



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK-BURUN-BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**ADENOTONSİLLER DOKUNUN HİPERTROFİSİNDE FGFR1  
RESEPTÖRÜNÜN ROLÜ**

**Dr. Oğuzhan KATAR**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2021**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK-BURUN-BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**ADENOTONSİLLER DOKUNUN HİPERTROFİSİNDE FGFR1  
RESEPTÖRÜNÜN ROLÜ**

**Dr. Oğuzhan KATAR**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Taner YILMAZ**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2021**

## TEŞEKKÜR

*Başta danışman hocam Prof. Dr. Taner Yılmaz olmak üzere, uzmanlık eğitiminin her adımında yanımda olan, gerek cerrahi disiplini, gerek akademik disiplini bana öğreten, bu süreç boyunca benden sabrını ve yardımlarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı öğretim üyelerine en içten saygı ve şükranlarımı sunuyorum.*

*Çalışmamın patoloji kısmında bana verdikleri destekten dolayı Prof. Dr. Aytakin Akyol ve Dr. Sarp Uzun'a teşekkür ederim.*

*Uzmanlık eğitimi boyunca birlikte çalıştığım, çok konuda desteklerini gördüğüm asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm sağlık personeline en içten teşekkürlerimi sunarım.*

*Bugüne gelmemde büyük rolü olan aileme ve en zor zamanlarımda desteğini benden esirgemeyerek devam etme gücünü bana veren sevgili eşim Kübra Katar'a en içten sevgimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.*

## ÖZET

**Katar O. , Adenotonsiller Dokunun Hipertrofinde FGFR1 Reseptörünün Rolü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021.** Adenotonsiller hastalıklar, tüm dünyada KBB hekimlerinin en sık karşılaştıkları problemlerdir. Adenotonsiller hipertrofiye bağlı hava yolu obstrüksiyonu ve kronik adenotonsiller inflamasyon bu hastalıkların en sık görülen formları olup, klinik bulguları, hastalık seyirleri ve dokuda neden oldukları değişimler bakımından birbirinden ciddi farkları bulunmaktadır. Bu hastalıkların gelişimlerine sebep olan faktörler tam bilinmemektedir. FGFR1, transmembran tirozin kinaz reseptör ailesine ait bir reseptör proteindir. Yapılan çalışmalarda, hücre bölünmesi, farklılaşması, hayatta kalması gibi pek çok hücre fonksiyonunda ve fibrozis veya inflamasyon gibi doku yanıtlarının gelişmesinde rolü ortaya konmuştur. Çalışmamızın amacı, FGFR1 reseptörünün etkinliğinin, adenotonsiller dokuda görülen patolojilerde etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaç doğrultusunda öncelikle adenoid ve tonsil dokusundaki FGFR1 reseptörünün yerleşimi FGFR1 antikoru kullanılarak immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Ardından kronik tonsillit veya adenotonsiller hipertrofi nedeniyle tonsillektomi veya adenotonsillektomi yapılmış olan 59 hastanın muayenede saptanan adenoid ve tonsil büyüklükleri, ölçülen doku hacmi ve kütleleri ve doku içerisindeki FGFR1 konsantrasyonları ölçülerek karşılaştırılmıştır. Yapılan bu incelemeler sonucunda tonsil ve adenoidlerde FGFR1'in germinal merkez dışındaki hücrelerde bulunduğu görülmüştür. Tonsil dokusunda FGFR1 konsantrasyonu ile doku hacmi ve kütlesi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Adenoid dokusunda ise FGFR1 ile doku hacmi ve kütlesi arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Bu bulgular bize tonsil dokusunun hipertrofinde FGFR1 reseptörünün rolünün olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Palatin Tonsil; Adenoid; Hipertrofi; Fibroblast Büyüme Faktörleri; İnflamasyon

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje ID: 17389).

## ABSTRACT

**Katar O. , The Role of FGFR1 Receptor in Adenotonsillar Hypertrophy, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Otorhinolaryngology, Ankara, 2021.**

Adenotonsillar diseases are frequently encountered in ENT practice. The two most common forms of adenotonsillar disease is adenotonsillar hypertrophy leading to airway obstruction and chronic adenotonsillar inflammation. These forms have different clinical presentations, disease progressions and pathological mechanisms, and the underlying causes are not exactly known. FGFR1 is a receptor protein from transmembrane tyrosine kinase protein family. It is shown in the literature that FGFR1 plays important roles in cellular functions such as cell growth, proliferation and survival; and tissue responses such as inflammation or fibrosis. The aim of this study is to determine if FGFR1 plays a role in pathologies of adenotonsillar tissue. The localization of FGFR1 in adenotonsillar tissues is determined immunohistochemically by using FGFR1 antibodies. After that, adenoid and tonsil sizes determined in physical examination, tissue volume and mass of the surgical specimens and tissue FGFR1 concentrations of 59 children who underwent tonsillectomy or adenotonsillectomy because of adenotonsillar hypertrophy or chronic inflammation are measured and compared. Results show that in adenoid and tonsil tissue, FGFR1 is located in cells outside the germinal centers. In palatine tonsils, FGFR1 concentration is found to be negatively correlated with tissue volume and mass ( $p < 0.05$ ). In adenoid tissue, no correlation was found between tissue mass and volume and FGFR1 concentration ( $p > 0.05$ ). These findings show that FGFR1 receptor may play a role in the hypertrophy of palatine tonsils.

**Keywords:** Palatine Tonsil; Adenoids; Hypertrophy; Fibroblast Growth Factors; Inflammation

This study was financially supported by the Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project ID: 17389).

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Embriyoloji, Anatomi, Histoloji ve Fizyoloji	3
2.1.1. Embriyolojik Gelişim	3
2.1.2. Anatomi	4
2.1.3. Histoloji ve Fizyoloji	5
2.2. Adenotonsiller Dokunun Patolojileri	6
2.2.1. Adenotonsiller Hipertrofi	6
2.2.1.1. Epidemiyoloji	6
2.2.1.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji	7
2.2.1.3. Klinik Tablo	8
2.2.1.4. Tedavi	10
2.2.2. Kronik/Rekürren Tonsillit/Adenoidit	11
2.2.2.1. Epidemiyoloji	12
2.2.2.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji	12
2.2.2.3. Klinik Tablo	14
2.2.2.4. Tedavi	14
2.3. Tonsil ve Adenoidlerde Mukozal İmmünite	15
2.4. Adenotonsiller Hipertrofi ve Kronik Adenotonsillit	16
2.4.1. Histopatolojik Farklılıklar	17
2.4.2. Hücreler Arası Mediatorler ve Sitokinler	17
2.4.3. Lokal Flora ve Mikrobiyolojik Faktörler	19
2.4.4. Reflü ve <i>H.pylori</i>	19
2.4.5. Alerjik Rinit	20
2.4.6. Oksidatif Stres	21

2.4.7. Doku Enzim Düzeyleri	22
2.5. Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörleri	23
2.5.1. FGFR1	24
2.5.2. Tonsil ve Adenoidlerde FGFR1	25
2.5.3. FGFR1 İlişkili Patolojiler	25
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>28</b>
3.1. Bireyler	28
3.2. Cerrahi Prosedür	29
3.3. İmmünohistokimyasal Boyama	29
3.4. Spesimenlerin Hazırlanması	30
3.5. Protein İzolasyonu ve Protein Konsantrasyon Tayini	31
3.6. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ile FGFR-1 Protein Miktarı Tayini	32
3.7. İstatistik Değerlendirme	33
<b>4. BULGULAR</b>	<b>34</b>
4.1. İmmünohistokimyasal İncelemeler	34
4.2. Normalite Analizi	34
4.3. Tanımlayıcı Analizler	37
4.4. Keşifsel Analizler	38
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>45</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>54</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>55</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>BCA:</b>	Biyokimyonik asit testi
<b>FGF:</b>	Fibroblast büyüme faktörü
<b>FGFR:</b>	Fibroblast büyüme faktör reseptörü
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>NF-KB:</b>	Nükleer faktör kappa-beta
<b>NGF:</b>	Sinir büyüme faktörü
<b>Th1/Th2:</b>	Yardımcı T hücresi 1/2
<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	Tümör nekroz faktörü alfa
<b>OUA:</b>	Obstrüktif uyku apnesi



## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Soldaki resimde, gestasyonun 28. gününde 1. ve 2. faringeal poşlar görülüyor. Sağdaki resimlerde ise gestasyonun 18. haftasında 2. poş endotelinde epitelyal invajinasyonlar izlenmekte. (Resimler Isaacson ve Parikh'in " Developmental anatomy of the tonsil and its implications for intracapsular tonsillectomy" isimli makalesinden alınmıştır (10). Resimlerin kullanılması için "Elsevier"den gerekli yasal izin alınmıştır.)	3
2.2. Friedman tonsil büyüklüğü evreleme sistemi. A: Evre 0 (tonsillektomize), B: Evre 1, C: Evre 2, D: Evre 3, E: Evre 4 (Bu resim Friedman ve ark. tarafından yayınlanan "Clinical Predictors of Obstructive Sleep Apnea" isimli makaleden, gerekli izinler alınarak kullanılmıştır.) (18)	9
2.3. Brodsky tonsil büyüklüğü evreleme sistemi (Bu resim Brodsky L. tarafından yayınlanan "Modern Assessment of Tonsils" isimli makaleden, gerekli izinler alınarak kullanılmıştır) (19)	10
2.4. FGFR molekülünün şematik yapısı	24
2.5. Tavşan (A,B,C) ve fare (D,E,F) antikoları ile normal insan tonsil dokusunda FGFR1 reseptörünün yerleşimini gösteren immünohistokimyasal kesitler. Boyanmanın özellikle yüzey ve kript epitelinde belirgin olduğu görülmektedir. ("Human Protein Atlas"tan gerekli izin alınmıştır. Resimlere ve detaylı bilgilere "v20.proteinatlas.org/humancell" adresinden ulaşılabilir.)(8)	27
3.1. BCA yöntemi kullanılarak tonsil protein örneklerinin konsantrasyonlarının belirlenmesi	32
3.2. ELISA yöntemi kullanılarak tonsil doku örneklerindeki FGFR-1 protein miktarının belirlenmesi	33
4.1. Pozitif kontrol olarak böbrek dokusunda 1:25 dilüsyonda FGFR1 antikoru ile özellikle proksimal tübüllerde boyanma, H&E (A) ve FGFR1 immünohistokimya (B) boyanması (ölçek 100 µm).	35
4.2. Tonsil dokusunda FGFR1 ifadesinin immünohistokimya yöntemi ile gösterilmesi. Tonsil dokusundaki lenfoid dokunun H&E görünümü (A). 1:25 dilüsyonda FGFR1 antikoru ile immünohistokimya boyamasında lenfoid foliküllerin germinal merkezlerinde negatif sonuç alınırken germinal merkez çevresi lenfositler ile vasküler endotelde boyanma izlenmiştir (B-E). 36	36
4.3. Adenoid dokuda yapılan histolojik incelemeler. Normal hematoksilen-eozin kesitleri (A-B) ve immünohistokimyasal boyamalar görülmektedir (C-D). Germinal merkezlerin FGFR1 tutmadığı, germinal merkez dışındaki parankimde ise FGFR1 tutulumu olduğu görülmektedir.	37
4.4. Yaş gruplarına göre tonsil bulgularının grafik gösterimi	41

**TABLULAR**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>4.1.</b> Değişkenlerin çarpıklık ve basıklık değerleri	34
<b>4.2.</b> Gruplara göre hasta dağılımları	38
<b>4.3.</b> Dokularda yapılan ölçümlerin tanımlayıcı analizi	38
<b>4.4.</b> Tonsil ve adenoid dokularında yapılan ölçümlerin karşılaştırılması (Pearson Korelasyon)	39
<b>4.5.</b> Hasta yaşı ve adenoid dokusunda yapılan ölçümlerin karşılaştırılması (Pearson Korelasyon)	39
<b>4.6.</b> Hasta yaşı ve tonsil dokusunda yapılan ölçümlerin karşılaştırılması (Pearson Korelasyon)	40
<b>4.7.</b> Yaş gruplarına göre tonsil bulgularının değerlendirilmesi (Tek yönlü ANOVA) 41	
<b>4.8.</b> Adenoid bulgularının yaş gruplarına göre dağılımı	42
<b>4.9.</b> Adenoid dokusunda yapılan ölçümler arası korelasyon analizi (Pearson Korelasyon)	43
<b>4.10.</b> Tonsil dokusunda yapılan ölçümler arası korelasyon analizi (Pearson Korelasyon)	43
<b>4.11.</b> Brodsky evrelerine göre gruplar arası karşılaştırma (Tek yönlü ANOVA)	44
<b>4.12.</b> Hipertrofi varlığına göre gruplar arası karşılaştırma (Tek yönlü ANOVA)	44

## 1. GİRİŞ

Palatin tonsiller ve faringeal tonsil, mukozal bağışıklığın çok önemli parçaları olan lenfoid organlardır. Üst solunum yolunda, dış etmenlere doğrudan açık konumlarda bulunurlar. Faringeal tonsilin hipertrofik haline klinik uygulamada sıklıkla adenoid denilmektedir, bu yazıda da karışıklıkları önlemek ve anlamı kolaylaştırmak adına palatin tonsillerden bahsedildiğinde “tonsil”, faringeal tonsilden bahsedildiğinde ise “adenoid” kelimesi kullanılacaktır. Tonsil ve adenoidler, özellikle çocukluk çağında KBB hekimlerinin sık karşılaştıkları problemlere yol açabilmektedir. Bu problemler bazen bu organların boyut olarak aşırı büyümesinden (hipertrofi), bazen de kronik inflamasyonundan (kronik tonsillit/adenoidit) kaynaklanabilmektedir.

Adenotonsiller hipertrofi, tonsil ve adenoid dokularının fazla büyümesi ile ortaya çıkan bir patolojidir. Adenoid ve tonsiller 2 yaşından itibaren büyümeye başlarlar, 3-6 yaş arasında havayolunun geri kalanına oranla en büyük boyutlarına ulaşırlar (1). Bu aşırı büyümenin sebebi günümüzde bilinmemektedir (2–4). Bu aşırı büyüme üst solunum yolunda daralmaya yol açmakta ve bu nedenle obstrüktif uyku apnesine (OUA) sebep olmaktadır (5).

Kronik tonsillit/adenoidit ise tonsiller ve adenoid dokunun tekrarlayan inflamasyonu sonucu oluşan bir tablodur (6). Bu enfeksiyonlar sonucu gelişen yapısal değişiklikler ve fibrozis nedeniyle enfeksiyonların antibiyotiklere yanıtı düşük olmakta ve rekürrenslerin önüne geçilememektedir.

Bu tabloların gelişimine sebep olan etmenler uzun zamanlar boyunca araştırılmış ancak tam olarak sebepleri ortaya koyulamamıştır. Aynı zamanda, adenotonsiller dokunun neden bazı hastalarda hipertrofiye giderken, bazı hastalarda daha çok fibrozis ve kronik inflamasyon yönünde gelişim gösterdiği de açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu amaçla çevresel faktörler, adenotonsiller dokuların histopatolojik yapıları, immünolojik faktörler ve mikrobiyolojik etmenler araştırılmış ancak tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir. Ancak bu çalışmalar sayesinde, bu iki hastalığın birbirinden farklı şekillerde geliştiği bilgisi kesinleştirilmiştir.

Teknolojinin ilerlemesi ve hücresel yolların daha net incelenmesi, bizlere günümüzde bu araştırmaları daha da derinleştirme imkanı sağlamış, hastalıkların patogenezi araştırılırken hücreler arası iletişim sağlayan moleküller ve reseptörleri üzerinde durulmaya başlanmıştır. Adenotonsiller dokunun hipertrofisinde de bazı moleküllerin etkinliği araştırılmış ancak net bir sonuca ulaşılamamıştır.

Fibroblast kökenli büyüme faktörü (FGF) vücutta pek çok fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir büyüme faktörüdür. Etkinliğini hücre membranına yerleşmiş olan, reseptör tirozin kinaz ailesine mensup fibroblast kökenli büyüme faktörü reseptörleri üzerinden göstermektedir (7). Bu reseptörler sayesinde hücre büyümesi, çoğalması ve ölümlü üzerinde etkilerini göstermektedir. Pek çok hastalığın patogenezi yeri araştırılmakta olan bu molekölün, adenotonsiller hipertrofide yerini araştırmış olan bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

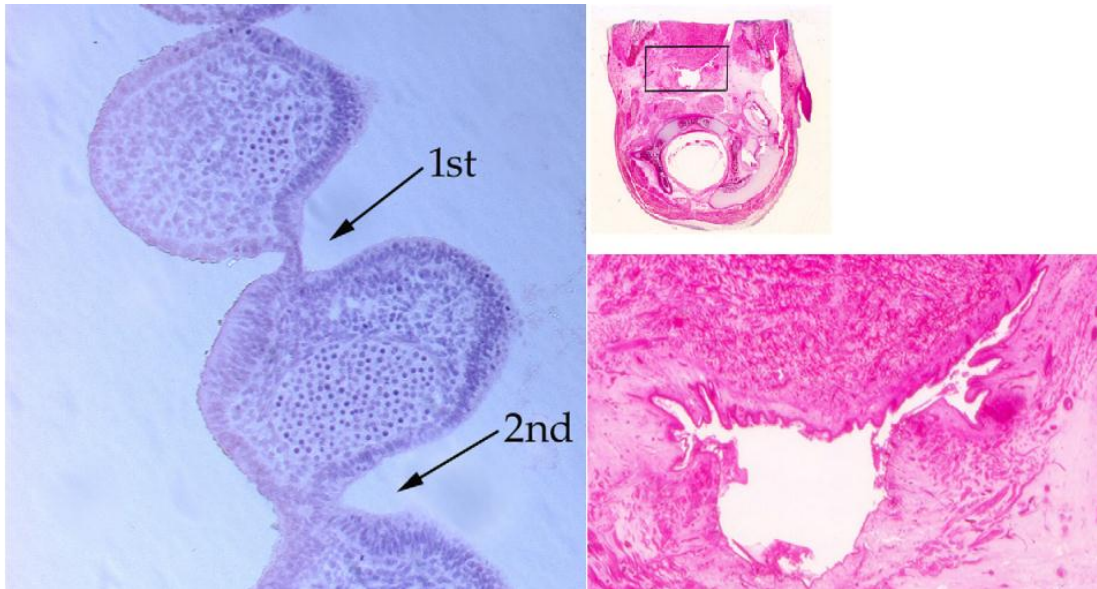
İnsan vücudundaki proteinlerin dağılımına bakıldığında, FGFR1 reseptörünün tonsiller dokuda, özellikle de tonsili ve adenoidi çevreleyen epitel dokuda bulunduğunu görmekteyiz (8). Çalışmamızda bu reseptörün tonsil ve adenoid dokusunda görölen hipertrofi ve kronik inflamasyon yanıtlarına etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçlıyoruz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Embriyoloji, Anatomi, Histoloji ve Fizyoloji

#### 2.1.1. Embriyolojik Gelişim

Tonsil ve adenoid dokusu, Waldeyer Halkası adı verilen oluşumun bir parçasıdır. Waldeyer Halkası, vücuda solunum veya beslenme yoluyla giren antijenleri ilk karşılayan, nazofarinks ve orofarinks bölgesinde yerleşmiş lenfoid organların oluşturduğu yapıya verilen isimdir. Waldeyer halkasının elemanları, embriyolojik gelişim sırasında faringeal ark, poş ve yarıkların oluşturduğu faringeal aparatustan gelişirler (9).



**Şekil 2.1.** Soldaki resimde, gestasyonun 28. gününde 1. ve 2. faringeal poşlar görülüyor. Sağdaki resimlerde ise gestasyonun 18. haftasında 2. poş endotelinde epitelyal invajinasyonlar izlenmekte. (Resimler Isaacson ve Parikh'in " Developmental anatomy of the tonsil and its implications for intracapsular tonsillectomy" isimli makalesinden alınmıştır (10). Resimlerin kullanılması için "Elsevier"den gerekli yasal izin alınmıştır.)

Palatin tonsillerin gelişimi ikinci brankial poştan kaynaklanmaktadır. İkinci brankial poş, yaklaşık 4. gestasyonel haftada belirgin hale gelir. 8. haftada ise poş endoderminde hızlı çoğalmaya bağlı çevre mezoderm içerisine doğru invajinasyonlar meydana gelir (Şekil 2.1). Bu invajinasyonlar tonsilin kriptlerini meydana getirmektedir. Çevre mezoderm içerisindeki bağ doku hücreleri ise bu kriptler etrafında yoğunlaşarak kondensasyon merkezlerini meydana getirirler. Bu bölgelere

intrauterin 4.-5. ayda lenfoid hücrelerin ulaşması ile lenfoid foliküller meydana gelir, germinal merkezlerin ortaya çıkması ancak doğumdan sonra meydana gelmektedir. Tonsilin hızlı büyümesi ile 2. brankial poş oblitere olur, tonsilin süperiorunda yerleşen supratonsiller fossa bu poşun kalıntısıdır (10).

Adenoidin gelişimi de tonsiller ile paralellik gösterir. Palatin tonsillerin gelişiminin hızlandığı 12-14. haftalarda farinksin en üst noktasında, median faringeal reses isimli bölgede, lenfoid hücrelerin sayıca artışı ile meydana gelen uzunlamasına katlantılar olarak ortaya çıkar (11). Aynı palatin tonsillerde olduğu gibi, bu bölgedeki lenfoid yapılar da doğum öncesinde germinal merkez oluşumu göstermezler.

### **2.1.2. Anatomi**

Palatin tonsiller, oral kavite ve orofarinksin birleşim yerinin hemen posteriorunda, orofarinks lateral duvarında yer alırlar. Waldeyer Halkası'nın lateral sınırlarını oluştururlar. Önde palatoglossus, arkada ise palatofaringeus kasları ile komşulukları vardır. Lateralde ise farinksin süperior konstriktör kasından fibröz bir kapsül ve ince bir gevşek bağ dokusu katmanı ile ayrılmaktadır.

Palatin tonsiller kan akımı açısından zengin organlardır. Kan akımı eksternal karotid arter kaynaklı olup, fasiyal arterin tonsiller dalı, lingual arter, asendan palatin arter, asendan faringeal arter ve desendan palatin arter palatin tonsillerin kanlanmasına katkıda bulunur. Kan damarları tonsile lateral yüzünden, fibröz kapsülü perfor ederek ulaşır. Venöz dönüş ise çok sayıda küçük ven ile peritonsiller venöz pleksusa, oradan da internal juguler vene olmaktadır (12).

Adenoid dokusu ise nazofarinksin posterosüperior duvarında orta hatta bulunur ve Waldeyer Halkası'nın süperior sınırını oluşturur. Laterallerde torus tubariuslar ile komşuluk halindedir. Posteriorunda ise faringobasiler fasya ile komşuluğu mevcuttur ve tonsillerin aksine kapsülü çok incedir (13).

Adenoidin kan akımını asendan palatin arter, asendan faringeal arter, maksiller arterin faringeal dalı, pterigoid kanal arteri ve basisfenoid arter sağlamaktadır. Venöz dönüş ise çok sayıda küçük ven ile faringeal pleksusa, oradan da internal juguler vene olmaktadır.

### 2.1.3. Histoloji ve Fizyoloji

Palatin tonsillerin yüzeyi, orofarinksin geri kalanı gibi çok katlı non-keratinize yassı hücreli epitel ile döşelidir. Bu epitelden, tonsil dokusunun içerisine doğru her bir tonsil için sayıları 10 ila 30 arasında değişen girintiler mevcuttur ve bu girintilere “kript” adı verilmektedir. Tonsil kriptlerinde, tonsilin yüzeyinden farklı olarak bazı bölgelerde çok katlı yassı epitel yerine, süngersi yapıda retiküler epitel izlenmektedir (14). Bu epitel, bazal membranının bazı bölgelerde devamsızlık göstermesi ve epitel dışı hücrelerin katmanları arasında bulunabilmesi nedeniyle önemli görülmektedir. Retiküler epitelin, yapısında bulunan T ve B hücrelerinin, makrofajların ve dendritik hücrelerin birbiriyle etkileşimini sağlayan bir mikroçevre oluşturduğu, antijenlerin hızlı bir şekilde transferini sağladığı ve gerektiğinde hızlı immünglobülin salınımına izin verdiği düşünülmektedir. Bu özellikleriyle palatin tonsillerin kriptleri, immünolojik açıdan önemli bölgelerdir. Tonsiller, lateral yüzlerinde ise yoğun bağ dokusundan oluşan bir kapsül ile çevre dokudan ayrılırlar.

