, regüleedilemeyen diabetes mellitus, kanama diatezleri.

Yarık damaklı hastalarda velofarengal yetmezlik ihtimali olması nedeniyle adenoidektomi yapılmamalıdır.

2.1.6. Adenoidektomi komplikasyonları (27,30)

Hemoraji, otitis media, nazofarengal skatrisyel stenoz, hipernazal konuşma. Adenoidektomide oluşan hemoraji kendiliğinden durma eğilimi göstermektedir. Ancak nadir de olsa posterior tampon gerektiren vakalar olabilmektedir. Adenoidektomi komplikasyonu olarak Otitis media, nazofarenkste enfeksiyonun orta kulağa geçmesi ile meydana gelir. Nazofarengal skatrisyel stenozise, adenoidektomi sonrası 3/100000'de oranında bildirilmiş olup, oluşum nedeni olarak aşırı mukoza destrüksiyonu, akut enfeksiyon sırasında adenoidektomi yapılması ve lateral farengal bantların çıkarılması sonucu oluşmaktadır. Yine Adenoidektomi komplikasyonlarından olan hipernazal konuşma da velofarengal yetersizlik sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunu önlemek için operasyon öncesi sert ve yumuşak damak kısısalığı, yumuşak damak kaslarının durumu, yarık damak varlığı tam olarak değerlendirilmelidir. Çünkü bu kişilerde adenoid dokusu nazofarenksidaraltmakta ve velofarengal istmusun yeterli kapanmasını sağlamaktadır.

Adenoidektomi yapıldığında ise kapanma yeterli olmayarak hava kaçışının neden olacaktır. Aşırı hipertrofi mevcudiyetinde ise kısmi olarak adenoidektomi yapılabilmektedir. Adenoidektomi sonrası ağrı nedeniyle de hipernazal konuşma görülebilmektedir. Bu durum ağrının geçmesi ile düzelme gösterir. Düzelme olmaz ise konuşma terapisi yapılmalıdır (17).

2.1.7. Farengal Tonsillerin Histolojik Yapısı

Farengal tonsil hipertrofisi, adenoidler olarak da ifade edilmektedir. Yunanca aden, bez anlamını taşımaktadır. Bu nedenle, tonsilin lenf foliküllerinin büyümesi, ona bez benzeri bir görünüm kazandırır. Adenoid doku, nazofarenksin tavanında ve posterior duvarında yer

almaktadır. Serbest yüzeyi, solunumyollarındaki goblet hücreli, silyalı, yalancı çok katlı prizmatik epitelle kaplıdır. Bazen de, çok katlı yassı epitel adacıklarına rastlamak mümkün olabilmektedir. Farengeal tonsilin yarım kapsülü, palatin tonsillere kıyasla daha incedir. Kapsül altıbağ dokusunda, sero-müköz karışık bezler yer alır ve 10 adet genişlemiş kanalları, serbest yüzeye ya da katlantılar arası oluklar içine açılırlar. Bu tonsilde yüzey epitel kriptalar yerine, pli (pleat) denilen uzunluğuna katlantılar yapmaktadır. Genellikle, lenf folikülleri içeren ve 2 mm kalınlıktaki yaygın lenfoid doku tabakası, epitelyum altında yer alır ve katlantıların yapısına katılır. Adenoidler, solunum yolunu tıkayabilir ve ağızdan nefes almaya neden olabilir. Büyüyen farengeal tonsil, daima enfektendir (29).

2.2. Tonsilla Palatina

Tonsilla palatina, orofarenks yan duvarına yapışmış lenfoid oluşumlardır. Waldeyer lenfatik halkasının en büyük parçaları olan tonsilla palatina doğumda belirgindir ve 4-5 yaşına kadar hacmi artmaktadır. 5-12 yaş arası hacmi sabit kalır ve gelişimini 18-20 yaşına doğru tamamlar (15).

Tonsilla palatina, ön ve arka plikalar arasındaki fossa tonsillaristeyeleşmiştir. Şekil olarak pedinküllü veya yassılaştırmış bir formda olabilmektedir. Tonsilin lateral yüzü fibröz bir kapsülle çevrilmiş olup, superior konstriktör faringeus kasının üzerini kaplayan pharyngobasilar fasya ile gevşek bir şekilde tutunur.

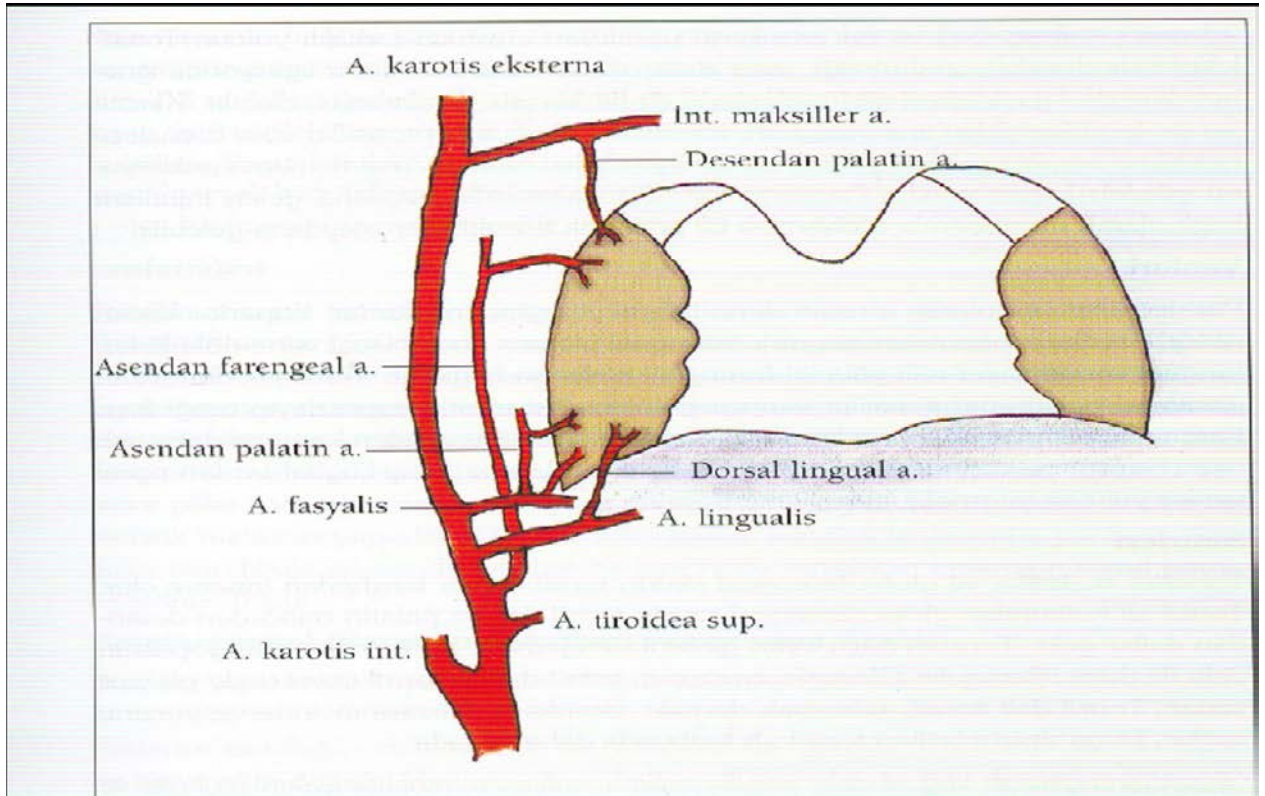
Tonsilla palatina kapsülü, tonsilin derin dokusu ile sıkı bir ilişki içindedir ve tonsil dokusu içine doğru girerek septaları oluşturmaktadır. Bu septalar tonsillar sinir ve damarları içerir. Tonsillerin medial yüzleri çok katlı yassı epitelle döşelidir ve tonsiller kriptlerin oluşturduğu çukurları bulundurur (31).

Palatin tonsiller, lenfoid doku ve konnektif dokudan ibaret olup, değişik gelişim evrelerinde değişik tipte lenfoid hücreler içermektedirler. Tonsillar kriptler doku içine uzanan tübüler invajinasyonlardır. Düzensiz bir yapıda tonsil derinlerine kadar uzanırlar ve etraflarında lenfoid nodüller bulunmaktadır. Kriptler içinde yabancı partiküller, epitelyumyal döküntüler ve keratin debrisler bulunabilmektedir (31).

2.2.1. Tonsillerin kanlanması

Eksternal karotis arterden gelen zengin bir arteryel ağ ile tonsiller kanlanmaktadır. Bu arterlerin orijinleri genelde tonsil lateralinde bulunur. A. Karotis interna tonsilin yaklaşık olarak 2 cm posterolateralinde seyredir. Tonsili besleyen majör arterler, tonsiller fossa derininde uzanan ascending pharyngeal arter ve ascending palatin arterlerdir. Diğer dallar; dorsal lingual arterin anterior tonsiller dalları, fasial arterin inferior tonsiller dalları ve descending palatin arterin superior tonsiller dallarıdır. Venöz drenaj, lingual ve faringeal venlerin oluşturduğu perikapsüler pleksustan internal juguler vene doğru olmaktadır (31). Tonsile gelen afferent lenfatik yoktur. Efferent lenfatikler peritonsiller pleksus tarafından oluşturulur. Tonsillar kriplerden uzanan lenfatik kanallar daha sonra derin servikal nodlara ve derin juguler nodlara ulaşır. Palatin tonsil, duysal innervasyonunu lasser palatin sinirinden almaktadır.

Afferentler sfenopalatin ganglionu gelir. Ayrıca glossofaringeustan gelen tonsiller dalları da innervasyonda rol oynamaktadır (31).



Şekil 1. Palatin tonsil arteryel kanlanması

2.2.2. Akut Tonsillit

Akut foliküler tonsillit, tonsillerin her ikisini ya da birini tutan, kendi kendinisınırlayan bir enfeksiyondur. Şiddeti, etken patojenin virülansına ve konağınrezistansına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Etkilenen hastalardan en sıkizole edilen mikroorganizmalar β hemolitik streptokoklar, bunun yanındastafilokoklar, pnömokoklar ve hemofilus türleridir. Ayrıca izole edilenmikroorganizmalar arasındaanaeroblar da bulunabilmektedir. Viral patojenler de sıklıkla görülür; influenza, parainfluenza, herpes simpleks, coksackie virus, rhinovirus verespiratory syncytial virüs en sık rastlanan virüsler arasında yer almaktadırlar.Douglas ve arkadaşlarının (1984) çalışmalarında, okul öncesi dönem çocuklardaviral nedenlerin, sonraki yaşlarda ise bakteriyel nedenlerin daha sık rastlandığıgösterilmiştir (32,33).

Klinik olarak akut tonsillit daha çok adölesan ve genç yetişkinlik dönemindegörülür. Aşırı yorgunluk, sıcaklık değişikliklerine maruz kalmak, üst solunum yolu enfeksiyonu varlığı, metabolik ve immünolojik hastalıklar tonsillite predispozisyonoluşturan durumlardır. Başlangıcı genelde çok anidir ve yüksek ateş, üşüme titremeile birlikte görülebilmektedir. Bunu boğaz ağrısı, yutma güçlüğü izler. Ayrıca kızgınlık, baş ağrısı ve eklem ağrısı gibi sistemik yakınmalar da görülebilmektedir.

Herhangi bir komplikasyon oluşmadığı takdirde bu semptomlar 4-6 gün içindeazalma gösterir (31,34).

Akut dönemdeki fizik muayenede; tonsillerde büyüme vardır ve üzerleribeyaz eksuda lekeleri ile kaplıdır. Bu eksudalar genellikle tonsiller fossada sınırlıdır. Özellikle kripta ağızlarında bulunur ve kolayca kaldırılabilirler. Ayrıca parankimalülserasyonlar da görülebilir. Multiple küçük lekelenmeler görülürse folliküller, bunlar birleşme gösterirlerse membranöz ya da pseudomembranöz olarak tanımlanmaktadırlar.

Tonsillerdeki enflamasyon ya da enfeksiyona ilave olarak, hemen hemendaima farenjit ve boyun bölgesi lenfatiklerinde de tutulum vardır. Dil üzerikaplanmıştır ve oral kavite içinde koyu kıvamlı mukoid sekresyon bulunur. Sıklıkla hassas servikal lenfadenopati vardır. Laboratuvar tetkiklerinde enfeksiyon yönündebulgular vardır. Değişik derecelerde lökositoz saptanır ve erken akut safhada targetcell'ler görülür. Bakteriyel tonsillitlerin tanısında gram boyama yapılabilir. Viraletken düşünülen olgularda spesifik aglütinasyon çalışmaları yapılabilir ancak bunlarpahalı ve kesin sonuç vermeyen yöntemlerdir. Ampirik tedaviye cevap vermeyenolgularda bakteriyel

kültürler oldukça yararlı bulunmuştur (31,32).Genellikle kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon olmakla birlikte, akut tonsillitin persistan enfeksiyonu, bazı komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bunlar peritonsiller apse, derin boyun enfeksiyonu, septisemi şeklinde olabilmektedir.

Peritonsiller ödem solunum yolu obstrüksiyonu oluşturabilir. Beyin, kalp, akciğer gibi diğer uzak yerlerde de enfeksiyona neden olabilmektedirler.

2.2.1.1. Tedavi

Akut tonsillitin tedavisi, enfeksiyonun eradikasyonu ve destek tedavisinden ibarettir. Sıcak bir ortam, yeterli sıvı alımı ve uygun hijyen önemlidir. Dilüe (%3) hidrojen peroksit ya da ılık salin solüsyonu ile lavaj, oral hijyenin sağlanması için uygundur. Ağrının giderilmesi için analjezikler kullanılabilir. Sistemik antibiyotik tedavisinde genellikle penisilin, eritromisin ya da tetrasiklin yeterli olabilmektedir.

Tetrasiklin, dişlerde diskolorasyona yol açacağından çocuklarda kullanılmamalıdır. Antibiyotik dozu hastanın yaşı ve ağırlığına göre ayarlanmalıdır. Tedaviye dirençli hastalarda medikasyona başlamadan önce kültür alınabilir ve tedavi 7–10 gün olarak tamamlanmalıdır, aksi halde antibiyotiklere karşı direnç gelişimi söz konusudur (31).

2.2.2.2. Ayrıcı Tanı

Difteri; daha tedrici olarak başlar ve sistemik bulgular o kadar belirgin değildir. Sıklıkla stridor ve krup tarzında öksürük vardır. Difterik membranlar kirli beyaz görünümde ve tonsile sıkı bir şekilde yapışık olup bu görünüm difteri için patognomiktir. Membranlar kaldırıldığında alttaki dokuda kanama olabilmektedir. Nörotoksik ve kardiyotoksik etkileri olan exotoxin üretilir. Enfeksiyonun tanısı Klebsiella basillinin gram boyaması ile ya da kültürüyle konur (31,32).

Vincent's Angina; farenjit ile birlikte ülseratif gingivostomatit vardır. Spiroketler ve bakteroidesler tarafından oluşturulur. Kötü dental ve oral hijyen ortamında görülmektedir. Tonsil ya da faringeal mukozanın üzerinde gri nekrotik pseudomembranlar oluşur. Tanı klinik olarak (karakteristik ülserler) ve sorumlupatojenlerin uygun kültürlerde üretilmesiyle ya da direk yaymada metilen mavisi kullanılarak konur.

Kızıl (Scarlet fever); kalın-sert kıvamlı membranöz tonsillit ve orofarinkstebelirgin eritemle kendini göstermektedir. Dil papillalarında belirginleşme ve karakteristik çilek dili görünümü vardır. Ayrıca eritematöz papüler deri döküntüleri vardır. Tanı β hemolitik streptokokun boğaz kültüründe gösterilmesi ve immün testlerle (Dick testi, Schultz- Charlton sönme reaksiyonu) konur.

Enfeksiyöz Mononükleozis (EMN); hafif enflamasyon ya da belirginülserasyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Membranöz tonsillite benzer tarzda düzensiz beyaz membranlar görülebilir. Tanı genelde eşlik eden diğer klinik bulgularla konur.

Bunlar arasında en sık görülenler; generalize lenfadenopati, splenomegalisayılabilir. Periferik yaymada karakteristik olarak lenfositoz ve büyük immatür mononükleer hücreler görülebilir. Aglutinasyon testleri (Paul-Bunnell ya da Wampole testi) pozitifdir.

Membranöz ya da pseudomembranöz tonsillit oluşturan diğer patolojiler; agranülositoz, lökoplaki, pemfigus, lösemi ve epitelyal malignansiler şeklinde olabilir. Fungal enfeksiyonlar, sifilis (gummöz) ve tüberküloz da tonsillerlezyonlar gösterebilir ancak bunlar kronik enfeksiyon olarak kabul edilirler (31).

2.2.3. Kronik Tonsillit

Kronik tonsillit, rekürren akut tonsillit ya da subklinik enfeksiyonlara bağlı olarak oluşan persistan enflamasyondur. Tonsillerde büyüme, parankimal hiperplaziya da kriptlerde obstrüksiyon oluşturan fibrinoid dejenerasyona bağlı olarak gelişir. Bununla birlikte kronik olay atrofiye de neden olabilir. Kronik tonsillit sıklıkla adultlerin hastalığı olmakla birlikte herhangi bir yaşta görülebilir. Neden olan organizmalar akut olgularla benzerlik gösterir ve sıklıkla gram pozitifler etken olmaktadır. Bunun yanında diğer bakteriyel ve viral ajanlar da izole edilebilmektedir.

