T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak, Burun ve Boğaz Anabilim Dalı

TONSİLLEKTOMİ SONRASI TÜKÜRÜK VE PLAZMA OPİORFİN DÜZEYİNİN, AĞRI DÜZEYİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Dr. Bedia BULUT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Arzu TATAR

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Bedia BULUT	**Sınav tarihi:** 27 / 10 / 2025
Anabilim Dalı : Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Prof. Dr.Arzu TATAR	
Tezin Konusu ve Başlığı : **Belirlenme Tarihi** :Tonsillektomi sonrası tükürük ve plazma opiorfin düzeyinin ,ağrı düzeyi ile karşılaştırılması	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr.Bülent AKTAN	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Arzu TATAR	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Vahit MUTLU	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan, hoşgörülü tavrı ve sabrıyla kendisiyle çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, değerli hocam ve tez danışmanım olan Prof. Dr. Arzu TATAR'a,

Asistanlığımın ilk gününden son gününe kadar her gün aynı disiplinle birlikte çalıştığımız , her bir hastaya karşı gösterdiği titizlik , merhamet, bilgi ve becerileriyle daima örnek aldığım ,bana büyük katkıları bulunan , anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Bülent AKTAN başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Özgür YÖRÜK'e, Prof. Dr. Muhammed Sedat SAKAT'a, Prof. Dr. Vahit MUTLU'ya, Prof. Dr. Korhan KILIÇ'a, Doç.Dr. Zülküf KAYA' ya, Doç. Dr. Abdulkadir ŞAHİN'e, Dr. Öğr.Üyesi Ozan KUDUBAN'a,

Üzerimde emeği bulunan tüm kıdemli asistan arkadaşlarıma ve bugün çalışma ortamımızı güzelleştiren değerli asistan arkadaşlarıma, cerrahinin zorluklarına rağmen hayatımızı kolaylaştırmak için özveriyle çalışan tüm sağlık çalışanı arkadaşlarıma,tezimin verilerini toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen Hemşire Ceren ÖZİL ve diğer tüm hemşire arkadaşlarıma,

Bugünkü hayat enerjimi borçlu olduğum sevgili Eşim Numan'a ve ruhumu aydınlatan biricik kızlarım Mina'ya ve Gökçe'ye,

Ve son olarak, bu günlere gelmemde bana sonsuz desteklerini esirgemeyen canım anneme, babama ve kardeşlerime en içten şükranlarımı sunarım.

Arş. Gör. Dr. Bedia BULUT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **viii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Tonsillektomi: Tanımı ve Tarihçesi 3
2.2. Epidemiyolojisi 5
2.3. Tonsilla Palatina Embriyolojisi 5
2.4. Tonsilla Palatina Anatomisi ve Histolojisi 6
2.5. Tonsillektomi Cerrahisi 8
2.6. Tonsillektomi Endikasyonları 10
2.7. Tonsillektomi Kontraendikasyonları 11
2.8. Tonsillektomi Sonrası Komplikasyonlar 11
2.9. Postoperatif Ağrı 12
2.9.1. Postoperatif Ağrı Yönetiminde Yaygın Kullanılan Ölçekler 13
2.9.2. Wong-Baker Yüzleri Ağrı Değerlendirme Ölçeği 15
2.9.3. Ebeveyn Temelli Postoperatif Ağrı Ölçümü (PPPM) 16
2.10. Opiorfin 18
2.10.1. Opiorfinin Biyokimyasal Özellikleri 18
2.10.2. Opiorfinin Endojen Analjezik Etkisi 20
2.10.3. Tükürük ve Plazmada Opiorfin 24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **25**
3.1. Çalışma Tasarımı 25
3.2. Etik Onay 25
3.3. Çalışma grubu ve örneklem seçimi 25
3.4. Tonsillektomi İşlemi 26

3.5. Biyolojik Örneklerin Toplanması 26
3.6. Analitlerin Tayin Yöntemleri 27
3.7. Ağrı Değerlendirilmesi 28
3.8. İstatistiksel Analiz 28
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 36
KAYNAKLAR 44