Adenoidin yüzeyi değişken oranlarda çok katlı non-keratinize yassı hücreli epitel ve yalancı çok katlı silli silindirik epitel ile kaplıdır. Bunlar arasında geçiş basamağı oluşturan epitel adaları da görülmektedir. Palatin tonsildeki kadar derin ve çok sayıda olmamakla birlikte, adenoidlerdeki uzunlamasına yarıkların aynı kriptler gibi fonksiyon gösterdiği ve içerisinde retiküler epitel bulundurduğu gösterilmiştir. Adenoidin farinksle temas eden yüzeyinde, tonsillerden çok daha ince bir bağ doku kapsülü bulunmaktadır (13).

Hem tonsillerin, hem de adenoidlerin parankiminde, yaygın bir retiküler kollajen ağı içerisinde yerleşmiş çok sayıda lenfoid hücre bulunmaktadır. Bu hücrelerin bir kısmı, çoğunlukla germinal merkezler içeren, boyutları 100µm-1mm arasında değişen lenfoid foliküller içerisinde toplanmıştır. Geri kalanı ise interfoliküler bölgede serbest olarak bulunmaktadır. Lenfoid foliküller genel olarak B hücre hakimiyeti olan bölgelerdir. Antijen sunucu hücreler tarafından aktiveleştirildiklerinde, folikülün merkezinde hızlı çoğalma meydana gelir ve germinal merkez denilen yapı ortaya çıkar. Germinal merkezlerin periferinde kalan daha dens alan ise “mantle zone” olarak adlandırılır. Lenfoid foliküllerin arasında kalan interfoliküler bölgede ise

CD4+ (helper) T hücreleri daha ağırlıklı olarak görülmektedirler. Bu yapılar ve fonksiyonları hakkında immünoloji bölümünde detaylı bilgi verilecektir.

## **2.2. Adenotonsiller Dokunun Patolojileri**

Adenoid ve tonsillerin patolojileri enfeksiyon, hipertrofi ve malignite kaynaklı patolojiler olarak alt başlıklar altında incelenebilirler. Çocukluk çağında maligniteler çok nadir görülmekte, enfeksiyon ve hipertrofi kaynaklı problemler tüm klinik tabloların büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. Akut enfeksiyonlar bu çalışmanın kapsamı dahilinde değildir. Bu nedenle bu başlık altında adenotonsiller hipertrofi ve kronik tonsillit/adenoidit konuları üzerinde durulacaktır.

### **2.2.1. Adenotonsiller Hipertrofi**

Adenoid ve tonsil dokularının hipertrofisi, pediatrik yaş aralığındaki çoğu bireyde görülmektedir. Tek başına bir patolojiyi ifade etmeyen bu fizyolojik hipertrofi, tonsil ve adenoidin anatomik yerleşimi nedeniyle önem kazanmaktadır. Farinksin daraldığı noktalarda yerleşen bu dokuların, solunum yolunu daraltacak düzeyde olan büyümeleri, üst solunum yolu hava akımının bozulmasına bağlı problemlere yol açabilmektedir. Bu problemlerden en önemlisi, obstrüktif uyku apnesidir (OUA). Çocukluk çağında OUA'nın en önemli sebebi adenotonsiller hipertrofidir.

Adenoid ve tonsiller yenidoğanda, çevre antijenler ile henüz karşılaşmadıkları için normal boyutlarda izlenirler. Doğumdan sonra iki dokunun da boyutlarında hızlı bir artış meydana gelir. Bu boyut artışının, yenidoğanın yüz gelişimine oranla daha hızlı olması nedeniyle oral ve nazal havayolunda daralmalar görülebilir. Çoğunlukla bu daralma 18-24. aylarda en belirgin hale gelirken, yaşamın ilerleyen yıllarında azalarak kaybolma eğilimindedir. Bu nedenle adenotonsiller hipertrofiye bağlı patolojiler, çocukluk dönemi hastalığı olarak kabul edilmektedir.

#### **2.2.1.1. Epidemiyoloji**

Adenoid ve tonsil hipertrofisinin çok yaygın bir durum olduğu bilinmekle birlikte, bu hipertrofinin bir kısmı fizyolojik sınırlar içerisinde kaldığı için, insidanstan bahsetmek mümkün olmamaktadır. Ancak yapılan araştırmalar, OUA'nın, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansının %1-%10 arasında olduğunu göstermektedir



(15). Çocuk yaşta OUA'nın en yaygın sebebinin adenotonsiller hipertrofi olduğu düşünüldüğünde, problemin bu orana yakın bir oranda görüldüğü sonucu çıkartılabilir. Diğer taraftan 2018 yılında yapılan bir metaanalizde, yalnızca adenoid hipertrofisi araştırılmış ve oranı çocuk ve ergenlerde %34 olarak bulunmuştur (16).

OUA hastası olan çocuklar sağlık sistemi üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadırlar. Yapılan araştırmalar bu çocukların bir yıl içerisinde daha fazla antibiyotik kullandıklarını, hastaneye %40 oranında daha fazla başvurduklarını ve sağlık sistemi üzerinde %215 daha fazla yük oluşturduklarını göstermektedir (17).

### **2.2.1.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji**

Adenotonsiller hipertrofiyi meydana getiren patofizyolojik mekanizma net olarak bilinmese de, hipertrofinin lenfoid hücrelerin sayısal artışı sonucunda meydana geldiği bilinmektedir. Hipertrofiyi tetikleyen çok sayıda enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz etken tanımlanmıştır. Enfeksiyöz sebepler viral ve bakteriyel patojenler olarak iki grup altında incelenebilir. Viral etkenler arasında adenovirus, coronavirus, coxsackievirus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virüsü, herpes simplex virüs gibi viral patojenler sayılabilir. Bakteriyel patojenler arasında ise alfa-, beta- ve gama-hemolitik Streptokok türleri, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoea, Corynebacterium diphtheriae, Chlamydia pneumoniae ve Mycoplasma pneumoniae gibi aerobik bakteri türleri ve Fusobacterium, Peptostreptococcus ve Prevotella türleri gibi anaerobik bakteri türleri suçlanmaktadır. Yakın zamanda Helicobacter pylori kolonizasyonu da araştırmalara konu olmuştur. Bunlar dışında gastroözofajial reflü, allerjen maruziyeti ve sigara dumanı maruziyeti gibi etkenler de şüphelenilen faktörler arasında yer almaktadır. Ayrıca, genetik yatkınlığın da hipertrofiye bir miktar rol oynadığı düşünülmektedir (18).

Adenotonsiller hipertrofinin ortaya çıkmasını sağlayan moleküler mekanizmalar hakkında net bilgi mevcut değildir ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Bu alanda etkinliği olan çok sayıda molekül tanımlanmıştır. Bu moleküller arasında karsinoembriyonik gen ailesinin üyeleri, büyüme faktörleri, pro- ve anti-inflamatuar moleküller ve doku asit fosfatazlar bulunmaktadır (19,20).

### 2.2.1.3. Klinik Tablo

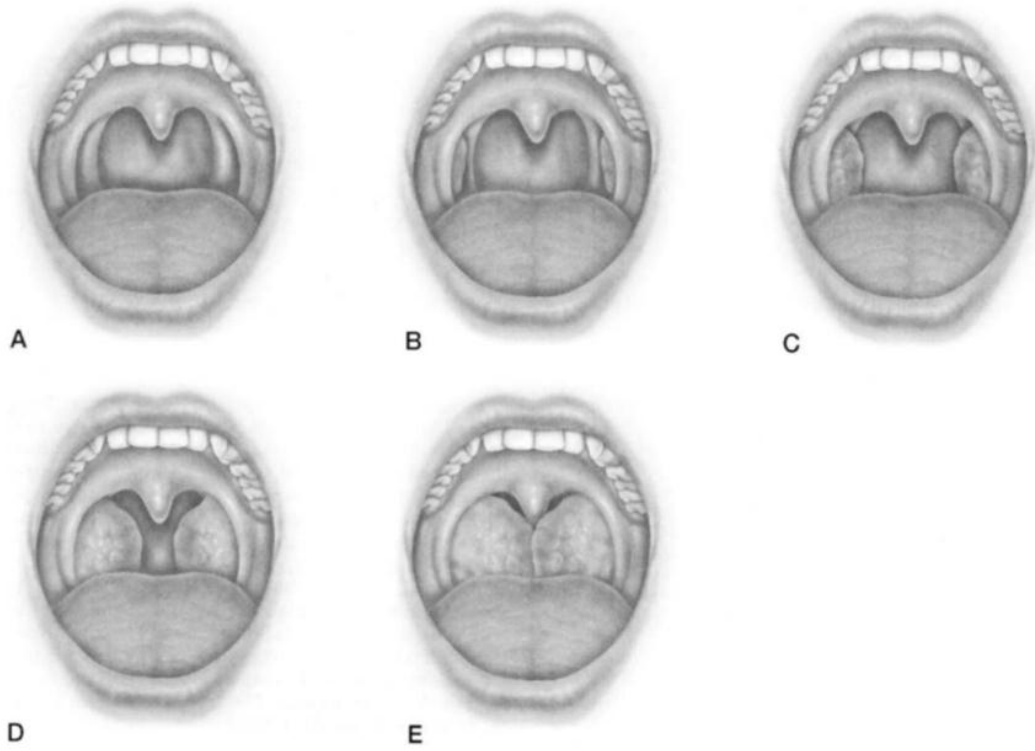
Adenotonsiller hipertrofi, üst solunum yolu obstrüksiyonu ile bulgu vermektedir. Adenoid hipertrofisine bağlı nazal obstrüksiyon çok belirgin olduğunda burundan solunum güçlüğü, devamlı ağız solunumu, post-nazal akıntı, kronik öksürük, rinore, horlama gibi bulgularla kendisini gösterebilir. Bunların yanında, yakın anatomik komşulukta olan Östaki tüplerinin adenoid tarafından etkilenmesi sonucu efüzyonlu otitis media gelişebilir, bu durumda işitmede azalma ve tekrarlayan kulak enfeksiyonu şikayetleri de görülebilir. Bunların yanında hem adenoid, hem de tonsil hipertrofisinde OUA görülebilmektedir. OUA, uykuda tekrarlayan solunum durmaları (apne) veya azalmaları (hipopne) ile karakterize bir hastalıktır ve çocukta kendisini erişkinlerin aksine gün içinde uykululuk yerine huzursuzluk, davranış bozuklukları, büyüme-gelişme geriliği, enürezis, dikkat dağınıklığı gibi semptomlarla gösterebilir (21).

Adenoid hipertrofisine bağlı ağız solunumunun uzun süre devam etmesi halinde çocuklarda baş iskeletinin gelişiminde bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Temel olarak maksilla ve mandibulanın gelişiminin geri kalan baş iskeletine göre geri kalması görülür ve mandibuler retruzyon, kubbe damak gibi bulgular ortaya çıkar. Bu bulguların oluşturduğu tipik yüz görünümüne “adenoid yüz” adı verilmektedir (22).

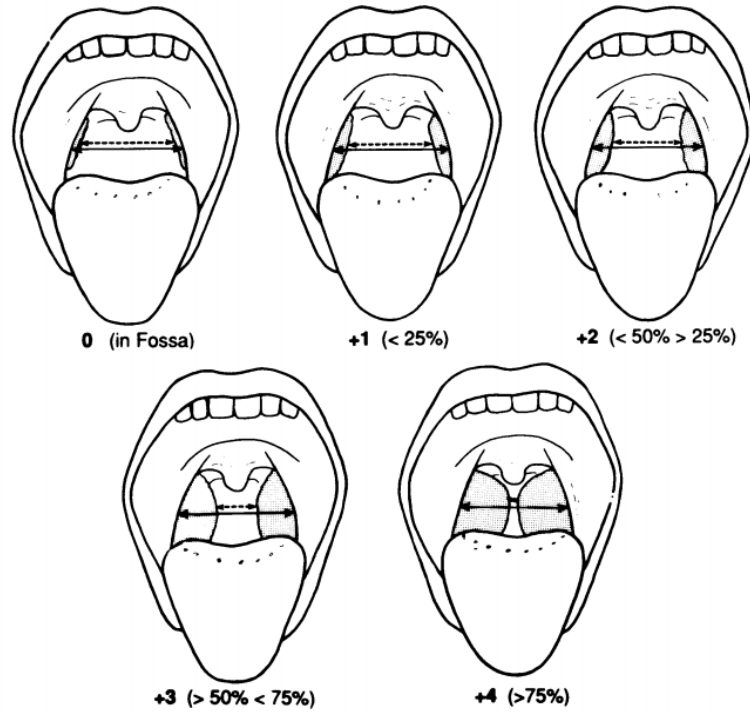
Fizik muayenede orofarinks ve nazofarinks muayenesi esastır. Nazofarinks muayenesi ayna ile transoral olarak yapılabilir de, günümüzde fleksibl ve rijit endoskoplar tercih edilmektedir. Endoskopi ile yapılan muayenede koana düzeyinde adenoid dokusunun havayolunu kapattığı görülür. Kapanmanın miktarının sınıflandırılması çoğunlukla, objektif olarak adenoid dokusunun koana içerisinde kapsadığı alanın yüzdesel ifadesi olarak ifade edilir. Bizim kliniğimizde yaygın olarak kullanılan yöntem de bu olmakla birlikte muayeneyi yapan kişiler arasında farklar olabilmektedir. Bu nedenle yüzde ölçümünde görüntü işleme yazılımlarının kullanımının önerildiği çalışmalar mevcuttur (23). Koanadaki daralma haricinde şeffaf veya pürülan rinore de bu hastalarda sık rastlanan bir bulgudur. Fizik muayenede ayrıca Östaki tüpü disfonksiyonuna bağlı olarak efüzyonlu otitis media saptanabilir.

Tonsil hipertrofisi ise orofarinks muayenesi ile saptanır. Çoğunlukla direk bakı ile yapılan muayenede, mümkünse dil basacağı kullanmadan ve dil normal

pozisyondayken tonsillerdeki büyüme değerlendirilir. Bu değerlendirmede tonsillerin büyüklüğü en yaygın olarak Friedman ve Brodsky evreleme sistemleri ile evrelenmektedir (24,25). Friedman sisteminde de evre 0, tonsillektomi geçirmiş olan hastaları ifade etmek için kullanılır. Evre 1’de tonsiller tonsil plikaları içindedir, evre 2’de tonsil plikaları dışına çıkmıştır, evre 3’te orta hattın %75’ine kadar gelmiştir, evre 4’te ise tonsillerin birbirine temas ettiği “öpüşen tonsil” görüntüsü mevcuttur. Brodsky evrelemesinde ise evre 0’da tonsiller plika içerisindedir, evre 1’de orofarinks girişinin %25’ten azını, evre 2’de %25-%50 arasını, evre 3’te %50-%75 arasını, evre 4’te ise %75’ten fazlasını kaplamaktadırlar. (Şekil 2.2 ve 2.3)



**Şekil 2.2.** Friedman tonsil büyüklüğü evreleme sistemi. A: Evre 0 (tonsillektomize), B: Evre 1, C: Evre 2, D: Evre 3, E: Evre 4 (Bu resim Friedman ve ark. tarafından yayımlanan “Clinical Predictors of Obstructive Sleep Apnea” isimli makaleden, gerekli izinler alınarak kullanılmıştır.) (18)



**Şekil 2.3.** Brodsky tonsil büyüklüğü evreleme sistemi (Bu resim Brodsky L. tarafından yayınlanan “Modern Assessment of Tonsils” isimli makaleden, gerekli izinler alınarak kullanılmıştır) (19)

Her ne kadar bu evreleme sistemleri dünya çapında yaygın olarak kullanılsa da, hem aynı kişi tarafından yapılan farklı değerlendirmelerde, hem de farklı kişiler tarafından yapılan değerlendirmelerde farklı sonuçlar alınabilmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar bu evreleme sistemlerini güvenilir olarak göstermiştir (26).

#### 2.2.1.4. Tedavi

Tonsil hipertrofinin bilinen etkin bir medikal tedavisi yoktur. Adenoid hipertrofinde intranasal kortikosteroid tedavisi, etkinliği gösterilmiş tek medikal tedavidir. Yapılan çalışmalar intranasal steroid kullanımının adenoid boyutunda anlamlı küçülme sağladığını ve obstrüktif semptomları azalttığını göstermektedir (27). İlk tedavinin arkasından verilen daha düşük doz idame tedavisi ile uzun dönem bu sonuçların korunabileceğini savunan yayınlar da mevcuttur (28). Ancak tedavinin etkinlik oranı, ideal ilaç dozu, etkinlik süresi, güvenliği ve fiyat etkinliği konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bazı çalışmalar, intranasal steroidlerin tonsil büyüklüğü üzerinde de etkili olabileceği konusunda in-vitro bulgular sunmaktadır, ancak bu bulgular henüz klinik çalışmalarla desteklenmemektedir (29).

Hem tonsil, hem de adenoid hipertrofinin, yaygın olarak tercih edilen ve etkin tedavisi, cerrahi eksizyon ile mümkündür. Bu ameliyatlar uzun zamandır bilinen ve yaygın uygulanan ameliyatlardır. Tonsillektomi, milattan önceki yıllarda bile yapıldığı tahmin edilmekte olan bir ameliyattır(30). Adenoidektominin kökeninin ise 19. yüzyıla dayandığı tahmin edilmektedir (31). İki ameliyatın keşif zamanları arasındaki bu farkın, adenoidin gözlerden uzak konumu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu ameliyatlara tonsil ve adenoidler total veya subtotal olarak eksize edilmekte, bu sayede havayolunda rahatlama sağlanmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, yılda 500.000'in üzerinde tonsillektomi yapılmaktadır ve bu rakam ile tonsillektomi, yıllık bazda en sık uygulanan ikinci cerrahi prosedürdür (32). Çoğunlukla adenoidektomi ile birlikte aynı seansta uygulanır. Genelde küçük bir işlem olarak görülse bile, ender de olsa ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (33). Bu nedenle medikal tedavi arayışları devam etmektedir.

### **2.2.2. Kronik/Rekürren Tonsillit/Adenoidit**

Tonsillit ve adenoidit, bu dokuların inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Tanıları klinik bulgulara bağlı olup, ilgili dokuda kızarıklık, şişlik ve ağrı sık görülen bulgularıdır. Bu bulgular çoğunlukla sadece adenoid ve tonsili değil, çevre dokuları da bir miktar etkilemektedir. Adenoidit-tonsillit şikayet ve bulgularının 3 aydan daha uzun sürmesi kronik adenoidit veya tonsillit olarak, bir yılda 3 kereden fazla tekrarlaması ise rekürren tonsillit olarak adlandırılır (34). Kronik inflamasyon varlığında, adenoid ve tonsillerde bir takım yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler sonucunda dokunun boyutunda artma olabilmektedir, ancak tam aksine atrofi ve fibrozisin daha ağırlıklı olduğu ve dokunun boyutunun küçüldüğü olgular da nadir değildir.

Rekürren tonsil ve adenoid enfeksiyonları, hem tonsil ve adenoid hipertrofinde, hem de boyut artışı olmayan ve fibrozis ile karakterize kronik inflame adenoid ve tonsiller ile ilişkili gösterilmektedir. Rekürren enfeksiyona verilen bu iki farklı yanıtın neden ve nasıl oluştuğuna dair moleküler düzeyde yeterli bilgi mevcut değildir, ancak hipertrofide esas olarak lenfoid hücre proliferasyonunun rol oynadığı,

kronik inflame tonsillerde ise apoptoz sonucunda ortaya çıkan atrofinin ve fibrozisin baskın olduğu görülmektedir (35).

### **2.2.2.1. Epidemiyoloji**

Kronik ve rekürren tonsillit, oldukça yaygın patolojiler olmakla beraber, gerçek insidansları ve prevalansları hakkında yorum yapmak zordur. Boğaz ağrısı, klinik başvurularda çok yaygın görülen bir semptomdur ve bazı çalışmalarda her 1000 kişiden 100'ünün, 1 yıl içerisinde boğaz ağrısı nedeniyle kliniğe başvuruda bulunduğu gösterilmiştir (36). Rekürren tonsillit için yapılan bir çalışmada ise her 1000 kişiden 100'ünün 1 yıl içerisinde rekürren tonsillit öyküsü olduğu görülmüştür (37). Kronik tonsillit tanısı, müphem kriterlere sahip klinik bir tanı olması nedeniyle insidansı net bir şekilde gösterilememektedir.

Adenoidit tanısının detaylı endoskopik muayene imkanları ve yüksek bir klinik tecrübe gerektirmesi, ancak bu şartlar sağlandığında bile etraf dokuların enfeksiyonundan kaynaklanan inflamasyonun adenoidit tablosu ile ciddi anlamda karışabilmesi nedeniyle, rekürren adenoidit sıklığı hakkında yorum yapmak, bugünün şartlarında mümkün olmamıştır. Özellikle rinosinüzit ve izole adenoidit arasında net ayırım kriterleri geliştirilmeden, rekürren adenoidit hakkında epidemiyolojik verilerin elde edilmesi mümkün görülmemektedir (38). Kronik adenoiditin de sıklığına değinen bir çalışma bulunmamaktadır.

### **2.2.2.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji**

Aynı adenotonsiller hipertrofide olduğu gibi, kronik adenoidit ve kronik tonsillit kavramlarının altında yatan etiyolojik faktörler ve mekanizmalar net olarak anlaşılammıştır, ancak farklı etkenler üzerine yapılmış araştırmalar mevcuttur.

Biyofilm üreten bakterilerin lokal direnci, rekürren ve kronik adenotonsiller hastalığın etiyolojisinde araştırılan faktörlerden biridir. Biyofilmler, ekstrasellüler polimerler ve su karışımından oluşan, içerisinde mikroorganizmaları barındıran yapılardır. Bu yapı sayesinde bakteriler dokulara daha iyi tutunabilmekte, olumsuz koşullarda hayatta kalabilmekte ve bağışıklık sisteminden kaçabilmektedir. Rekürren ve kronik adenotonsiller hastalıkta, tonsil ve adenoid yüzeyine tutunan biyofilmlerin,

enfeksiyonun sebat veya tekrar etmesine sebep olduğu yapılan çalışmalarda öne sürülmüştür (39–41). Bu çalışmalarda, tonsillektomi geçiren hastaların %60'ının spesimenlerinde özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* bakterilerinin biyofilm üreten türlerinin saptandığı bildirilmiş, bu hastaların çoğunda obstrüktif bulgulardan daha çok, enfeksiyon bulgularının ön planda olduğu gösterilmiştir (40). Ancak bazı çalışmalar, biyofilmlerin hipertrofik tonsillerde de saptanabilmesinden yola çıkarak bu yapıların tonsil hipertrofinde de rol oynayabileceğini savunmuşlardır (42). Biyofilmlerin varlığından bağımsız olarak, kronik inflame tonsillerde daha yüksek miktarda bakteri bulunduğu, ve bakteri miktarının atrofik, kript sayısı azalmış tonsillerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (43).

Kronik ve rekürren enfeksiyon etiolojisinde hastanın immün yanıt yetersizliği ve sigara dumanı maruziyeti de etken olarak gösterilmiş, ancak etki mekanizmaları hakkında detaylı araştırmalar yapılmamıştır (44,45). Ayrıca eser element azlığı da muhtemel bir mekanizma olarak öne sürülmüştür (46).