Bu durum, uygun tedavi seçimi açısından önemlidir. Hastalar sıklıkla tekrarlayan boğaz ağrısından şikayet ederler ve destek tedavisi ile kısmen rahatlamaya başlanabilmektedir. Birlikte ateşli ataklar ya da sistemik şikayetler (halsizlik, eklem ağrısı) görülebilir. Servikal adenopati nadir değildir ancak, akut ataklar sırasında daha belirgindir. Halitozis tonsiller kriptleri obstrükte eden debrislerden kaynaklanır (33,34).

Orofarenks muayenesinde tonsiller değişik büyüklüklerde görülebilmektedir.

Tonsiller kriptler pürülan materyal ya da kazeöz debrislerle tıkanmış olabilir. Tonsiller plikalarda kronik enflamasyon bulguları, skarlaşmalar görülebilir.

2.2.3.1. Tedavi

Kronik tonsillitte kesin tedavi tonsillektomidir; çünkü tonsil kronik enfeksiyon odağı haline gelmiştir ya da tonsilin kan akımı medikal tedavinin etkinliğini azaltacak şekilde bozulmuştur. Semptomatik tedavide ise akut tonsillitte olduğu gibi istirahat, bol sıvı, analjezik ve antibiyotikler kullanılabilir (31).

2.2.3.2. Ayırıcı Tanı

Vincent's angina, EMN gibi pseudomembran oluşturan hastalıklar gözönünde tutulmalıdır. Bununla birlikte granümatöz hastalıklar da sıklıkla karıştırılabilir. Bunlar; tüberküloz, sifiliz, patojenik mikozlar ve kollajen hastalıklardır.

2.2.4. Komplikasyonlar

Enfeksiyon regional ve uzak bölgelere yayılım gösterebilir. Bu durum daha çok tedavi edilmeyen olgularda görülür. Lokal venöz tromboz, tromboflebit, endokardit, nefrit, peritonit ve beyin apsesi görülebilir. Enfeksiyonun yayılımı ile supraglottik ödem oluşabilir, trakeotomi gerekebilir. Faringomaksiller boşluğu tutulumunda eksternal drenaj gerekebilir. Drenaj submandibuler üçgeni yapılabilmektedir. Nekrotizan fasciitis fatal bir komplikasyon olarak görülebilir.

Tiroit kartilajlarda perikondritis oluşabilir. Pü'nün aspirasyonu ile pnömoni, pulmoner apse gelişebilir. Dramatik bir tablo olarak karotis arter ya da jugulervenden hemoraji görülebilir (31).

2.2.5. Tonsiller Hipertrofi

Tonsiller hipertrofi, erken çocukluk döneminde başlar ve püberteye kadar devam etmektedir. Daha sonra atrofik değişiklikler görülebilir. Bu değişimin nedenkesin olarak bilinmemekle birlikte değişik nedenler sayılabilir; diyet, genetik, humoral değişiklikler gibi. Tonsiller, lokal ya da sistemik enfeksiyon ataklarını takiben büyüme gösterebilir. Tonsiller hiperplazide büyüme, parankimal hücre sayısındaki artışa bağlıdır. İnflamatuvar değişikliklere bağlı hipertrofiye ise büyümede çok konnektif doku artışı, kripleri tıkayan sellüler debrisler ya da inorganik depositlere bağlıdır.

Tonsil büyüklüğü mekanik obstrüksiyon, solunum ve yutma güçlüğünü oluşturmadığı sürece klinik olarak çok önemli değildir. Büyümüş tonsiller malignite bulgusu olabilir ve biyopsi (tonsillektomi) ile doğrulanabilmektedir. Bu özellik vurgulanmalıdır ki; diğer klinik bulgular olmaksızın tonsillerde büyüme tek başına tonsillektomi endikasyonu değildir. Bazı anksiyöz (tedirgin, huzursuz) hastalarda psikolojik tatmin önemlidir. Bu tür olgularda birtakım minör faringeal şikayetlerin tonsiller enfeksiyona bağlanması gereksiz olup, çoğu zaman bir postnazal akıntıya bağlı sekonder farenjit ya da tonsillit bulgusu olabilmektedir. Bu tür durumlarda destek tedavisi ve takip yeterli bir yaklaşımdır (31).

2.2.6. Faringeal Hiperkeratoz

Faringeal lenfoid dokular üzerinde, tonsiller ve adenoidlerin üzerinde beyaz sertleşmelerle karakterizedir. Daha çok genç yetişkinlerde görülmekle birlikte daha ileri yaşlarda da görülebilir. Düşük hastalarda görülme eğilimi vardır. Klinik olarak foliküller tonsillitle karıştırılabilir. Funguslardan *Leptothrix buccalis* bu durumun neden olarak düşünülmüş olmakla birlikte, şu an şüpheli karşılanmaktadır. Metabolik bozukluklara da bağlı olabilmektedir. Semptomlar genelde belirgin değildir. Faringeal irritasyon bulguları ve yabancı cisim hissi olabilmektedir. Keratolitik kıntılar rekürren öksürük nöbetleri ya da sık sık yutkunma ihtiyacı oluşturabilir. Yabancı cisim hissi görülebilmektedir. Karotis artere bası dolaşımı etkileyebilir. Lokal hassasiyet ve baş ağrısı bulunabilir. Otalji ya da tinnitus görülebilmektedir.

2.2.7. Palatin Tonsillerin Histolojik Yapısı

Boğaz tonsilleri, çift ve oval lenfoid doku toplulukları olup, palatoglossal vepalatofarengeal katlantılar arasında, oral boşluk ve oral farenks sınırında yer almaktadırlar. Serbest yüzeyleri, ağız ve farenks epitel örtüsünün devamı olan, çokkatlı yassı epitel ile kaplıdır. Bu epitel, derinlere doğru inerek, 10-20 adet primerkriptaları ve bunların epitelyum örtüleri de komşu lenfoid doku içine uzayarak, sekonder kriptaları meydana getirir. Epitelyum bir bazal lamina üzerine oturur ve altında ince, fibröz bir bağ dokusu yer almaktadır. Her bir palatin tonsilin derin yüzü, kas dokusundan, fibröz yarım bir kapsülle ayrılır. Tonsil parenkiması yaygın birlenoid dokuya gömülü, 1-2 mm kalınlığında pek çok lenf foliküllerinden oluşmaktadır ve kriptaların epiteli altında tek bir tabaka halinde dizilmektedirler.

Foliküller, germinal merkezli ya da germinal merkezsiz olabilirler, birbirlerine çokyakın veya birleşmiş olarak ya da birbirlerinden daha gevşek lenfoid bir doku ile ayrılabilirler (29). Epitel kriptaları, sardıkları lenfoid doku tabakalarıyla, kapsüladan, invagineolan gevşek bağ dokusu ince bölmeleriyle birbirinden ayrılmaktadırlar. Bu bağ dokusunda daima, farklı büyüklükte çok sayıda, lenfositler, mast hücreleri ve plazma hücreleri bulunmaktadır. Çok çekirdekli lökositlerin, çok sayıda gözlenmesi, tonsiller için çok olağan olan enflamasyonun bir göstergesidir. Kripta lümenleri, dökülen yassı epitel hücreleri, granüler artıklar ve mikroorganizmalarla karışık, canlı ve dejenere lökositleri içerebilirler. Bu kitleler, sonradan peynirimsi plaklar biçiminde atılabilmektedirler. Bunlar, uzun bir zaman, kripta lümenlerinde kalacak olurlarsa kireçlenebilirler. Mikroorganizmalar, bazen tonsillerin enflamasyonuna ve iltihaplanmasına neden olurlar ve vücudun başkayerlerine taşınarak, genel enfeksiyonların kaynağı olabilirler. Palatin tonsillerin enfeksiyonlara karşı duyarlı olmalarının nedeni, muköz salgı yapan bez kanallarının, kripta lümenlerine açılmamasından kaynaklanmaktadır. Kriptalar, bu kanalsal salgılarıyla yıkanıp temizlenemediklerinden, içlerindeki içerikleriyle, palatin tonsilleri, enfeksiyonlara meyilli kılarlar (29).

2.2.8. Tonsillektomi Endikasyonları (28).

Kesin: Kronik obstruktif tonsil hipertrofisi, uyku ile ilgili solunum bozuklukları (sleep-related breathing disorder);

1- Tıkayıcı uyku apnesi sendromu,

2- Üst solunum yolu direnç artış sendromu (upper airway resistancesyndrome), malignite şüphesi, peritonsiller apse, hemorajik tonsillit.

İsteğe bağlı:Rekürren akut tonsillit, kronik tonsillit;

1- Rekürren akut tonsillitin eşlik ettiği,

2- Rekürren akut tonsillitin eşlik etmediği, ağız kokusu, persiste servikallenfadenomegali, magma, tonsil debris, tonsil kistleri, tonsillolitiyazis, nonobstruktif tonsil hipertrofisi (aşağıda bildirilen sorunlara neden olan);

1- Yutma sorunu,

2- Horlama,

3- Konuşma bozukluğu,

4- Diğer nedenlerle açıklanamayan gelişme geriliği ve kor pulmonale, febrilkonvülsiyonlara neden olan tonsillit atakları, difteri/ β hemolitik grup A streptokoktaşıyıcılığı, Eagle sendromu, tüberküloz lenfadenit.

2.3. Lingual Tonsil

Lingual tonsil, dil kökünde yerleşmiş bulunan nonkapsüle, nodüler lenfoiddoku kitlesinden ibarettir. Sulkus terminalis tarafından dilin ön kısmından ayrılmaktadır. Lenfoid doku aralarında tübüler girintiler (çok katlı yassı epiteldenoluşan kriptler) bulunur. Lingual tonsil, irregüler büyüklük ve şekilde 30 ila 100kadar lenfoid folikül içerir (31).

Lingual tonsilin arteryel beslenmesi eksternal karotid arterin lingual dallarıtarafından sağlanır. Venöz drenaj lingual venler aracılığıyla internal juguler veneolmaktadır. Tonsillar folliküller etrafında lenfatik pleksuslar bulunur ve esas olarak superior derin servikal nodlara ya da Juguler nodlara drene olurlar. Sensorialinnervasyonu n. glossofaringeusun lingual dalından gelir, ayrıca superior laringealsinirden de bazı küçük dallar alabilmektedir (31).

2.3.1. Lingual Tonsillerin Histolojik Yapısı

Lingual tonsiller, dilin temelinde, 1/3 posterior dorsal yüzünde, papillasirkumvallata arkasında yer alırlar. Farklı sayıdadırlar ve yüzeyleri keratinizeolmamış çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Lingual tonsillerin derin yüzleri,temellerindeki bağ dokusundan, ince ve dayanıksız

kapsülle ayrılırlar. Lenfoiddokuları yaygın olup, germinal merkezli lenf foliküllerini içerirler. Lenf folikülleriylebağ dokusu arasında, lenfositler ve plazma hücreleri bulunur. Lenfoid dokuyu örtençok katlı yassı epitel, kriptalar biçiminde, aşağıya, lenfoid dokuya kadar uzanırlar. Her bir lingual tonsil, tek bir kriptaya sahiptir. Kriptaların temeline, küçük müköztükürük bez kanalları açılır (29).

2.4. Tubal Tonsillerin Histolojik Yapısı

Tubal tonsiller (tonsil of Gearlach), farengotimpanik ya da Eustachian borusudeliği etrafında, küçük lenfoid doku topluluklarıdır. Farengeal tonsillerin lateraluzantılarını oluştururlar. Yüzeyleri, silyalı, yalancı çok katlı prizmatik epitellekaplıdır (29).

2.5. Tonsil İmmünoloji ve Fizyolojisi

Çoğunluğu zararsız olan antijenlere hem ağız hem de solunum yoluyla süreklimaruz kalınmaktadır. Tehlike arz edebilecek antijenlerin hızlı ve etkili bir biçimdeelimine edilerek kalıcı bağışıklık oluşması gerekmektedir. Bu nedenle müközmembranlar da anatomik ve fonksiyonel olarak bağımsız bir immün sistemgelişmiştir. Vücudun iç yüzeyini kaplayan bu lenfoepitelyal sistem mukoza assosiyelenfoid doku (MALT) şeklinde adlandırılmaktadır. Alt ve üst solunum yolları vegastrointestinal sistemde sırasıyla; nazofarenks assosiyelenfoid doku (NALT), bronşassosiyelenfoid dokular (BALT) ve gastrointestinal sistem assosiyelenfoid doku(GALT) bu entegre immün sistemin parçasıdırlar. Bu sistem, hem antijeninyakalanması hem de efektör ve hafıza immün cevabın oluşmasını sağlar (35).

NALT, solunum ve gastrointestinal sistem için ortak giriş yeri olan ağız veorofarenksi içeren bölgede farengeal duvarın lamina propriasına lokalize lenfoidhücre agregatlarından oluşan sekonder lenfoid dokudur. Waldeyer halkası olarak dabilinen bu doku; farenksin arka duvarına yerleşmiş nazofarengeal tonsil, Eustachianborusunun farengeal ostiumunda bulunan bir çift tubal tonsil, orofarenkse lokalize birçift palatin tonsil ve glossoepiglottik boşlukta yer alan lingual tonsil olmak üzere dörtayrı tonsil dokusundan oluşmaktadır. Meyer, "salgı bezine benzeyen vejetasyonlar"anlamına gelen farengeal tonsillerin patolojik olarak büyümesiyle oluşan adenoidvejetasyonu tanımlamış ve daha sonra bu yapı "adenoidler" olarak anılmayabaşlanmıştır.

Bu halka tonsil çiftlerinden oluşmasına rağmen genellikle klinisyenler "tonsil" terimini daha çok palatin tonsiller için kullanmaktadırlar (35).

Tonsillerin diğer lenfoid dokulardan bazı ayırt edici özellikleri vardır (35);

1. Dalak veya lenf nodlarının aksine tamamen kapsüllü değildir.
2. Dalağa benzer şekilde ancak lenf nodlarının aksine afferent lenfatik içermezler.
3. Dalak ve lenf nodları gibi lenfoid yapılar olmalarına rağmen onların aksine aynı zamanda lenfoepitelyal organlardır.
4. Tonsiller epitel sadece yüzeyi koruyan bir yapı olmayıp aynı zamandaki vücutları yaparak tonsiller kriptleri kaplar.

NALT'ın fizyolojisi, fonksiyonu ve immünolojisi hakkında bilinenler giderek artmaktadır. Bu dokuda nazal veya orofarenkese tropizm gösteren viral ve bakteriyel patojenlere önce lokal sonra sistemik spesifik antikor cevaplarının geliştiği bilinmektedir.

İntranazal ve intratonsiller aşılama sonrasında, tonsillerde aşırıya spesifik antikor salgılayan hücre cevabı gelişirken parenteral immünizasyonun tonsiller cevap oluşturmadığı gösterilmiştir.

Gelişen lokal B hücre cevabı, immünglobulin G (IgG) ve immünglobulin G (IgA) tipi antikor üretimi şeklinde olup hemen arkasından bunun sistemik aşırıya spesifik antikor cevabı takip eder. Üretilen, özellikle IgA tipi antikorların tüm MALT'a dağılır. Yine ikincil tonsiller immünizasyon daha efektif cevapları sonuçlanır.

NALT'ın sadece lokal ve sistemik antikor cevabının indüklendiği bölge olmayıp aynı zamanda sistemik immün sistemden bağımsız olarak immünolojik hafızanın geliştiği bir bölge olduğu çeşitli gözlemlerle kanıtlanmıştır (35).

2.5.1. Histolojik Özellikler

Tonsiller histolojik olarak iyi tanımlanmış dört mikrokompartmente oluşmuştur. Kript epiteli, ona paralel yerleşim gösteren büyük oranda lenfositlerden oluşan foliküler germinal merkez, bunları çevreleyen taç şeklinde "mande zone" ve bunların arasında daha çok T lenfositlerin bulunduğu interfoliküler bölgeler. Tonsillerin anatomik ve histolojik yapısı antijenin direkt yakalanabilmesine uygundur (35).

2.5.1.1. Kript Epiteli

Kript epiteli immün antijenin yakalanmasını takiben immün cevabın başlatılmasında anahtar rol oynamaktadır. T ve B hücreleri epitelin her bölgesinde bulunmaktadır. İntraepitelyal lenfositlerin %50'si immunglobulin üreten B hücreleridir. Plazma hücreleri ağırlıklı olarak intraepitelyal kapillerlerin etrafında yerleşmiştir. Kript epitelinde az miktarda spesifik T hücre popülasyonu mevcuttur.

Bu hücrelerin antijenle modifiye olmuş epitelyal hücrelere karşı sitolitik aktivite gösterdiği bilinmektedir. Dağınık yerleşimli makrofajlar ve dendritik (daha çok immatür) hücreler non-epitelyal hücre popülasyonuna dahildir (35).

2.5.1.2. Foliküler Germinal Merkez

T hücre bağımlı antijen cevapları sırasında, primer lenfoid folliküllerde germinal merkezler gelişerek sekonder lenfoid folliküller meydana gelir. Lenfoid folliküller, bir foliküler dendritik hücre (FDH) ağını da içerir. Lenfoid folliküllerde ultra yapısal olarak yedi ayrı özellikte FDH belirlenmiştir. Ancak bunların fonksiyonel farklılıkları olup olmadığı bilinmemektedir (35).