KISALTMALAR DİZİNİ

AAO-HNS	: Amerikan Kulak Burun Boğaz Derneği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BMS	: Burning Mouth Syndrome
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FLACC ölçeği	: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability scale
FPS	: Yüz Ağrısı Ölçeği
IMMPACT	: Ölçüm ve Ağrı Değerlendirmesi Üzerine Pediatrik Girişim
KBB	: Kulak Burun Boğaz
NRS	: Sayısal Değerlendirme Ölçeği
NSAİİ	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaç
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PC2	: Prohormon konvertaz 2
PENK	: Proenkefalin
POMC	: Pro-opiomelanokortin
PPPM	: Ebeveyn Temelli Postoperatif Ağrı Ölçümü
RPM	: Dakika Başına Devir
TMD	: Temporomandibular Eklem Bozukluğu
VAS	: Görsel Analog Skala
VRS	: Sözel Değerlendirme Ölçeği
WBFPS	: Wong Baker Faces Pain Scale
δ	: Yunanca “delta” harfi; δ opioid reseptörünü temsil eder
μ	: Yunanca “mu” harfi; μ opioid reseptörünü temsil eder
MCID	:Minimal klinik açıdan anlamlı fark

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ameliyat sonrası ağrı yönetimi için yaygın olarak kullanılan yüz ağrı ölçekleri (A) Gözden Geçirilmiş Yüz Ağrı Ölçeği (FPS-R). (B) Wong-Baker FACES® Ağrı Derecelendirme Ölçeği. 15
Şekil 2. Opiorfinin yapısı 18
Şekil 3. Opiorfinin yapı-aktivite ilişkisi 20
Şekil 4. G-protein aracılı opiorfin sinyali ve ağrı yönetimindeki fonksiyonu 22
Şekil 5. Merkezi sinir sisteminde doğal olarak üretilen endojen opioidler..... 23
Şekil 6. Hastalarda postoperatif IL-6, IL-1, TNF-alfa ve opiorfin düzeylerinin tanısal duyarlılığının ve özgüllüğünün ROC eğrisi analizi ile belirlenmesi 34

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çeşitli insan biyolojik sıvılarındaki opiorfin seviyeleri 24
Tablo 2. Ebeveyn Temelli Postoperatif Ağrı Ölçümü (PPPM) Ölçeğinin değerlendirilmesi 29
Tablo 3. Hastaların inflamatuar belirteç düzeylerinin değerlendirilmesi 30
Tablo 4. WBFP skalası kullanılarak postoperatif ağrı şiddetine göre gruplandırılan hastaların inflamatuar belirteç düzeyleri 31
Tablo 5. PPPM skalası kullanılarak postoperatif ağrı şiddetine göre gruplandırılan hastaların inflamatuar belirteç düzeyleri 32
Tablo 6. Hastaların plazma ve tükürük opiorfin düzeylerinin değerlendirilmesi..... 32
Tablo 7. WBFP skalası kullanılarak postoperatif ağrı şiddetine göre gruplandırılan hastaların opiorfin düzeyleri 33
Tablo 8. PPPM skalası kullanılarak postoperatif ağrı şiddetine göre gruplandırılan hastaların opiorfin düzeyleri 33
Tablo 9. Preopreratif inflamatuar belirteçlerle, plazma ve tükürük opiorfin düzeyleri arasındaki ilişki 35
Tablo 10. Postoperatif inflamatuar belirteçlerle, plazma ve tükürük opiorfin düzeyleri arasındaki ilişki..... 35

ÖZET

Tonsillektomi Sonrası Tükürük ve Plazma Opiorfin Düzeyinin, Ağrı Düzeyi ile Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı, tonsillektomi operasyonu geçirecek olan pediatrik hastalarda preoperatif ve postoperatif tükrük ve plazma opiorfin düzeyinin ; preoperatif ve postoperatif plazma IL-1, IL-6 , TNF- α düzeyi ve postoperatif ağrı düzeyi ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 66 çocuk hasta dahil edilmiştir. Preoperatif ve postoperatif olarak hastalardan alınan plazma ve tükrük opiorfin düzeyleri ve plazma IL-1, IL-6 ve TNF-α düzeyleri analiz edilmiştir. Postoperatif 48. saatte ağrı düzeyi Wong-Baker Yüz Ağrı Ölçeği ve Ebeveyn Temelli Postoperatif Ağrı Ölçümü ölçekleri ile değerlendirilmiştir. Preoperatif ve postoperatif olarak alınan tükürük ve plazma opiorfin düzeyi ile plazma IL-1,IL-6,TNF-α düzeylerinin birbiri ile olan ve postoperatif ağrı düzeyleri arasındaki ilişki istatiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Wong-Baker Yüz Ağrı Ölçeği ve Ebeveyn Temelli Postoperatif Ağrı Ölçümü ölçekleri ile değerlendirilen ağrı şiddeti ile postoperatif opiorfin ve IL-1, IL-6, TNF-a arasında anlamlı, pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.001$). Postoperatif dönemde tükrük ve plazma opiorfin ile plazma IL-1,IL-6 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. ROC analizine göre, postoperatif tükürük opiorfin düzeyi, şiddetli ağrıyı ayırt etmede en yüksek duyarlılık (%85) ve özgüllüğe (%79) sahipti. Preoperatif ve postoperatif plazma IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeyleri ile plazma ve tükrük opiorfin düzeyleri arasında pozitif, anlamlı ve güçlü bir korelasyon mevcuttu.