Histopatolojik açıdan, kronik tonsillit hastalarında yüzey epitelinde lenfosit infiltrasyonu, subepitelyal alanda plazma hücresi sayısında artış gibi bulgular olduğu gösterilmiştir (35). Ayrıca kronik adenoidit hastalarında, hipertrofik adenoidlere göre apoptoz miktarının fazla olduğu gösterilmiştir (47).

2013 yılında yapılan bir çalışmada, tonsiller hipertrofi ve rekürren tonsillit arasında immünregülatör sitokinlerin düzeyleri arasında fark olup olmadığı araştırılmış, bu amaçla tonsil içerisinde interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) üreten hücre sayısına, aynı zamanda periferik kandaki lenfositlerin interferon- $\gamma$  ve interlökin-4 salgılama potansiyelleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda TNF- $\alpha$  üreten hücrelerin rekürren tonsillit hastalarında daha yaygın görüldüğü, aynı zamanda interferon- $\gamma$ 'nın daha fazla üretildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada hem tonsiller hipertrofiye, hem de rekürren tonsillitte Th-1 yolaklarının, Th-2 yolaklarından daha aktif olarak çalıştığı, ancak rekürren tonsillitte Th-1 yolaklarının çok daha baskın olduğu gösterilmiştir (48,49). Bir başka yayında ise enfeksiyöz monomükleoz hastaları ile rekürren tonsillit hastaları karşılaştırılmış, rekürren tonsillit hastalarında daha yüksek oranda Th-2 yanıtı ile ilişkili sitokinlerin

(interlökin-4, interlökin-5, interlökin-10, interlökin-14) rol oynadığı gösterilmiştir (50). Buradan görülebileceği üzere patofizyolojide çok sayıda immünregülatör molekül rol oynamaktadır, ancak bunların net rolleri bilinmemektedir.

### **2.2.2.3. Klinik Tablo**

Rekürren adenoidit/tonsillit tablosunda tekrarlayan akut enfeksiyonlar mevcuttur. Tonsil ve adenoidler hipertrofik, normal veya atrofik olabilirler. Hipertrofi olduğu takdirde rekürren enfeksiyon atakları haricinde obstrüksiyon bulguları da eşlik edebilir. Çocuklarda, tekrarlayan enfeksiyonların getirdiği sıkıntılara bağlı olarak büyüme geriliği de izlenebilmektedir.

Kronik adenoidit tablosunda, aktif inflamasyon bulguları olmaksızın adenoid hipertrofisi, mukozal ödem, mukoid veya pürülan drenaj ve hafif seyirli sistemik inflamasyon bulguları görülebilir (51). Hipertrofi hastaların yalnızca bir kısmında görülmektedir, o yüzden post-nazal obstrüksiyon sabit bir bulgu değildir. Yapılan kültürlerde yüksek oranda bakteri kolonizasyonu saptanmaktadır.

Kronik tonsillit hastalarında ise akut tonsillittekinden daha az şiddetli, ancak uzun süre devam eden boğaz ağrısı önde gelen semptomdur. Bunun haricinde boğazda yanma hissi, öksürük, kuruluk hissi, ağız kokusu gibi şikayetler olabilir (52). Kronik tonsillit hastalarında aralıklı akut tonsillit atakları da görülebilir. Muayenede tonsil kripleri içerisine yerleşmiş post-enfeksiyöz kalıntılardan oluşan tonsil taşları saptanabilir.

Kronik tonsillit tablosunda sistemik etkilenmeler de mevcuttur. Yapılan çalışmalarda kronik tonsillit hastalarında tonsillektomi sonrasında insülin benzeri büyüme faktörü düzeylerinde ve nötrofil kemotaksi becerisinde artış olduğu saptanmıştır (53,54).

### **2.2.2.4. Tedavi**

Kronik ve rekürren adenotonsiller hastalığın tedavisi için bilinen en geleneksel yöntem cerrahidir. Adenoidektomi ve tonsillektomi ile yüksek oranda hastalık kontrolü sağlanabilmektedir (51). Ancak özellikle çocuklarda rekürren ve kronik hastalığın zaman içerisinde daha iyi olabileceğini savunan, bu nedenle cerrahinin rutin



olarak değil, seçili hastalarda uygulanması gerektiğini söyleyen yayınlar da mevcuttur (55). Cerrahi sonrası tonsillit veya adenoidit görülmemekte, ancak boğaz ağrısı veya post-nazal akıntı gibi semptomlar devam edebilmektedir (56).

Tedavide bir diğer bilinen seçenek ise antimikrobiyal tedavidir. Bu bölgede etkin olan patojenlerin direnç paternleri göz önüne alındığında, beta-laktam grubu bir antibiyotik ile beta-laktamaz inhibitörü bir molekül kombinasyonu, çoğu enfeksiyonun tedavisi için yeterli olmaktadır. Ancak biyofilm içerisinde yerleşen bakterilerin antimikrobiyal direncinin yüksek olması nedeniyle tek başına antimikrobiyal tedavi hastalığı düzeltmek için çoğunlukla yeterli olmamaktadır (39).

### **2.3. Tonsil ve Adenoidlerde Mukozal İmmünite**

Tonsil ve adenoidler, Waldeyer Halkası'nın bağışıklık sisteminde en aktif rol oynayan parçalarıdır. Anatomik ve histolojik yapıları itibariyle, bağırsakta Peyer Plakları'nda bulunan mukoza ilişkili lenfoid dokuya benzerlik gösterse de, kendine has farkları da mevcuttur. Tonsil ve adenoidlerin yapısında bulunan tüm parçalar, bağışıklık fonksiyonunu sağlamak adına farklı fonksiyonları yerine getirirler (57).

Tonsilin ve adenoidin yapısındaki belki de en farklı kısım, bu dokuları kaplayan epiteldir. Histoloji kısmında bahsedildiği üzere, özelleşmiş retiküler epitel bölgesinde epitel hücreleri, çok sayıda bağışıklık sistemi hücresi ile iç içe bulunurlar ve bu bölgede bazal membran yer yer defektiftir. Bu bölgelerde ayrıca Membran (M) hücreleri adı verilen, fagositoz yeteneği yüksek hücreler bulunmaktadır. Retiküler membranda en yoğun bulunan immün sistem hücresi ise Hafıza (Memory) B lenfositlerdir (58). Bu hücreler, daha önceden bilinen bir antijenle karşılaştığı takdirde, yine retiküler epitelde bulunan Yardımcı (Helper) T lenfositler ile etkileşime geçerek hızlı bir antikör yanıtı oluşmasını sağlarlar. Bu fonksiyonları ile yüzey epiteli, mukozal immünitede çok kritik rol oynamaktadır (59).

Yüzeyde reaksiyon oluşturmeyen antijenler, retiküler epiteli geçerek ya da M hücreleri tarafından taşınarak ekstrasfoliküler alana ulaştırılırlar. Burada dendritik hücreler veya makrofajlar tarafından fagosite edilen antijenler, Yardımcı T hücrelerine sunulurlar. Bu olay sonrasında aktifleşen Yardımcı T hücreleri, önceden mevcut olan foliküllere giderek bu bölgede B hücre çoğalmasına yol açarak folikülde germinal

merkez oluştururlar. oğalan B hücreleri, antijen afinitesine göre Yardımcı T hücreleri tarafından seçilirler ve yeterli antijen afinitesi göstermeyen hücreler apoptozis ile elimine edilirler. Yeterli antijen afinitesi gösteren B hücreleri ise antikor taşıyan Hafıza hücrelerine veya antikor üreten Plazma hücrelerine dönüşür ve foliküler alanı terkederek interfoliküler alana yerleşirler. Tonsil ve adenoidlerde üretilen plazma hücreleri, büyük oranda IgG (%65) ve IgA (%20) retim yeteneğine sahiptirler. Adenoid dokusundaki plazma hücreleri, IgA'yı sekretuar olarak hücre dışına atma yeteneğine sahipken, tonsillerdeki plazma hücrelerinde bu durum görülmemektedir (59).

Tonsil ve adenoidlerdeki bu aktif ve devamlı hücre döngüsünü yönlendiren çok sayıda sitokin ve reseptör mevcuttur. Bu moleküllerin etkinlikleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve çok kıymetli veriler elde edilmesine rağmen bu kompleks yapı henüz zlemediştir (58).

Tonsil ve adenoidlerde, farklı tür antijenlerin farklı yanıtlar oluşturduğu düşünülmektedir. Örneğin lipopolisakkarit antijenlerin uyarımı ile Th-1 tipi adı verilen, hücreyel immnityeyi destekleyen yardımcı T hücreleri uyarılırken,  $\alpha$ -hemolitik Streptokoklar ile Th-2 adı verilen ve humoral immnityeyi destekleyen yardımcı T hücreleri uyarılmaktadır (60). nceki paragraflarda bahsedilen foliküler merkezleri uyaran yardımcı T hücrelerinin, bu grupların birisine mi ait olduğu, yoksa ayrı bir T hücre grubu mu olduğu günümüzde bilinmemektedir (61). Ancak farklı tonsil ve adenoid patolojilerinde Th-1 ve Th-2 yanıtlarının düzeyini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (62,63).

#### **2.4. Adenotonsiller Hipertrofi ve Kronik Adenotonsillit**

Kronik tonsillit/adenoidit, rekürren tonsillit/adenoidit ve adenotonsiller hipertrofi patolojilerinin altında yatan mekanizmaları açıklamak amacıyla, bu hastalıkları farklı yönlerden karşılaştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır (39-65). Bu çalışmalarda, histopatolojik, biyokimyasal, immünolojik ve mikrobiyolojik pek çok etkenin rolü araştırılmıştır. Bu bölümde, bu çalışmalar özetlenecektir.

### **2.4.1. Histopatolojik Farklılıklar**

Kronik, rekürren ve hipertrofik adenotonsiller hastalığı açıklamaya yönelik çalışmalarda kullanılan en klasik yöntem, patolojik preparatların incelenmesine dayanmaktadır. 2003 yılında Pang'ın yayınladığı çalışmada, hipertrofik ve rekürren enfekte tonsillerde folikül sayısının birbirine benzer olduğu, esas farkın folikül büyüklüğünden kaynaklandığı öne sürülmüştür (64). 2015 yılında Önal ve ark. tarafından yayınlanan çalışmalarda hipertrofik tonsil ve adenoidleri olan 6 yaş üzerindeki pediatrik hastalarda, kronik inflamasyonu olan hastalara oranla hem tonsil hem de adenoidlerde azalmış apoptoz olduğu, apoptoz miktarının kompartmanlar içerisinde farklılık göstermediği ortaya koyulmuştur (47,65). 1997 yılında yapılan bir çalışmada da rekürren tonsillit hastalarında görülen apoptozun, tonsil hipertrofisi olan hastalarda görülmediği ortaya koyulmuş, bunun sebebinin hipertrofisi olan hastalardaki artmış bazofil hücrelerinden salgılanan interlökin-4'ün apoptozu engellemesi olabileceği öne sürülmüştür (66). 2008 yılında yayınlanan bir başka çalışmada hipertrofi gösteren ve göstermeyen rekürren tonsillit hastaları histolojik ve immünohistokimyasal yöntemler ile incelenmiş, folikül sayısının, folikül çapının, kript epitelindeki S100 pozitif hücre (dendritik hücre) sayısının ve kript epitelindeki CD20 pozitif hücre (B-lenfosit) sayısının hipertrofik grupta daha fazla olduğu, foliküler alandaki CyclinD1 pozitif hücrelerin ve interfoliküler alandaki CD20 pozitif hücrelerin hipertrofik grupta daha az olduğu saptanmıştır (67). 2004 yılında Passali ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sadece kronik tonsillit ve adenoidit hastaları incelenmiş, histopatolojik incelemelerde hastaların tamamında foliküler hiperplazinin yanında, yüzey epitelinde hiperkeratoz veya epitelyal hiperplazi olduğu saptanmıştır (68). Yine 2008 yılında yapılan bir çalışmada kronik tonsillit tanısı ile opere edilen ancak tonsil büyüklüğü hakkında yorum yapılmayan 56 hasta değerlendirilmiş, spesimenlerde folikül hiperplazisi ve hipertrofisi yanında değişken düzeylerde fibrozis olduğunu, foliküllerde dominant olan hücrelerin B lenfositler olduğu gösterilmiştir (69).

### **2.4.2. Hücreler Arası Mediatörler ve Sitokinler**

Kronik, rekürren ve hipertrofik adenotonsiller hastalıklar, hücreler arası mediatörler ve sitokinler açısından da incelenmiştir. 2007 yılında yayınlanan bir

çalışmada adenotonsiller hipertrofi ve rekürren tonsillit hastalarının spesimenleri Nerve Growth Factor (NGF), Neurokinin-1 (NK1) ve Substance P açısından karşılaştırılmış, üç parametrenin de hipertrofik hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür (2). Bu çalışmada, bu faktörlerde görülen artışın Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) enfeksiyonuna sekonder olarak geliştiği, yani hipertrofiyi tetikleyen etkenin viral kökenli olduğu öne sürülmüştür. 2018 yılında yapılan bir çalışmada ise glikojen sentaz kinaz grubundan bir enzim olan GSK-3 $\beta$  enzim aktivitesi, kronik tonsillit ve tonsil hipertrofisi arasında karşılaştırılmış, toplam protein seviyesi iki grup arasında aynı bulunmuş, ancak aktifleştirilmiş Glutasyon Sentaz Kinaz – 3 $\beta$ 'nin (GSK-3 $\beta$ ) kronik grupta daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada Nükleer Faktör – Kappa Beta (NF- $\kappa$ B), T hücrelerde sentezlenen T kutusu proteini (T-bet) ve İnterferon-  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) düzeylerinin de kronik inflamasyon grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiş, bu moleküllerin düzeyi ile aktifleştirilmiş GSK-3 $\beta$  düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (70). Kronik tonsillit hastalarının serum İnterlökin-1 $\beta$ , İnterlökin-6 ve Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) düzeylerini, tonsil ve adenoid dokusundaki düzeylerle karşılaştıran bir çalışma, bu moleküllerin tonsilde çok daha yoğun bulunduğunu ortaya koymuştur (68). 2018 yılında yapılan bir çalışmada, 89 hasta, rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi olmak üzere iki gruba ayrılmış, gruplar arasında IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-13, IL-17, IL-28, IL-29, IL-37, Tümör Growth Faktör Beta (TGF- $\beta$ ), Forkhead Box P3 (FOXP3), GATA3, Orphan Nükleer Reseptör Gamma (RORC2) ve T-bet moleküllerinin ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda antiinflamatuvar etkisi olan IL-37 molekülünün, tonsiller hipertrofi grubunda daha fazla bulunduğu görülmüş, diğer tüm markerlar açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (71). 2020 yılında yapılan bir çalışmada ise hipertrofik tonsilleri olan hastalar, rekürren enfeksiyon varlığına göre iki gruba ayrılmış, bu gruplar arasında Viral Protein-1 (VP1), IFN- $\alpha$ , Retinoik Asit İndüklenen Gen-I (RIG-I), Mitokondrial Antiviral Sinyal Proteini (MAVS), NLR Ailesi Pirin-3 (NLRP3), Toll-Like Reseptör(TLR)-1, 2, 3, 4, 5, 7, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 6, 7, 10, 12, 17, 18, Siklooksijenaz-2 (COX2), RIG-1 gibi çok sayıda molekülün düzeyi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada iki grupta da foliküler hiperplazi saptandığı, ancak rekürren enfeksiyon grubunda intersitisyel fibrozis ve epitelyal hiperplazi olduğu görülmüştür. VP1'in hipertrofi grubunda, rekürren enfeksiyon grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Ayrıca enfeksiyonsuz hipertrofi grubunda, rekürren enfeksiyon grubuna oranla doğal bağışıklık sistemi elemanlarının (RIG-1, IFN- $\alpha$ , MAVS, NLRP3, TLR4 ve TLR7) daha yüksek oranda bulunduğu görülmüştür. Benzer şekilde, hipertrofi grubunda inflamatuvar mediatörlerde de (IL-1 $\beta$ , NF- $\kappa$ B ve IL7) artış olduğu gösterilmiştir. Bu bulguları yazarlar hipertrofinin etiolojisinde viral bir etkenin rol aldığı, rekürren enfeksiyonla giden hipertrofide ise doğal bağışıklık yanıtında bir azalma olduğu yönünde yorumlamışlardır (72).

### 2.4.3. Lokal Flora ve Mikrobiyolojik Faktörler

Çeşitli mikroorganizmaların adenotonsiller doku üzerine olan etkileri çok sayıda araştırmada incelenmiştir. 1995 yılında yapılan bir çalışmada rekürren tonsillit ve tonsiller hipertrofi hastalarının bakteriyel yükleri karşılaştırılmış, hipertrofi olan hastalarda daha fazla miktarda *S.aureus* ve *H.influenzae* kolonizasyonu olduğu saptanmıştır (73). 2018 yılında yapılan bir çalışmada ise adenotonsiller hipertrofi nedeniyle cerrahi yapılan hastalarda orofarinks, nazofarinks, tonsil ve adenoid üzerinden kültürler alınmış, bir veya birden fazla lokalizasyonda *Moraxella catarrhalis* kolonizasyonu saptanan hastalarda hipertrofinin daha yoğun görüldüğü not edilmiştir. *M.catarrhalis* ile kolonize olan alan sayısı arttıkça, hipertrofi düzeyinin de arttığı bu çalışmada gösterilmiştir (74). Rekürren adenotonsillit ve adenotonsiller hipertrofi nedeniyle opere edilen hastaların dokularında ve sekresyonlarında PCR ile virüslerin tarandığı bir çalışmada, hastaların %97.5'inde en az bir virüsle enfeksiyon saptandığı ve %69.5'inde birden fazla virüsle ko-enfeksiyon saptandığı bildirilmiştir. Dokular içerisinde yapılan araştırmada adenoid dokularının %85'inde, tonsil dokularının ise %70'inde virüs saptanmıştır. Virüslerin hipertrofik adenoid dokusunda, küçük boyuttaki adenoidlere göre daha sık saptandığı, benzer şekilde özellikle enterovirüs türlerinin, hipertrofik tonsillerde, küçük boyuttaki tonsillere oranla daha sık saptandığı gösterilmiştir (75).

### 2.4.4. Reflü ve *H.pylori*

Reflü ve reflüye bağlı *Helicobacter pylori* kolonizasyonu, özellikle tonsiller patolojilerin etiolojisinde sorgulanan ve araştırılan bir diğer etkidir. 2017 yılında yapılan bir çalışmada tonsillektomi yapılan hastalar kronik tonsillit ve tonsil hipertrofisine göre iki gruba ayrılmış, gruplardan alınan cerrahi spesimenler *H.pylori*

kolonizasyonu açısından değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede kronik tonsillit grubunda istatistiksel anlamlı derecede daha fazla *H.pylori* kolonizasyonu bulunduğu gösterilmiştir (76). 2016 yılında yapılan bir çalışmada ise reflü ile farinkse taşınan gastrik pepsinin tonsil hipertrofisi üzerine etkinliği araştırılmıştır (77). Bu çalışmada, tonsil hipertrofisi görülen hastalarda yapılan incelemelerde özellikle kript epiteli çevresinde pepsin bulunduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada tonsil hipertrofisi olan hastalarda TGF- $\beta$  ve İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS) artışı da olduğunu saptayan araştırmacılar, bu moleküllerin düzeyinin pepsin tarafından arttırıldığını savunmuşlardır. Aynı araştırma ekibi, 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada in-vitro pepsin ve pepstatin (pepsin inhibitörü) maruziyeti altında bıraktıkları tonsil dokusundaki değişiklikleri incelemiştir (78). Bu çalışmada pepsin maruziyeti altındaki tonsillerde, pepstatin ile pepsinin inhibe edildiği tonsillere oranla CD4(+) hücre sayısının, IL-2, IFN- $\gamma$  düzeyinin daha yüksek olduğu, IL-10 düzeyinin ise daha düşük olduğu görülmüştür. Reflünün adenoid dokusu üzerine etkinliği konusunda ise çalışmalar kısıtlıdır. 2014 yılında yapılan bir çalışmada adenoid dokusunda *H.pylori* pozitifliği incelenmiş, *H.pylori*'nin yalnızca reflü olan hastalarda pozitif olduğu saptanmış, böylece mikroorganizmanın taşınma yolunun reflü olduğu ispatlanmıştır (79). 2005 yılında yapılan bir çalışmada da adenoid hipertrofisi olan ve olmayan hastaların faringoözefageal pH monitörizasyonu bulguları karşılaştırılmıştır. Bu hastalardan adenoid hipertrofisi olanlarda faringeal reflü oranının %46.7 olduğu, olmayanlarda ise %8.3 olduğu gösterilmiştir (80).

#### 2.4.5. Alerjik Rinit

Adenotonsiller hastalıklarla en sık ilişkilendirilmiş hastalıklardan birisi de alerjik patolojilerdir. Özellikle alerjik rinit çalışmaların odağında daha çok yer almaktadır. 2007 yılında yapılmış bir çalışmada alerjik hastalığı olmayan çocuklardan oluşan bir kontrol grubu ve farklı alerjik patolojilere sahip çocuklar (astım, alerjik rinit, atopik dermatit) adenoid hipertrofisi açısından karşılaştırılmış, yalnızca alerjik rinitin adenoid hipertrofisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81). 2011 yılında bir başka çalışmada bu çalışmanın tersi bir yöntem uygulanmış, adenoid hipertrofisi olan ve olmayan hastalarda deri testi ile alerji prevalansı araştırılmıştır (82). Bu çalışmada adenoid hipertrofisi olan hastalarda %70.3 oranında deri testi pozitifliği saptanırken,

olmayan hastalarda ise %10 oranında saptanmıştır. Ancak bu bulguların tersini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır. Ameli ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada endoskopi bulguları ve deri testi sonuçları değerlendirilmiş, alerjik rinit ve adenoid boyutu ile bir ilişki olmadığı, nazal konka boyutu ve adenoid boyutu arasında ise ters orantı olduğu iddia edilmiştir (83). Alerjik rinit her ne kadar daha çok adenoid hipertrofisi ile ilişkili görülse de bazı çalışmalar tonsil hipertrofisi ile ilişkisini de araştırmıştır. 2014 yılında yapılan bir araştırmada tonsil boyutlarının adenoid boyutuyla anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği, aynı zamanda nazal muayenede soluk mukoza görülen hastalarda yine tonsil boyutunun büyük olduğu, ancak deri testi ile alerjik rinit tanısı koyulan hastalarda tonsil boyutlarının daha küçük olduğu gösterilmiştir (84). Karaca ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise deri testi pozitifliği ile ortaya koyulan alerjik rinit tanısı olan hastalarda tonsil boyutunun daha büyük olduğu, adenoid boyutunda ise anlamlı değişiklik olmadığı söylenmiştir (85).

#### **2.4.6. Oksidatif Stres**

Adenoid ve tonsillerdeki değişimlerin oksidatif stres ile ilişkisi de araştırılmıştır. Yılmaz ve ark. tarafından 2004 yılında yapılan çalışmada kronik tonsillit ve adenoid hipertrofisi nedeniyle opere edilen çocuklar ve KBB muayenesi normal olan çocuklar kandaki antioksidan seviyeleri (retinol,  $\beta$ -karoten,  $\alpha$ - tokoferol, laykopen, askorbik asit, superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon) ile oksidasyon ürünü olan malondialdehit seviyeleri, ameliyattan 1 ay önce ve 1 ay sonra karşılaştırılmıştır (86). Bu çalışmada ameliyat öncesinde oksidan moleküllerin seviyesinin kontrol grubundan fazla olduğu, antioksidan moleküllerin seviyesinin ise kontrol grubundan daha az olduğu görülmüştür. Adenotonsillektomi ile bu seviyelerde normale doğru anlamlı değişim olduğu, ancak düzelmeye rağmen ameliyat sonrası 1. ayda kontrol grubu ile aradaki farkın hala devam ettiği görülmüştür. Bu bulgular göstermiştir ki kronik tonsillit ve adenoid hipertrofisi olan hastalar kronik olarak oksidatif stres altındadırlar ve bu oksidatif stres hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. 2009 yılında yapılan bir başka çalışmada ise rekürren tonsillit ve tonsiller hipertrofi iki farklı grup içerisinde incelenmiş, gruplar arasında hem doku, hem de serum içerisindeki oksidatif stres değerlendirilmiştir (87). Bu çalışmada hem rekürren tonsillit grubunda, hem de tonsil hipertrofisi grubunda serum oksidasyon

markerlarının yüksek olduğu görülmüştür. Ancak önceki çalışmadan farklı olarak cerrahi ile oksidatif stresin azalmak yerine özellikle tonsil hipertrofi hastalarda arttığı belirtilmiştir. Ayrıca doku içindeki oksidasyon markerlarından glutatyonun tonsil hipertrofisi grubunda rekürren tonsillite göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. 2006 yılında yapılan bir çalışmada ise doku oksidatif stres düzeyi malindialdehit kullanılarak kronik enfeksiyon ve hipertrofi grupları karşılaştırılmış, bu karşılaştırmada kronik enfeksiyon olan hastalarda hem tonsilde hem de adenoidde oksidatif stres markerlarının daha yoğun görüldüğü bildirilmiştir (88).