2.5.1.3. İnterfoliküler Alan

Bu alan; çoğunlukla CD4+ olmak üzere T hücreleri, "interdigitating" (matür) dendritik hücre (IDH), makrofaj ve "high endotelyal venül (HEV)" olarak adlandırılan özelleşmiş venüller içerir. HEV, T ve B hücrelerin kandan tonsil dokusuna girişinde oldukça önemli fonksiyona sahiptir. Bu alanda yer alan hücreler belli sitokinleri salgılamaktadır (35).

2.5.2. İmmünoloji

Tonsillerde en belirgin immünolojik aktivite 3-10 yaş civarında gözlenmektedir. Maksimum postnatal büyüme, tubal tonsil ve nazofarengeal tonsilin 4-7 yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Tonsil dokusunun boyutları çocukluk çağında bakteriyel yük ve T ve B hücre sayısı ile orantılı olarak daha büyüktür. Adenoid ve tonsiller predominant olarak B lenfosit organlarıdır. B lenfositler adenoid ve tonsillerdeki lenfositlerin %50-65'ini, T lenfositler adenoid ve

tonsillerdekilenfositlerin % 40'ını, mature plazma hücreleri % 3'ünü oluştururken, periferikkanda T lenfositler % 70 oranında bulunur (36). Altmış yaşına kadar İmmunglobulinpozitif B hücreleri tüm tonsil kompartımanlarında azalırken T hücre sayısındakideğişim sınırlıdır. Böylece yaşa bağımlı olarak tonsil boyutlarında küçülmegözlenmektedir. Palatin tonsil 14 yaşından itibaren küçülmeye başlarken bu sürelingual tonsil için dördüncü dekada uzamaktadır (35). Farenksten alınan sekretuvarmateryal içinde IgG, IgA ve IgM, gestasyonun beşinci haftası gibi erken bir dönemdetespit edilmektedir. Yaşla İmmunglobulin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Farenksmukozası kompleks bir sekretuvar immün sisteme sahiptir. B hücreleri MALT içindeantijen ile uyarıldıktan sonra İmmunglobulin üreten hücreler olarak glandülerbölgelere göç etmektedir. Burada üretilen immunglobulinin büyük çoğunluğu IgApolimerleri şeklindedir ve salgı bezi hücrelerinden bir epitelyal protein reseptörkompleksi olarak lümeneye salınmaktadır. Hem bakteri hem de virüslerin farengaelepilete tutunmasını önleyen sekretuvar IgA (sIgA) mukozayı korumayı başarılı birşekilde sağlamaktadır.

Enfekte olmayan bir tonsilde belli bir antijene spesifik çok az sayıdaimmünkompetan (immün yetenekli) hücre olması nedeniyle lenfosit trafığı immüncevabın sürekliliği için şarttır. Lenfositlerin kandan tonsillere ve tonsilden kana geridönmesi immün yeteneklilik için gereklidir. Hayvan deneylerinde, lenfositlerindevamlı olarak kandan tonsillere HEV aracılığıyla göç ettiği ve aynı şekilde lenfyoluyla dolaşıma döndüğü gösterilmiştir. Lenfosit göçü birçok sitokin ve adezyonmolekülü aracılığı ile olur (35). Dalak ve lenf nodülleri gibi sekonder bir lenfoidorgan olan tonsiller, antijenin işlendiği bölgelerdir. Kript epitelinde M hücreleritarafından yakalanıp dendritik hücrelere ulaşan antijenler bu hücreler tarafindanişlendikten sonra ekstra foliküler bölgeye ulaşır ve orada HEV aracılığıyla dokuyageçen naif T hücrelerine sunulur. Lenfositlerde sinyal iletimi ve aktivasyonda birçokreseptör ve kostimulatör molekül yer alır. Ekstra foliküler alanda aktive T hücrelertarafından aktive edilen, spesifik antijeni tanıyan B hücreleri germinal merkezeyerleşir. Orada proliferen olarak antikor üreten plazma hücreleri haline gelirler. Buradan diğer mukozal bölgelere dağılırlar. Bir kısım B hücresi ise hafızahücrelerine dönüşür (35).

2.5.2.1. İmmün Cevapta İlk Basamak (Lenfoepitelyum)

Orofarengeal kaviteye giren antijenler, kript epiteli tarafından yakalanarak ilk cevap başlatılır. M hücrelerinin görevi, antijenin yakalanması ve transportudur.

2.5.2.2. İmmün Cevapta İkinci Basamak

Antijenler kript epitelinin geçtikten sonra ekstra foliküler bölge veya lenfoidfoliküllere ulaşır. Ekstra foliküler bölgede özelleşmiş HEV bulunmaktadır. Buvenüllerde adezyon moleküllerinden biri olan ICAM- 1 belirgin olarak ekspresedilmekte ve LFA- 1 taşıyan lenfositlerin bölgede tutulmasını sağlamaktadır (35).

Uyarılmış T hücrelerin bir kısmı efektör veya hafıza hücresi haline gelerek tonsiliterk eder. Ancak etkin T hücre proliferasyonu ve hafıza T hücre üretimi uyarılmış Thücrelerin B hücreler ile etkileşimiyle mümkündür. T hücreden zengin ekstrasfoliküler bölgenin dış kısımlarında naif B hücreleri bulunur. Yakalanmışantijenlerden birisine spesifik olan B hücre reseptörünü (BCR) taşıyan B hücre,antijeni alarak işler. Yapılan son çalışmalar direkt T ve B hücre teması dışında DH'nin de B hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenlediğini göstermiştir(35).

Ekstra foliküler bölgenin dış kısmında bulunan T hücre bölgesinde aktiveolan B hücreler proliferer olur veya kemotaktik gradient boyunca lenfoid foliküle göç ederek germinal merkez oluşturur ya da ekstrasfoliküler bölgede kalır. Ekstrasfolikülerbölgede kalan B lenfositler klonal olarak çoğalmaya devam eder ve ömrü iki-üç günkadar kısa olan düşük affinitede antikör üreten plazma hücresi haline gelir. Benzerşekilde aktive T hücreleri de lenfoid foliküllere göç ederek orada çoğalırlar.

Antijenin girişinden bir hafta sonra antijen spesifik T hücreleri tonsiller foliküllerdebulunmaktadır. Yine antijen sunumu tamamlandıktan sonra DH'nin, T hücrelertarafından öldürüldüğü veya apoptoz ile öldüğü bilinmektedir (35).

T ve B hücrenin hem aktivasyon hem de birbiriyle etkileşimini takibenlenfoid foliküle girmesiyle primer lenfoid folikülde germinal merkezler oluşur vesekonder lenfoid folikül haline gelir. Germinal merkezler B hücrelerin, proliferasyon,somatik mutasyon, BCR affinite maturasyonu ve İmmunglobulin izotip değişimisonucu hafıza, B hücre ve plazma hücresi haline dönüşmesi için uygun mikroçevreyisağlamaktadır. Tonsildeki germinal merkez reaksiyonunda

Liu ve arkadaşları (1994) tarafından fenotipik olarak beş farklı B hücre alt grubu tanımlanmıştır (35).

Yüksek affiniteli izotip değişimi yapan sentrositler ya hafıza B hücrelerine yada değişik tipteki plazma blastlara dönüşürler. Bu hafıza hücrelerin büyük bir kısmı kemokinler aracılığıyla germinal merkezden ektrafoliküler bölgeye doğru göçederler. Yine plazma hücre öncülleri de germinal merkezi terk ederek bu bölgelere yol alır. Bu plazma hücrelerinin bir kısmı nazal mukoza, tükürük ve lakrimal bezlere yerleşerek İmmunglobulin üreten plazma hücrelerine farklılaşırlar. Buralarda üretilen immünglobülinler büyük oranda IgA polimerleri şeklindedir. Başlangıçtaki antijen uyarısını takiben 3–4 hafta içinde germinal merkez boyutları küçülür. Geriye sadece FDH'ye yakın yerleşimli az sayıda antijen spesifik B-blastlar kalır (35).

2.5.3. İmmünopatoloji

İmmün sistemin bir parçası olarak NALT, üst solunum yolunu antijenlerden korumakta önemli rolü olan organize bir lenfoepitelyal yapıdır. Ancak bu fonksiyonun gerçekleşmesi için diğer lenfoid organlarda olduğu gibi ASH ve lenfositler arasında komplike bir etkileşim gerekmektedir. Özellikle de CD40-CD40L etkileşimi, germinal merkez oluşumu, somatik mutasyon, yüksek affinite deki mutantların seleksiyonu ve izotip değişimi için oldukça temel bir basamaktır.

Tonsiller de immün sistemde rol alan hücre ve moleküllerdeki defektlerden diğer lenfoid dokulara benzer şekilde etkilenir. Bazı B ve T hücre yetmezliklerinden tonsillerin hipoplazik oluşu ve immün cevap oluşturamaması bu duruma örnektir.

Sağlıklı palatin tonsilde sürekli bir lenfoid hücre uyarımı gerçekleşmekte ve bu sabit aktivasyon hali de tonsillerin "**fizyolojik enflamasyonu**" olarak bilinmektedir. Eğer tonsiller lenfoid dokuda patojenlerin aktivite ve çoğalması, aktive lenfositler ve İmmunglobulin üreten hücrelerin koruyucu potansiyelini aşarsa "**tonsillit**" halinden bahsedilmektedir. Kronik veya rekürren enfeksiyonlu vakalarda cerrahi olarak tonsillerin çıkarılması bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmekteyse de tonsillektomi endikasyonunun dikkatle konulması gerekmektedir. Çok sayıda immün kompetan hücrenin elimine edilmesi sonucu serum IgA seviyelerinin tonsillektomiyi takiben birmiktar azaldığı bilinmektedir. Hem humoral (İmmunglobulin üretimi) hem de sellüler (CD8/CD4 oranı, gecikmiş tip deri reaksiyonu) immünolojik

parametrelerde adenotonsillektomiyi takiben istatistikî olarak anlamlı düşme gözlenirken altı ay içerisinde bu değerlerin normale döndüğü tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, kronik tonsillitli hastalarda tonsillektomi öncesi ortalama kemotaktik indeksin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük iken postoperatif dönemde istatistikî olarak önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Tonsiller çocukluk çağında yetişkinlere oranladaha büyük boyutlardadır ve tonsil büyüklüğü tek başına enfeksiyon, obstruksiyon bulguları eşlik etmiyorsa bir cerrahi tedavi endikasyonu olarak kabul edilmemelidir (35).

Tonsillektomi endikasyonları açıklık kazandıktan sonra araştırmacıların dikkat tonsillektominin uzun dönemde ortaya çıkan istenmeyen etkilerine odaklanmıştır. Örneğin operasyondan sonra nazofarenkste bulunan polio virüsüne karşı oluşturulan spesifik IgA antikorunun azalmaktadır. Tonsillektomi yapılmış ve yapılmamış olan çocuklarda polio virüsüne karşı nazofarengeal antikor cevabı karşılaştırıldığında, tonsillektomi yapılmamış olanlarda antikor cevabı belirgin derecede yüksek olarak bulunmuştur (37). Adenotonsillektomililerde polio virüsüne karşı immün cevaba ölçülebilir bir azalma görülmektedir. Küçük çocuklarda tonsillektomi sonrası respiratuar sistemdeki antipolio savunma mekanizmasında yetersizlik ortaya çıktığı düşünülmektedir. Lokal immün sistemdeki bu yetersizlik, nazofarenkteki poliovirüsün sinir kökleri aracılığıyla MSS yayılımını arttırmaktadır. Poliomyelit epidemileri sırasında tonsillektomi yapılması paralizi insidansını arttırmaktadır (37).

Başka bir çalışmada tonsillektomize olgularda Hodgkin lenfoma insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (38). Ayrıca tonsillektomili olguların orofarengeal mukozasından alınan kültürlerde patojenik mikroorganizmaların üreme insidansının daha yüksek olarak tespit edilmiştir (39). Geçmiş sayılara bakılacak olursa antibiyotik öncesi dönemde tonsil ve adenoidlerin alınma endikasyonları, çeşitlilik göstermektedir. 1970'lerde bu operasyonların çok azaldığı görülmektedir. 1980'lerde ise çok daha rasyonel bir yaklaşımla sadece seçilmiş hastalarda uygulanmaya başlanmıştır. Antimikrobial tedavinin gelişimiyle süperatif tonsil ve adenoid enfeksiyonlarının korkulan komplikasyonları olan derin boyun absesi, glomerulonefrit, romatizmal ateş azalmıştır.

2.6. Büyüme Hormonu

2.6.1. İntrauterin Büyüme

İntrauterin dönem büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. Dölleniş tek bir hücre ile hayata başlayan fetüs 200'den fazla değişik hücre tipine farklılaşır ve boyu ise 500 kat artış göstermektedir. İlk trimestirin 1–3. haftasında emrionik disktenektoderm, mezoderm ve endoderm gelişir. 4–8. haftalarda ise hızlı bir büyüme ve farklılaşma ile organ sistemleri gelişir. İkinci trimestirde ise fetüste en belirgin olay hücre hiperplazisidir. Bu dönem fetal büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. 16–20. haftalarda ayda 10–11 cm'lik bir büyüme hızı görülür. 3. trimestirde ise bu büyüme hızı azalmaya başlar ve ayda 2 cm'e düşer (40). Buna karşılık son trimestirde yağ ve kas dokusundaki artış nedeni ile vücut ağırlığı belirgin olarak artar ve miadında bir yeni doğan ortalama 3300 gr olarak doğar.

2.6.1.1. İntrauterin Büyüme Etkileyen Faktörler

İntrauterin büyüme; genetik, hormonal, büyüme faktörleri, beslenme ve anneyle ait birçok faktör tarafından kontrol edilir.

a) Genetik Faktörler: Embriyo döneminde büyüme genetik olarak programlanmış bir dizi olay sonucu gelişir (41). Emrional dönemdeki hızlı hücre bölünmesi ve farklılaşması ile organ gelişimi homeoboks gen ailesi tarafından yönlendirilir (42).

Fetal büyüme ise genetik faktörlerden çok, beslenme ve metabolik etmenlerle anne ve plasentadan sağlanan oksijen ve hormonlara bağlıdır. Buna en güzel örnek doğum ağırlığının anne-baba boy ortalamasından çok annenin doğum öncesi ağırlığı ile ilişki göstermesidir (43).

b) Hormonlar ve büyüme faktörleri: Doğumsal hipotiroidi ve panhipopituitarizmde doğum ağırlığı normal veya normale yakın olduğundan GH ve tiroid hormonunun intrauterin dönemde somatik büyüme üzerine bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir (44).

Fetal büyüme üzerine en önemli etkiyi hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran insüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler) gösterir. Prenatal dönemdeki serum IGF düzeyleri postnatal döneme göre düşük olup, hamilelik süresince artar ve doğum ağırlığı ile pozitif

korelasyon gösterir (46). IGF 2, IGF 1'e göre fetal büyüme üzerine daha etkilidir. Fetüste kan IGF 2 düzeyi IGF 1'e göre daha yüksektir (46).

Prenatal dönemde GH'nun IGF-1 düzeyleri üzerine etkisi yok gibidir. IGF-1 salınımı daha çok beslenme ile ilişkilidir. Beslenme sonrasında kan glikoz düzeyinde artış vebuna yanıt olarak insülin salgısındaki artış IGF-1 salınımını tetiklemektedir (41,45).

Plasentanın fetüse oksijen ve yeterli besin sağlaması dışında hormon ve büyüme faktörlerinin regülasyonunu sağlama görevi vardır. Plasental somatotropinler (plasental laktojenler) IGF-1 ve IGF-2 sentezini uyarır.

IGF'lerin prenatal dönemdeki etkileri Tip 1 IGF reseptörleri aracılığı ile biyolojik etkileri ise IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) tarafından düzenlenmektedir (47,48). IGFBP-1 ve IGFBP-2'nin fetal kanda ve amniyotik sıvıda yüksek olması bu faktörlerin fetal büyüme üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. IGFBP-3 ise ancak son trimesterde artmaya başlar. Sonuç olarak IGF-2, IGFBP-1 ve IGFBP-2 fetal büyüme üzerine etkili en önemli büyüme faktörleridir. IGF'ler dışında epidermal büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, fibroblast pnömosit faktör, fibroblast büyüme faktörü ve endotelin gibi faktörlerin de fetal büyüme üzerine etkili oldukları bildirilmektedir.

İnsülin de fetal büyüme ve doğum ağırlığı üzerine etkili olmaktadır. İnsülinin fetal lipojenik etkisi, 3. trimesterde yağ dokusunun oluşmasını sağlar, protein sentezinin ve hepatik glikojen deposunun oluşmasına neden olur. İnsülin ayrıca besinin alımını ve kullanımını direkt anabolik etkisi ile sağlar. Fetal dokudan büyüme faktörlerinin salınımına neden olmaktadır (41).

c) Uterus içi ortam faktörleri: Döllenen yumurtanın normal bir yenidoğan durumuna gelebilmesi için gebe annede çocuğa zararlı olabilecek bozukluklar bulunmaması, uterus ve plasenta fonksiyonlarının normal olması gerekir. Özellikle organogenez çağı olan ilk 10 haftadaki zararlar, embriyonun ölümüne, gelişme bozukluklarına ve konjenital anomalilere yol açmaktadır. Gebeannenin beslenme durumunun yetersiz olması ile doğum tartısının düştüğü, ölüdoğum ve düşük oranlarının arttığı, yaşayan çocukların ise ilk 6 ayda enfeksiyonlara dirençsiz oldukları bildirilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan annelerin çocukları demir depoları eksik doğar, iyot eksikliği olan annelerin çocukları ise guatrlı doğmaktadır.