Sonuç: Plazma IL-1, IL-6 , TNF- α düzeyi ile tükürük ve plazma opiorfin düzeyleri postoperatif ağrı düzeyini tahmin etmede etkili biyobelirteçler olabilir. Özellikle tükürük opiorfin düzeyinin yüksek duyarlılık ve özgüllük ile ağrı şiddetini öngörebilmesi, non-invaziv bir tanı aracı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tonsillektomi, Opiorfin, Ağrı, IL-1,IL-6, TNF- α

ABSTRACT

Comparison of Salivary and Plasma Opiorphin Levels with Pain Severity Following Tonsillectomy

Aim: The aim of this study is to investigate the relationship between preoperative and postoperative salivary and plasma opiorphin levels and preoperative and postoperative plasma IL-1, IL-6, TNF-α levels and postoperative pain intensity in pediatric patients undergoing tonsillectomy.

Methods: Sixty-six pediatric patients were included in the study. Preoperative and postoperative plasma and saliva opiorphin levels and plasma IL-1, IL-6, and TNF-α levels were analysed. Pain levels at 48 hours postoperatively were assessed using the Wong-Baker Facial Pain Scale and the Parent' Postoperative Pain Measurement Scale. The relationship between preoperative and postoperative opiorphin levels in saliva and plasma; and plasma IL-1, IL-6, and TNF-α levels, as well as the relationship between these biomarker levels and postoperative pain levels, were statistically analysed.

Results: A significant, positive correlation was found between pain intensity assessed using the Wong-Baker Facial Pain Scale and the Parent's Postoperative Pain Measurement and postoperative opiorphin and IL-1, IL-6, TNF-α levels ($p<0.001$). A significant decrease was observed in postoperative plasma IL-1, IL-6 and TNF-α levels, as well as in saliva and plasma opiorphin levels during the postoperative period. According to ROC analysis, the postoperative saliva opiorphin level had the highest sensitivity (85%) and specificity (79%) in distinguishing severe pain. There was a positive, significant, and strong correlation between preoperative and postoperative plasma IL-1, IL-6, and TNF-α levels and plasma and saliva opiorphin levels.

Conclusion: Plasma IL-1, IL-6, TNF-α levels, along with saliva and plasma opiorphin levels, may be effective biomarkers for predicting postoperative pain levels. In particular, the ability of saliva opiorphin levels to predict pain intensity with high sensitivity and specificity suggests that it could be used as a non-invasive diagnostic tool.

Keywords: Tonsillectomy, Opiorphin, Pain, IL-1, IL-6,TNF- α

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cerrahi girişim sonrası ortaya çıkan postoperatif ağrı, yalnızca hastanın konforunu bozmakla kalmaz, aynı zamanda iyileşme sürecini yavaşlatmakta, komplikasyon riskini artırmakta, fonksiyonel kapasiteyi kısıtlamakta ve hasta memnuniyetini düşürmektedir (1). Bu nedenle, ameliyat sonrası dönemde ağrının etkili biçimde kontrolü, perioperatif bakımın temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Yetersiz ağrı kontrolü, yalnızca akut dönemde rahatsızlık yaratmakla kalmaz, aynı zamanda kronik postoperatif ağrı gelişimi ve artan opioid kullanımı gibi uzun vadeli sorunlara zemin hazırlayabilmektedir (2, 3).