#### **2.4.7. Doku Enzim Düzeyleri**

Adenotonsiller dokudaki çeşitli enzim aktiviteleri de mevzubahis patolojilerin mekanizmalarını anlayabilmek için araştırılmıştır. Doku içerisindeki nonspesifik asit ve alkalin fosfataz enzimlerinin hipertrofik ve rekürren enfekte tonsil ve adenoid dokularında karşılaştırıldığı bir çalışmada tüm gruplarda eşit asit fosfataz aktivitesi olduğu, ancak atrofik rekürren enfekte tonsillerde alkalin fosfataz aktivitesinin hipertrofik tonsillere göre daha zayıf olduğu görülmüştür (19). Bu bulguyu araştırmacılar tüm grupların birbirine benzer antijen sunucu hücre etkinliğine sahip olduğu, ancak B-hücre bağımlı immünitinin atrofik tonsillerde bozulmuş olduğu şeklinde yorumlamışlardır. Bir başka çalışmada ise doku içerisindeki yağ asidi düzeyleri rekürren tonsillit hastaları ve tonsiller hipertrofi hastaları arasında karşılaştırılmıştır (89). Bu çalışmada rekürren tonsillit grubunda hipertrofi grubuna oranla oleik asit ve palmitoleik asit gibi doymamış yağ asitlerinin daha yüksek oranda bulunduğu, stearik asit gibi doymuş yağ asitlerinin ise daha az bulunduğu görülmüştür. Yazarlar bunun doku hasarının boyutu ile ilgili olabileceği veya yağ asiti sentezinde rol alan enzimlerin aktivitelerinde değişiklik olması ile açıklanabileceğini ifade etmişlerdir.

Görüldüğü üzere literatürde kronik adenoidit/tonsillit, rekürren adenoidit/tonsillit ve adenotonsiller hipertrofinin gelişim mekanizmalarını ve birbirinden farklarını açıklamaya çalışan çok sayıda yayın bulunmaktadır. Ancak tüm bu çalışmalar sonucunda bazı farklar bulunsa bile, elde edilen bilgiler mekanizmaları açıklamaktan çok uzaktır. Ayrıca bazı alt başlıklar hakkında yapılan az sayıda çalışma birbiriyle zıt düşen sonuçlar ifade etmekte, bu da zaten az olan verinin



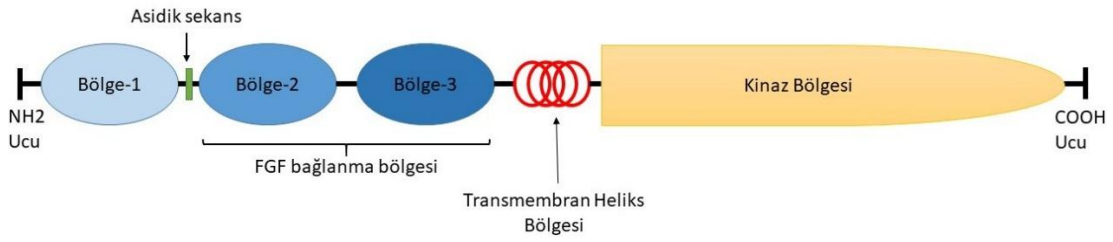
değerlendirilerek bir sonuca varılmasını güçleştirmektedir. Bütün bu çalışmalar incelendiğinde göze çarpan bir başka önemli detay ise çalışmaların metodolojisinde ortak bir dil sağlanamamış olmasıdır. Bahsi geçen çalışmaların bir kısmı kronik tonsillit terimini rekürren hastalık için kullanmış, bazıları ise semptomları uzun süren ve tedaviye yanıt vermeyen tonsillit için kullanmıştır. Bazı çalışmalar adenoid ve tonsiller dokuyu incelemiş, bazıları ise ikisinden birine odaklanmıştır. Ayrıca hipertrofi ve atrofi bazı çalışmalarda doğrudan gruplama kriteri olarak kullanılmış, bazı çalışmalarda ise kronik veya rekürren tonsillit gruplarının alt gruplarını belirlemek için kullanılmıştır. Bu nedenle literatürde çok sayıda çalışma olmasına rağmen tüm bu veriyi derleyip değerlendirmek ve sonuca ulaşmak zor olmaktadır. Ancak yine de tüm bulunan farklara bakarak güvenle söyleyebiliriz ki, altta yatan patoloji ne olursa olsun, hipertrofik olan ve olmayan tonsiller arasında gelişim mekanizması olarak bir fark bulunmaktadır.

## **2.5. Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörleri**

Fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR), adından anlaşılacağı üzere fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesinin üyesi olan molekülleri bağlayan reseptörlerdir. Pek çok hücrede bulunurlar, yerleşim yerleri hücre zarıdır ve reseptör tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Yapısal olarak bakıldığında 3 temel kısımdan oluştuğu görülmektedir:

- Ekstraselüler üçlü immünoglobülin yapıda ligand bağlayıcı bölge,
- Transmembran heliks,
- Tirozin kinaz aktivitesi bulunduran intraselüler bölge (90).

FGFR'lerin ligandı olan FGF ailesi, 22 üyeden oluşan insan vücudundaki en geniş büyüme faktörü ailesidir. FGFR'ler vücutta 4 farklı gen tarafından kodlanırlar ancak genlerin farklı işlenmesi ile toplam 48 FGFR alt tipi sentezlenmektedir (91). Bu alt tipler ligand bağlayıcı kısımda farklılıklar gösterirler, ancak temel yapıları aynıdır (3 immünoglobülin benzeri parça içerirler) (91).



**Şekil 2.4.** FGFR molekülünün şematik yapısı

FGFR'lerin ligand bağlayıcı kısımları D1, D2 ve D3 olarak adlandırılan üç immüoglobülin benzeri yapıdan oluşurlar. Bunlarda D2 ve D3 bölgesi ligand bağlanmasını sağlar, D1 ve D2'de bulunan asidik aminoasitler ise bağlanmayı regüle ederler (Şekil 2.4). Her FGFR birden fazla FGF ile aktive olabilir, benzer şekilde çoğu FGF de birden fazla reseptör ile etkileşime girebilmektedir. Ligand ile etkileşim sonrasında FGFR'ler kendi içlerinde aynı alt gruplarla veya farklı alt gruplarla dimerize olarak etkileşime girerler (homodimer ve heterodimer) (92).

### 2.5.1. FGFR1

Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1 (FGFR1), diğer isimleriyle bazik FGFR-1 veya CD331, FGFR moleküllerinin alt gruplarından birisidir. Ailenin diğer üyeleri gibi transmembran tirozin kinaz yapıdadır (93).

FGFR1 geni, 8. kromozom üzerinde bulunan ve 24 ekzon içeren bir gendir. Bu genin farklı bölünmeleri ile farklı FGFR1 alt tipleri üretilmektedir. Bunlardan FGFR1-IIIb'nin vücutta kısıtlı rol oynadığı düşünülmektedir. FGFR1-IIIc ise FGFR1'in çoğu fonksiyonundan sorumlu olarak görülmektedir (94).

FGFR1'in ligand aktivasyonu sonrasında dimerizasyon gerçekleşmekte, ardından da çapraz reaksiyonlar ile bu dimerlerde anahtar konumlardaki tirozin rezidüleri fosforile edilerek aktifleştirilmektedir. Bunu takiben bu rezidüle bağlanan bazı proteinler aracılığı ile hücre içi sinyaller aktifleştirilmektedir (92). FGFR1 özelinde bu proteinler FRS2, PRKCB ve GRB2 proteinleridir (7). Bu aktifleşme sonrasında oluşan hücre içi kaskadlar, hücre büyümesi, farklılaşması, bölünmesi, hayatta kalması veya migrasyonu gibi çok sayıda fonksiyonu aktifleştirebilmektedir.

Bilinen FGF moleküllerinin 18'i FGFR'leri aktifleştirebilmektedir. FGF1'den FGF6'ya kadar olan ve FGF19'dan FGF23'e kadar olan moleküller ile FGF8, FGF10

ve FGF17'nin FGFR1'e bağlandığı ve reseptörü aktiveleştirdiği tespit edilmiştir. FGF'lerin FGFR1'e bağlanması heparan sülfat proteoglikanlar ve transmembran Klotho proteini gibi yapılar tarafından kolaylaştırılmaktadır (95,96).

FGFR1'in aktiveleştirilmesi sonucunda Fosfolipaz C yolağı, Ras protein yolağı, Protein kinaz C yolağı, IP3 yolağı ve Kalsiyum/Kalmodülin yolağı gibi çok farklı mekanizmalar aktiveleşebilmekte ve hücreyi aktive edebilmektedir. Hangi yolağın aktiveleşeceği uyarılan hücrenin tipine, mikroçevresine ve eş zamanlı gelen diğere uyarıların varlığına göre değişebilmektedir. Aynı şekilde FGFR1 aktivasyonu ile SPRY proteinleri de aktive olabilmekte, bu yolak sonucunda da hücre aktivasyonunu kısıtlayan negatif feedback uyarıları oluşmaktadır (7). Bu yolakların detayları konu kapsamı dışında olup, bu çalışma dâhilinde verilmeyecektir.

### **2.5.2. Tonsil ve Adenoidlerde FGFR1**

İki farklı antikor (tavşandan elde edilen HPA056402 ve fareden elde edilen sc-57132) kullanılarak yapılan histopatolojik incelemelerde tonsil dokusunda en yoğun olarak yüzey epitelinde, daha az düzeyde interfoliküler alanda ve en düşük düzeyde de germinal merkezlerde (germinal merkezlerde antikorların yalnızca birisi ile saptanabilmiş, öbürü ile saptanamamıştır) FGFR1 pozitifliği olduğu görülmüştür (8). Şekil 2.5'te histopatolojik kesitlerde FGFR1'in dağılımı gösterilmiştir.

FGFR1'in tonsiller dokudaki yerleşimi haricinde adenoid ve tonsillerdeki hiçbir patoloji ile ilişkisi araştırılmamıştır. Birkaç çalışmada baş-boyun skuamöz hücreli karsinomunda FGFR1'in rolü ele alınmıştır ancak bu hastalığı adenoid ve tonsillere ait bir patoloji olarak değerlendirmek doğru olmayacaktır (97). Bu nedenle adenotonsiller hastalıkta FGFR'nin rolü bilinmemektedir.

### **2.5.3. FGFR1 İlişkili Patolojiler**

Vücuttaki çok sayıdaki patolojide FGFR1 reseptörünün rolü incelenmiştir. Bu araştırmaların detaylarına girilmeden temel hatlarıyla bilgi verilecektir.

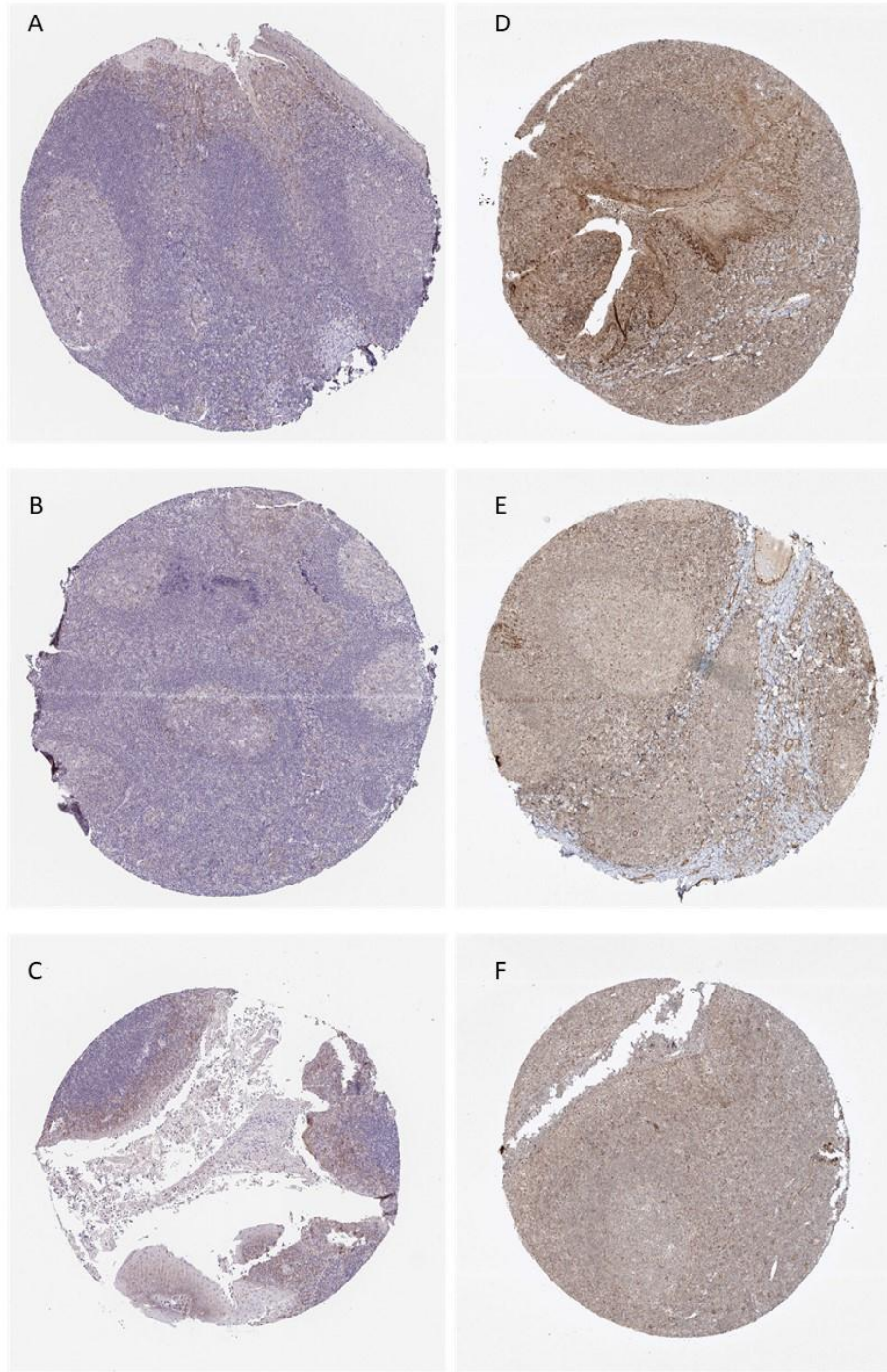
FGFR1, embriyolojik gelişimde çok kritik bir yere sahiptir. Deneysel olarak FGFR1 negatif hale getirilmiş fare embriyolarının gelişemeyerek öldüğü tespit

edilmiştir. Bu embryolarda mezodermal dokuların gelişimi ve organizasyonunun olmadığı görülmüştür (98).

Embriolojik gelişimdeki önemli rolü nedeniyle FGFR1 mutasyonu olan hastalarda Kallmann sendromu, Pfeiffer sendromu veya Antley-Bixler sendromu gibi farklı konjenital sendromlar görülebilmektedir (99).

FGFR1'in en çok çalışıldığı alanlardan birisi onkoloji olmuştur. Yapılan çalışmalarda meme kanseri, akciğer kanseri, hematolojik kanserler gibi pek çok önemli kanserin gelişiminde FGFR1 ile ilgili bozukluklar olduğu ortaya koyulmuştur. Özellikle hematolojik kanserlerde çok farklı kanser alt tipinde FGFR1 rol oynamaktadır (100).

FGFR1 bazı iskelet sistemi hastalıklarının gelişiminde rol oynamaktadır ancak etkinliği FGFR3'ten daha düşüktür (101). Pulmoner fibrozis gelişiminde FGFR1'in rol oynadığı bildirilmiştir (102). Bunlar dışında inflamasyonla giden patolojilerde de FGFR1'in rolü bildirilmiştir (103).



**Şekil 2.5.** Tavşan (A,B,C) ve fare (D,E,F) antikorları ile normal insan tonsil dokusunda FGFR1 reseptörünün yerleşimini gösteren immünohistokimyasal kesitler. Boyanmanın özellikle yüzey ve kript epitelinde belirgin olduğu görülmektedir. (“Human Protein Atlas”tan gerekli izin alınmıştır. Resimlere ve detaylı bilgilere “[v20.proteinatlas.org/humancell](http://v20.proteinatlas.org/humancell)” adresinden ulaşılabilir.)(8)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda, 01.04.2018 – 15.04.2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırma projesi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.04.2018 tarihli 2018/11 numaralı toplantısında değerlendirilerek etik açıdan uygun bulunmuştur (Karar no: GO 18/301-04). Projenin gerçekleştirilmesi için gereken maddi olanaklar açısından Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne başvurulmuş ve proje bütçesi buradan sağlanmıştır (Proje ID: 17389).

#### 3.1. Bireyler

Araştırma evreni, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda, 13.03.2019-17.12.2020 tarihleri arasında, adenoid hipertrofisi, tonsil hipertrofisi, kronik adenoidit/tonsillit, rekürren adenoidit/tonsillit tanılarında biri veya birden fazlası nedeniyle tonsillektomi veya adenotonsillektomi yapılan, 2-12 yaş arasındaki çocuk hastaları kapsamaktadır. Bu hastalar arasından baş-boyun bölgesini ilgilendiren anatomik bozuklukları olanlar, ek sistemik hastalıkları olanlar, genetik sendromları olanlar, metabolizma hastalıkları olanlar, malignite şüphesi nedeniyle opere edilenler, ameliyat yöntemi olarak parsiyel tonsillektomi tercih edilenler veya koblatör ile adenoidektomi yapılanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma kriterlerini sağlayan ardışık 59 hasta çalışmaya dahil edilerek örneklem oluşturulmuştur. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara çalışma hakkında detaylı bilgilendirme yapılmış ve hastalardan katılmayı kabul ettiklerine dair sözlü ve yazılı onamlar alınmıştır.

Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri toplanmıştır. Klinik öyküleri sorgulanarak hastalar şikayetlerine göre hipertrofi grubu (uyku apnesi, horlama gibi şikayetleri belirgin olan hastalar) ve kronik tonsillit grubu (sık tonsillit geçiren, kronik tonsillit semptomları olan hastalar) olarak iki gruba ayrılmışlardır. İki grubun semptomlarını da taşıyan hastalar ayrı gruplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara hem uyanık, hem de genel anestezi altında KBB muayenesi yapılmıştır. Adenoid muayenesi için poliklinik şartlarında 2.5

mm çapında 30 cm fleksibl nazofaringoskop (Karl Storz 11101RP2 nasopharyngoscope, Karl Storz, Tuttlingen, Germany), ameliyathane şartlarında ise 2.7 mm çapında 14 cm rijit endoskop (Hopkins® 0° Telescope, Karl Storz, Tuttlingen, Germany) kullanılmıştır. Tonsil muayenesi için ise ameliyathanede Boyle-Davis ağız açacağı takıldıktan sonra oral kavite fotoğraflanmıştır. Bu fotoğraflar üzerinden tonsil büyüklüğü Brodsky sınıflamasına göre, adenoid büyüklüğü ise koana büyüklüğüne oranına göre yüzde cinsinden sınıflanmıştır. Bu sınıflamalar sonrasında hastalar tonsiller açısından hipertrofi olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrılmış, Brodsky evre 3+ ve 4+ olanlar hipertrofi grubuna, geri kalanlar ise diğer gruba yerleştirilmiştir. Adenoidler için de benzer şekilde hipertrofi olanlar ve olmayanlar iki gruba ayrılmış, adenoid büyüklüğü koananın %50'sinden fazlasını kapatanlar hipertrofi grubunda değerlendirilmiştir.

### **3.2. Cerrahi Prosedür**

Cerrahi işlemler genel anestezi altında yapılmıştır. Tonsillektomi işlemi Davis-Boyle ağız açacağı kullanılarak soğuk bıçak ile diseksiyon yöntemi ile ekstrakapsüler total tonsillektomi şeklinde yapılmıştır. Adenoidektomi işlemi de yine ağız açacağı kullanılarak, adenoid küreti ile küretaj şeklinde yapılmıştır. Kanama kontrolü bipolar koter ile sağlanmıştır.

Cerrahi esnasında elde edilen spesimenlerin hepsine hacim ve kütle ölçümü yapılmıştır. Hacim ölçümü, 20 cc'lik 1 cc hassasiyetli dereceli kaplarda, dokuya osmotik etkide bulunmamak adına %0.9'lük izotonik serumfizyolojik ile Arşimet yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Kütle ölçümü için ise 0.01 gr hassasiyete sahip hassas tartı kullanılmıştır. Çalışma için alınan örnekler haricinde tüm spesimenler post-operatif rutin patolojik incelemeye tabi tutulmuştur.

### **3.3. İmmünohistokimyasal Boyama**

Formalin ile fikse parafine gömülü tonsil dokusu örneğinden mikrotomla 4 µm kalınlığında doku kesitleri kesilmiştir ve kesitler yüksek adeziv özellik gösteren lamlara alınmıştır. Doku kesitlerinin deparafinizasyonu için önce 60°C'de gece boyu inkübe edilen örnekler daha sonra ksilen içerisinde 20 dakika bekletilmiştir. Ardından dokuların rehidrasyonu için sırasıyla 10'ar dakika %96'luk, %90'luk ve %70'lik alkol

serisinden geçirilmiştir. Doku örnekleri ısı aracılıklı antijen geri kazanımı işlemi için 10 dakika boyunca sitrat (pH:6) solüsyonu içerisinde mikrodalgada kaynatılmıştır. Bir süre soğumaya bırakılan doku örnekleri endojen peroksidaz aktivitesinin bloklanması için %7 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/%80 metanol solüsyonu içerisine alınmıştır ve 20 dakika inkübe edilmiştir. En uygun antikor dilüsyonunun belirlenmesi için 1:25 ile 1:800 arasında değişen primer antikor dilüsyonları dokuların üzerine damlatılmıştır ve oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilmiştir. Phosphate-buffered saline (PBS) ile yapılan yıkama işlemlerinin ardından doku örnekleri sırasıyla biyotinlenmiş sekonder antikor solüsyonu ve streptavidin peroksidaz solüsyonu ile oda sıcaklığında 30'er dakika boyunca inkübe edilmiştir (TP-125-HL, Thermo Scientific, Massachusetts, United States). Dokuların üzerine peroksidaz substratı olarak DAB damlatılmıştır. Zıt boyama için hematoksilene batırılan örnekler hemen çeşme suyuna alınmış ve 10 dakika boyunca yıkanmıştır. Dehidrasyon için sırasıyla 4'er dakika %70'lik, %90'lık ve %96'lık alkol serisinden geçirilen dokular ksilende 20 dakika bekletilmiştir. Son olarak örneklerin üzerine balsam sıkılarak lamel ile kapatılmıştır.