2.6. 2. Postnatal Büyüme

2.6.2.1. Postnatal Büyüme Etkileyen Faktörler

a) Genetik Faktörler: Prenatal dönemde olduğu gibi postnatal dönemde büyüme etkililer. Gerek X ve gerekse Y kromozomu üzerinde büyüme düzenleyen genler vardır. X kromozomu üzerinde büyüme ve vücut oranlarını düzenleyen genler bildirilmiştir (49,50). Ayrıca 17. kromozomun uzun kolunda GH genini oluşturan birbirine benzer 5 gen vardır (51). Bu genlerden 2'si GH, 2'si plasental laktojenleri biri de plasental laktojenlere benzer proteinler içindir. Genetik faktörler erişkin boyunu etkilemektedir. Kısa boylu ailelerin çocukları kısa, uzun boylu ailelerin çocukları uzun olmaktadır. Buna en güzel örnek çocuğun boyu ile anne-baba boy ortalamasının iyi bir korelasyon göstermesidir. Çocuk genetik potansiyeline uygun persantil eğrisine 18 aylıktan sonra yerleşir(52).

b) Beslenme: Ağır malnütrisyonunda bazı endokrin değişiklikler olmaktadır. Büyüme hormonu reseptörlerinde ve IGF-1 düzeyinde azalma izlenmektedir. Malnütrisyonun en tipik bulgusu artmış büyüme hormonu ve azalmış IGF-1 düzeyleridir. Normal hücre büyümesi için protein alımı önemlidir. Kemik mineralizasyonu için dengeli bir Ca P metabolizması gereklidir. A ve D vitaminleri normal büyüme için önem arz etmektedir. Çinko ve bakır gibi eser elementler birçok enzim için kofaktör olduğundan normal büyüme ve cinsel gelişim için gereklidirler.

Hipotalamusta beslenme kontrol merkezi arkuat nükleus (ARC)'tur. Bu merkez, davranışsal ve metabolik yanıtları düzenleyen farklı hormonal sinyallerden bilgi alır ve yorumlar (54). ARC besin alımını uyaran (oreksijenik) ve baskılayan (oreksijenik olmayan) nöropeptidlerin hedef bölgesidir. Bu nöropeptidler şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 2: Besin alımı üzerine etkin olan nöropeptidler

| Oreksijenik nöropeptidler | Oreksijenik olmayan nöropeptidler |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Nöropeptid Y | Alfa-Melanosit stimüle edici hormon |
| Agouti-Related Peptide | Kortikotropin salgılatıcı hormon |
| Melanin konsantre edici hormon | Kolesistokinin |
| Galanin | Bombesin |
| Ghrelin | Somatostatin |
| Büyüme hormonu salgılatıcı hormon | Tirotropin salgılatıcı hormon |
| Oreksin A ve B | Kalsitonin-gene-related peptide |
| Norepinefrin | Nörotensin |
| Beta -Endorfin | Nöromedin U |
| | Glukagon-like peptid-1, 2 |
| | Serotonin |
| | Oksitosin |
| | Leptin |

c) Hormonal Faktörler: Büyüme sağlayan başlıca hormon GH ve IGF'lerdir. Bunun dışında tiroid hormonu, adrenal androjenler, seks steroidleri, glukokortikoid, leptin ve insülin büyüme sağlanmaktadır. GH ön hipofizden salgılanmaktadır. GH'nin salgılanmasını hipotalamustan salgılanan büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH) ve somatostatin düzenlemektedir (51). GH, büyüme IGF-1 ve onun ana bağlayıcı proteini olan IGFBP-3'ü uyarmak yolu ile sağlamaktadır. Beslenmesi normal bir organizmada IGF-1'in ana düzenleyicisi GH'dur. Beslenme bozukluğu olanlarda IGF-1 düzeyi düşüktür. Ayrıca karaciğerden salgılanan IGF-1 düzeyi üzerine insülin tiroid hormonu ve kortizolün etkisi vardır. Puberte döneminde artan seks hormonları IGF-1'i de arttırmaktadır.

Tiroid hormonu postnatal dönemlerin hepsinde büyümeyi sağlayan anahormonlardan biri olarak ele alınmaktadır. Ancak GH olmadan tek başına hücreçoğalmasını sağlayamamaktadır. GH ile tiroid hormonu arasında sinerji mevcuttur.

Tiroid hormonu eksikliğinde somatotrop hücrelerde ve GH salınımında azalma olmaktadır. Bu durumda GH uyarı testleri cevapsız kalmaktadır. Postnatal hipotiroidide büyüme ve kemik olgunlaşmasında gerilik gözlenmektedir. Tiroid hormonu doğrudan epifiz kıkırdağını etkilediği gibi dolaylı olarak GH-IGF -1 aksını da etkileyerek büyümeyi sağlamaktadır.

Ergenlikte büyümenin hızlanmasını sağlayan ana etken GH ve cins steroidleridir. Kızlarda overlerden salgılanan, erkeklerde ise testosteron dan ekstrasgladüler dokularda aromataz enzimlerinin etkisi ile dönüşen estradiol GH salgısını artırmaktadır.

Androjenler ise doğrudan IGF-1 üretimini uyarır. Cins steroidleri osteoblastları da etkileyerek kemik olgunlaşmasını ve sonuçta epifiz plağının kapanmasını sağlayarak uzun kemiklerde büyümenin sonlanmasına neden olmaktadır. Ergenliğin önemli bir olayı olan bu durum daha çok östrojen tarafından sağlanır (54). Testosteron ise doğrudan kas büyümesini sağlamaktadır (55).

Aşırı miktarda glukokortikoid hem GH salınımını somatostatini artırma yolu ile baskılar, hem de doğrudan kondrositlerde büyüme hormonu ve IGF-1'in etkisini önleyerek büyümeyi bozmaktadır. Dihidroepiandrosteron sulfatın da kıkırdak kalsifikasyonunu etkilediği bildirilmiştir. Kemik mineralizasyonu için gerekli olan kalsiyum, fosfor metabolizmasının ana düzenleyicisi ise parathormondur.

d) Kronik hastalıklar: Postnatal dönemde büyüme ve gelişmenin normal devamı için önemli koşullardan biri sağlık durumunun iyi olmasıdır. Doğumsal veya edinsel kronik hastalıklar kişide neden oldukları kronik hipoksi, beslenme bozukluğu, sık enfeksiyonlar, hastalık için kullanılan tedaviler (kortikosteroid, radyoterapi vb.) nedeni ile büyüme ve gelişmeyi durdurur ve bozar.

e) Psikolojik faktörler: Aile içi huzursuzluklar, stresler veya psikiyatrik hastalıklar gerek endokrin fonksiyonlarını bozarak gerekse beslenme bozukluğundan dolayı büyüme ve gelişmeyi durdurabilirler.

2.6.2.2. Postnatal Dönemde Büyüme

ICP modeline göre postnatal büyüme farklı özelliklere sahip olup, kısmen örtüşen süt çocukluğu, çocukluk ve ergenlik dönemi olmak üzere 3 faza ayrılmaktadır.

a) Süt çocukluğu dönemi: Postnatal dönemin ilk yılında büyüme ve ağırlık artışı fetal yaşamdaki kadar olmamakla beraber hızlıdır. Bu hızlı büyüme intrauterin dönemin GH ve tiroid hormonundan bağımsız hücre çoğalmasına bağlı hızlı büyümenin bir devamıdır. Büyümedeki en hızlı artış ilk aylarda görülmektedir.

Büyüme 6. aydan sonra yavaşlar ve çocuk 1 yaşına geldiğinde ağırlığı doğum ağırlığının 3 katına çıkar. Ortalama 25 cm'lik boy kazanır ki, 1 yaşında eriştiği boy doğum boyunun %50'si kadardır. 3-6 ay arası erkek çocukların kızlara göre daha hızlı büyüdüğü bunun nedeninin artmış testosteron olduğu ileri sürülmüştür. 12-24 ay arası büyümedeki düşüş devam etmekte ve 2 yaştan sonra büyüme hızı çocukluk dönemindeki durağan hızına düşmektedir.

Doğumdan sonraki ilk aylarda vücudun en hızlı büyüyen bölümü baştır. Sağlıklı bir çocukta baş büyümesi beynin büyümesini yansıtmaktadır. Doğumda baş uzunluğunun doğum boyuna oranı 1/4'tür. Vücut büyümesi ön plana geçtikçe bu oran küçülerek erişkinde 1/8'e iner.

b) Çocukluk dönemi: Çocukluk dönemi 2. yaştan pubertenin başladığı 8-9 yaşlara kadar olan dönem olarak kabul edilmektedir. Bu dönemde büyüme durağandır ve büyüme hızı diğer fazlara göre düşük olmasına rağmen süresi en uzun dönem olarak ele alınmaktadır. Bu dönemde büyüme, çocuğun genetik olarak belirlenmiş hedef boyuna uyan çizgide devam eder. Yıl içindeki büyüme sürekli aynı tempoda olmayıp, büyüme hızında yıl içinde mevsimsel farklılıklar ve değişken hızlanmalar görülmektedir. Bu nedenle büyüme hızının saptanması için 12 aylık izlem ideal olarak düşünülmektedir (56).

Çocukluk döneminde büyümeyi etkileyen çevresel faktörlere ek olarak büyümenin temel belirleyicileri tiroid hormonu ve GH'dur.

c) Puberte dönemi: Puberte döneminin en önemli özelliklerinden biri büyümenin hızlanması şeklinde düşünülmektedir. Bu hızlanmaya paralel olarak GH/IGF aksında değişiklikler olur. GH- IGF-1 ve IGFBP-3 puberte döneminde artış göstermektedir. Ergenlikteki büyümeyi GH ile birlikte cins steroidleri sağlamak ve tiroid hormonunun normal olması da büyüme için gerekli görülmektedir. Ergenliğe kadar kız ve erkekler nihai boylarının % 80'ine ulaşmaktadırlar.

Ergenliğin en önemli özelliklerinden biri büyüme hızlanması olarak düşünülüp, bu hızlanmanın en fazla olduğu evreye doruk büyüme hızı (DBH) denilmektedir.

Pübertenin sonunda her ikincisi, boyunun % 99'unu tamamlamıştır. Kızlar ergenlik boyunca 16-20 cm, erkekler 25-48 cm uzar ve kızlarda yaklaşık 16, erkeklerde yaklaşık 18 yaş civarı hızlanarak kemik olgunlaşması ve büyüme kıkırdaklarının kapanması ile büyüme durmaktadır.

Ergenliğin başlama yaşı ve temposu ulaşılabilecek nihai boyu belirlemektedir. Ergenlik süresince kızlar toplam ortalama 16 kg, erkekler ise 20 kg almaktadırlar(57).

Bunların dışında vücut yapısında değişiklikler görülmektedir. Önce kollar ve bacaklarda uzama daha sonra da gövde uzaması olmaktadır. Erkeklerde omuzlar, kızlarda kalçalar genişler. Baş büyümesi 10 yaş civarında erişkin değere ulaşır amayüz gelişimi ergenlikte olur. Çene ve burun erkeklerde daha fazla olmak üzere her iki cinsten elmacık ve alın sinüsleri ile kaş kavsi gelişmektedir.

Türk kız çocuklarında ergenlik başlama yaşı ortalama 10,1 yaş, Türk erkek çocuklarda ise ergenlik başlama yaşı ortalama 11,6 yaş olarak kabul edilmektedir.

Her iki cinsten de nihai boyu etkileyen en önemli faktör ergenliğin başlangıcındaki boy uzunluğudur.

2.6.3. Büyüme Faktörleri

1. Büyüme hormonu: Büyümeye çeşitli hormonların etkisi olmakla birlikte, postnatal büyümeyi düzenleyen en önemli hormon büyüme hormonudur (BH). Büyüme hormonu (BH), büyüme ve metabolizma üzerine önemli etkileri olan bir polipeptid hormondur. BH, ön hipofiz somatotrop hücrelerinde sentez edilmektedir. Sadece iskelet ve organ büyümesini uyarmaz ayrıca hücre içi aminoasitlerin, protein sentezine girmelerini hızlandırır, yağ dokusundan mobilizasyonu artırır ve insülinin yağ dokusu ve iskelet kası üzerine olan etkisini antagonize eder. BH'nun sentezi ve sekresyonu multifaktöriyeldir.

Büyüme hormonu salgınımı hipotalamusun kontrolü altındadır. Hipotalamus ise bu konuda yüksek kortikal merkezlerin denetiminde olup katekolamin ve nörotransmitterlerle regüle edilmektedir. Çeşitli faktörler bu etkileşimler üzerine uyarıcı veya inhibe edici etki gösterirler (58,59). Glukoz büyüme hormonunun salgılanmasını baskımlarken, bazı aminoasitler salgılanmayı

uyarır (arginin gibi).Büyüme hormonu bazı farmakolojik stres, egzersiz gibi bazı fizyolojik etkenlerle deuyarılmaktadır. Klonidin, Ldopa, propranolol, glukagon, pridostigmin, insülinbüyüme hormonunu uyarmak için test amacı ile kullanılırlar (40,60). Büyüme hormonunun büyük kısmı plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanmışolarak dolaşmaktadır (61).

Büyüme hormonunun temel düzenleyicileri GHRH (büyüme hormonusalgılatıcı hormon), GHS (büyüme hormonu sekretegogları) ve somatostatin(SST)'dir (58).

2. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (GHRH): GHRH salgılayan nörosekretuar hücreler, hipotalamusta arkuat nukleustadır.GHRH nöronlarının aksonları hipofizer portal sistemin kapillerinde sonlanmaktadır.Beyinde birçok bölgede GHRH nöronları olup, bu GHRH'nın nöromodülatör birrolünün de olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca ovaryum ve testiste, pankreasta vegastrointestinal sistemde GHRH mRNA saptanmış olup granuloza ve sertolihücrelerinde FSH, leyding hücresinde LH etkisini arttırdığı düşünülmektedir.

GHRH fetal yaşamın 18- 29. haftaları arasında belirlemektedir. Kordonkanında yüksek olup, puberteye kadar azalır. Puberte de erkeklerde 2, kızlarda 5 katıartar, daha sonra azalır bu azalmaya BH da eşlik eder (somatopoz).. GHRHyapımında azalma somatotrop hipoplaziye, artma ise somatotrop hiperplaziye nedenolmaktadır (40,58).

Glukokortikoid eksikliğinde GHRH bağlanması ve dolayısıyla BHsekresyonu azalmaktadır. Ayrıca glukokortikoid fazlalığı da GHRH'ya BH yanıtınıbozar ve büyümeyi baskılar. Tiroit eksikliğinde ise GHRH-R ekspresyonu ve BHsekresyonu belirgin şekilde bozulmuştur. Tiroit hormonunun somatotrop hücrelerinGHRH'ya duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (62).

3. Ghrelin (GSH): Büyüme hormonu sekretegog'u olan ghrelin (GHS) en çok mide hücrelerindeyapılır ve büyüme hormonunu hipofizden kendi reseptörlerine bağlanarak direktolarak salgılatmaktadır(63). Gastrektomi ile ghrelin salgısı % 65 azalır. Morfin,enkefalin ve analogları Ghrelin salgısını uyarır. Ghrelinin bulunduğu diğer dokularhipofiz, hipotalamus, kalp, böbrek, pankreas immün hücreler ve plasentadır.

Hipotalamusta arkuat nukleusta bulunur. İştah üzerine uyarıcı etkisinin olduğubilinmektedir.Ghrelin iştahı açar ve yağ kitlesini arttırır ve hayvanlarda enerjinin büyükçoğunluğunu karbonhidratlardan alma dürtüsünü tetiklemektedir. Leptinin aksineobezlerde Ghrelin düzeyi azalmıştır ve malnutrisyonda artmıştır. Anoreksiyanervoza da kilo alımından sonra plazma ghrelin düzeyi azalır. Dolaşımdakighrelin.gıda alımı ile dalgalanma göstermektedir;

bu durum yemekten önce artar,yemekten sonra azalır. Ghrelin BH eksenini ve gıda alımının regülasyonu üzerine olan dölal etkisi ile enerji dengesi ve büyüme arasında önemli bir iletişim düzenleyicidir (64,65). Ghrelinin; uyku, davranış, gastrik motilite, insülin ve glikoz metabolizması üzerine de etkileri vardır (66).

GHR aynı zamanda GH salınımını artıran peptid anlamına da gelmektedir ve GHS-R üzerinden etki gösterdiği için bu reseptöre GHR reseptörü de denebilir (67,68).

4. İnsüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler): Büyüme hormonu karaciğerde ve diğer hedef hücrelerde (kemik gibi) somatomedin veya insüline benzer büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2) denilen proteinlerin yapımını tetiklemektedir. IGF'ler plazmada IGF bağlayıcı proteinler(IGFBP'ler) denilen bir protein ailesine bağlı olarak dolaşırlar. IGF'lerin çoğu IGFBP-3'e bağlanır ve Asit Labil Sabünit (ALS) denilen üçüncü bir proteinle birlikte serumda üçlü bir kompleks oluşturmaktadırlar. IGF'ler özellikle IGF-1, büyümek için olduğu gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetiklemektedirler. Hipofizden feedback etki göstererek BH salgısını baskırlar. IGF'ler ve bağlayıcı proteinleri(IGFBP'ler ve ALS) büyüme hormonu eksikliğinde azalır ve fazlalığında artarlar.

Ancak büyüme hormonunun tüm anabolik etkisinin IGF'ler aracılığı ile olmadığı insanda IGF tedavisi ile de görülmüştür (59).