Tonsillektomi, özellikle pediatrik popülasyonda sık yapılan bir cerrahi işlemdir; ancak postoperatif ağrı, bu prosedürün en ciddi sınırlayıcı faktörlerinden biridir. Literatürde tonsillektomi ameliyatı sonrası ağrının 1–10 cm ölçek (örneğin Görsel Analog Skala (VAS)/Sayısal Değerlendirme Ölçeği (NRS)) ile yüksek seviyelerde rapor edildiği ve hastaların bazı günlerde oral alım, konuşma, uyku gibi fonksiyonlarını ciddi biçimde kısıtladığı gösterilmiştir (4). Bu dönemde analjezik yaklaşımlar (örneğin sistemik ağrı kesiciler, lokal bloklar, kombinasyon tedavileri) yoğun şekilde uygulanmakta olup, ağrının uygun şekilde değerlendirilmesi ağrı kontrolünde kritik rol oynamaktadır (5).

Geleneksel ağrı değerlendirme araçları büyük ölçüde subjektif bildirimlere dayanmaktadır ve yalnızca ağrı şiddetini ölçmeye yöneliktir. Bu ölçekler klinikte pratik, kolay uygulanabilir avantajlar taşır. Bununla birlikte bu ölçeklerin; özellikle çocuk popülasyonunda bilişsel sınırlamalar, sözel yetersizlikler ve odaklanma zorlukları gibi nedenlerle güvenilirliği zaman zaman sınırlandırılmıştır. Bu durum, postoperatif ağrının çok boyutlu doğasının yalnızca tek boyutlu ölçümlerle yeterince yakalanamamasına yol açmaktadır (6).

Bu boşluğu dolduracak yaklaşım ise biyobelirteçlerle desteklenen ağrı değerlendirmesi olmaktadır. Nitekim yapılan çalışmalarda IL-1 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin periferik sinirlerde nosiseptif yanıtı artırarak ağrı fizyopatolojisine katkı sağladığı bilinmektedir (123,124). Ayrıca opiorfin adlı endojen

peptit analjezik potansiyele ve dinamik davranışa sahiptir. Son yıllarda yapılan meta-analizlerde, kronik orofasiyal ağrı durumlarında opiorfinin tükürük düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda yüksek bulunduğu da rapor edilmiştir (7). İlk izole edildiği insan tükürüğünden itibaren yapılan preklinik çalışmalar, opiorfinin morfin düzeyine benzer ağrı bastırıcı etki gösterdiğini, ancak bağımlılık, tolerans ya da sedasyon gibi geleneksel opioid etkileri oluşturmadan hareket ettiğini göstermiştir (8).

Bu bilgiler ışığında, opiorfin yalnızca inflamasyon ya da ağrılı durum varlığını işaret eden bir marker olmanın ötesine geçerek opiorfin analoğu olarak kullanılabilir, ağrı şiddetiyle paralel davranan, klinik değişimlere duyarlı ve bireyselleştirilmiş ağrı yönetimini destekleyebilecek bir parametre olma potansiyeline sahiptir.

Bu çalışmanın temel amacı, tonsillektomi uygulanan pediatrik hastalarda opiorfinin hem ağrı düzeyi ile hem de IL-1,IL-6 ve TNF-α gibi inflamatuar belirteçlerle olan ilişkisini ortaya koymaktır. Bu doğrultuda, hem plazma hem de tükürükte ölçülen opiorfin düzeylerinin postoperatif ağrı skalaları ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca opiorfinin bir inflamatuvar belirteç ve doğrudan ağrı deneyimini yansıtan dinamik bir parametre olup olamayacağının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda ; opiorfinin şiddetli ağrıyı ayırt etmede duyarlılık ve özgüllük açısından tanısal gücü analiz edilmesi planlanmıştır. Böylece, opiorfinin ameliyat öncesi ve sonrası değişiminin ağrı şiddetiyle paralel seyredip seyretmediği incelenecektir. Sonuç olarak bu çalışma, opiorfinin pediatrik grupta tonsillektomi sonrası enflamasyonu tanımlayıcı bir marker olup olamayacağını araştırmaktadır.Buna ek olarak opiorfinin ağrı ile ilişkisini ortaya koyarak, postoperatif ağrı kontrolünde klinik karar süreçlerinde yönlendirici bir ajan olarak kullanılabilme potansiyelini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tonsillektomi: Tanımı ve Tarihçesi