### **3.4. Spesimenlerin Hazırlanması**

Tonsil anatomisinin kendi içinde homojen olmaması ve farklı bölgelerde farklı hücre tiplerinin baskın olması nedeniyle spesimenlerin hepsi aynı sistemle ve tonsilin farklı kompartmanlarını dahil edecek şekilde hazırlanmıştır. Mukozal yüzde bulunan epitelde de FGFR1 pozitifliğinin olduğu bilindiği için örneklerde hem mukozal yüzün, hem de kapsüler yüzün bulunmasına özen gösterilmiştir.

Alınan tonsil örneği, mukozal yüzün ve kapsüler yüzün ortasından geçecek vertikal bir çizgi ile iki eşit parçaya bölünmüştür. Ardından bu parçaların üst pollerinin 2 mm inferiorundan geçen horizontal kesiler yapılarak, hem mukozal yüzü hem de kapsüler yüzü içeren bir esas ve bir yedek taze doku parçası elde edilmiştir. Ardından geride kalan parçalardan birisine orta hattın horizontal insizyon yapılarak tonsilin ¼'ünü içeren bir parça elde edilmiş ve kesit amaçlı blok hazırlamak için ayrılmıştır. Alınan taze dokular örnek tüplerine aktarılmış ve -80°C dolapta saklanmıştır. Alınan kesit amaçlı doku ise optimal kesi sıcaklığı jeli (Tissue-Tek O.C.T Compound, Sakura Finetek Europe, Flemingweg, Netherlands) içerisine gömülerek yine -80°C dolapta

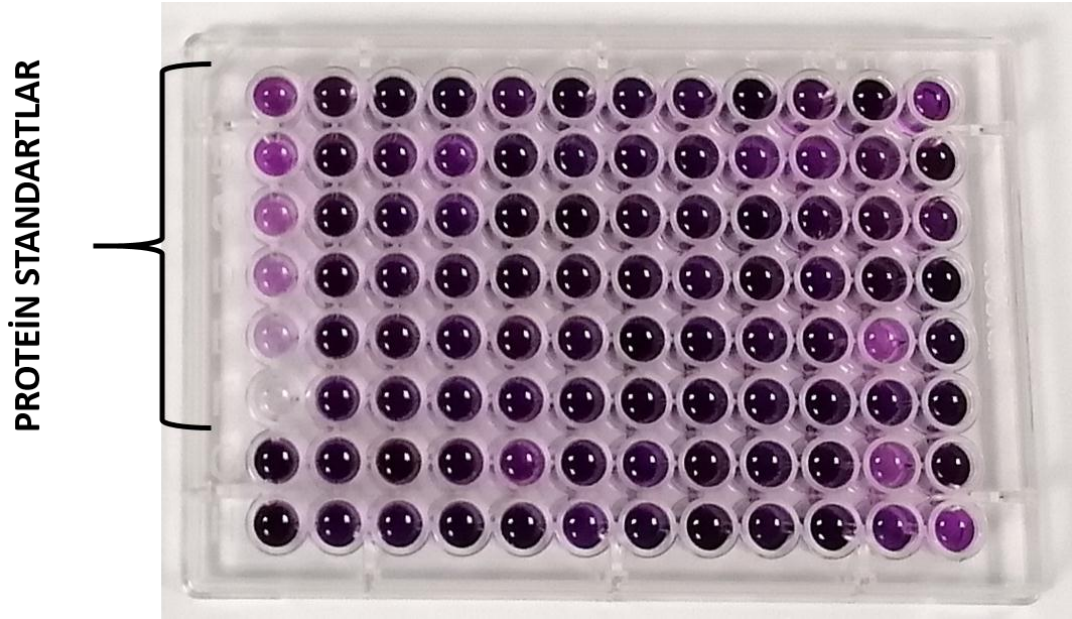


çalışma yapılacağı zamana kadar saklanmıştır. Örneklerin hazırlanması şekil 3.1 ve 3.2'de özetlenmiştir.

### **3.5. Protein İzolasyonu ve Protein Konsantrasyon Tayini**

-80°C'de saklanan farklı hastalardan elde edilmiş 90 adet tonsil dokusunun her birinden 10 ile 60 mg arasında değişen ağırlıklarda parçalar alınmıştır. Alınan parçaların üzerine, her örneğin ağırlığının 5 katı kadar (5X) radioimmunoprecipitation assay (RIPA) tamponu ve proteaz inhibitör kokteyli (cOmplete™, Mini, 11836170001, Sigma-Aldrich, Missouri, United States) karışımı ilave edilmiştir. Ardından örnekler, Dounce homojenizatörü kullanılarak mekanik olarak parçalanmıştır ve +4°C ve 15.000 g'de 10 dakika sentrifüjlenmiştir. Santrifüj işlemi sonrasında süpernatant toplanarak -80°C'ye kaldırılmıştır.

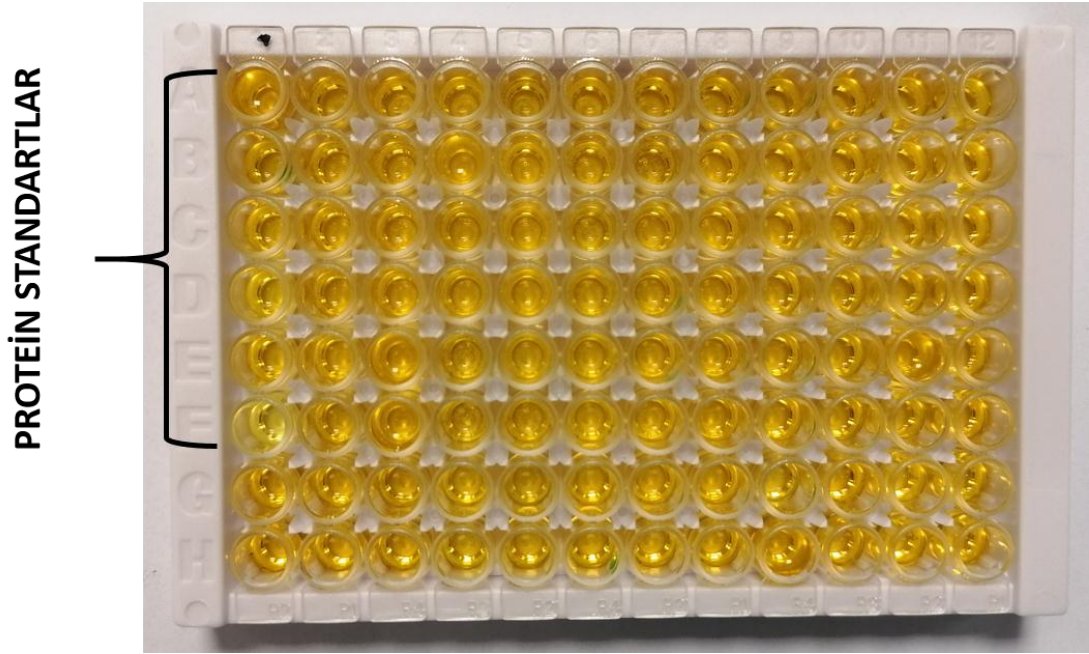
İzole edilen protein örneklerinin konsantrasyonunu belirlemek için bikinkonik asit (BCA) yöntemi (P011, Biosciences) kullanılmıştır. Bunun için standart protein örnekleri ve tonsil dokularından elde edilmiş olan protein örnekleri 96 kuyucuklu mikrolakaya (CLS3997, Sigma-Aldrich, Missouri, United States) yüklenmiştir ve üreticinin önerdiği protokole göre gerekli solüsyonlar kuyucuklara ilave edilmiştir (Şekil 3.1). Ardından, mikrolaka okuyucu (Synergy HTX Multi-Mode Reader, Biotek, Vermont, United States) kullanılarak örneklere ait absorbans değerleri elde edilmiştir. Standart protein örneklerinden elde edilen absorbans değerlerine göre standart eğri oluşturulmuş ve bu eğri kullanılarak tonsil örneklerine ait protein konsantrasyonu belirlenmiştir.



**Şekil 3.1.** BCA yöntemi kullanılarak tonsil protein örneklerinin konsantrasyonlarının belirlenmesi

### 3.6. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ile FGFR-1 Protein Miktarı Tayini

Konsantrasyonu belirlenen tonsil protein örnekleri, her bir örnek 500 µg/ml final konsantrasyona sahip olacak şekilde seyreltilmiştir. Seyreltilen tonsil protein örnekleri ve protein standartları 96 kuyucuklu ELISA plakasına (SEB791Hu, USCN Business Co.) 100 µl hacimde yüklenmiştir ve deney basamakları rutin protokole göre uygulanmıştır (Şekil 3.2). Örneklere ait absorbans değerlerinin elde edilmesi için ELISA plakası mikrolaka okuyucuda (Synergy HTX Multi-Mode Reader, Biotek) okutulmuştur. Sonuç olarak, protein standartlarından elde edilen standart eğri CurveExpert 1.4 yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır ve bu eğri kullanılarak her bir tonsil örneğine ait FGFR-1 protein düzeyi belirlenmiştir.



**Şekil 3.2.** ELISA yöntemi kullanılarak tonsil doku örneklerindeki FGFR-1 protein miktarının belirlenmesi

### 3.7. İstatistik Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesi SPSS 26 (SPSS Inc, Chicago, IL) programı ile yapılmıştır. Skewness ve Kurtosis ölçümleri ile verilerin dağılımının normalitesi değerlendirildikten sonra gruplar arası analiz normal dağılım gösteren gruplar için bağımsız örneklem Student t testi ile, normal dağılım göstermeyen gruplar için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Spesimen büyüklüğü ve FGFR1 düzeyi arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile değerlendirilmiş, korelasyon analizinde Pearson testi kullanılmıştır. İki'den fazla bağımsız grubun karşılaştırılması için ise Tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Tüm istatistik değerlendirmeler için %95 güven aralığı esas alınmış,  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. İmmünohistokimyasal İncelemeler

İmmünohistokimyasal olarak FGFR1 varlığının tonsil dokusunda gösterilebilmesi için öncelikle FGFR1 ile pozitif boyandığı bilinen böbrek dokusu örneğinde azalan dilüsyonlar ile yapılan incelemelerde, 1:25 oranındaki dilüsyonda hazırlanan antikör solüsyonu ile böbrek tübüllerinde FGFR1 varlığı gösterilmiştir (Şekil 4.1).

Ardından belirlenen bu dilüsyon değeri ile tonsil dokusundan alınan kesitlerde boyamalar yapılarak dokunun çeşitli kompartmanlarında FGFR1 varlığı araştırılmıştır. Yapılan boyamalarda tonsil yapısında bulunan germinal merkezlerdeki lenfositlerin FGFR1 antikoru ile boyanmadığı, germinal merkez dışındaki lenfositlerin ve vasküler endotelin FGFR1 antikoru ile boyandığı görülmüştür (Şekil 4.2). Buradan, FGFR1'in etki gösterdiği esas hücre grubunun interfoliküler alandaki lenfositler olduğu anlaşılmaktadır. Adenoid dokuda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 4.3)

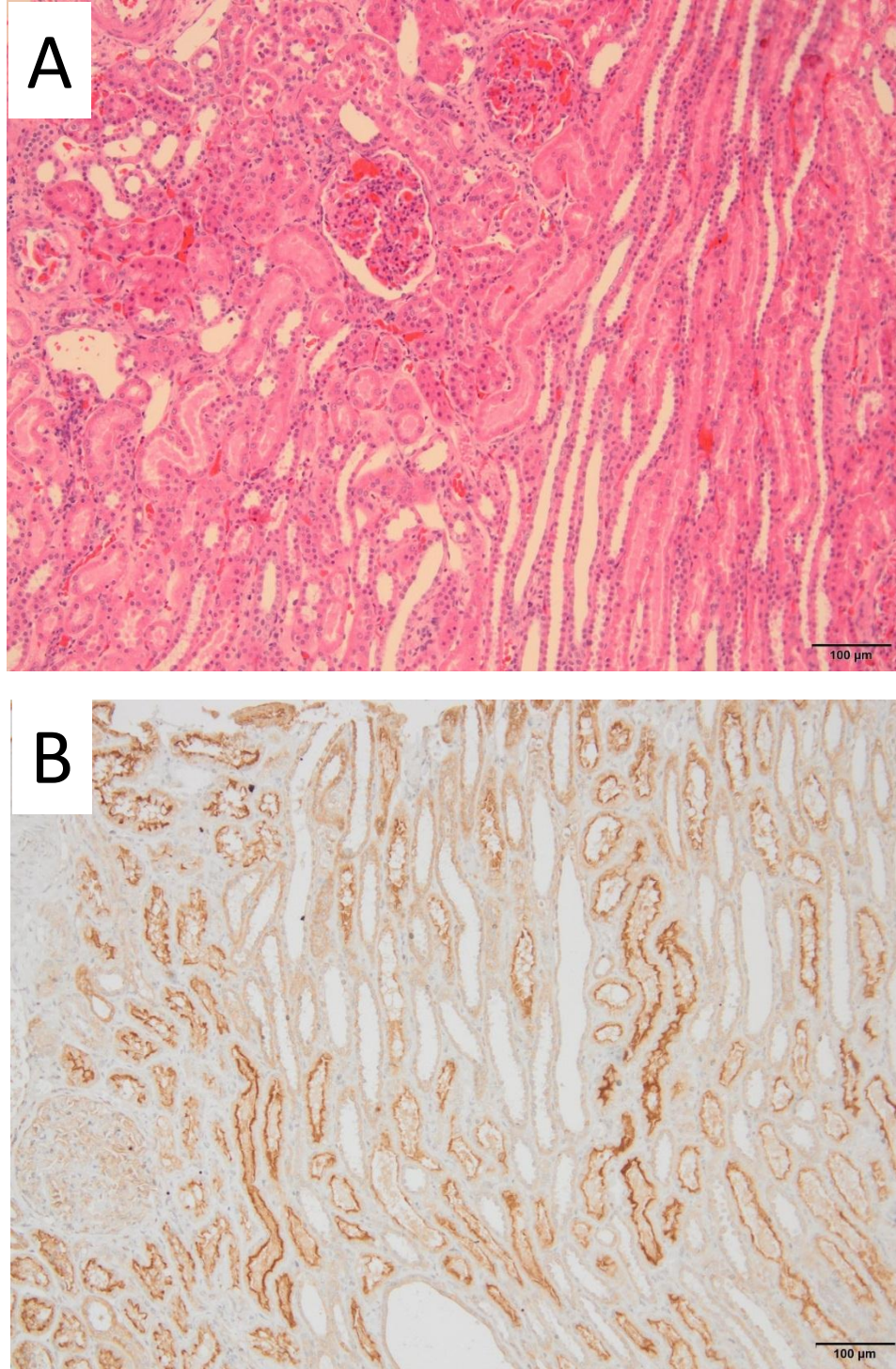
### 4.2. Normalite Analizi

**Tablo 4.1.** Değişkenlerin çarpıklık ve basıklık değerleri

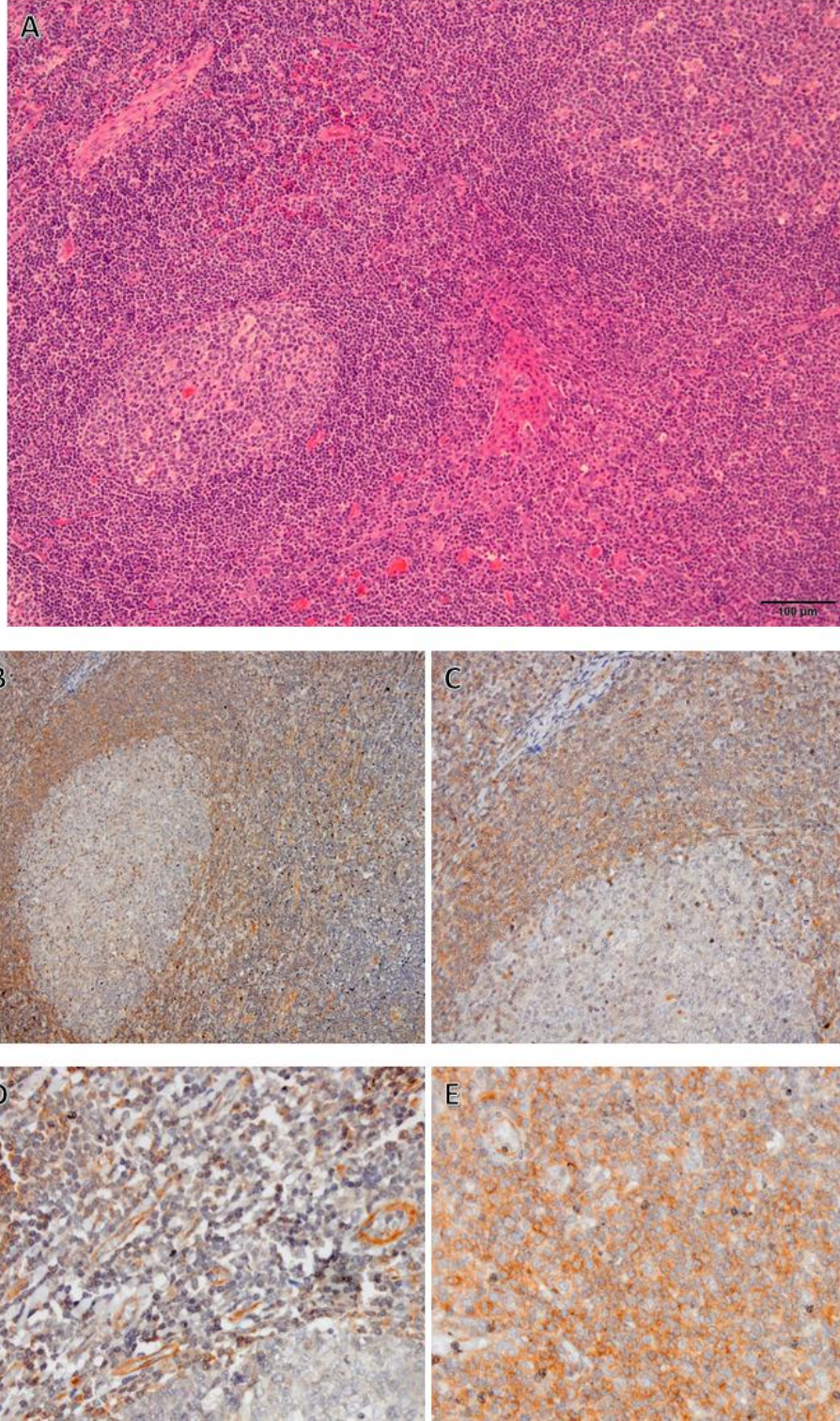
	Adenoidektomi + Tonsillektomi		Tonsillektomi	
	Çarpıklık	Basıklık	Çarpıklık	Basıklık
Yaş	0.685	-0.012	0.731	-0.149
Tonsil Hacmi (ml)	0.777	0.031	0.582	0.182
Tonsil Ağırlığı (gr)	0.397	-0.417	0.412	-0.228
Tonsil Kapatma Oranı (%)	-0.262	-1.138	-0.106	-1.070
Tonsilde FGFR1 Konsantrasyonu (ng/ml)	-1.006	0.490	-1.484	2.099
Adenoid Hacmi	0.184	-0.749	X	X
Adenoid Ağırlığı	0.599	0.407	X	X
Adenoid Kapatma Oranı (%)	-0.702	-0.242	X	X
Adenoid FGFR1 Konstantrasyonu (ng/ml)	-0.507	-0.085	X	X

Ölçümlerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesi için çarpıklık ve basıklık (Skewness ve Kurtosis) değerleri hesaplanmıştır. Ölçümlerin basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir. Buna göre ölçümlerin çarpıklık basıklık istatistiklerinin sınırlar içerisinde olduğu, normal dağılım gösterdiği kabul edilmiştir. Analizlerde bu ölçümler

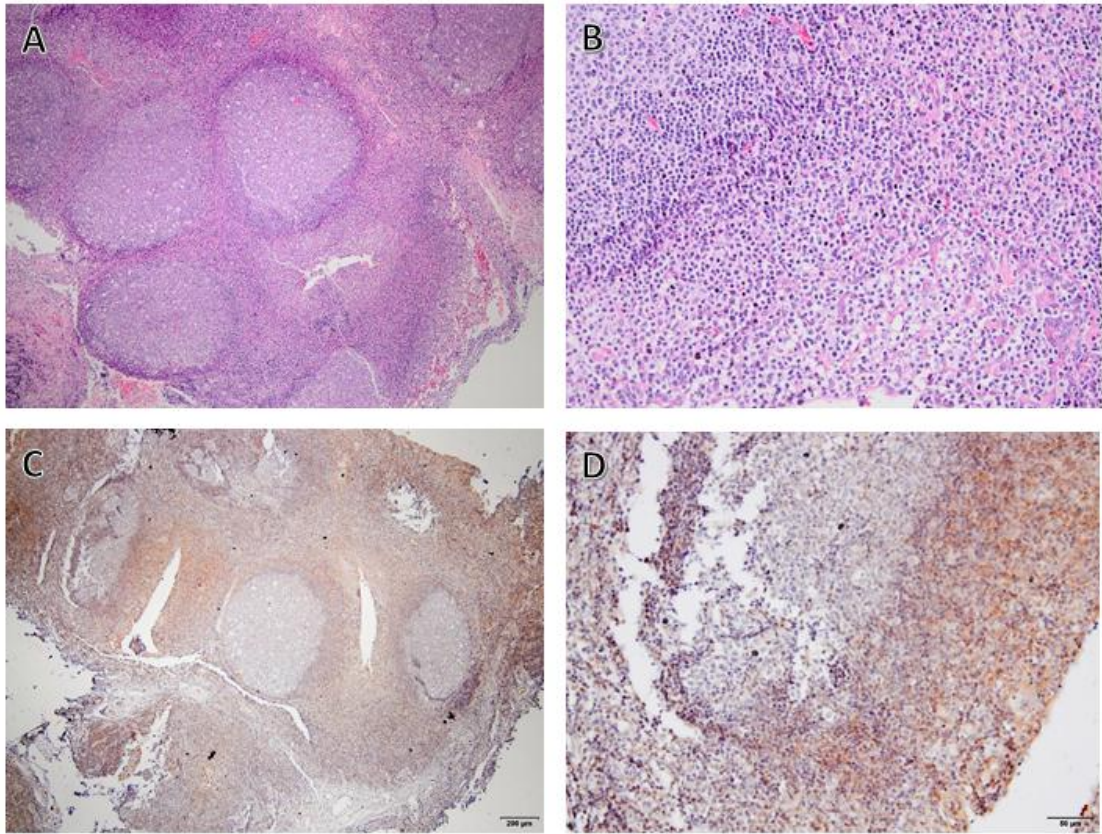
için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Basıklık ve çarpıklık değerleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir.



**Şekil 4.1.** Pozitif kontrol olarak böbrek dokusunda 1:25 dilüsyonda FGFR1 antikoruna ile özellikle proksimal tübüllerde boyanma, H&E (A) ve FGFR1 immünohistokimya (B) boyanması (ölçek 100 µm).



**Şekil 4.2.** Tonsil dokusunda FGFR1 ifadesinin immünohistokimya yöntemi ile gösterilmesi. Tonsil dokusundaki lenfoid dokunun H&E görünümü (A). 1:25 dilüsyonda FGFR1 antikoruna ile immünohistokimya boyamasında lenfoid foliküllerin germinal merkezlerinde negatif sonuç alınırken germinal merkez çevresi lenfositler ile vasküler endotelde boyanma izlenmiştir (B-E).



**Şekil 4.3.** Adenoid dokuda yapılan histolojik incelemeler. Normal hematoxilen-eozin kesitleri (A-B) ve immünohistokimyasal boyamalar görülmektedir (C-D). Germinal merkezlerin FGFR1 tutmadığı, germinal merkez dışındaki parankimde ise FGFR1 tutulumu olduğu görülmektedir.