Gerek IGF-1 ve gerekse IGF-2 molekül ağırlıkları yaklaşık 7 kDa olan birbirine çok yakın yapıda peptid hormonlardır. IGF'ler insülin, proinsülin ile aynı aileden olup molekül yapısı bakımından proinsüline büyük oranda benzerlik göstermektedirler. Gerek IGF-1 ve gerekse IGF-2 nin kompleks bir gen yapısı vardır. IGF'ler hücre büyümesi ve metabolizması için gerekli, önemli metabolik ve mitojenik faktörlerdir. Karaciğerde, kemik hücrelerinde ve diğer dokularda bulunurlar. IGF'ler tamamen olmamakla birlikte büyüme hormonu kontrolü altındadır. Dolaşımında ki IGF'ler somatik büyüme ile birçok doku ve hücre grubunun çoğalması için direkt endokrin etkisi göstermektedirler. Bu etkileri gerek in vivo gerekse in vitro ortamlarında geçerlidir. IGF'lerin hücre çoğalmasında etkili ayrıca önemli otokrin ve parakrin etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Kemik, beyin, prostat, kas, meme dokusu ve diğer bazı dokularda lokal sentezlenen IGF'ler gösterilmiştir ve bunların dokuların büyümesinden ve farklılaşmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Serumdaki IGF'lerin %80'i karaciğer tarafından yapılır. Bu, karaciğerin IGF'nin önemli etki alanlarından biri olduğunu göstermektedir.

IGF-1 ve IGF-2'nin büyüme üzerindeki önemli etkilerini hayvan deneyleri netbir şekilde göstermiştir. IGF-2 geni yok edilmiş sıçanlarda ağır fetal büyüme geriliği olur ve sıçanlar normal doğum boyutunun yarısına bile erişememektedirler. Doğum sonrası ise bu sıçanların büyümesi normale yakın bir tempoda gider, ancak intrauterin gerilik nedeni ile kardeş sıçanların boyutuna yine de erişememektedirler.

Bu bize IGF-2'nin öncelikle bir fetal büyüme faktörü olduğunu, göstermiştir. IGF-1 geni yok edilmiş fareler de doğumda küçüktür (normalin % 40,7 kadar), bunlar doğum sonrasında da ağır bir büyüme duraklaması gösterirler. Bu bize IGF-1'in büyümenin her evresinde kritik bir önemi olduğunu göstermektedir. Büyüme hormonu eksik sıçanlar ise in utero normal büyür ve postnatal büyüme geriliği gösterirler. Buradan çıkan sonuç intrauterin dönemde IGF-1'in büyüme hormonu tarafından regüle edilmediği ve prenatal kontrolünün endokrin değil genetik faktörlerle ilgili olduğu anlaşılmaktadır. Bunun aksine, IGF-1 veya büyüme hormonu geni aktarılmış sıçanlar normalden daha büyüktürler. IGF-2 geni aktarılmış sıçanlar ise doğumdan sonra hızlı büyüme göstermezler (59,69).

5. IGF Reseptörleri (IGF-R): IGF'ler etkilerini özel reseptörleri aracılığı ile gösterirler. IGF reseptörleri tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki çeşittir ve yapı olarak insülin reseptörüne benzemektedirler. Tip 1 IGF reseptörü, IGF-1'e büyük affinite göstermektedir. IGF-2'ye daha az, insüline çok daha az affinitesi vardır. İnsülin reseptörü, IGF-1 ve IGF-2'yi bağlar ancak affinitesi insüline oranla çok daha azdır. Tip 2 IGF reseptörü aynı zamanda mannoz-6 fosfat reseptörü görevini görür. IGF-1 reseptörünün yok edilmesi IGF-1 ve IGF-2 geninin yok edilmesi ile benzer sonuç verir ve ağır intrauterin büyüme geriliğine yol açar (normalin %30'ukadar kalır). Son çalışmalar IGF-1 reseptör ailesinden gelen ancak biyolojik etkileri insülin ve tip-1 IGF reseptörüne benzerlik gösteren bir grup reseptörün varlığını göstermiştir (40,59).

Tip 2 IGF reseptörü insülin reseptör ailesinden olmayıp, bazı sitokin reseptörleri ile benzerlik gösterir. Yapı olarak farklıdır ve özellikle IGF-2'ye bağlanma gösterirken, mannoz -6-fosfat yapısı olan ligandlarda buna bağlanma gösterir. Tip 2 IGF reseptörünün, fetal yaşamda, fazla IGF 2'nin lizozomda parçalanmasını sağlayıcı bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Tip 2 reseptörünün harabiyeti kardeşlerinden daha iri sıçanların doğmasına yol açar ki bu da onun negatif büyüme yönlendirici etkisini göstermektedir (62,70,71).

6. İnsüline Benzer Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IGFBP'ler): IGF'lere büyük affinite gösteren önemli bir grup proteindir ve IGF'lerin hücre üzerindeki proliferatif ve mitojenik

etkilerinin modülasyonunu sağlarlar. Bumoleküller, serbest IGF'lerin IGF reseptörü ile etkileşimini sağlar ve direkt olarak hücre fonksiyonunu etkilerler. İnsan IGFBP ailesi 6 proteinden oluşmaktadır. IGFBP-1 25 kDa büyüklüğünde bir proteindir, amniyotik sıvıda büyük miktarda bulunur ve karaciğer hücrelerinden salgılanmaktadır. IGFBP-2'nin molekül ağırlığı 31 kDa'dır; serumda, serebrospinal sıvıda, seminal plazmada bulunur. Birçok hücre tarafından salgılanır, fetal ve erişkin birçok dokuda bulunmaktadır. IGFBP-3 postnatal yaşamda en önemli bağlayıcı proteindir. Serumda bulunur, başta hepatositler olmak üzere birçok hücre cinsi tarafından sentez edilir. Plazmada 150 kDa'lık bir kompleks olarak bulunur. Bu komplekste ALS ve IGF molekülü de vardır ki, hepsi büyüme hormonuna bağımlıdır. IGFBP-4, 24 kDa'lık bir proteindir: Serumda ve seminal plazmada bulunur ve birçok hücre tarafından sentezlenmektedir. IGFBP-5 serebro spinal sıvıda ve az miktarda serumda bulunur. Hızlı büyüyen fetal dokularda gösterilmiştir. IGFBP-6 serebro spinal sıvıda bulunur ve transformasyona uğramış fibroblastlar tarafından üretilir. IGFBP-6'nın IGF-2'ye, göreceli artmış bir spesifitesi vardır (40,62).

Bağlayıcı proteinler önemli oranda benzerlik gösterirler. IGFBP'ler çeşitli endokrin faktörler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve ontogenez boyunca da eksprese olurlar. IGFBP'ler IGF'ler ve reseptörleri arasındaki ilişkide üç muhtemel etkileşim söz konusudur. Birinci mekanizma, IGFBP'lerin serbest IGF'ler ile IGF reseptörleri arasındaki etkileşimi regüle etmesidir. IGFBP'ler fazla olduğunda IGF etkisini baskılayıcı etki göstermektedir. Ayrıca bazı trofik hormonların, kendi etkilerindeki hücrelerde, IGFBP yapımını baskıladığı gösterilmiştir. Örnek olarak TSH'nın tiroit hücresinde IGFBP-2'yi baskılaması ve FSH'nın sertoli hücresinde IGFBP-3'ü baskılaması ve FSH'nın IGFBP-5 üreten granuloza hücresini baskılaması verilebilir. Bunun aksine kemik hücresinde inhibitör etki gösteren 1.25 (OH)₂ D vitamini, IGFBP-4 yapımını uyarıcı etki gösterir. Bu örneklerde IGFBP'lerin baskılanması veya uyarılmasının hücre büyümesini uyardığı veya baskıladığı sanılmaktadır.

IGFBP-3'ün hücre içine girebildiği ve bazı hücrelerin nükleuslarında lokalize olabildiği gösterilmiştir. Nükleus içindeki IGFBP'nin rolü çok iyi bilinmemektedir. Gen transkripsiyonunda rol oynayabilir. Sonuçta bazı invitro sistemlerde görüldüğü gibi IGFBP'ler IGF'den bağımsız bir hücre inhibisyonuna sahiptir. IGFBP-3'ün hücre membranında özel reseptörlere bağlanabildiği gösterilmiştir. IGFBP-3 reseptörleri ile IGF'den bağımsız olarak büyüme baskılayıcı etki gösterebilmektedir (72,73).

7. IGFBP Proteazlar: IGF etkisini, potansiyel olarak yönlendiren bir grup enzim tanımlanmıştır. Buzimlar IGFBP'leri parçalayabilme özelliğindedir. İlk defa gebe serumundatanımlanmış ve IGFBP-3 üzerinde proteolitik aktivite göstererek gebelerin serumunda intakt IGFBP -3'ün kaybolmasına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca IGFBP proteazlar kaşeksiye girmiş ağır hastalarda büyüme hormonu reseptör eksikliği olan hastalarda, prostat kanseri ve diğer malign hastalıklarda da gösterilmiştir. Proteolitik aktivite, doku düzeyinde IGF etkisini, bağlayıcı proteinlerin büyüme faktörlerine olan affinitesini değiştirerek sağlayabilir, serbest IGF'ler açığa çıkarak reseptöre bağlanması artabilmektedir (59,69,74).

8. IGFBP Benzeri proteinler (IGFBP-rP'ler): Son zamanlarda geniş IGFBP ailesinde bazı IGFBP- rP'ler tanımlanmıştır bunlar IGF'lere zayıf bir affinite ile bağlanır. IGFBP'ler ve IGFBP-rP'lerde iyikorunmuş sisteinden zengin bir N terminal kısmı vardır. Bu kısmın çeşitli biyolojik etkilerin oluşumunda kritik önemi vardır. IGFBP-rP1 ve IGFBP-rP2 formları başta olmak üzere, bunların dışında başka IGFBP-rP'ler de mevcut olup, bunların hücre büyümesinde kritik etkileri vardır ve öncelikli etkileri IGF'den bağımsızdır (59,62).

9. Leptin: Leptinin vücuttaki başlıca rolü, hipotalamus üzerine etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemektir. Leptin beyine vücut yağ depoları hakkında bilgi taşır. Vücut yağ içeriği ve leptin konsantrasyonları arasında belirgin ilişki vardır. Leptin MSS'ye girdikten sonra başlıca hipotalamusta bulunan spesifik reseptörlerine bağlanır ve enerji denge yolunu aktive eder. Leptinin artması besin alımının azalmasına yol açar, metabolik hızı artırarak ısı üretimi yoluyla enerji harcanmasını sağlar. Hipotalamusta ventromedial nükleusun beslenme davranışının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve leptinin hedef merkezi olduğu düşünülmektedir. Leptinin azalması ise yağ hücrelerinde depolanmayı artırır (75,76). 12 saatten fazla süren açlıkta serum leptin düzeylerinin azaldığı, aşırı beslenme sonrasında ise arttığı görülmüştür (77).

Leptin defektif insanlar hiperfajiktir. Konjenital olarak leptini eksik veya reseptör düzeyinde mutasyonu olan bebekler, doğum kiloları normal olmasına rağmen doğumdan sonra hızla kilo almaktadırlar (78,79).

Leptin düzeylerinin obezlerde obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Obez insanların büyük çoğunluğunda yağ kitlesinin fazlalılığı ile artmış leptin düzeyleri arasında pozitif ilişkinin saptanması, insanda obezitenin "leptin direnci" ile oluştuğunu düşündürmektedir (80).

Serum leptin düzeyleri erişkin kadınlarda, erkeklere oranla daha yüksektir (81,82). Östrodiolün leptin düzeylerini artırdığı, testosteronun ise inhibe ettiği gösterilmiştir (83). Nader ve ark.(84) ise leptin üzerine testosteron veya östrojenin bir etkisi olmadığını öne sürmüşlerdir. Tüm bunlara rağmen erkek ve kız cinsiyet arasında serum leptin düzeylerinin neden farklı olduğu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

10. Oreksin: Oreksinlerin uyku/uyanıklık döngüsü, analjezi, otonom sinir sistemi uyarılması, besin ve sıvı alımı, enerji metabolizması ve bazı hormonların düzenlenmesinde etkilidir.(85,86) Burada oreksinlerin etkilerinin hemen hepsinde uyarıcı yönde olduğunu belirtmek gerekir.

Oreksinlerin en iyi gösterilmiş etkisi uyku/uyanıklığın düzenlenmesidir. Ratların 3. Ventriküllerine oreksin enjekte edildiğinde, uyanıklığın arttığı ve uykuda non-REM ve REM düzensizliğinin azaldığı gösterilmiş ve oreksinin uyku bozukluklarında rol aldığı ileri sürülmüştür (87-89).

Oreksinler besin alımını arttırırlar. Bu etkiyi açlığı aktive ederek, iştahı arttırarak ve doyma hissini azaltarak yaparlar. Yapılan çalışmalarda oreksin eksikliğinde hayvanların besin alımının azaldığı görülmüştür. Ekzojen oreksin peptidlerinin orijinal invivo çalışmalarda besin alımını arttırdığı gözlenmiştir (85,86,90,91).

İnvitro çalışmalarda oreksinin sıçan pankreasında insülin salınımını arttırdığı görülmüştür (86,92). Ayrıca sıçanda oreksin A veya B'nin subkutan enjeksiyonu ile plazma leptin düzeyi artar, bu artışın insülin salınımının artışı yoluyla olduğu ileri sürülmüştür.

Kronik nikotin tedavisi sıçan beyinde hipotalamik oreksin A bağlanma bölgelerinin yoğunluğunun ve preprooreksinin up regülasyonunun azalmasını sağlar. Benzer etkileşimler sigarayı bırakanlarda iştah artışının oreksin sistemi ile ilişkisini ortaya koyar (93). Ancak sıçanlara uygulanan oreksin-A'nın TSH ve GH salınımını azalttığı görülmüştür (85,86). Bu etkiyi hipotalamustan somatostatin salınımını stimüle ederek yaptığı düşünülmektedir.

2.6.4. Büyüme Hormonu Tedavisi

Büyüme hormonu eksikliği tanısı kesin ise büyüme hormonu tedavisine başlanması gerekmektedir. İnsanda ilk büyüme hormonu tedavisi 1950'li yılların sonlarında kadavra hipofizlerinden ekstrakte edilerek hazırlanan insan büyüme hormonunun enjektabl hale getirilmesi

ile başlatılmıştır. Tedavi haftada 3 gün ve IMşeklinde yapılmaktaydı. Bu tedaviyi görmüş olan çocuklardan bazılarında, 50 yaşınıgeçirmiş insanlarda 1/1 000 000'da bir görülebilen ve öldürücü sponjiyöz birenselofopati olan Kruzvelt-Jakop hastalığının görülmesi ile 1985 yılında ABD vebirçok Avrupa ülkesinde hipofizer büyüme hormonu tedavisi yasaklandı. Hastalıkpirion adını alan bulaştırıcı protein parçacıklarının enfekte hipofizin ekstraksiyonusirasında, hormona karışması ile oluşuyordu. Büyüme hormonu tedavisi alanlararasında bu hastalıktan ABD'de 20/8000, Fransa'da 60/1700, İngiltere'de ise 32/1900kişi kaybedildi (94-96).

Tedavi sırasında IGF-1, IGFBP 3 düzeylerini aralıklarla ölçmek yararlıgörölmektedir. IGF-1 artarken IGFBP 3'ün artmaması malignite (prostat, meme,kolorektal) riskini arttırdığı ileri sürölmektedir. Kemik yaşının tespiti için radyolojikçekimin sık tekrarlanması gerekli görölmeyip, ancak tedaviyi kesme kararı verilmesidüşünüldüğü zaman çekilmelidir.

Tedavide iyi büyüme hızı sağlanmamışsa; tedaviye uyum kusuru, hatalienjeksiyon, subklinik hipotiroidi, kronik hastalık, glukokortikoid tedavi, spinalışınlama öyküsü, epifizlerin kapanmış olması, antikor oluşumu, büyüme hormonudirenci, yanlış tanı gibi olasılıklar düşünölmelidir.

Büyüme hormonu enjeksiyonları enjektör, kalem ve deri içine iğnesizpüskürtme yöntemi gibi uygulamalar ile yapılabilmektedir. Tedavi maliyeti yüksek olup 20 kg.lık bir çocuğun bir yıllık tedavi gideri ABD'de yaklaşık 15000\$'dır. Bugider yaklaşık olarak Türkiye için de geçerlidir (94-96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi K.B.B. Kliniği'nde Ocak 2013 - Ocak 2014 tarihleri arasında adenoid vejetasyon ve hipertrofik tonsillit nedeni ile opere edilen 3 ile 12 yaşları arasındaki hastalardan randomize olarak seçilen 16'si erkek, 7'si kız olmak üzere toplam 23 hasta çalışmaya alınmıştır. (Ortalama yaş 5,78).

Operasyon endikasyonu konulan hastaların ebeveynlerinden hastalara ait cinsiyet ve yaş gibi demografik veriler yanında, özgeçmiş ve soygeçmişe yönelik bilgileri içeren detaylı anamnezleri alınmıştır. Özgeçmişinde konjenital hava yolu anomalileri olan, alerjik rinit, astım, kalp veya böbrek yetmezliği ve diyabet gibi kronik hastalığa sahip olan çocuklar çalışmaya alınmamıştır. Başlangıçta 35 hasta çalışmaya alınmıştı. Ancak 7 hasta postop kontrollere gelmediğinden, 5 hasta ise ameliyat esnasındaki muayenesinde adenoid hipertrofisi tanımına uymadığından çalışma dışı bırakıldı.