Tonsillektomi, palatin tonsillerin tamamının, kapsülüyle birlikte cerrahi olarak çıkarılmasını ifade eden bir operasyondur. Bu işlem, tonsil dokusunun çevresindeki peritonsiller düzlem boyunca yapılan diseksiyonla gerçekleştirilmektedir (9). Tonsillektomi, genellikle genel anestezi altında uygulanmakta ve çoğunlukla çocukluk çağındaki hastalarda gerçekleştirilmektedir. Palatin tonsiller, Waldeyer lenfoid halkasının bir parçası olarak orofarinksin her iki yanında yer almakta ve bağışıklık sisteminin mukozal savunmasında önemli rol oynamaktadır. Ancak tekrarlayan enfeksiyonlar, obstrüktif uyku apne sendromu veya peritonsiller apse gibi durumlarda bu dokuların alınması gerekli hale gelmektedir (10). Amerikan Kulak Burun Boğaz Derneği (AAO-HNS) rehberlerine göre, yılda yedi veya daha fazla tonsillit atağı geçiren bireylerde tonsillektomi endikasyonu oluşmaktadır (11). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, tonsillektomi en sık uygulanan cerrahi prosedürlerden biridir. Her yıl 15 yaşından küçük çocuklarda 500.000'den fazla vaka gerçekleştirilmektedir. Bu ameliyatın iki yaygın nedeni uyku apnesi ve tekrarlayan boğaz enfeksiyonlarıdır. Bu cerrahi işlemin temel amacı; enfeksiyon sıklığını azaltmak, hava yolunu açmak ve yaşam kalitesini artırmak olarak tanımlanmaktadır. AAO-HNS tonsillektominin tanımı "tonsil kapsülü ile kas duvarı arasındaki peritonsiller boşluğu diseke ederek bademciği ve kapsülünü tamamen çıkaran adenoidektomi ile veya adenoidektomi olmadan gerçekleştirilen cerrahi bir prosedür olarak tanımlamaktadır. Kullanıldığı bağlama bağlı olarak, özellikle uyku apnesi ile ilişkili olarak adenoidektomi ile tonsillektomiyi gösterebilir (12).

Tonsillektomi, palatin tonsilin kapsülüyle birlikte tamamen çıkarılmasını ifade etmektedir ve bu terim Latincedeki *tonsilla* (tekne bağlama kazığı) ve Yunanca *ektome* (kesip çıkarma) sözcüklerinden türetilmiştir. Tarihsel olarak, tonsil cerrahisi yaklaşık 2000 yıl öncesine dayandırılsa da, modern anlamdaki tonsillektomi yalnızca son yüzyılda uygulanmaya başlanmıştır (13). İlk tonsil çıkarımı tarifleri M.S. 1. yüzyılda Romalı hekim Aulus Cornelius Celsus'a dayanmakta olup, Celsus tonsilin parmakla çıkarılmasını, başarısız olunması hâlinde bıçak kullanılmasını önermiştir. Takip eden

dönemlerde, bıçaklar, teller, ipler ve otomatik cihazlarla (guillotine/tonsillotome) yapılan çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Ancak bu teknikler sadece tonsilin görünen kısmını almaya yönelik "tonsillotomi" işlemleriydi; kapsüllü total çıkarım içermemekteydi. 19. yüzyılın sonlarına doğru, tonsillotomi sonrası semptomları devam eden hastaların artması, daha radikal bir teknik ihtiyacını doğurmuştur (13). Bu doğrultuda 1890 yılında Edwin Pynchon, galvanokoter kullanarak tonsilin tamamının çıkarılmasını tarif etmiş; ancak işlemin ağrılı ve zaman alıcı olması nedeniyle yaygınlaşmamıştır. 1903 yılında Charles Robertson, guillotine gibi cihazların yetersizliğine değinerek makasla tüm tonsili çıkarmayı önermiştir, ancak bu yöntemde kapsül vurgusu bulunmamaktadır ve tonsilin parçalı çıkarımı söz konusudur. Tonsillektomiye yönelik bugünkü yaklaşımı şekillendiren asıl gelişmeler 1906 yılında yaşanmıştır. William Lincoln Ballenger, tonsilin anatomisini detaylı biçimde ele aldığı çalışmasında, tonsilin kapsülle birlikte çıkarılmasının önemini vurgulamış ve bu cerrahi düzlemin korunması gerektiğini belirtmiştir. Aynı yıl Ovidus Arthur Griffin de bıçak ve özel makaslar kullanarak, guillotine ya da otomatik cihaz olmaksızın tonsilin tamamını tek seansta çıkardığı tekniğini sunmuştur. Bu gelişmelerden önce, tonsillektomi terimi bile yaygın kullanılmamaktaydı. 1904'te Robert C. Myles, bu terimi ilk kez yazılı olarak kullanmış; 1906'da ise W.E. Casselberry, total eksizyonu ifade etmek için "tonsillektomi" teriminin artan popülaritesine dikkat çekmiştir. Sonuç olarak, modern anlamda kapsüllü tonsillektomi operasyonunun tanımı ve uygulanışı, İngiliz cerrah George Waugh'un 1909'daki çalışmasından önce Amerikalı otolaringologlar tarafından geliştirilmiş ve yayımlanmıştır (14).