### 4.3. Tanımlayıcı Analizler

Çalışmaya 29'u kız, 30'u erkek toplam 59 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 31'ine adenoidektomi ve tonsillektomi işlemi birlikte uygulanmış (%52.5), kalan 28'ine ise sadece tonsillektomi uygulanmıştır (%47.5). Hastaların yaş ortalaması  $5\pm 2$ 'dir (en küçük 2, en büyük 12). Brodsky tonsil evreleme sistemine göre hastaların 8'i evre 1 (%13.6), 24'ü evre 2 (%40.6), 18'i evre 3 (%30.5), 9'u ise evre 4 (%15.3) olarak belirlenmiştir. Hastaların 27'sinin (%45.8) hipertrofik gruba dahil olduğu, 32'sinin (%54.2) ise hipertrofik olmayan gruba dahil olduğu görülmüştür. Adenoid kapatma oranına göre sınıflandığında hastaların 28'inde (%90.3) adenoidin %50 üzerinde kapanmaya yol açtığı, geri kalan 3 (%9.7) hastada ise kapanma oranının %50'nin altında olduğu görülmüştür. Hasta gruplarının analizi Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.2.** Gruplara göre hasta dağılımları

		n (%)
Grup	Adenoidektomi+Tonsillektomi	31 (52.5)
	Tonsillektomi	28 (47.5)
Brodsky Tonsil Evresi	Evre1	8 (13.6)
	Evre2	24 (40.6)
	Evre3	18 (30.5)
	Evre4	9 (15.3)
Tonsil Grubu	Hipertrofik olmayan	32 (54.2)
	Hipertrofi	27 (45.8)
Adenoid Grubu	Hipertrofik Olmayan	3 (9.7)
	Hipertrofi	28 (90.3)

Tonsillerden yapılan ölçümlerde ortalama tonsil hacminin  $2.78 \pm 0.95$  ml, ortalama tonsil kütlesinin ise  $2.91 \pm 1.03$  gr olduğu görülmüştür. Adenoid ölçümlerinde ise ortalama adenoid hacmi  $2.11 \pm 0.99$  ml, ortalama adenoid kütlesi ise  $2.15 \pm 1.06$  gr olarak bulunmuştur. Tonsildeki FGFR1 konsantrasyonu oranı ortalama  $7.66 \pm 1.93$  ng/ml bulunmuştur. Adenoiddeki FGFR1 konsantrasyonu ortalaması ise  $7.91 \pm 1.05$  ng/ml olarak bulunmuştur. Ölçümlerin ortalamaları Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

#### 4.4. Keşifsel Analizler

Hem tonsillektomi, hem de adenoidektomi yapılan hastalarda hacim, kütle, kapatma oranı ve doku içi FGFR1 konsantrasyonu açısından karşılaştırmalar yapılmıştır. Adenoid kütlesi ve hacmi ile tonsil kütlesi ve hacmi arasında anlamlı korelasyon bulunmuş, ancak kapatma oranı ve FGFR1 konsantrasyonu arasında anlamlı bulgu bulunamamıştır. Bulgular Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.3.** Dokularda yapılan ölçümlerin tanımlayıcı analizi

	Ort±ss
Yaş	5.33±2.45
Sağ Tonsil Hacmi (ml)	2.83±0.98
Sağ Tonsil Kütlesi (gr)	2.96±1.1
Sol Tonsil Hacmi (ml)	2.72±1.02
Sol Tonsil Kütlesi (gr)	2.86±1.07
Ortalama Tonsil Hacmi (ml)	2.78±0.95
Ortalama Tonsil Kütlesi (gr)	2.91±1.03
Tonsil Kapatma Oranı (%)	%51±%21
Tonsilde FGFR1 Konsantrasyonu (ng/ml)	7.66±1.93
Adenoid Hacmi	2.11±0.99
Adenoid Kütlesi	2.15±1.06
Adenoid Kapatma Oranı (%)	%78±%16
Adenoid FGFR1 Konstantrasyonu (ng/ml)	7.91±1.05



**Tablo 4.4.** Tonsil ve adenoid dokularında yapılan ölçümlerin karşılaştırılması (Pearson Korelasyon)

		<b>Yaş</b>
Adenoid Hacmi	r	-0.011
	<b>p</b>	<b>0.955</b>
Adenoid Ağırlığı	r	-0.060
	<b>p</b>	<b>0.747</b>
Adenoid Kapatma Oranı (%)	r	-0.465**
	<b>p</b>	<b>0.008</b>
Adenoid FGFR1 Konstantrasyonu (ng/ml)	r	-0.050
	<b>p</b>	<b>0.789</b>

**Tablo 4.5.** Hasta yaşı ve adenoid dokusunda yapılan ölçümlerin karşılaştırılması (Pearson Korelasyon)

		<b>Tonsil-Adenoid</b>
Hacim (ml)	r	0.351
	<b>p</b>	<b>0.042*</b>
Kütle (gr)	r	0.282
	<b>p</b>	<b>0.047*</b>
Kapatma Oranı (%)	r	0.171
	<b>p</b>	<b>0.358</b>
FGFR1 Konsantrasyonu (ng/ml)	r	0.210
	<b>p</b>	<b>0.283</b>

Hastaların yaşlarına göre tonsil ve adenoid dokusundan elde edilen ölçümlerin karşılaştırılması yapılmıştır. Bu analiz sonucunda adenoid dokusunda hacim, kütle, ve FGFR1 konsantrasyonu gibi değerlerin yaş ile korelasyonu olmadığı görülmüştür ( $p > 0.05$ ). Adenoidin havayolunu kapatma oranı ve yaş arasında ise orta derecede negatif anlamlı korelasyon bulunmuştur ( $p < 0.01$ ,  $r = -0.465$ ) (Tablo 4.5). Bu bulgu bizlere 2-12 yaş arasında yaş ilerledikçe adenoid dokusunun gerçek hacminde anlamlı bir azalma olmasa bile nazofarinks hacmine oranla rölatif hacminde anlamlı bir azalma gerçekleştiğini göstermektedir.

Yaş ve tonsilden elde edilen ölçümler Pearson korelasyon analizi ile karşılaştırıldığında tonsil hacmi ve kütlesi ile hasta yaşı arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ( $p < 0.01$ ). Ancak tonsillerin havayolunu kapatma oranı ve tonsil dokusundaki FGFR1 konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bulgular Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

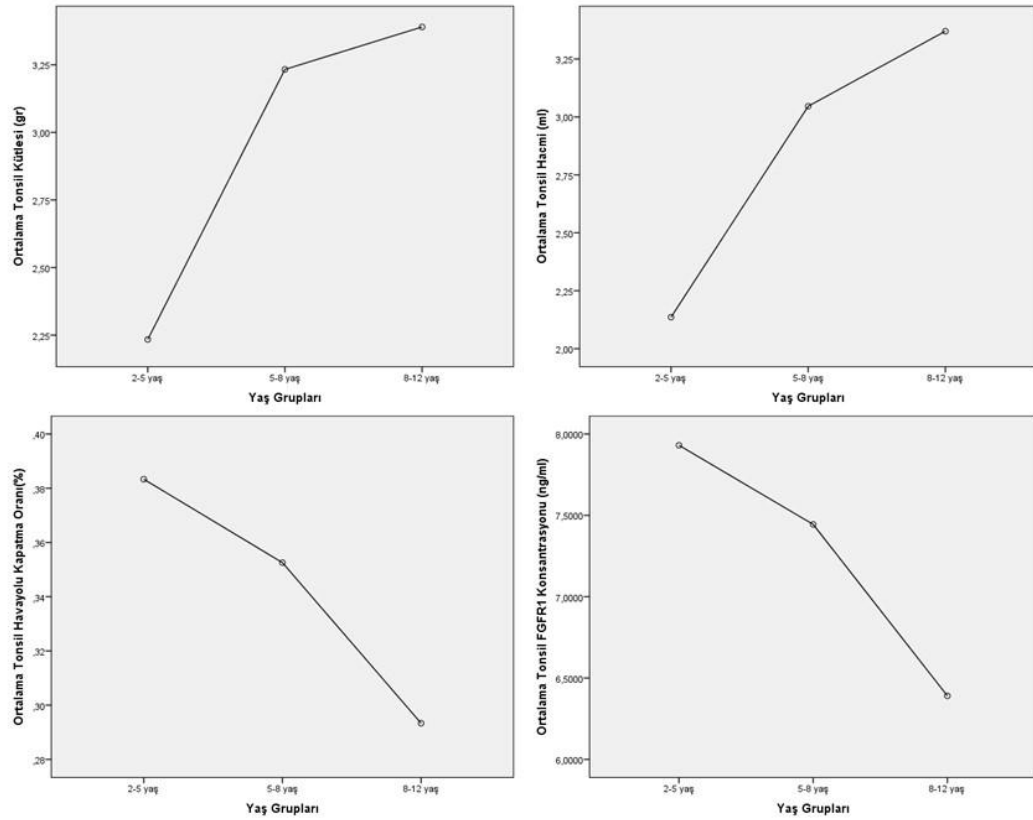
**Tablo 4.6.** Hasta yaşı ve tonsil dokusunda yapılan ölçümlerin karşılaştırılması (Pearson Korelasyon)

		<b>Yaş</b>
Sağ Tonsil Hacmi (ml)	r	.537**
	<b>p</b>	<b>0.000</b>
Sol Tonsil Hacmi (ml)	r	.444**
	<b>p</b>	<b>0.000</b>
Sağ Tonsil Ağırlığı (gr)	r	.467**
	<b>p</b>	<b>0.000</b>
Sol Tonsil Ağırlığı (gr)	r	.435**
	<b>p</b>	<b>0.001</b>
Ortalama Tonsil Hacmi (ml)	r	.516**
	<b>p</b>	<b>0.000</b>
Ortalama Tonsil Ağırlığı (gr)	r	.475**
	<b>p</b>	<b>0.000</b>
Tonsil Kapatma Oranı (%)	r	-0.102
	<b>p</b>	<b>0.440</b>
Tonsilde FGFR1 Konsantrasyonu (ng/ml)	r	-0.192
	<b>p</b>	<b>0.156</b>

Hastalar yaşlara göre gruplara ayrılıp gruplar arasında tonsil ve adenoid hacim, kütle ve kapatma oranları tek yönlü ANOVA testi ile incelenmiştir. Yaş grupları belirlenirken gruplar arası dengeli dağılım sağlanabilmesi adına adenoidektomi yapılan hastalar için ayrı, tonsillektomi yapılan hastalar için ayrı gruplar belirlenmiştir. Buna göre tonsillektomi yapılan hastalar 2-5 yaş arası grup 1, 5.1-8 yaş arası grup 2 ve 8.1-12 yaş arası grup 3 olacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. Gruplar arası yapılan analizde tonsil hacmi, kütlesi ve tonsil FGFR düzeyinde yaş grupları arasında anlamlı fark bulunurken, tonsil kapatma oranı arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p değerleri sırası ile <0.001, <0.001, 0.049 ve 0,616). Tukey post-hoc analizinde hacim ve kütle açısından birinci grupla diğer gruplar arasında, FGFR1 konsantrasyonu açısından ise üçüncü grupla diğer gruplar arasında anlamlı fark görülmüştür. Bulgular Tablo 4.7 ve Şekil 4.4'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.7.** Yaş gruplarına göre tonsil bulgularının değerlendirilmesi (Tek yönlü ANOVA)

		N	Ort ± ss	F	p
<b>Ortalama Tonsil Hacmi (ml)</b>	2-5 yaş	25	2.14±0.77	18.213	0.000*
	5.1-8 yaş	23	3.05±0.88		
	8.1-12 yaş	11	3.37±0.56		
<b>Ortalama Tonsil Kütlesi (gr)</b>	2-5 yaş	25	2.23±0.87	16.311	0.000*
	5.1-8 yaş	23	3.23±0.92		
	8.1-12 yaş	11	3.39±0.59		
<b>Tonsil Kapatma Oranı (%)</b>	2-5 yaş	25	%38,3±%30,1	0.488	0.616
	5.1-8 yaş	23	%35,3±%29.7		
	8.1-12 yaş	11	%29.3±%28.8		
<b>Tonsilde FGFR1 Konsantrasyonu (ng/ml)</b>	2-5 yaş	25	7.93±1.29	2.968	0.049*
	5.1-8 yaş	23	7.44±2.09		
	8.1-12 yaş	11	6.39±3.09		

**Şekil 4.42.** Yaş gruplarına göre tonsil bulgularının grafik gösterimi

Benzer şekilde adenoidektomi yapılan hastalar 2-4 yaş arası grup 1, 4.1-5 yaş arası grup 2, 5.1-7 yaş arası grup 3 ve 7.1-12 yaş arası grup 4 olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Gruplar arası yapılan analizde adenoid kapatma oranında anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $p = 0.012$ ). Tukey post-hoc analizinde bu farkın grup 4 ile diğer gruplar arasında olduğu saptanmıştır. Diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Diğer ölçümlerde anlamlı fark bulunamamıştır. Bulgular Tablo 4.8'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.8.** Adenoid bulgularının yaş gruplarına göre dağılımı

		N	Ort ± ss	F	p
<b>Adenoid Hacmi (ml)</b>	2-4 yaş	9	1.81±0.86	.930	0.440
	4.1-5 yaş	6	2.67±0.82		
	5.1-7 yaş	9	2.11±1.05		
	7.1-12 yaş	7	2.00±1.19		
<b>Adenoid Kütlesi (gr)</b>	2-4 yaş	9	1.96±0.78	.283	0.837
	4.1-5 yaş	6	2.45±0.65		
	5.1-7 yaş	9	2.22±1.27		
	7.1-12 yaş	7	2.03±1.48		
<b>Adenoid Kapatma Oranı (%)</b>	2-4 yaş	9	%82.2±%8.3	4.387	0.012*
	4.1-5 yaş	6	%85.0±%10.5		
	5.1-7 yaş	9	%83.3±%19.4		
	7.1-12 yaş	7	%61.4±%14.6		
<b>Adenoid FGFR1 Konstrasyonu (ng/ml)</b>	2-4 yaş	9	8.43±0.91	1.472	0.244
	4.1-5 yaş	6	7.34±1.32		
	5.1-7 yaş	9	7.72±0.99		
	7.1-12 yaş	7	7.97±0.96		

Adenoidektomi spesimenlerinin hacimleri, kütleleri, kapatma oranları ve dokuda tespit edilen FGFR1 konsantrasyonları arasında korelasyon varlığı, Pearson korelasyon analizi ile araştırılmıştır. Yapılan incelemede adenoid kütlesi ve hacmi arasında çok güçlü pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Adenoid hacmi ve kütlesi ile adenoidin havayolunu kapatma oranı arasında da orta derece pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p$ 'ler sırası ile 0.019 ve 0.029). Adenoid dokudaki FGFR1 konsantrasyonu ile doku hacmi, kütlesi veya havayolu kapatma oranı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ). Bulgular Tablo 4.9'da özetlenmiştir.

**Tablo 4.9.** Adenoid dokusunda yapılan ölçümler arası korelasyon analizi (Pearson Korelasyon)

		Hacim (ml)	Ağırlık (gr)	Kapatma Oranı (%)	FGFR1 Konsantrasyonu (ng/ml)
Hacmi (ml)	r	1	.873**	.419*	0.003
	<b>p</b>		<b>0.000</b>	<b>0.019</b>	<b>0.987</b>
Ağırlığı (gr)	r		1	.392*	0.072
	<b>p</b>			<b>0.029</b>	<b>0.701</b>
Kapatma Oranı (%)	r			1	-0.004
	<b>p</b>				<b>0.982</b>
FGFR1 Konsantrasyonu (ng/ml)	r				1
	<b>p</b>				

Tonsillektomi yapılan hastalarda da benzer şekilde kütle, hacim, kapatma oranı ve doku içi FGFR1 konsantrasyonu arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Yapılan analizde sağ ve sol tonsilin ortalamaları ile hesaplanan tonsil kütlesi ve tonsil hacmi arasında çok güçlü pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.943$ ).

Dokudan elde edilen FGFR1 konsantrasyonu ile tonsil hacmi ve kütlesi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon görülmüştür ( $p < 0.05$ ). Tonsilin havayolunu kapatma oranı ile tonsil hacmi, kütlesi ve dokudaki FGFR1 konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bulgular Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

**Tablo 4.10.** Tonsil dokusunda yapılan ölçümler arası korelasyon analizi (Pearson Korelasyon)

		Ortalama Tonsil Hacmi (ml)	Ortalama Tonsil Kütlesi (gr)	Havayolu Kapatma Oranı (%)	FGFR1 Konsantrasyonu (ng/ml)
Tonsil Hacmi (ml)	r	1	.930**	0.058	-0.222*
	<b>p</b>		<b>0.000</b>	<b>0.590</b>	<b>0.041</b>
Tonsil Kütlesi (gr)	r		1	0.070	-0.276*
	<b>p</b>			<b>0.512</b>	<b>0.011</b>
Havayolu Kapatma Oranı (%)	r			1	0.170
	<b>p</b>				<b>0.121</b>
FGFR1 Konsantrasyonu (ng/ml)	r				1
	<b>p</b>				

Tonsil dokusunda yapılan ölçümler, Brodsky tonsil evreleme sistemine göre yapılan gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Yapılan karşılaştırmada hasta yaşı, ortalama tonsil hacmi, ortalama tonsil kütlesi ve tonsil dokusundaki FGFR1

konsantrasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Benzer şekilde, hastalar havayolunun %50'sinden fazlasının kapalı olup olmamasına göre hipertrofik olan ve olmayan hastalar olarak gruplanmış ve analiz tekrarlanmıştır. Bu analizde de hasta yaşı, ortalama tonsil hacmi, ortalama tonsil kütlesi ve tonsil dokusundaki FGFR1 konsantrasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo-11 ve Tablo-12).

**Tablo 4.11.** Brodsky evrelerine göre gruplar arası karşılaştırma (Tek yönlü ANOVA)

		n	Ort±ss	F	p
Yaş	Evre1	8	5.38±2.62	0.726	<b>0.541</b>
	Evre2	25	5.56±2.52		
	Evre3	18	5.56±2.73		
	Evre4	9	4.22±1.39		
Tonsil Hacmi (ml)	Evre1	8	2.32±0.89	0.955	<b>0.420</b>
	Evre2	25	2.96±0.91		
	Evre3	18	2.71±1,01		
	Evre4	9	2.82±0.98		
Tonsil Ağırlığı (gr)	Evre1	8	2.4±0.92	1.102	<b>0.356</b>
	Evre2	25	3.11±0.94		
	Evre3	18	2.78±1.17		
	Evre4	9	3,04±1,08		
Tonsilde FGFR1 Konsantrasyonu (ng/ml)	Evre1	7	6.22±1.83	2.553	<b>0.065</b>
	Evre2	23	7.76±2.2		
	Evre3	17	8.4±1.11		
	Evre4	9	7.15±2		

**Tablo 4.12.** Hipertrofi varlığına göre gruplar arası karşılaştırma (Tek yönlü ANOVA)

		n	Ort±ss	t	p
Yaş	Hipertrofik olmayan	33	5.52±2.5	0.6	<b>0.530</b>
	Hipertrofi	27	5.11±2.42		
Tonsil Hacmi (ml)	Hipertrofik olmayan	33	2.8±0.93	0.2	<b>0.825</b>
	Hipertrofi	27	2.75±0.98		
Tonsil Ağırlığı (gr)	Hipertrofik olmayan	33	2.94±0.97	0.3	<b>0.786</b>
	Hipertrofi	27	2.87±1.12		
Tonsilde FGFR1 Konsantrasyonu (ng/ml)	Hipertrofik olmayan	30	7.4±2.19	-1.1	<b>0.278</b>
	Hipertrofi	26	7.97±1.56		

Adenoid büyüklüğüne göre koanayı kapatma yüzdesi %50'nin altında olan grupta az sayıda hasta bulunduğu için bu gruplar arasında analiz yapılmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Adenoid ve tonsil patolojileri, KBB hekiminin özellikle çocuk hastalarda çok sık karşısına çıkan patolojilerdir. Bu patolojilerin tedavisi için uygulanan adenoidektomi ve tonsillektomi, geçmişten beri KBB hekimlerinin en sık uyguladıkları cerrahilerdir. Ameliyatın esas endikasyonları hipertrofiye bağlı havayolu obstrüksiyonu ve kronik-rekürren enfeksiyona bağlı inflamatuvar bulgulardır. Bu iki farklı patolojinin hangi mekanizmalarla ve ne şekilde ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak konu hakkında yapılan araştırmalar ile bazı bilgiler ortaya koyulabilmiştir. Bizim çalışmamızda da tonsillerde bu patolojilerin gelişiminde daha önce rolü ele alınmamış bir molekül olan FGFR1'in rolü araştırılmıştır.

Tonsiller dokuda daha önce FGFR1 varlığının incelendiği çalışmalarda yapılan immünohistokimyasal boyamalarda FGFR1'in farklı antikoları ile boyamalar yapılmış, HPA antikoru ile yapılan boyamada hem germinal merkez, hem interfoliküler alan, hem de tonsil epiteline ait hücrelerde düşük düzeyde ekspresyon olduğu saptanmıştır (8). Yine tavşan FGFR1 antikoru kullanılarak yapılan bir çalışmada tonsiller dokuda bazal membran düzeyinde ve yüksek endotelli venüllerde boyanma saptanmıştır (104). Antikorların farklı dilüsyon düzeylerinde farklı şiddetlerde boyama yapabileceği ve buna bağlı olarak farklı bulguların elde edilebileceği bilinmektedir. Tarafımızca yapılan immünohistokimyasal boyamalarda kontrol dokusu olarak böbrek kesitleri kullanılmış ve bu dokuda dilüsyonlar ölçülmüştür. Yapılan boyamalarda tatminkar sonuçlar veren 1:25 dilüsyon düzeyi, tonsiller doku üzerinde kullanılarak FGFR1 dağılımı incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda germinal merkez hücrelerinin FGFR1 tutmadığı, interfoliküler alandaki hücrelerin ise FGFR1 ile boyandığı görülmüştür. Benzer şekilde yüksek endotelli venüllerde de boyama saptanmıştır. Bu bulgulara bakılarak FGFR1'in esas etkinlik gösterdiği bölgenin germinal merkez dışarısında kalan dokular olduğu çıkarımına varılabilmektedir.