Klinik anamnezde; bir yılda geçirilen tonsillit atağı sayısı, horlama, ağzı açık uyuma, uyku apnesi, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, sık hapşırma, gözlerde yaşarma, burunda kaşıntı, işitme sorunu, yutma güçlüğü ve iştah durumu sorgulanmıştır.

Fizik muayenede tüm hastalara otoskopik muayene, gerekli durumlarda diyapazon testleri ve odyometri, timpanometri, anterior rinoskopi ve orofarenks muayenesi yapıldı. Ayrıca anterior rinoskopide burun tıkanıklığı yapacak konkahipertrofisi ve septum deviasyonuna sahip hastalar çalışmaya alınmamıştır. Yapılan çalışmada orofarenks muayenesinde tonsil büyüklüğü değerlendirilirken Brodsky ve ark.'nın yapmış oldukları sınıflandırma referans olarak kabul edilmiştir (97).

Bu sınıflandırmaya göre:

Tonsil hava yolunda görünmüyorsa tonsillerin büyüklüğü 0, %25'in altında hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsiller 1+, %25-50 arasında hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsiller 2+, %50-75 arasında hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsiller 3+, %75 hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsiller 4+ olarak değerlendirilmektedir. Tonsil büyüklüğü 3+ ve üstü olan hastalara hipertrofik tonsil tanısı konulmuştur.

Adenoid hipertrofisi ise flexible endoskopi yada nazofarinks yan grafide ve intraoperatif olarak hava yolunun %50'sinden fazlasını kapatması olarak tanımlandı. Bu çalışmaya adenoid hipertrofisi ve/veya +3 veya +4 derecede tonsil hipertrofisi olanlar alındı.

Ailelerden bilgilendirilmiş onam formu alındı ve çalışmamız üniversitemiz etik komitesinde onaylandı.

Adenotonsillektomi soğuk diseksiyon-küretaj tekniği ile yapıldı. Hemostaz için bipolar koter kullanıldı. 14 hastaya ise kronik orta kulakpatolojisi (seröz otitis media) nedeni ile ventilasyon tüpü yerleştirildi.

Ameliyattan sonra hastalar, en erken 9. ay olmak üzere, ortalama 9 – 12. aylarda kontrole çağrıldı. Bütün hastalardan ameliyat öncesi ve ameliyattan sonra kontrole geldiklerinde IGF 1, IGFBP 3 ve ghrelin, leptin ve oreksin düzeyleri için venöz kan alındı. Boy, kilo ve bel çevreleri ölçülüp, vücut kitle indeksleri hesaplandı. Boy, kilo ve VKİ değerlerinin standart sapma skorları (SSS), (Z skoru) hesaplanarak kaydedildi. Boy ölçüm aleti olarak mm'ye duyarlı hassas Harpenden stadiometer kullanıldı. Kilo ölçümü ise 10 gr'a duyarlı elektronik tartı ile yapıldı. Tüm ölçümler KBB polikliniğindeki teknisyen tarafından yapıldı.

Alınan tüm kan örnekleri hemen santrifüj edilip, serum ayrıldı ve -70°C de saklandı. Ayrıca çalışma kapsamındaki hastaların yaşlarına uygun, ancak herhangi bir hastalığı olmayan kontrol grubu oluşturularak, preop hastaların boy SSS, kiloSSS, bel çevresi ve vücut kitle indeksi SSS'leriyle karşılaştırıldı. Veri skalasına tanı değişkeni olarak dahil edildi. Her bir tanının ayrı bir boy SSS, kilo SSS, bel çevresi ve vücut kitle indeksi SSS'leri ile IGF 1, IGFBP3, ghrelin, leptin ve oreksin-b düzeyleri üzerindeki etkileri değerlendirildi. Bu çalışmadaki tanılara ait bir takım istatistikler elde edildi.

Bu değişkenlerin kontrol grubu boy SSS, kilo SSS, bel çevresi ve vücut kitle indeksi SSS'leri ile IGF 1, IGFBP3, ghrelin, leptin ve oreksin-b düzeyleri, ameliyat öncesi boy SSS, kilo SSS, bel çevresi ve vücut kitle indeksi SSS'leri ile IGF 1, IGFBP3, ghrelin, leptin ve oreksin-b düzeyleri ile ameliyat sonrası boy SSS, kilo SSS, bel çevresi ve vücut kitle indeksi SSS'leri ile IGF 1, IGFBP3, ghrelin, leptin ve oreksin-b düzeyleri üzerindeki etkileri bilgisayar ortamında SPSS 20,0 for windows programı kullanılarak istatistiksel yönden değerlendirildi. Data, ortanca \pm standart deviasyon olarak belirtildi. Mann-Whitney U- testi kullanılarak istatistiksel değerlendirmeler yapıldı. İstatistiksel anlamlılıklarda $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Tez çalışmamızda serumda IGF 1 ve IGFBP3 düzeyleri, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında bulunan IMMULITE 2000 (USA) hormon cihazında chemiluminescent immunometric assay ile ölçülmüştür. IGF-1 düzeyleri ng/ml, IGFBP-3 düzeyleri ise mg/l olarak okundu. Serum ghrelin, oreksin ve leptin düzeyleri ise "enzyme-linked immunosorbent assay"

(ELISA) yöntemi ile “DRG-Human Leptin ELISA Kiti”, “DRG-Human Ghrelin ELISA Kiti” ve “DRG-Human Orexin-b ELISA Kiti” kullanılarak çalışıldı.

4. BULGULAR

Bireylere ait bir takım tanımlayıcı istatistikler aşağıdaki gibi gösterilebilir:

Tablo 1. Hasta grubunda cinsiyet değişkenine ait tanımlayıcı istatistik

| Cinsiyet | n | %n | ortalama | sd | max | min |
|----------|----|------|----------|-------|-------|------|
| Erkek | | | | | | |
| yaş | 16 | 69,6 | 5,841 | 2,203 | 10,33 | 3 |
| Bayan | | | | | | |
| yaş | 7 | 30,4 | 5,641 | 2,115 | 8 | 3,33 |
| Toplam | 23 | 100 | 5,780 | 2,130 | 10,33 | 3,33 |

Tablo 1’de görüldüğü üzere, çalışma grubu 16 erkek (%69,6) ve 7 bayandan (%30,4) oluşmaktadır. Erkek hastaların yaş ortalaması 5,841 olarak tespit edilirken, bayan hastaların yaş ortalaması 5,641 olarak tespit edilmiştir.

Aynı şekilde cinsiyet değişkenine ait tanımlayıcı istatistik bulgularına göre; Erkek hastalarda maksimum yaş 10,33 ve minimum yaş 3 olarak tespit edilmiştir. Bu durum bayanlarda ise maksimum yaş 8, minimum yaş ise 3,33 olarak belirlenmiştir.

Tablo 2. Kontrol grubunda cinsiyet değişkenine ait tanımlayıcı istatistik

| Cinsiyet | n | %n | ortalama | sd | max | min |
|----------|----|-----|----------|-------|-----|-----|
| Erkek | | | | | | |
| yaş | 11 | 50 | 6,968 | 2,687 | 12 | 3 |
| Bayan | | | | | | |
| yaş | 11 | 50 | 6,248 | 3,135 | 12 | 3 |
| Toplam | 23 | 100 | 6,608 | 2,873 | 12 | 3 |

Tablo 2’de görüldüğü üzere, çalışma grubu 11 erkek (%50) ve 11 bayandan (%50) oluşmaktadır. Erkek hastaların yaş ortalaması 6,968 tespit edilirken, bayan hastaların yaş ortalaması ise 6,248 olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde cinsiyet değişkenine ait tanımlayıcı istatistik bulgularına göre; bayan ve erkek hastaların her ikisinde de maksimum yaş 12 ve minimum yaş 3 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 3. Tanı türüne göre hasta dağılımı

| | Tanı isimleri | n |
|-------------|-----------------------|----|
| Tanı | Adenoid vegetasyon | 11 |
| | Tonsiller hipertrofi | 12 |

Hasta grubundaki 23 hastadan; 11’i (%47,8) adenoid vejetasyon, 12’si (%52,2) ise tonsiller hipertrofi nedeniyle opere edilmiştir.

Tablo 4. Ameliyat öncesi hasta ve kontrol gruplarının boy SSS vekilo SSS, değerlerinin karşılaştırılması

| | Hasta grubu (Median±SD) | Kontrol grubu (Median±SD) | p |
|-------------|----------------------------|------------------------------|--------------|
| Boy SSS | -0,990±1,045 | -0,034±1,155 | 0,054 |
| Kilo SSS | -1,030±1,167 | -0,115±0,883 | 0,013 |

Ameliyat öncesi hesaplanan kilo SSS değerlerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük mevcuttu ($p < 0,05$). Boy SSS’inde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Ameliyat öncesi dönemdeki boy persantil değerleri üç hastada (üç hasta da erkek) üçüncü persantilin altındaydı, ağırlık persantil değerleri ise iki hastada (bir kız, bir erkek) üçüncü persantilin altındaydı. Bunların dışındaki hastaların persantil ve SSS değerleri sağlıklı kaynak değerleri ile aynıydı.

Ameliyattan önce ağırlık persantil değeri üçüncü persantilin altında olan iki hastanın birinde ameliyattan sonra iyileşme görülürken, boy persantili üçüncü persantilin altında olan üç hastanın ise ikisinde iyileşme olduğu görüldü.

Tablo 5. Ameliyat öncesi hasta ve kontrol gruplarının bel çevresi, VKİ SSS değerlerinin karşılaştırılması

| | Hasta grubu (Median±SD) | Kontrol grubu (Median±SD) | p |
|-------------|------------------------------------|----------------------------------|----------|
| Bel çevresi | 51,000±7,294 | 54,500±7,697 | 0,086 |
| VKİ SSS | -0,035±1,338 | -0,450±6,295 | 0,188 |

Ameliyat öncesi hesaplanan bel çevresi, VKİ SSS değerleri, kontrol gurubu bel çevresi, VKİ SSS değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$)

Ameliyat öncesi kaydedilen VKİ değerleri de ülkemizdeki çocukların değerleriyle karşılaştırıldı. İki hastanın VKİ değerleri beşinci persantilin altında idi. Ameliyat sonrasında bir hastanın VKİ değerlerinin beşinci persantilin üstüne çıktığı görülürken, diğer hastada iyileşme görülmedi.

Tablo 6. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası boySSS ve kilo SSS değerlerinin karşılaştırılması

| | Ameliyat öncesi (Median±SD) | Ameliyat sonrası (Median±SD) | p |
|-------------|--|---|--------------|
| Boy SSS | -0,990±1,045 | 0,530±1,327 | 0,03 |
| Kilo SSS | -1,030±1,167 | 0,210±1,279 | 0,008 |

Ameliyat öncesi kaydedilen boy SSS’de -0,990±1,045’den 0,530±1,327’ye, kilo SSS’,de -1,030±1,167’den 0,210±1,279’a yükselme kaydedildi. Ameliyat öncesi hesaplanan boy ve kilo SSS değerlerinde, ameliyat sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış kaydedildi (p<0,05),

Tablo 7. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası VKİ SSS ve bel çevresi değerlerinin karşılaştırılması

| | Ameliyat öncesi (Median±SD) | Ameliyat sonrası (Median±SD) | p |
|----------------|--|---|----------|
| Bel çevresi | 51,000±7,294 | 54,000±7,374 | 0,14 |
| VKİ SSS | -0,035±1,338 | -0,060±1,380 | 0,138 |

Ameliyat öncesi kaydedilen bel çevresinde 51,000±7,294’den 54,000±7,374’e yükselme kaydedilirken, VKİ SSS’de ise -0,035±1,338’den -0,060±1,380’e düşüş kaydedildi.

Ameliyat öncesi hesaplanan bel çevresindeki artış ve VKİ SSS’deki azalma ameliyat sonrası ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Tablo 8. Ameliyat öncesi hasta ve kontrol gruplarının serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılması

| | Ameliyat öncesi (Median±SD) | Kontrol grubu (Median±SD) | p |
|---------|--|--------------------------------------|----------|
| IGF-1 | 85,000±51,077 | 106,65±107,908 | 0,125 |
| IGFBP-3 | 2,730±1,109 | 3,130±1,252 | 0,382 |

Ameliyat öncesi median IGF-1 (85,000±51,077), IGFBP-3 (2,730±1,109) düzeyleri; Kontrol grubu IGF-1 (106,65±107,908), IGFBP-3 (3,130±1,252) düzeylerine göre daha düşük bulundu. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 9. Ameliyat öncesi hasta ve kontrol gruplarının serum leptin, ghrelin ve oreksin-b düzeylerinin karşılaştırılması

| | Ameliyat öncesi (Median±SD) | Kontrol grubu (Median±SD) | p |
|-----------|--|--------------------------------------|--------------|
| Leptin | 293,00±86,263 | 243,00±52,063 | 0,028 |
| Ghrelin | 1,820±0,580 | 1,810±0,499 | 0,674 |
| Oreksin-b | 146,00±45,633 | 97,00±25,632 | 0.000 |

Ameliyat öncesi median leptin (293,00±86,263), ghrelin (1,820±0,580), oreksin-b (146,00±45,633) düzeyleri; kontrol grubu leptin (243,00±52,063), ghrelin (1,810±0,499) ve oreksin-b (97,00±25,632) düzeylerine göre daha yüksekti.

Oreksin-b ve leptin düzeyindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$), , ghrelin düzeyindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 10. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası serum IGF-1, IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılması

| | Ameliyat öncesi (Median±SD) | Ameliyat sonrası (Median±SD) | p |
|---------|--|---|----------|
| IGF-1 | 85,000±51,077 | 103,00±59,927 | 0,258 |
| IGFBP-3 | 2,730±1,109 | 3,290±1,044 | 0,184 |

Ameliyat sonrası median IGF-1 düzeyinde (85,000±51,077'den 103,00±59,927'ye % 21 oranında), IGFBP-3 düzeyinde (2,730±1,109'dan 3,290±1,044'e % 20 oranında), ameliyat öncesine göre artış görüldü

Tablo 11. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası serum leptin, ghrelin ve oreksin-b düzeylerinin karşılaştırılması

| | Ameliyat öncesi (Median±SD) | Ameliyat sonrası (Median±SD) | p |
|-----------|--|---|-------------|
| Leptin | 293,00±86,263 | 268,00±75,025 | 0,385 |
| Ghrelin | 1,820±0,580 | 2,770±0,825 | 0,01 |
| Oreksin-b | 146,00±45,633 | 176,00±46,977 | 0,102 |

Ameliyat sonrası ghrelin düzeyinde (1,820±0,580'den 2,770±0,825'e % 52 oranında) ve oreksin-b düzeyinde (146,00±45,633'den 176,00±46,977'ye % 20 oranında), ameliyat öncesine

göre artış görüldü. Ghrelin düzeyindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Ancak oreksin-b düzeyindeki yükselme anlamlı değildi ($p > 0,05$). Ameliyat öncesi median Leptin düzeyinde ise, $293,00 \pm 86,263$ 'den $268,00 \pm 75,025$ 'e %8 oranında bir azalma görüldü. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Adenotonsiller hipertrofi (ATH) çocukluk çağındaki üst solunum yolu obstrüksiyonlarının ve uyku-solunum bozukluklarının en yaygın nedenidir ve pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, yüzgeleşim bozuklukları, davranış bozuklukları gibi yaşam kalitesini bozan sekellere neden olabilmektedir (98-100).

Ayrıca gelişme geriliği ve nokturnal GH salınımında azalmayla da ilişkili olduğu birçok yayında gösterilmiştir (1-5).

Ağırlık ve boy değerleri büyüme ve beslenme durumunun değerlendirilmesinde, SSS değerleri ise ağırlık düşüklüğü ve boy kısalığının derecesini gösterme ve tedavinin etkinliğini izlemede sıkça kullanılan değişkenlerdir. Bu değişkenler yaş ve cinse uygun normal büyüme gösteren çocukların önceden saptanmış değerleriyle karşılaştırılarak yorumlanır. Normal sınırlar üzerinden oluşturulan büyüme eğrilerinde alt çizgi üçüncü persantile denk gelir ve bu çizginin altında kalan çocuklar düşük kilolu olarak adlandırılır. Ortalamanın 2 SS değerinden daha düşük boy değerleri veya değerlendirmede sıklıkla kullandığımız boy persantil eğrilerinde boyun üçüncü persantilin altında olması boy kısalığı olarak adlandırılır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan, ameliyat öncesi dönemdeki boy persantil değerleri üç hastada (üç hasta da erkek) üçüncü persantilin altındaydı, ağırlık persantil değerleri ise iki hastada (bir kız, bir erkek) üçüncü persantilin altındaydı. Bunların dışındaki hastaların persantil ve SSS değerleri sağlıklı kaynak değerleri ile aynıydı.

Ameliyattan önce ağırlık persantil değeri üçüncü persantilin altında olan iki hastanın birinde ameliyattan sonra iyileşme görülürken, boy persantili üçüncü persantilin altında olan üç hastanın ise ikisinde iyileşme olduğu görüldü.

Selimoğlu ve ark. (101), ATH'si bulunan ergenlik öncesi 29 hastanın ağırlık ve boy SSS değerlerini 20 sağlıklı çocukla karşılaştırmış, ATH'li hasta grubunun adenotonsillektomi öncesi ağırlık ve boy SSS değerlerinin sağlıklı kontrol grubunun değerlerinden daha düşük olduğunu, ameliyat sonrası ise hastaların ağırlık ve boy SSS değerleriyle kontrol grubunun değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir.

Bar ve ark.'larının 13 hasta ile yaptıkları çalışmada ise adenotonsillektomi sonrası kilo SSS anlamlı olarak artarken, boy SSS'de anlamlı bir artış gösterilmemiştir (3).

Bu sonuçlar az sayıda hastanın çalışmaya dahil edilmiş olması ve postoperatif takip süresinin kısa olması ile ilişkili olabilir. Çünkü yıl içindeki büyüme sürekli aynı tempoda olmayıp, büyüme hızında yıl içinde mevsimsel farklılıklar ve değişken hızlanmalar görülmektedir. Bu nedenle büyüme hızının saptanması için 12 aylık izlem ideal olarak düşünülmektedir (56).

Ersoyve ark. (2), ATH'si olan 3-10 yaş arasındaki 28 çocuğun büyümesini, adenotonsillektomi sonrası 6 ve 12. ayda yapılan ölçümleri 20 sağlıklı çocuğun ölçümleriyle karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. Ameliyat öncesi dönemde hastaların ağırlık ve boy değerlerinin sağlıklı gruba göre düşük olduğunu fakat bunun anlamlı olmadığını ancak ameliyat sonrası birinci yılda daha belirgin olmak üzere hasta çocukların boylarının sağlıklı çocukların boylarıyla aynı seviyeye geldiğini saptamışlardır.

Bizimçalışmamızda da Ersoy ve ark.'larının sonuçları ile uyumlu olarak ameliyat sonrası boy ve kilo SSS değerlerinde, ameliyat öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak çalışmamızda ameliyat öncesi hastaların kilo SSS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşükken ($p<0,05$), boy SSS değerlerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Beslenme durumunu göstermede kullanılan VKİ hem çok kolay hesap edilir, hem de klinik değerlendirmede deri altı ve toplam vücut yağını gösteren önemli bir testtir. Ancak bunun sağlıklı değerlendirilebilmesi için çocuğun yaşadığı bölge için belirlenen belirli VKİ persantillerinin bilinerek VKİ SSS değerlerinin hesaplanması gereklidir.

Çalışmamıza alınan çocuklardan ameliyat öncesi kaydedilen VKİ değerleri ülkemizdeki çocukların değerleriyle karşılaştırıldı. İki hastanın VKİ değerleri beşinci persantilin altında idi. Ameliyat sonrasında bir hastanın VKİ değerlerinin beşinci persantilin üstüne çıktığı görülürken, diğer hastada iyileşme görülmedi.

Ersoy ve ark.(2) ATH'li çocuklarda adenotonsillektomiden önce ve sonra 6. ve 12. aylarda VKİ ve VKİ SSS değerlerinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).Sonuçların hastaların ağırlık değerlerinin sağlıklı grupla aynı, boylarının ise daha kısa olmasına bağlı olduğu öne

sürülmüştür. Nieminen ve ark. (35) TUAS olan 30 ve birincil horlaması olan 40 hasta ile sağlıklı 30 çocuğun VKİ değerlerinin birbirine çok yakın olduğunu saptamışlardır ($p>0,05$).

J.-M. Kang ve arkadaşları adenotonsillektomi olmuş 30 hastanın ameliyat öncesi boy SSS, kilo SSS, vücut kitle indeks SSS değerlerini, postoperatif 5. yıl değerleriyle karşılaştırmışlar ve her üç parametreninde anlamlı bir şekilde yükseldiğini görmüşlerdir (1).

Bizim çalışmamızda ise VKİ SSS değerlerinin postoperatif hastalarda preoperatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha düşük olduğu görüldü. Bu durum ağırlığa göre boy artışının ameliyattan sonra daha fazla olmasıyla açıklanabilir.

Çocuklarda ATH'nin nasıl bir patofizyoloji ile büyüme geriliğine yol açtığı henüz tam olarak açıklanamamasına rağmen, etyolojide; disfaji ve iştah kaybına bağlı düşük kalori alımı, uyku esnasında solunum için yüksek enerji harcanması, nokturnal hipoksemi, nokturnal asidozis ve anormal growth hormon salınımı sorumlu tutulmaktadır (4,102-105).

Çocuklarda ATH'nin gelişme geriliğiyle ve anormal GH salınımı ile ilişkili olduğu geçmişte yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (1-4,106). GH sekresyonu 24 saatlik döngüyle ve uyku-uyanıklık durumu ile yakın ilişkili olarak fazik salınmaktadır (1,6,106). IGF-1'in GH'nin büyümedeki rolüne aracılık ettiği düşünülmektedir. Ayrıca IGF-1 GH'nun günlük ortalamasını yansıtır ve GH'nin fizyolojik değişiklikleri ile iyi korelasyon gösterir (6,106-108). IGFBP-3 ise IGF-1'in taşıyıcı proteinidir ve yarı ömrünü arttırır. IGFBP-3 düzeyi IGF-1'e göre uzun dönem periodda GH sekresyonunun daha güvenilir bir indikatörüdür (1,2,6,102,106,108).

Büyüme ile ilgili hormonal etmenlerin değerlendirilmesinde IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri dışında, insülin düzeyi, tiroid hormonlarının düzeyleri, büyüme hormonu uyarı testleri de kullanılmaktadır (2,101-103,106).

Serum IGF-1 düzeyleri, kronolojik yaş, seksüel olgunluk derecesi ve beslenme durumundan etkilenmektedir. Bu nedenle kronik hastalıklar ve malnütrisyon gibi nedenler dışlandıktan sonra yorumlanmalıdır.

IGF-1 serum düzeyleri ergenlik öncesi dönemde çok az artış gösterir (3,109). Bizim çalışmamızda da tüm çocuklar ergenlik öncesi dönemdeydi ve herhangi bir kronik hastalıkları yoktu.

Nieminen ve ark. (106), ATH'li hastaların adenotonsillektomisonrası IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde ameliyat öncesi döneme göre anlamlı artış saptamışlar ve IGF-1 düzeyindeki artışın hava yol tıkanıklığı kalktıktan sonraki dönemde nokturnal büyüme hormon salınımındaki düzelmeye bağlı olduğunu bildirmişlerdir (35).

Gümüşsoy ve ark. (109) ATH tanısı konan 44 ergenlik öncesi çocuğun IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin adenotonsillektomi sonrası 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiğini göstermişlerdir. Bar ve ark.'ları ATH'li 14 çocukta ameliyat sonrası IGF-1 düzeylerinin anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Ancak IGFBP-3 düzey artışını anlamlı bulmamışlardır (3). Bu durum düşük hasta sayısından kaynaklanmış olabilir. L. Kartal ve ark.'larının (110) kronik adenotonsiller hipertrofi tanısı konan 40 ergenlik öncesi çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada, serum IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinde adenotonsillektomiden sonraki 7. ayda saptanan artış anlamlı bulmamışlardır ($p > 0,05$). Bu çalışmada elde edilen antropometrik bulgular kronik adenotonsiller hipertrofinin ergenlik öncesi çocuklarda önemli ölçüde büyüme geriliği yapmadığını göstermiştir. Bu sonuç hasta grubunda ameliyat öncesi büyüme geriliği olan az sayıda hasta olması ve ameliyat sonrası kısa izlem süresine bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızda önceki çalışmalara uygun olarak, istatistiksel olarak anlamlı olmasada ortalama IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin ameliyat sonrası arttığı görüldü. Ayrıca preoperatif hasta grubunda ortalama IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri sağlam gruba göre düşük bulundu. Ancak bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum çalışmaya az sayıda hasta dahil edilmiş olması ile ilişkili olabilir.

Adenotonsiller hipertrofili çocuklarda görülen basit horlamaya da tıkayıcı uyku apne sendromu (TUAS) gibi uykubozukluklarında hormon salınımının düzenlendiği REM dönemikısılır. Bunun neticesinde özellikle büyüme hormonu salınımı etkilenmektedir. Uyku bozukluklarında, örneğin TUAS'lı çocuklarda büyüme hormonunun gece salınımı sıklıkla azalır ve TUAS'ın cerrahi tedavisiyle büyüme hormonu salınımı düzelebilir (111).

Ayrıca ATH'li çocuklarda apne/hipopne atakları olmadan, solunum çabasının artması, hipoksi nedeniyle gece uykusunun sıkça bölünmesi ve üst hava yolu direnci sendromunda da geceleri nefes alma sırasındaki iş yükünün artması nedeniyle fazladan enerji kaybı ve solunum

asidozuoluşabilir. REM uykusunun kalitesi vesüresi azalır ve böylece büyüme hormonunun azalmış aktivitesiçocuklarda büyüme geriliği ile sonuçlanabilir (103).

Adenotonsiller hipertrofilik çocuklarda gece belirtilerinin yanı sıra iştahsızlık ve sofradan erken kalkma gibi gündüz yakınmaları da görülmektedir. Tıkanıklığa bağlı olarak gelişen beslenmegüçlüğü neticesinde kalori alımı azalarak kısa dönemde ağırlıklı, uzun dönemde ise boy artış hızı yavaşlayarak büyüme geriliği gelişebilmektedir (112).

Anormal GH salınımının yanı sıra, beslenme azlığı ve iştahsızlıkta bu hastalarda büyüme geriliği etyolojisinde suçlanmaktadır (112).

Hashemian ve ark.'ları 60 hastayı içeren çalışmada boy, kilo ve VKİ'nin postop değerlerini, preop değerleriyle karşılaştırmış ve her üç parametreninde anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Ayrıca iştah azlığının preop hastaların % 80'inde mevcutken, postop bu oranın % 8,3'e düştüğünü göstermişlerdir. Aynı zamanda bu artışın sadece gelişme geriliği olan çocuklarda değil aynı zamanda obez çocuklarda da olduğunu belirtmişlerdir.

Dolayısıyla adenotonsillektomi sonrası büyüme ve gelişmenin artmasında GH salınımının düzelmesinin yanında iştah ve kalori alım mekanizmalarında etkisinin olabileceği düşünülmelidir.

Ghrelinin mideden salınır ve enerji mekanizmasının önemli bir düzenleyicisidir. İştahı artırır, yağ kullanımını azaltır ve kilo alınmasına neden olur. Ayrıca GH salınımında uyarır (113-117).Plazma ghrelinin düzeyleri; açlık, diyet, kaşeksi ve anoreksiya nevrozunda artarken, tokluk ve obezite durumlarında azalır(105,117).

Gümüşsoy ve ark.(110) ATH'li 40 hastada yaptıkları çalışmada adenotonsillektomiye takiben 6. ayda serum IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinin anlamlı bir şekilde arttığını ve ghrelinin seviyelerinin ise anlamlı bir şekilde azaldığını göstermişlerdir. Ghrelinin düzeyindeki bu azalmanın nedeni olarak kalori alımının artmasına bağlı olarak ghrelinin seviyesinin düşmüş olabileceği sonucuyla açıklamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise ghrelinin seviyesinin ameliyat sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür ($p<0,05$). Bu sonuç cerrahi tedavi sonrası iştah artışını açıklayabilir.

Oreksinler; uyku/uyanıklık döngüsü, analjezi, otonom sinir sistemi uyarılması, besin ve sıvı alımı, enerji metabolizması ve bazı hormonların düzenlenmesinde etkilidir(85,86). Burada oreksinlerin etkilerinin hemen hepsinde uyarıcı yönde olduğunu belirtmek gerekir.

Oreksinlerin en iyi gösterilmiş etkisi uyku/uyanıklığın düzenlenmesidir. Ratların 3. ventriküllerine oreksin enjekte edildiğinde, uyanıklığın arttığı ve uykuda non-REM ve REM düzensizliğinin azaldığı gösterilmiş ve oreksinin uyku bozukluklarında rol aldığı ileri sürülmüştür (87-89).

Oreksinler besin alımını arttırlar. Bu etkiyi açlığı aktive ederek, iştahı arttırarak ve doyma hissini azaltarak yaparlar. Yapılan çalışmalarda oreksin eksikliğinde hayvanların besin alımının azaldığı görülmüştür. Ekzojen oreksin peptidlerinin ise orijinal invivo çalışmalarda besin alımını arttırdığı gözlenmiştir(85,86,90,91).İnvitro çalışmalarda oreksinin sıçan pankreasında insülin salınımını arttırdığı görülmüştür (86,92).

Kronik nikotin tedavisi sıçan beyinde hipotalamik oreksin A bağlanma bölgelerinin yoğunluğunun ve preprooreksinin up regülasyonunun azalmasını sağlar. Benzer etkileşimler sigarayı bırakanlarda da iştah artışının oreksin sistemi ile ilişkisini ortaya koyar (93).

Bizim çalışmamızda ortalama oreksin düzeyinin ameliyat sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmasa da arttığı görülmüştür. Bu durum ameliyat sonrası iştah artışını açıklayabilir. Ayrıca oreksinlerin uykuda non-REM ve REM düzensizliğini azaltması nedeniyle de GH salınımını arttırması ve bu yolla büyümeyi arttırdığı da düşünülebilir. Bilgilerimize göre çalışmamız ATH’li çocuklarda oreksin düzeyi değerlendirilen ilk çalışmadır.

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, hipotalamus üzerine etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemektir.Vücut yağ içeriği ve leptin konsantrasyonları arasında belirgin ilişki vardır.Leptin beyine vücut yağ depoları hakkında bilgi taşır.

Leptin MSS’ye girdikten sonra başlıca hipotalamusta bulunan spesifik reseptörlerine bağlanır ve enerji denge yolunu aktive eder. Leptinin artması besin alımının azalmasına yol açar, metabolik hızı arttırarak ısı üretimi yoluyla enerji harcanmasını sağlar. Hipotalamusta ventromedial nükleusun beslenme davranışının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve leptinin hedef merkezi olduğu düşünülmektedir. Leptinin azalması ise yağ hücrelerinde depolanmayı arttırır (75,76). 12 saatten fazla sürenaçlıkta serum leptin düzeylerinin azaldığı, aşırı beslenme sonrasında ise arttığıgörülmüştür (77).

Leptin defektif insanlar hiperfajiktir. Konjenital olarak leptini eksik veya reseptör düzeyinde mutasyonu olan bebekler, doğum kiloları normal olmasına rağmen doğumdan sonra hızla kilo almaktadırlar (78,79). Leptin düzeylerinin obezlerde, obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (80).

Leptinin azalması besin alımının artmasına yol açar (75). Çalışmamızda kontrol grubuna göre ameliyat öncesi hasta grubunda leptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu durum ameliyat öncesi hastalardaki iştah azlığını açıklayabilir. Ayrıca ameliyat sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmasa da leptin düzeyinde azalma olduğu görüldü. Bu da yine cerrahi tedavi sonrası iştah artışının nedenini ortaya koyabilir.

6. SONUÇ

Ameliyat öncesi hesaplanan kilo SSS değerlerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük mevcuttu. Ancak bel çevresi, VKİ SSS ve boy SSS'inde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Ameliyat sonrası hesaplanan boy ve kilo SSS değerlerinde, ameliyat öncesi değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme kaydedilirken; bel çevresi ve VKİ SSS'deki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Ameliyat öncesi median leptin, ghrelin, oreksin-b düzeyleri; kontrol grubu leptin, ghrelin ve oreksin-b düzeylerine göre daha yüksekti. Leptin ve oreksin-b düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek iken, ghrelin düzeyindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Adenotonsillektomi yapılan çocuklarda, postop ghrelin artışı ise istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,05$), IGF-1 ve IGFBP-3 ve oreksin-b'nin kan seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış görülmüştür. Leptin düzeylerinde ise ameliyat sonrası azalma görülmüştür. Ancak bu durumda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada adenotonsiller hipertrofilik çocuklarda, cerrahi tedavi sonrası boy, kilo artışı ve serum ghrelin düzeylerinde yükselme olduğu görüldü. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasada IGF-1, IGFBP-3, ve oreksin-b düzeylerinin arttığı ve leptin düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Neticede bu çalışma, adenotonsillektomi sonrası kilo artışının nedeninin sadece GH düzeyinin artışı ile ilgili olmadığı, aynı zamanda kalori alımında etkili olduğu bilinen leptin, ghrelin ve oreksininde rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda daha uzun süreli ve daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. J.M. Kang, H.J. Auo, Y.H. Yoo, J.H. Cho, B.G. Kim, Changes in serum levels of IGF-I in growth following adenotonsillectomy in children, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2008; 72: 1065–9.
2. B. Ersoy, A.V. Yuceturk, F. Taneli, V. Urk, B.S. Uyanik, Changes in growth pattern, body composition and biochemical markers of growth after adenotonsillectomy in prepubertal children, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2005; 69: 1175–81.
3. A. Bar, A. Tarasiuk, Y. Segev, M. Phillip, A. Tal, The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome, *J. Pediatr.* 1999; 135 76–80.
4. K.A. Bonuck, K. Freeman, J. Henderson, Growth and growth biomarker changes after adenotonsillectomy: systematic review and meta-analysis, *Arch. Dis. Child.* 2009; 94: 83–91.
5. M. Greenfeld, R. Tauman, A. DeRowe, Y. Sivan, Obstructive sleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy in infants, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2003; 67: 1055–60.
6. W.F. Blum, K. Albertsson-Wikland, S. Rosberg, M.B. Ranke, Serum levels of insulinlike growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76: 1610–6.
7. J.F. Woelfle, K. Harz, C. Roth, Modulation of circulating IGF-I and IGFBP-3 levels by hormonal regulators of energy homeostasis in obese children, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2007; 115: 17–23.
8. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000; 404:661–71.
9. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature.* 2001; 409:194–8.
10. Kohno D, Gao HZ, Muroya S, Kikuyama S, Yada T. Ghrelin directly interacts with neuropeptide-Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus: Ca²⁺ signaling via protein

- kinase A and N-type channel-dependent mechanisms and cross-talk with leptin and orexin. *Diabetes*. 2003: 52:948–56.
11. Kohno D, Nakata M, Maekawa F, Fujiwara K, Maejima Y, Kuramochi M, Shimazaki T, Okano H, Onaka T, Yada T. Leptin suppresses ghrelin-induced activation of neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus via phosphatidylinositol 3-kinase- and phosphodiesterase 3-mediated pathway. *Endocrinology*. 2007: 148:2251–63.
 12. Muroya S, Funahashi H, Yamanaka A, Kohno D, Uramura K, Nambu T, Shibahara M, Kuramochi M, Takigawa M, Yanagisawa M, et al. Orexins (hypocretins) directly interact with neuropeptide Y, POMC and glucose-responsive neurons to regulate Ca²⁺ signaling in a reciprocal manner to leptin: orexigenic neuronal pathways in the mediobasal hypothalamus. *Eur J Neurosci*. 2004: 19:1524–34.
 13. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*. 1996: 17:305–11.
 14. Özşahinoğlu C, Soylu L, Seçinti E. *Pratik Pediatrik Otolaringoloji*. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1993. 159
 15. Kornblut AD. The Pharynx: Non- neoplastic disease of the tonsils and adenoids. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. Eds *Otolaryngology vol 3: Head and Neck*, 3 nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991: 2129–47.
 16. Brodsky L. Tonsillitis, tonsillectomy, and adenoidectomy. In: Bailey BJ, Calhoun KH. Eds. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology Vol 1*, 2 nd Ed., New York: Lippincott-Raven Press; 1998: 1221-35.
 17. Gates CA. Adenoidectomy for otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994 (Suppl 16): 5(2): 54–8.
 18. Casselbrant ML What is wrong in chronic adenoiditis/ tonsillitis anatomical considerations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*; 1999: 49 (suply 1): 133- 5.
 19. Bernstein JM, Rich GA, Odziemiec C, Ballou M. Are thymus-derived lymphocytes (T cells) defective in the nasopharyngeal and palatina tonsils of children *Otolaryngol Head Neck Surg*; 1993: 109: 693–700.