Adenoid dokusunda daha önce hiçbir çalışmada FGFR1 varlığı incelenmemiştir. Tarafımızca yapılan immünohistokimyasal boyamalarda, yapısal benzerlikleri nedeniyle tahmin edilebileceği şekilde tonsil dokusundakine benzer bulgular adenoid dokuda da saptanmıştır. Benzer şekilde germinal merkezlerde

boyanma olmadığı, germinal merkez çevresindeki hücrelerde ise FGFR1 ile boyanma olduğu görülmüştür. Bu bulgulara dayanarak FGFR1 molekülünün doku içerisindeki yerleşiminin tonsil ve adenoidlerde benzerlik gösterdiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızın esas amacı dahilinde olmasa da, çalışma verileri bize tonsil ve adenoid doku hacim ve kütesinin yaş ile olan korelasyonunu değerlendirme şansı vermiştir. Yaptığımız incelemede tonsil dokusunun hacmi ve kütesinin yaş ile anlamlı pozitif yönlü korelasyon gösterdiği görülmüştür. Yani yaş arttıkça tonsil hacmi ve kütesinde anlamlı artış olduğu anlaşılmaktadır. Benzer şekilde yaş grupları arasında da yaş ilerledikçe tonsil kütesinin artma eğilimi görülmektedir. Bu konuda literatürde yapılmış çok sayıda yayın bulunmaktadır. Bu yayınlarda tonsil hacmi çoğunlukla ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Aydın ve Üner tarafından yapılan bir çalışmada 0-16 yaş arası 274 hastanın tonsilleri ultrason kullanarak ölçülmüş, hastalar yaş gruplarına göre gruplanarak ölçümler karşılaştırılmıştır (105). Bu karşılaştırma sonucunda 1-4 yaş arasında tonsil hacminin büyük bir hızla arttığı, sonrasında ise 16 yaşına kadar daha stabil bir artış sergilediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise hızlı büyüme döneminin 6 yaşına kadar devam ettiği görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızın opere edilmesi gereken hasta tonsiller üzerinde yapıldığı, Aydın ve Üner'in çalışmasının ise sağlıklı çocuklar üzerinde yapıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Benzer şekilde Hong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da 161 hastaya ultrason ile tonsil büyüklüğü kontrol edilmiş ve bizim çalışmamıza benzer şekilde yaş ile tonsil büyüklüğünde stabil bir artış olduğu saptanmıştır (106). Öztürk tarafından yapılan 680 hastalık bir çalışmada da tonsil büyüklüğünün yaş ile arttığı gösterilmiştir (107). MRG kullanılarak tonsilin havayoluna oranla relatif büyüklüğünün test edildiği bir çalışmada Papaioannou ve arkadaşları, tonsil ve adenoidin relatif büyüklüklerinin sağlıklı hastalarda 7-8 yaşına kadar artan, sonra azalan bir grafik çizdiğini bildirmişlerdir (108). Aynı çalışmada horlaması olan hastalarda ise adenoid ve tonsil büyüklüğünün yaş ile anlamlı değişim göstermediği ortaya koyulmuştur. Bizim çalışmamızdaki hastaların hepsinde adenoid ve tonsil patolojileri mevcut olduğu düşünüldüğünde bu bulgunun çalışmamızla paralel olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda ayrıca, Brodsky evresi ile belirlenen subjektif tonsil büyüklüğü ile gerçek tonsil hacmi ve kütesi karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda tonsil



hacmi ve kütlesinin kendi içerisinde çok kuvvetli korelasyon gösterdiği, ancak aynı korelasyonun Brodsky evresi ile olmadığı görülmüştür. Bu bulgu literatürdeki bulguların ciddi bir kısmı ile çelişmektedir. Lu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tonsiller çalışmamızdakine benzer şekilde Brodsky evrelemesi ile evrelenmiş ve Arşimed yöntemi ile post-operatif hacimleri ölçülmüştür (109). Bu çalışma sonucunda araştırmacılar Brodsky evresi ile gerçek tonsil hacmi arasında anlamlı korelasyon bulunduğunu ifade etmişlerdir. Ancak bu çalışmada ordinal bir veri olan Brodsky evresi ile tonsil hacmi arasında Spearman korelasyon analizi kullanılmış olması çalışmanın istatistiksel metodolojisi açısından soru işaretleri oluşturmaktadır. Yasan ve arkadaşları tarafından yapılan 296 hastalık bir çalışmada da tonsillerin havayolunu kapatma oranı ve tonsil hacmi karşılaştırılmış, aralarında anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür (110). Erişkin hasta grubunda yapılan çalışmalarda da tonsilin relatif büyüklüğü ve gerçek hacmi arasında anlamlı korelasyon olduğu ifade edilmiştir (111,112). Wang ve arkadaşları tarafından uyku apneli hastalarda yapılan bir çalışmada ise hem erişkin, hem de çocuk hastalarda tonsil hacmi ile tonsil evresi (Friedman) arasında korelasyon analizi yapılmıştır (113). Bu analizde erişkin hastalarda tonsil evresi ve hacmi arasında anlamlı korelasyon bulunurken, çocuk hastalarda gruplar arasında bazı uyumsuzlukların olduğu, tonsil hacmi ve evresinin her zaman beklenen uyumu göstermediği ortaya koyulmuştur. Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak gömülü tonsil hacmi de ölçümlere dahil edilmiştir. Gömülü kısmın hacmini hesaplayabilmek için cerrahi ile çıkartılan tonsillerin gömülü kısmının kalıbı çıkartılarak bu kalıba sığan sıvı miktarı ölçülmüştür. Lee ve arkadaşları tarafından yapılan çocuk hastaları içeren 31 hastalık bir seride de tonsil büyüklüğü ve tonsil evresi arasında korelasyon olmadığı öne sürülmüştür (114). Yapılan çalışmalara bakıldığında literatürde bu konuda özellikle çocuk hastalar özelinde ortak bir düşünce olmadığı görülmektedir. Tonsil yatağı çocuklarda anatomik boyutları sabit olmayan ve dinamik gelişme gösteren bir bölgedir. Bu bölgenin sınırlarının tamamen yumuşak dokular tarafından oluşturuluyor olması, yatağın derinliğinin ve buna bağlı olarak tonsilin gömülü olan miktarının kişiler arasında farklılık göstermesine yol açabilmektedir. Tonsil evresi nispeten küçük olan hastalarda, cerrahi esnasında gömülü ve beklenenden büyük tonsil dokusu ile karşılaşılabilir (115). Tonsil evresi ve tonsil büyüklüğünün korele olduğunu iddia eden çalışmalar, bu hastalarda karşılaşılan

klirik tabloyu açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Bu konuda konsensüs oluşturabilmek için daha çok sayıda klinik çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmaya dahil olan hastalardaki adenoid hacmi ve kütlesi arttıkça, adenoidin muayenede görülen büyüklüğünün arttığı görülmüştür. Tonsilin aksine böyle bir bulgunun görülmesi, adenoidin, tonsil gibi yumuşak doku ve kas ağırlıklı bir yatak yerine daha çok kemik yapılardan oluşan daha stabil bir anatomik yerleşime sahip olması ile açıklanabilir. 2018 yılında yapılmış olan bir çalışmada 27 hastada adenoidektomi spesimenlerinin boyutları ile muayenede tespit edilen adenoid büyüklüğü ve lateral kafa grafisinde ölçülen adenoid nazofarinks kapatma oranı karşılaştırılmış, bu ölçümler ile adenoidin boyutları arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir (116). Benzer Şekilde 2020 yılında yapılan bir çalışmada da bizimkine benzer bir tasarım ile muayenede saptanan adenoid boyutu ile gerçek adenoid hacmi arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (117). Bizim çalışmamızın sonuçları, bu çalışmalarda bulunan bulguları destekler niteliktedir.

Çalışmamızda hem tonsillektomi hem de adenoidektomi yapılan hastalarda, çıkartılan dokuların hacim ve kütlelerinin tonsil ve adenoidler arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Bu klinik tecrübede de farkedilen bir durumdur, tonsilleri hipertrofik saptanan çocukların genellikle adenoidleri de büyük olarak saptanmaktadır. Bu alanda farklı sonuçlar veren yayınlar bulunmaktadır. 1973 yılında yapılmış bir yayında tonsil ve adenoid kütlesi arasında anlamlı ilişki olmadığı savunulmuştur (118). Bir başka çalışmada da muayene büyüklükleri açısından tonsil ve adenoidler karşılaştırılmış, bu açıdan aralarında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir (119). Geniş çaplı, hem muayene bulgularını hem de tonsil ve adenoid gerçek ölçümlerini karşılaştıran bir çalışma ise bulunmamaktadır. Bizim alışmamızda adenoid ve tonsiller arasında hacim ve kütle açısından anlamlı korelasyon bulunmuştur. Benzer fizyolojik fonksiyonları, histolojik yapıları, anatomik yakınlıkları ve mikroevresel benzerlikleri göz önüne alındığında bu beklenebilir bir bulgudur. Ancak bu korelasyon muayenede görülen büyüklükler arasında görülememiştir. Bu açıdan literatürdeki bazı yayınlar ile ters düşmekle beraber, daha önce de açıklandığı gibi tonsil kütlesinin ve hacminin muayenede ölçülen evreyi yansıtmadığı ancak adenoid hacmi ve kütlesinin muayenede ölçülen evreyle ilişkili olduğu bulguları düşünüldüğünde kendi içinde tutarlı olduğu görülmektedir. Daha

önce de bahsedildiği gibi, tonsillerin anatomik yerleşim bölgesinin varyasyonlara açık olması, adenoidin ise nispeten stabil kemik bir alana sınırlı olması bu bulgunun sebebi olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızın esas amacı, FGFR1 reseptör aktivitesinin, tonsil ve adenoid dokunun büyüklüğüne etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaçla tonsil hacmi, tonsil kütlesi ve tonsilin havayolunu kapatma oranı ile tonsil dokusundaki FGFR1 konsantrasyonu karşılaştırılmış, tonsil kütlesi ve tonsil hacmi ile tonsil FGFR1 konsantrasyonunun arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Tonsil hacmi ve havayolunu kapatma oranı arasında korelasyon olmamasıyla uyumlu olarak, kapatma oranı ve FGFR1 konsantrasyonu arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgu; her ne kadar arada bir sebep-sonuç ilişkisi olduğunu ispatlamasa da, FGFR1 düzeyi ile tonsil büyüklüğü arasında bir bağlantı olma ihtimalini ortaya koymaktadır. Bu sonuca göre, tonsil dokusunda FGFR1 aktivitesi arttıkça, tonsil büyüklüğünde azalma olduğu görülmektedir.

Tonsil dokusunda bakılan değişkenler, aynı şekilde adenoid dokusunda da araştırılmış, ancak FGFR1 düzeyi ile adenoid hacmi, adenoid kapatma düzeyi ve adenoid kütlesi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde hem tonsillektomi hem adenoidektomi yapılmış olan hastalarda tonsil ve adenoid FGFR1 konsantrasyonları karşılaştırılmış ve aralarında bir korelasyon olmadığı görülmüştür. Bu bulgu bize adenoid doku büyüklüğünde FGFR1'in aktif bir rol oynamadığını göstermektedir. Tonsil dokusunda elde edilen aksine böyle bir sonuca ulaşılmış olması, tonsil ve adenoid dokusundaki doku içi sinyalizasyon mekanizmaları arasında bir farklılık olabileceği ihtimalini ortaya koymaktadır. Ancak yine de adenoid doku ile ilgili yapılan ölçümler grafiğe döküldüğünde, grafikler arasında zıt yönlü hareketler görülmektedir. Tonsilde anlamlı elde edilen negatif korelasyonun, tonsil grubuna oranla daha küçük olan adenoidektomi grubunda elde edilememiş olması, yetersiz hasta sayısından kaynaklanmış olabilir. Bu bulguyu güçlendirmek için daha geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma, tonsil ve adenoidde FGFR1 etkinliğini inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır. FGFR1 etkinliğini araştıran çalışmalarda daha çok bu reseptörün onkolojik ve embriyolojik alanlarda etkinliği üzerinde durulmuştur. Herhangi bir organ

hipertrofisi üzerinde FGFR1'in etkinliğini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Sözen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada temel FGF'nin nazal konkalar hipertrofisi üzerinde etkinliği araştırılmıştır (120). Bu çalışmada hipertrofik olan ve olmayan konkalar arasında immünohistokimyasal boyamalar ile konkalar dokusunun çeşitli bölgelerinde Anti-FGF pozitifliği araştırılmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. Çeşitli dokular üzerinde FGFR1'in inflamatuvar mekanizmalar üzerinde etkinliği olduğu bilinmektedir. Bu alanda yapılan bir çalışmada prostat kanseri hücreleri üzerinde FGFR1 aktivasyonunun etkileri araştırılmıştır (121). Bu alışmada FGFR1 aktivasyonunun prostat kanseri hücrelerinde progresyona yol açan etkinliğinin onkogenik aktivite üzerinden değil, NF-κB aracılı proinflamatuvar etki üzerinden gösterdiği ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada genetiği modifiye edilerek FGFR1 ablasyonu yapılmış olan farelerde peritümöral inflamasyonun daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca FGFR1 kinaz aktivasyonu sağlanan farelerde ise peritümöral inflamasyonun arttığı gösterilmiştir. Bu alışma sonucunda prostat kanseri hücreleri üzerinde FGFR1'in pro-inflamatuvar etkisi olduğu iddia edilmiştir. Başka bir çalışmada Shi ve arkadaşları, FGF2/FGFR1 aktivasyon yolağının, nöral dokuda düşük frekanslı ses maruziyeti sonrasında ortaya çıkan astrosit kaynaklı inflamasyonu baskıladığını ortaya koymuşlardır (122). Bu çalışmaya göre nöral dokuda FGFR1'in antiinflamatuvar etkisi olduğu iddia edilmiştir. Lou ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada hepatik fibrozis ve FGFR1 ilişkisi araştırılmıştır (123). Bu çalışmada doku hasarı ile ortaya çıkan lipopolisakkarit moleküllerin FGFR1 üzerinde aktive edici etkisi olduğu ve hepatik fibrozisi bu Şekilde tetiklediği gösterilmiştir. Hücre kültüründe üretilen ve FGFR1 inhibisyonu sağlanan hücrelerde lipopolisakkaritlere bağlı NF-κB aracılı inflamasyonun azaldığı, fibrozis oluşumunun yavaşladığı, proinflamatuvar sitokin salınımının azaldığı ve hücre bölünmesinin yavaşladığı izlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen bulgular eşliğinde FGFR1'in lipopolisakkarit aracılı hepatik fibrozis'te aktif rol aldığı iddia edilmiş ve FGFR1 inhibisyonu bir tedavi seçeneği olarak öne sürülmüştür. Renal inflamatuvar hastalıklarda FGFR1 etkinliğini araştıran bir çalışmada, inflamatuvar hastalık görülen böbrek dokusundaki glomerülleri ve interstisyel dokuyu invaze eden makrofaj ve lenfositlerde hem FGF-1, hem de FGFR1 düzeyinin sağlıklı böbrek dokusuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (103). Aynı Şekilde böbrek tübül hücrelerinde de artmış FGFR1 tutulumu

gösterilmiştir. Aynı çalışmada, fibrozise sebep olan myofibroblastların, FGFR1 tutulumu gösteren hücreler ile yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçları FGFR1'in böbrekteki inflamatuvar hastalıklarda hem proinflamatuvar, hem de fibrozisi tetikleyici etkisi olabileceğini iddia etmektedir. Yapılan bu çalışmalara bakıldığında FGFR1'in inflamasyon mekanizmaları ile yakın ilişkide olduğu görülmektedir, ancak uyarıcı moleküle, etkilenen hücreye ve hücrenin bulunduğu mikro-çevrenin durumuna göre pro-inflamatuar veya antiinflamatuvar etkileri ortaya çıkabilmektedir (124). Bu çalışmaların ortak özelliği ve bizim çalışmamızdan farkı, normal doku ve normal fizyolojik aktivite ile inflamasyonun olduğu durumları karşılaştırmalarıdır. Bizim çalışmamızda ise böyle bir seçenek bulunmamaktadır, zira araştırdığımız grupların ikisinde de patolojik tablolar söz konusudur, normal doku ile karşılaştırma mümkün olmamıştır. Bu nedenle FGFR1'in tonsildeki etkisinin pro-veya anti-inflamatuar olduğu hakkında net bir yorum yapmak mümkün değildir. Ancak kronik inflamasyon olmuş hipertrofik olmayan tonsillerin kronik inflamasyon semptomlarını daha fazla göstermesi, etraf dokuda inflamasyona ait bulguların daha fazla görülmesi ve doku yapısında inflamasyon sonucu görülen fibrozis gibi değişikliklerin olması, FGFR1'in tonsil dokusundaki etkinliğinin pro-inflamatuar olduğunu düşündürmektedir. Ancak burada bahsedilen pro-inflamatuar yanıt, antijen yanıtını güçlendiren, fonksiyonel bir inflamasyon değil, doku fonksiyonunu negatif etkileyen ve kendisini sınırlandıramayan, afonksiyone bir yanıttır. Tam tersi düşünülerek FGFR1'in tonsilde anti-inflamatuar etki gösterdiği şeklinde bir teori de üretilebilir; zira hipertrofik tonsillerde görülen germinal merkezlerdeki boyut artışı da inflamasyon ile tetiklenen bir histopatolojik değişimdir. Hipertrofik tonsillerde nispeten daha düşük yoğunlukta bulunan FGFR1'in az bulunması nedeniyle anti-inflamatuar yanıtın yetersiz kaldığı, bu nedenle germinal merkezlerde kontrolsüz büyüme olduğu iddia edilebilir. Ancak bu teori daha önce başka çalışmalarda gösterilmiş olan kronik inflamasyon tonsillerdeki proinflamatuvar sitokinlerin fazla olduğu iddiasına karşı yetersiz kalacaktır. Ayrıca hipertrofik olmayan tonsillerde izlenen inflamasyon semptomlarını ve fibrozisi açıklamak da bu teori ile mümkün olmayacaktır. Bu nedenle mevcut bulgular ile FGFR1'in tonsil üzerindeki etkisinin proinflamatuvar olduğu fikri daha baskın gelmektedir.

Tonsil hipertrofinde histopatolojik incelemelerde germinal merkezlerin büyüklüğünün arttığı ve hipertrofiye sebep olan olayın bu lenfoid hiperplazi olduğu bilinmektedir (64). Kronik tonsillitte ise yapılan histopatolojik incelemelerde artmış fibrozis, interfoliküler alanda artmış hücre sayısı görülmektedir (35). Ayrıca kronik tonsillitte NF-  $\kappa$ B düzeyinin, hipertrofik tonsillite göre daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (70). Bu bulgular yukarıda bahsedilen çalışma sonuçlarıyla birlikte yorumlandığında, hipertrofik olmayan, kronik tonsillit nedeniyle opere edilen hastalarda daha yüksek saptanan FGFR1 düzeyinin, aynı böbrek ve karaciğer hücrelerinde tespit edildiği üzere NF-  $\kappa$ B aracılı proinflamatuvar yanıtı sebep olduğu, buna bağlı olarak hem kronik tonsillit semptomlarının oluşumuna yol açtığı, hem de kronik tonsillitte görülen artmış fibroze sebep olduğu şeklinde bir çıkarım yapılabilir. FGFR1'in yerleşim olarak germinal merkezlerde değil, interfoliküler alanda ve mantle zone hücrelerinde yerleşmiş olması ve kronik tonsillitin daha çok bu alanları ilgilendiren bir patoloji olması da bu bulguyu destekler niteliktedir. Ancak mevcut çalışma bulgularından bu çıkarımların kesin olarak yapılması imkansız olup, mevcut bulgular ışığında bu fikirler test edilmesi gereken hipotezler olarak kalmaktadır. Bunları test edebilmek için metodolojisi bu gözlemleri yapmaya uygun farklı çalışma tasarımlarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızda FGFR1'in doku içi düzeyleri tespit edilmiş ve doku hacmi ile ilişkisi araştırılmıştır, ancak mevcut metodoloji FGFR1'in bu ilişkideki aktif rolünü ve bu sonuca yol açan ara mekanizmaları ortaya koyabilecek, daha da önemlisi FGFR1'in bu etkisini inhibisyon veya aktivasyon yolları ile test edebilecek bir tasarımda olmadığından elde edilen bulguların kesin ilişkiyi ifade edecek şekilde yorumlanması mümkün olmamıştır. Ancak bu araştırmaların etik olarak klinik ortamda yapılması mümkün olmayıp, hayvan deneyleri ve hücre kültürü deneyleri ile bu araştırmaların yapılması uygun olacaktır. Literatürde bazı yayınlar doku hacmi ölçülürken Arşimed yöntemi kullanılmasının tonsilin içerisine bir miktar su çekmesi nedeniyle uygun olmayacağı yönünde fikir belirtmişlerdir, ancak çalışmamızda ölçümler için izotonik serumfizyolojik kullanılması nedeniyle osmotik sıvı değişiminin göz ardı edilebilir düzeyde olduğunu tahmin etmekteyiz. Bu yayınlarda kullanılan dokudan kalıp alınarak yapılan hacim ölçümü sisteminin çalışmaya bütçesini çok arttıracığı göz önünde

tutularak çalışma mevcut yöntem ile yapılmıştır. Yine cerrahi teknikle ilgili olarak dokuya eksizyon esnasında verilen travmanın yapılan ölçümleri etkileyebileceği düşünülebilir. Bu durumun etkisini azaltabilmek adına ölçümler cerrahi esnasında en az travma alan bölgeler kullanılarak yapılmıştır. Bir başka kısıtlılık ise elde edilen FGFR1 reseptör miktarının ne kadarının aktive, ne kadarının inaktif FGFR1 olduğunun bilinmemesidir. Benzer şekilde FGFR1'in tonsil ve adenoid içerisinde hangi bölgelerde yer aldığı gösterilmekle birlikte, bu proteini taşıyan spesifik hücre tipleri araştırılmamıştır. Bu detaylara dikkat eden gelecekteki bir çalışma tasarımı ile elde edilen bulgular daha ayrıntılı hale getirilebilir ve araştırılmakta olan patoloji daha net bir şekilde açıklanabilir.

## 6. SONUÇLAR

1. Tonsil dokusunun hacmi ve kütlesi, 2-12 yaş arası çocuklarda yaş arttıkça artma eğilimi göstermektedir.
2. Tonsilin gerçek hacmi ile muayene esnasında görülen rölatif büyüklüğü arasında anlamlı bağlantı bulunmamaktadır. Bu nedenle muayenede görülen tonsil evresi, tonsilin gerçek boyutunu yansıtmamaktadır.
3. Adenoid dokunun muayenede görülen büyüklüğü ile doku hacmi ve kütlesi arasında anlamlı ilişki vardır.
4. Tonsil dokusunda FGFR1, germinal merkez hücrelerinde bulunmamakta, mantle zone hücrelerinde, interfoliküler alan hücrelerinde ve yüksek endotelli venüllerde bulunmaktadır.
5. Adenoid dokusunda FGFR1 molekülü, tonsillerdekine benzer şekilde germinal merkezlerde bulunmamakta, germinal merkezi çevreleyen dokularda bulunmaktadır. Adenoid ve tonsillerde FGFR1 yerleşimi benzerlik göstermektedir.
6. Tonsillerde FGFR1 düzeyi ile tonsil dokunun hacmi ve kütlesi arasında negatif anlamlı korelasyon vardır, yani FGFR1 düzeyi arttıkça tonsil hacmi ve kütlesi azalmaktadır.
7. Adenoid dokuda doku hacmi ve kütlesi ile FGFR1 konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.
8. Aynı anda adenoidektomi ve tonsillektomi yapılan çocuklarda tonsil ve adenoid FGFR1 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Akcay A, Kara CO, Dagdeviren E, Zencir M. Variation in tonsil size in 4- to 17-year-old schoolchildren. *J Otolaryngol*. 2006;35(4):270-274. doi:10.2310/7070.2005.0118
2. Goldbart AD, Mager E, Veling MC, et al. Neurotrophins and tonsillar hypertrophy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res*. 2007;62(4):489-494. doi:10.1203/PDR.0b013e31814257ed
3. Wilson R. The role of haemophilus influenzae in the pathogenesis of pneumonia. *Rev Infect Dis*. 1991;13:S518-S527. doi:10.1093/clinids/13.Supplement\_6.S518
4. Kielmovitch IH, Keleti G, Bluestone CD, Wald ER, Gonzalez C. Microbiology of Obstructive Tonsillar Hypertrophy and Recurrent Tonsillitis. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1989;115(6):721-724. doi:10.1001/archotol.1989.01860300075021
5. Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea: Complications, management, and long-term outcomes. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):274-282. doi:10.1513/pats.200708-138MG
6. Bicknell PG. Role of adenotonsillectomy in the management of pediatric ear, nose and throat infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(Supplement):75-77. doi:10.1097/00006454-199401001-00016
7. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(2 SPEC. ISS.):139-149. doi:10.1016/j.cytogfr.2005.01.001
8. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science (80- )*. 2015;347(6220):1260419. doi:10.1126/science.1260419
9. Regauer S. Nasopharynx and Waldeyer's ring. *Pathol Head Neck*. Published online 2006:171-196. doi:10.1007/3-540-30629-3\_6