20. Brandtzaeg P. Immune function of human nasal mucoza and tonsils in health and disease. İn: Bienestock J Eds: Immunology of Lung and Upper Respiratory Tract, New York: McGraw-Hill; 1984: 28 – 95.
21. Bernstein JM, Scheeren R, Schoenfeld E, Albini B. The distribution of immunocompetent cells in the compartments of palatine tonsils in bacterial and viral 51 infections of the upper respiratory tract. Acta Otolaryngol Suppl (Stoch); 1988: 454: 153-62.
22. Bernstein JM. Immunologic reactivity in the middle ear in otitis media with effusion. Otolaryngol Clin North America Review; 1991: 24(4): 845- 58.
23. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. 5. Baskı, Adana: Nobel Kitabevi; 1999: 735–6.
24. Hibbert J. Tonsils and adenoids. In: Kerr AG, Evans JNG Eds. Scott- Brown's Otolaryngology: Pediatric Otolaryngology. 5 th ed. london, Bulterworths; 1987: 368-83.
25. McClay JE. Resistant bacteria in the adenoids. Arch Otolaryngol Head Neck Surg; 2000: 126: 625-9.
26. Richardson MA. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. Medical Clinics of North America; 1999:83(1): 75-84.
27. Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005: 186–90.
28. Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005: 15-18.
29. Deutsch ES. Tonsillectomy and adenoidectomy. Pediatric Clinics of North America;43 1996:(6): 1319- 38.
30. Ömür M, Dadaş B: Farinks Anatomisi. Klinik Baş Boyun Anatomisi Ulusal Tıp Kitabevi. 1996: Cilt 1: 75–83.
31. Bilgehan H: A grubu streptokokların oluşturdukları lokalize enfeksiyonlar. Klinik Mikrobioloji. Barış Yayınları; 1990:219–22.
32. Bilgehan H: Boğaz, Nazofarenks ve Burun Enfeksiyonlarının Mikrobiolojik İncelemesi. Klinik Mikrobiolojik Tanı. Barış Yayınları;1995: 2: 329–35.
33. Felek S. Üst Solunum Yolları enfeksiyonları. Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri; 1997: 81–3.
34. Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005: 38–48.
35. Richtsmeier WJ, Shikhari AM. The physiology and immunology of the pharyngeal Iymphoid tissue. in Otolaryngology Clinics Nort Am. 1987.

36. Ogra PL. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody response to polio virus *New England J:Med*; 1971:284–59.
37. Gray LP The T's and A's problem assesment and reassesment. *J.Laryngol. OtoI*; 1977: 91: 11-2.
38. Gorney AJ et al. indicat7on for tonsilectomy *New Engl. Med*; 1978: 298–1318.
39. Mac Gillivray MH. Disorders of growth and development. In: P. Felig, LA. Frohman (eds). *Endocrinology and Metabolism*. (4th ed.). New York, London. Mc Grow-Hill inc; 2002: 1265- 314.
40. Styne DM. Fetal growth. *Clin Perinatol*;1998: 25: 917–38.
41. Mark M. Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embriyogenesis and pathogenesis. *Pediatr Res*; 1997: 42:421–9.
42. Garn SM, Pesich SD. Relationship between various maternal body mass measuress and size of the newborn. *Am J Clin Nutr*; 1982: 36: 664–9.
43. Liebhaber SA, Urbanek M. Ray J, et al. Characterization and histologic localization of human growth hormone-variant gene expression in the placenta. *J Clin invest*; 1989: 83: 1985–9.
44. Gluckman PD. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: The role of insülin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*; 1994: 80:1047–50.
45. Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, et al. Serum insulin like growth factors and insülin-like growth factor binding proteins in human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with inrauterine growth retardation. *Pediatr Res*; 1991: 29:219-20
46. Pinchas C, Fielder PJ, Yukihuro H, Frich H, et al. Clinical aspects of insulin-like growth factor binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh)*; 1991: 124: 72-3.
47. D' Ercole AJ. Insulin-like growth factors and their receptors in growth. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 1996: 25: 573-4.
48. Sotos JF. Overgrowth. Section IV. Genetic disorders associateal with overgrowth. *Clin Pediatr*;1997: 36:39–49.
49. Kosho T, Muroya K, Negai T, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: Implications for the development of Turner syndrom. *J Clin Endoerinol Metab*; 1999: 84: 4613–21.
50. Strabl JS, Thomas MJ. Humon growth hormone. *Pharmacol Rev*; 1994: 46: 1-34.

51. Smith DW. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. *J. Pediatr*; 1976: 89: 225–30.
52. Cowley MA, Pronchuk N, Fan W, Dinulescu DM, Colmers WF, and Cone RD. Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: Evidence of a cellular basis for the adipostat. *Neuron*. 1999; 24: 155-63.
53. Matkovic V. Skeletal development and bone turnover revisited (editorial). *J Clin Endocrinol Metab*;1996: 81:2013–6.
54. Kelch RP, Lindholm UB, Jaffe RB. Testosterone metabolism in target tissues: II. Human fetal and adult reproductive tissues, perineal skin and skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*; 1971: 32:449-50.
55. Neyzi O, Bundak R, Molzan J, et al. Estimation of annual height velocity based on short-versus long term measurements. *Acta Pediatr*; 1993: 82: 239-44.
56. Marshall WA, Tanner JM. Puberty. In: Falkner JM, Tanner JM (Eds). *Human Growth*. (2nd ed.) Vol 2. New York. London: Plenum Press; 1986: 171-203.
57. Gaylinn BD, Nass R, Toogood AA and Thorner MO. Growth hormone releasing hormone and growth hormone secretagogues: Basic physiology and clinical implications In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). *Endocrinology* (4th ed) vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2001: 405–26.
58. Cohen, P. and Rosenfeld RG. Growth regulation In: Griffin JE and Ojeda SR (eds) *Textbook of Endocrine Physiology* (4th ed) Oxford: Oxford University Press; 2000: 286–302.
59. Clayton P.E. Investigation of the poorly growing child. In: Wass JAH and Shalet SM (eds) *Endocrinology and Diabetes* Oxford: Oxford University Press; 2002: 1001–8.
60. Mendelson CR. Mechanisms of hormone action In: Kelnar CJH, Savage MO, Stirling HF and Saenger P (eds). *Growth Disorders*, London: Chapman Hall Medical; 1998: 51–88.
61. Reiter EO and Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, and Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (9th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1998: 1427–505.
62. Ghrelin. endocrine and non-endocrine actions. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 2002: 5 (Suppl.15): 1219–27.

63. Ghio E, Arvat E, Giordano, et al. Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. *Endocrine*;2001: 44: 87–93.
64. Nagaya N, Kojima M, Vematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol*; 2001: 280: 1483–7.
65. Broglio F, Goltera C, Arvat E and Chio E: Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin, *Horm Res*; 2003: 109–17.
66. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y--a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 1982; 296: 659-60.
67. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-9.
68. Clemmons DR. Insulin-like growth factors- 1 and its binding proteins. In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). *Endocrinology* (4th ed) vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2001: 439-60.
69. Cohen P. and Rosenfeld RG: Growth problems in adolescence In: MacAnarney RE, Kreipe ER, Orr DP. And Comerchi GD (eds). *Textbook of Adolescent Medicine*. Philadelphia: Saunders, 1992: 495-508.
70. Rosenfeld RG: An endocrinologist's approach to the growth hormone-insulin like growth factor axis. *Acta Paediatr Suppl*; 1997: 423: 17–9.
71. Ferry RJ Jr, Cerri RW. and Coken P. Insulin -like growth factors binding proteins: New, fonctions, *Hor Res*; 1999: 51: 53- 67.
72. Postel- Vinay Mc. Growth hormone binding protein: biological significance, *Acta Paediatrica*; 1996: 85(Suppl 417):98–101.
73. Rajon R, Katz L. Nunn S, Solberg P, Beers T and Cohen P. IGFBP Proteasesfunctional regulators of cell growth. *Prog. Growth Factors Res*; 1996: 6: 273–84.
74. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res*. 2001: 50: 443-59.
75. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice, *Science*. 1995: 269: 500- 43.
76. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. *Diabetes* 1996: 45: 1511-15.

77. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997; 387: 903–8.
78. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet*. 1998; 18: 213–5.
79. Caro JF, Kolaczynski J, Nyce M, Ohannesian J, Opentanova I, Goldman W, Lynn R, Zhang P, Sinha M, Considine RV. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: A possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996; 348: 159–61.
80. Liuzzi A, Savia G, Tagliaferri M, et al. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity. Relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. *International Journal of Obesity* 1999; 23: 1066-73.
81. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, Jinagouda SD, el-Tawil K, Rude RK, Kamdar V. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 579-84.
82. Roemmich JN, Clark PA, Berr SS, Mai V, Mantzoros CS, Flier JS, Weltman A, Rogol AD. Gender differences in leptin levels during puberty are related to the subcutaneous fat depot and sex steroids. *Am J Physiol*. 1998; 275: 543- 51.
83. Nader S, Riad-Gabriel MG, Saad MF. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 3074-7.
84. Smart D, Jerman JC. The physiology and pharmacology of the orexins. *Pharmacology and Therapeutics*. 2002; 94:51-61.
85. Kukkonen JP, Holmqvist T, Ammoun S et al. Functions of the orexinergic/hypocretinergic system. *Am. J. Physiol*. 2001; 283:1567-91.
86. Hung M, Mignot E. Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. *Bioessays*. 2001;23:397-408.
87. Askenasy JM. Sleep expectations from the human genome. *Neurobiology of sleep-wakefulness cycle*. 2002; 2:40-4.
88. Nadis S. Sleep. *Euro Brain*. 2001; 3(3):1-6.

89. Mieda M, Yanagishawa M. Sleep, feeding, and neuropeptides: roles of orexins and orexin receptors. *Current Opinion in Neurobiology*. 2002; 12:339-45
90. Sweet DC, Levine AS, Kotz CM. Functional opioid pathways are necessary for hypocretin-1 (orexin-A)-induced feeding. *Peptides*. 2004; 25: 307-14.
91. Kirchgessner AL. Orexins in the brain-gut axis. *Endocrine Reviews*. 2001; 23(1):1-15
92. Kok SW, Meinders AE, Overeem S. Reduction of plasma leptin levels and loss of its circadian rhythmicity in hypocretin (orexin)-deficient narcoleptic humans. *The Journal Of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2002; 87(2):805-9.
93. Rosenfeld RG and Cohen P. Disorders of growth hormone /insulin-like growth factor secretion and action In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (2nd ed). Philadelphia: Saunders Co; 2002: 211–88.
94. Allen D.B Growth hormone treatment. In Lifshitz F (ed) *Pediatric Endocrinology* (3rd ed) New York: Marcel Dekker Inc; 1996: 61–81.
95. Wit JM Growth hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 2002; 16:483–504.
96. L. Brodsky, L. Moore, J.F. Stanievich, A comparison of tonsillar size and oropharyngeal dimensions in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*; 1987; 13: 149–56.
97. Aji DY, Sarioğlu A, Sever L, Arısoy N. Pulmonary hypertension due to chronic upper airway obstruction: a clinical review and report of four cases. *Turk J Pediatr* 1991; 33(1): 35-41.
98. Hoşal N, Kaya S, Güney E. Çocuklarda tonsil ve adenoid hiperplazilerinin kardiyopulmoner sistem üzerine olan etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1976; 19: 45-56.
99. Wilkinson A, McCormick M, Freeland A, Pickering D. Electrocardiographic signs of pulmonary hypertension in children who snore. *Br Med (Clinical research ed)* 1981; 282(6276): 1579- 81.
100. Selimoğlu E, Selimoğlu M, Orbak Z. Does adenotonsillectomy improve growth in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy *J Int. Med Res* 2003; 31(2): 84-7.
101. M.D. Yılmaz, A.S. Hoşal, H. Oğuz, N. Yordam, S. Kaya, The effects of tonsillectomy on serum IGF-I and IGFBP3 levels in children, *Laryngoscope* 2002; 112: 922–5.

102. M. Aydogan, D. Toprak, S. Hatun, A. Yuksel, A.S. Gokalp, The effect of recurrent tonsillitis and adenotonsillectomy on growth in childhood, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2007;71: 1737–42.
103. R.M. Bland, S. Bulgarelli, J.C. Ventham, D. Jackson, J.J. Reilly, J.Y. Paton, Total energy expenditure in children with obstructive sleep apnoea syndrome, *Eur. Respir. J.* 2001;18: 164–9.
104. S. Koc, K. Ozturk, S. Buyukbas, V. Kocabas, B. Ozer, M. Kara, Ghrelin levels in children with adenoid or chronic tonsil hypertrophies before and after surgery, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009; 73: 685–7.
105. P. Nieminen, T. Loippo, U. Tolonen, P. Lannig, M. Klip, H. Loippo, Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea, *Pediatrics* 2002; 109: 55-6.
106. A.L. Ogilvy-Stuart, S.J. Hands, C.J. Adcock, J.M.P. Holly, D.R. Matthews, V. Mohamed-Ali, et al., Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1, growth hormone, and feeding in the newborn, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 3550–7.
107. Juul A, Bang P, Hertel N, et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(3): 744-52.
108. Gümüşsoy M, Atmaca S, Bilgici B, Ünal R. Changes in IGF-I, IGFBP-3 and ghrelin levels after adenotonsillectomy in children with sleep disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73(12): 1653-6.
109. L. Kartal, M. İ. Şahin, İ. Külahlı, M. Kendirci, Evaluation of the effects of adenotonsillar hypertrophy and adenotonsillectomy on growth in children, *Turk Arch Ped* 2012. 47: 260-6
110. Goldstein SJ, Wu RHK, Thorpy MJ, Shprintzen RJ, Marion RE, Saenger P. Reversibility of deficient sleep entrained growth hormone secretion in a boy with achondroplasia and obstructive sleep apnea. *Acta Endocrinologica* 1987; 116(1): 95-6.
111. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, Waters KA, Luciano R, Ducharme FM. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2000; 105(2): 405-6.

112. F. Yoshihara, M. Kojima, H. Hosoda, M. Nakazato, K. Kangawa, Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 5 2002: 391–5.
113. G. Almaretti, C. Baffoni, F. Broglio, J.A.M. Janssen, G. Corneli, R. Deghenghi, et al., Endocrine responses to ghrelin in adult patients with isolated childhood-onset growth hormone deficiency, *Clin. Endocrinol.* 2002:56: 765–71.
114. H.S. Park, K.U. Lee, Y.S. Kim, C.Y. Park, Relationships between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents, *Metab. Clin. Exp.* 2005:54: 925–9.
115. T. Reinehr, C.L. Roth, U. Alexy, M. Kersting, W. Kiess, W. Andler, Ghrelin levels before and after reduction of overweight due to a low-fat high-carbohydrate diet in obese children and adolescents, *Int. J. Obes.* 2005:29: 362–8.
116. G. Iniguez, T. Salazar, R. Roman, A. Avila, R.D. Gunn, F. Cassorla, Effects of the IGF-I/IGFBP-3 complex on GH and ghrelin nocturnal concentrations in low birth weight children, *Clin. Endocrinol.* 2006:65: 687–92.
117. L. Soriano-Guillen, V. Barrios, A. Campos-Barros, J. Argente, Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction and recuperation, *J.Pediatr.* 2004: 144: 36–42.