10. Isaacson G, Parikh T. Developmental anatomy of the tonsil and its implications for intracapsular tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(1):89-96. doi:10.1016/j.ijporl.2007.09.021
11. Keith A. *Human Embryology and Morphology*. Fourth Edi. Longmans, Green & Co.; 1921.
12. Masters KG, Zezoff D, Lasrado S. Anatomy, Head and Neck, Tonsils. [Updated 2020 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539792/>.
13. Junqueira LCU, Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology : Text and Atlas*. McGraw-Hill Medical; 2010.
14. Bernstein JM, Bækkevold ES, Brandtzaeg P. Immunobiology of the Tonsils and Adenoids. In: *Mucosal Immunology*. Elsevier; 2005:1547-1572. doi:10.1016/B978-012491543-5/50094-2
15. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):242-252. doi:10.1513/pats.200708-135MG
16. Pereira L, Monyror J, Almeida FT, et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;38:101-112. doi:10.1016/j.smr.2017.06.001
17. Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Simon-Tuval T, et al. Elevated Morbidity and Health Care Use in Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(1):55-61. doi:10.1164/rccm.200604-577OC
18. Lundkvist K, Sundquist K, Li X, Friberg D. Familial risk of sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2012;13(6):668-673. doi:<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.01.014>
19. Jesic S, Stojiljkovic L, Stosic S, Nestic V, Milovanovic J, Jotic A. Enzymatic study of tonsil tissue alkaline and acid phosphatase in children with recurrent tonsillitis and tonsil hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(1):82-86. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.10.022>

20. Khalyfa A, Gharib SA, Kim J, et al. Transcriptomic Analysis Identifies Phosphatases as Novel Targets for Adenotonsillar Hypertrophy of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(10):1114-1120. doi:10.1164/rccm.200909-1398OC
21. Li Z, Celestin J, Lockey RF. Pediatric Sleep Apnea Syndrome: An Update. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):852-861. doi:https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.02.022
22. Pawłowska-Seredyńska K, Umławska W, Resler K, Morawska-Kochman M, Pazdro-Zastawny K, Kręcicki T. Craniofacial proportions in children with adenoid or adenotonsillar hypertrophy are related to disease duration and nasopharyngeal obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;132(February). doi:10.1016/j.ijporl.2020.109911
23. Feres MFN, Hermann JS, Sallum AC, Pignatari SSN. Endoscopic evaluation of adenoids: reproducibility analysis of current methods. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2013;6(1):36-40. doi:10.3342/ceo.2013.6.1.36
24. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(6):1551-1569. doi:10.1016/S0031-3955(16)36806-7
25. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1999;109(12):1901-1907. doi:10.1097/00005537-199912000-00002
26. Ng SK, Lee DLY, Li AM, Wing YK, Tong MCF. Reproducibility of Clinical Grading of Tonsillar Size. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2010;136(2):159-162. doi:10.1001/archoto.2009.170
27. Berlucchi M, Sessa M. Can Adenoidal Hypertrophy be Treated with Intranasal Steroids? *Rev Recent Clin Trials*. 2010;5(2):123-127. doi:10.2174/157488710791233590
28. Chadha NK, Zhang L, Mendoza-Sassi RA, César JA. Using nasal steroids to treat nasal obstruction caused by adenoid hypertrophy: Does it work? *Otolaryngol Neck Surg*. 2009;140(2):139-147.

doi:10.1016/j.otohns.2008.11.008

29. Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Dayyat E, et al. Corticosteroids suppress in vitro tonsillar proliferation in children with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1077-1084. doi:10.1183/09031936.00130608
30. McNeill RA. A History of Tonsillectomy: Two Millenia of Trauma, Haemorrhage and Controversy. *Ulster Med J*. 1960;29(1):59-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20476427> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2384338>
31. Ruben RJ. The adenoid: Its history and a cautionary tale. *Laryngoscope*. 2017;127 Suppl:S13-S28. doi:10.1002/lary.26634
32. Bhattacharyya N, Lin HW. Changes and consistencies in the epidemiology of pediatric adenotonsillar surgery, 1996–2006. *Otolaryngol Neck Surg*. 2010;143(5):680-684. doi:10.1016/j.otohns.2010.06.918
33. De Luca Canto G, Pachêco-Pereira C, Aydinoz S, et al. Adenotonsillectomy Complications: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(4):702 LP - 718. doi:10.1542/peds.2015-1283
34. Bender B, Blassnigg EC, Bechthold J, et al. Microdebrider-assisted intracapsular Tonsillectomy in adults with chronic or recurrent tonsillitis. *Laryngoscope*. 2015;125(10):2284-2290. doi:<https://doi.org/10.1002/lary.25265>
35. Uğraş S, Kutluhan A. Chronic tonsillitis can be diagnosed with histopathologic findings. *Eur J Gen Med*. 2008;5(2):95-103.
36. Hoffmann S. Incidence and management of sore throat in general practice. *Scand J Prim Health Care*. 1986;4(3):143-150. doi:10.3109/02813438609014821
37. Georgalas CC, Tolley NS, Narula PA. Tonsillitis. *BMJ Clin Evid*. 2014;2014:503. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25051184>
38. Bowers I, Shermetaro C. Adenoiditis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL):

StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536931/>

39. Abu Bakar M, McKimm J, Haque SZ, Majumder MAA, Haque M. Chronic tonsillitis and biofilms: a brief overview of treatment modalities. *J Inflamm Res.* 2018;11:329-337. doi:10.2147/JIR.S162486
40. Alasil SM, Omar R, Ismail S, Yusof MY, Dhabaan GN, Abdulla MA. Evidence of Bacterial Biofilms among Infected and Hypertrophied Tonsils in Correlation with the Microbiology, Histopathology, and Clinical Symptoms of Tonsillar Diseases. *Int J Otolaryngol.* 2013;2013:1-11. doi:10.1155/2013/408238
41. Chole RA, Faddis BT. Anatomical Evidence of Microbial Biofilms in Tonsillar Tissues: A Possible Mechanism to Explain Chronicity. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2003;129(6):634-636. doi:10.1001/archotol.129.6.634
42. Torretta S, Drago L, Marchisio P, et al. Recurrences in chronic tonsillitis substained by tonsillar biofilm-producing bacteria in children. Relationship with the grade of tonsillar hyperplasy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(2):200-204. doi:10.1016/j.ijporl.2012.10.018
43. Sasaki CT, Koss N. Chronic bacterial tonsillitis: fact or fiction. *Otolaryngology.* 1978;86(6 Pt 1):ORL-858-64. doi:10.1177/019459987808600604
44. Cinamon U, Goldfarb A, Marom T. The Impact of Tobacco Smoking Upon Chronic/Recurrent Tonsillitis and Post Tonsillectomy Bleeding. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2017;21(02):165-170. doi:10.1055/s-0036-1593835
45. Kvestad E, Kvaerner KJ, Røysamb E, Tambs K, Harris JR, Magnus P. Heritability of recurrent tonsillitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131(5):383-387. doi:10.1001/archotol.131.5.383
46. Önerci M, Kuş S, Öğretmenoğlu O. Trace elements in children with chronic and recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997;41(1):47-51. doi:[https://doi.org/10.1016/S0165-5876\(97\)00071-2](https://doi.org/10.1016/S0165-5876(97)00071-2)
47. Önal M, Yılmaz T, Bilgiç E, Müftüoğlu SF, Kuşçu O, Günaydın RÖ.

- Apoptosis in chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(2):191-195.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.12.005>
48. Todorović MM, Zvrko EZ. Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis. *Bosn J basic Med Sci.* 2013;13(4):230-236.  
doi:10.17305/bjbms.2013.2330
49. Agren K, Andersson U, Litton M, Funa K, Nordlander B, Andersson J. The production of immunoregulatory cytokines is localized to the extrafollicular area of human tonsils. *Acta Otolaryngol.* 1996;116(3):477-485.  
doi:10.3109/00016489609137876
50. Andersson J, Abrams J, Björk L, et al. Concomitant in vivo production of 19 different cytokines in human tonsils. *Immunology.* 1994;83(1):16-24.
51. Wang H. Chronic adenoiditis. *J Int Med Res.* 2020;48(11):030006052097145.  
doi:10.1177/0300060520971458
52. Pribušienė R, Kuzminiene A, Šarauskas V, Šaferis V, Pribušis K, Rasteniene I. The most important throat-related symptoms suggestive of chronic tonsillitis as the main indication for adult tonsillectomy. *Med.* 2013;49(5):219-222.  
doi:10.3390/medicina49050035
53. Yilmaz MD, Hoşal AS, Oğuz H, Yordam N, Kaya S. The effects of tonsillectomy and adenoidectomy on serum IGF-I and IGFBP3 levels in children. *Laryngoscope.* 2002;112(5):922-925. doi:10.1097/00005537-200205000-00026
54. Sennaroğlu L, Önerci M, Hascelik Gü. The Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on neutrophil chemotaxis. *Laryngoscope.* 1993;103(12):1349-1351. doi:<https://doi.org/10.1288/00005537-199312000-00005>
55. Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11).  
doi:10.1002/14651858.CD001802.pub3

56. Koskenkorva T, Koivunen P, Koskela M, Niemela O, Kristo A, Alho O-P. Short-term outcomes of tonsillectomy in adult patients with recurrent pharyngitis: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2013;185(8):E331-E336. doi:10.1503/cmaj.121852
57. Perry ME. The specialised structure of crypt epithelium in the human palatine tonsil and its functional significance. *J Anat*. 1994;185 ( Pt 1(Pt 1):111-127. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7559106>
58. Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. *Immunol Today*. 1998;19(9):414-421. doi:10.1016/S0167-5699(98)01307-3
59. Nave H, Gebert A, Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil. *Anat Embryol (Berl)*. 2001;204(5):367-373. doi:10.1007/s004290100210
60. He L, Peng Y, Liu H, et al. Th1/Th2 polarization in tonsillar lymphocyte form patients with IgA nephropathy. *Ren Fail*. 2014;36(3):407-412. doi:10.3109/0886022X.2013.862809
61. Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. *Immunity*. 2014;41(4):529-542. doi:10.1016/j.immuni.2014.10.004
62. Ågren K, Brauner A, Andersson J. *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pyogenes* Group A Challenge Induce a Th<sub>1</sub> Type of Cytokine Response in Cells Obtained from Tonsillar Hypertrophy and Recurrent Tonsillitis. *ORL*. 1998;60(1):35-41. doi:10.1159/000027560
63. Komorowska A, Komorowski J, Banasik M, Lewkowicz P, Tchórzewski H. Cytokines locally produced by lymphocytes removed from the hypertrophic nasopharyngeal and palatine tonsils. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(7):937-941. doi:10.1016/j.ijporl.2005.01.035
64. Pang Y-T. Comparison of histology between recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2003;28(3):235-239.
65. Önal M, Yılmaz T, Bilgiç E, Müftüoğlu S, Sözen T, Bajin MD. Possible role of apoptosis in pathogenesis of adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis:

- Prospective case–control study. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42(6):449-452. doi:<https://doi.org/10.1016/j.anl.2015.04.012>
66. López-González MA, Díaz P, Delgado F, Lucas M. Lack of lymphoid cell apoptosis in the pathogenesis of tonsillar hypertrophy as compared to recurrent tonsillitis. *Eur J Pediatr*. 1999;158(6):469-473. doi:10.1007/s004310051122
67. Alatas N, Baba F. Proliferating Active Cells, Lymphocyte Subsets, and Dendritic Cells in Recurrent Tonsillitis: Their Effect on Hypertrophy. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2008;134(5):477-483. doi:10.1001/archotol.134.5.477
68. Passàli D, Damiani V, Passàli GC, Passàli FM, Boccazzi A, Bellussi L. Structural and immunological characteristics of chronically inflamed adenotonsillar tissue in childhood. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11(6):1154-1157. doi:10.1128/CDLI.11.6.1154-1157.2004
69. Mogoantă CA, Ioniță E, Pirici D, et al. Chronic tonsillitis: Histological and immunohistochemical aspects. *Rom J Morphol Embryol*. 2008;49(3):381-386.
70. Gao Y, Mi J, Chen F, et al. Detection of GSK-3 $\beta$  activation index in pediatric chronic tonsillitis is an indicator for chronic recurrent inflammation. *Am J Otolaryngol*. 2018;39(3):277-281. doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.03.005>
71. Mikola E, Elenius V, Saarinen M, et al. Tonsillar cytokine expression between patients with tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis. *Clin Transl Allergy*. 2018;8(1):22. doi:10.1186/s13601-018-0205-z
72. Huang Q, Hua H, Li W, Chen X, Cheng L. Simple hypertrophic tonsils have more active innate immune and inflammatory responses than hypertrophic tonsils with recurrent inflammation in children. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2020;49(1):1-9. doi:10.1186/s40463-020-00428-3
73. Kuhn JJ, Church LWP, Brook I, Bianchi DA, Waters CL, Thompson DH. Quantitative Bacteriology of Tonsils Removed from Children with Tonsillitis Hypertrophy and Recurrent Tonsillitis with and without Hypertrophy. *Ann*



- Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104(8):646-652.  
doi:10.1177/000348949510400810
74. Prates MCM, Tamashiro E, Proenca-Modena JL, et al. The Relationship between Colonization by *Moraxella catarrhalis* and Tonsillar Hypertrophy. Tornesello ML, ed. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2018;2018:1-9.  
doi:10.1155/2018/5406467
  75. Proenca-Modena JL, Pereira Valera FC, Jacob MG, et al. High Rates of Detection of Respiratory Viruses in Tonsillar Tissues from Children with Chronic Adenotonsillar Disease. Semple MG, ed. *PLoS One.* 2012;7(8):e42136. doi:10.1371/journal.pone.0042136
  76. Siupsinskiene N, Katutiene I, Jonikiene V, Janciauskas D, Vaitkus S. *Helicobacter pylori* in the tonsillar tissue: A possible association with chronic tonsillitis and laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol.* 2017;131(6):549-556. doi:10.1017/S0022215117000597
  77. Kim JH, Jeong H-S, Kim KM, et al. Extra-Esophageal Pepsin from Stomach Refluxate Promoted Tonsil Hypertrophy. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152336.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152336>
  78. Kim JH, Jang SJ, Yun JW, Jung MH, Woo SH. Effects of pepsin and pepstatin on reflux tonsil hypertrophy in vitro. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207090.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207090>
  79. Katra R, Kabelka Z, Jurovcik M, et al. Pilot study: Association between *Helicobacter pylori* in adenoid hyperplasia and reflux episodes detected by multiple intraluminal impedance in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(8):1243-1249. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.04.040>
  80. Keles B, Ozturk K, Arbag H, Gunel E, Ozer B. Frequency of pharyngeal reflux in children with adenoid hyperplasia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(8):1103-1107. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.02.019>
  81. Modrzynski M, Zawisza E. An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*

- 2007;71(5):713-719. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2006.12.018>
82. Sadeghi-Shabestari M, Jabbari Moghaddam Y, Ghaharri H. Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(4):589-591. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.01.026>
83. Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, Signori A, Ciprandi G. Adenoidal Hypertrophy and Allergic Rhinitis: Is There an Inverse Relationship? *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(1):e5-e10. doi:10.2500/ajra.2013.27.3854
84. Ameli F, Brocchetti F, Angela Tosca M, Schiavetti I, Ciprandi G. Tonsil Volume and Allergic Rhinitis in Children. *Allergy Rhinol*. 2014;5(3):e137–e142. doi:10.2500/ar.2014.5.0095
85. Karaca ÇT, Toros SZ, Noseri H, et al. Role of Allergy in Children With Adenotonsillar Hypertrophy. *J Craniofac Surg*. 2012;23(6):e611–e613. [https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Fulltext/2012/11000/Role\\_of\\_Allergy\\_in\\_Children\\_With\\_Adenotonsillar.144.aspx](https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Fulltext/2012/11000/Role_of_Allergy_in_Children_With_Adenotonsillar.144.aspx)
86. Yılmaz T, Gülin Koçan E, Besler HT. The role of oxidants and antioxidants in chronic tonsillitis and adenoid hypertrophy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(8):1053-1058. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.04.003>
87. Cvetković T, Vlahović P, Todorović M, Stanković M. Investigation of oxidative stress in patients with chronic tonsillitis. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36(3):340-344. doi:<https://doi.org/10.1016/j.anl.2008.10.004>
88. Kiroglu AF, Noyan T, Oger M, Kara T. Oxidants and antioxidants in tonsillar and adenoidal tissue in chronic adenotonsillitis and adenotonsillar hypertrophy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(1):35-38. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.05.006>
89. Ezzedini R, Darabi M, Ghasemi B, et al. Tissue fatty acid composition in obstructive sleep apnea and recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(6):1008-1012.

doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.03.033>

90. Farrell B, Breeze AL. Structure, activation and dysregulation of fibroblast growth factor receptor kinases: perspectives for clinical targeting. *Biochem Soc Trans.* 2018;46(6):1753-1770. doi:10.1042/BST20180004
91. Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol.* 2001;2(3):REVIEWS3005-REVIEWS3005. doi:10.1186/gb-2001-2-3-reviews3005
92. Plotnikov AN, Schlessinger J, Hubbard SR, Mohammadi M. Structural basis for FGF receptor dimerization and activation. *Cell.* 1999;98(5):641-650. doi:10.1016/s0092-8674(00)80051-3
93. Dai S, Zhou Z, Chen Z, Xu G, Chen Y. Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFRs): Structures and Small Molecule Inhibitors. *Cells.* 2019;8(6):614. doi:10.3390/cells8060614
94. Tomlinson DC, Knowles MA. Altered splicing of FGFR1 is associated with high tumor grade and stage and leads to increased sensitivity to FGF1 in bladder cancer. *Am J Pathol.* 2010;177(5):2379-2386. doi:10.2353/ajpath.2010.100354
95. Yun Y-R, Won JE, Jeon E, et al. Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration. *J Tissue Eng.* 2010;2010:218142. doi:10.4061/2010/218142
96. Matsuo I, Kimura-Yoshida C. Extracellular modulation of Fibroblast Growth Factor signaling through heparan sulfate proteoglycans in mammalian development. *Curr Opin Genet Dev.* 2013;23(4):399-407. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gde.2013.02.004>
97. Koole K, Brunen D, van Kempen PMW, et al. FGFR1 Is a Potential Prognostic Biomarker and Therapeutic Target in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(15):3884 LP - 3893. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1874
98. Yamaguchi TP, Conlon RA, Rossant J. Expression of the fibroblast growth

- factor receptor FGFR-1/flg during gastrulation and segmentation in the mouse embryo. *Dev Biol.* 1992;152(1):75-88. doi:10.1016/0012-1606(92)90157-c
99. Layman LC. Chapter 20 - Genetic Diagnosis of Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome. In: Weiss RE, Refetoff SBT-GD of ED, eds. Academic Press; 2010:217-225. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374430-2.00020-1
100. Gallo LH, Nelson KN, Meyer AN, Donoghue DJ. Functions of Fibroblast Growth Factor Receptors in cancer defined by novel translocations and mutations. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(4):425-449. doi:https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.03.003
101. Sperber S, Spector E. Fibroblast Growth Factor Receptor and Related Skeletal Disorders. In: *Molecular Pathology in Clinical Practice*. Springer International Publishing; 2016:177-187. doi:10.1007/978-3-319-19674-9\_12
102. Shimbori C, Bellaye P-S, Xia J, et al. Fibroblast growth factor-1 attenuates TGF- $\beta$ 1-induced lung fibrosis. *J Pathol.* 2016;240(2):197-210. doi:https://doi.org/10.1002/path.4768
103. Rossini M, Cheunsuchon B, Donnert E, et al. Immunolocalization of fibroblast growth factor-1 (FGF-1), its receptor (FGFR-1), and fibroblast-specific protein-1 (FSP-1) in inflammatory renal disease. *Kidney Int.* 2005;68(6):2621-2628. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00734.x
104. Hughes SE. Differential Expression of the Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Multigene Family in Normal Human Adult Tissues. *J Histochem Cytochem.* 1997;45(7):1005-1019. doi:10.1177/002215549704500710
105. Aydin S, Uner C. Normal palatine tonsil size in healthy children: a sonographic study. *Radiol Med.* 2020;125(9):864-869. doi:10.1007/s11547-020-01168-0
106. Hong HS, Lee JY, Jeong SH. Normative Values for Tonsils in Pediatric Populations Based on Ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2018;37(7):1657-1663. doi:https://doi.org/10.1002/jum.14513

107. Öztürk M. Transcervical ultrasonographic examination of palatine tonsil size and its correlation with age, gender and body-mass index in healthy children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;95:24-28.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.01.026>
108. Papaioannou G, Kambas I, Tsaoussoglou M, Panaghiotopoulou-Gartagani P, Chrousos G, Kaditis AG. Age-dependent changes in the size of adenotonsillar tissue in childhood: Implications for sleep-disordered breathing. *J Pediatr*. 2013;162(2):269-274.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2012.07.041
109. Lu X, Zhang J, Xiao S. Correlation between Brodsky Tonsil Scale and Tonsil Volume in Adult Patients. Pabelick C, ed. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-6.  
doi:10.1155/2018/6434872
110. Yasan H, Aynali G, Erdoğan O, Yariktaş M. Does subjective tonsillar grading reflect the real volume of palatine tonsils? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(5):618-619. doi:10.1016/j.ijporl.2011.01.030
111. Jara SM, Weaver EM. Association of palatine tonsil size and obstructive sleep apnea in adults. *Laryngoscope*. 2018;128(4):1002-1006.  
doi:10.1002/lary.26928
112. Cahali MB, Soares CF de P, Dantas DA da S, Formigoni GGS. Tonsil volume, tonsil grade and obstructive sleep apnea: is there any meaningful correlation? *Clinics*. 2011;66:1347-1352.
113. Wang JH, Chung YS, Jang YJ, Lee BJ. Palatine tonsil size and its correlation with subjective tonsil size in patients with sleep-disordered breathing. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2009;141(6):716-721.  
doi:10.1016/j.otohns.2009.09.007
114. Lee J, Yoo S Il, Lee MH, Kim DH, Kim SW. Assessment of Friedman Classification by Measuring Actual Tonsil Size During Surgery. *J Rhinol*. 2020;27(2):122-126. doi:10.18787/jr.2020.00335
115. Lee DH. Palatine tonsil size and its correlation with subjective tonsil size in patients with sleep-disordered breathing. *Otolaryngol - Head Neck Surg*.

- 2010;142(6):921-922. doi:10.1016/j.otohns.2010.02.014
116. Talebian S, Sharifzadeh G, Vakili I, Golboie SH. Comparison of adenoid size in lateral radiographic, pathologic, and endoscopic measurements. *Electron physician*. 2018;10(6):6935-6941. doi:10.19082/6935
  117. Kokong D, Adoga A, Turaki I, Maan N, Yaro J, Emmanuel I. Correlation between clinical grading of adenoid or tonsil hypertrophy and adenoid or tonsil volume post adenotonsillectomy: a prospective cohort study. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020;6:598-605. doi:10.18203/issn.2454-5929.ijohns20201274
  118. Stearns M. The relationship of adenoid weight to tonsillar weight. *J Laryngol Otol*. 1983;97(6):519-521. doi:10.1017/S0022215100094482
  119. Ciprandi G, Gallo F, Damiani V, Ameli F. Tonsil volume may predict adenoid size: a real-life study. *Acta Biomed*. 2020;91:77-80. doi:10.23750/abm.v91i1-S.9231
  120. Sözen T, Tahir E, Dinçer N, Kuşçu O, Yılmaz T. The role of the growth factors in the pathogenesis of compensatory turbinate hypertrophy. *KBB-Forum Elektron Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derg*. 2017;16(August):102-108.
  121. Wang C, Ke Y, Liu S, et al. Ectopic fibroblast growth factor receptor 1 promotes inflammation by promoting nuclear factor- $\kappa$ B signaling in prostate cancer cells. *J Biol Chem*. 2018;293(38):14839-14849. doi:10.1074/jbc.RA118.002907
  122. Shi Y-J, Shi M, Xiao L-J, et al. Inhibitive Effects of FGF2/FGFR1 Pathway on Astrocyte-Mediated Inflammation in vivo and in vitro After Infrasonic Exposure. *Front Neurosci*. 2018;12:582. doi:10.3389/fnins.2018.00582
  123. Lou D, Han J, Zhou L, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 antagonism attenuates lipopolysaccharide- induced activation of hepatic stellate cells via suppressing inflammation. *Exp Ther Med*. 2018;16(4):2909-2916. doi:10.3892/etm.2018.6586

124. Xie Y, Su N, Yang J, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1). doi:10.1038/s41392-020-00222-7