1930'lara gelindiğinde, tonsillektomi halk arasında o kadar yaygınlaşmaktadır ki, gereksiz yere uygulandığı gerekçesiyle eleştirilmekte ve basında hicvedilmektedir. Aynı dönemde operasyonun çocuk ölümlerine neden olması, kamuoyunda ciddi endişelere yol açmaktadır; ancak işlem yaygınlığı nedeniyle bu ölümler sıklıkla "komplikasyon" ya da "kötü rastlantı" olarak değerlendirilmektedir (15).

1940'lı ve 1950'li yıllarda poliomiyelit salgınları, tonsillektomiye yönelik tartışmaları derinleştirmektedir. Epidemiyologlar tonsillektominin polioyu tetiklediğine dair güçlü istatistiksel veriler sunmakta; ancak kulak burun boğaz (KBB) uzmanları bu ilişkiyi reddetmektedir. 1970'lerde ise İngiltere'deki sağlık kurumları,

tonsillektominin etkinliğini değerlendirmek için kriter geliştirme ve randomize kontrollü çalışmalar planlama girişiminde bulunmaktadır. Ancak uzmanlar arasındaki fikir ayrılıkları ve etik kaygılar nedeniyle anlamlı sonuçlara ulaşılamamaktadır. Buna rağmen, belirli klinik endikasyonlara dayalı kılavuzlar yayımlanmakta ve operasyonun gerekliliği büyük ölçüde sınırlandırılmaktadır (15).

2.2. Epidemiyolojisi

Tonsillektomi, çocuklarda en sık uygulanan elektif cerrahi işlemlerden biridir. ABD'de her yıl yaklaşık 289.000 çocuk bu operasyonu geçirmektedir (16). Bu yüksek sayı, tonsillektominin gerek enfeksiyon sıklığını azaltma gerekse hava yolu tıkanıklığını ortadan kaldırma amacıyla yaygın olarak tercih edildiğini göstermektedir. En sık endikasyonlar arasında tekrarlayan tonsillit atakları ve obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) yer almaktadır (17). Yapılan epidemiyolojik analizlerde, 2000 ile 2016 yılları arasında çocuklarda tonsillektomi oranlarının yaşa ve endikasyona bağlı olarak değiştiği; örneğin, OUAS nedeniyle yapılan tonsillektomilerin daha küçük yaş grubunda, enfeksiyon nedenli işlemlerin ise daha büyük çocuklarda tercih edildiği bildirilmektedir (9). Ayrıca, coğrafi bölgelere göre de endikasyon farklılıkları göze çarpmaktadır; kırsal bölgelerde OUAS endikasyonuyla yapılan cerrahiler daha yaygınken, kentsel bölgelerde enfeksiyon temelli endikasyonlar ön plandadır (18). Tüm bu bulgular, tonsillektominin sadece tıbbi değil, aynı zamanda sosyoekonomik ve bölgesel değişkenlere göre şekillendiğini göstermektedir (9).

2.3. Tonsilla Palatina Embriyolojisi

Tonsilla palatina, ikinci faringeal poşun dorsal kısmından gelişmekte olan lenfoepiteliyal bir yapı olarak tanımlanmaktadır ve embriyolojik gelişimi, timus glandı gelişimiyle benzerlik göstermektedir (19). Tonsilin embriyogenezi, yaklaşık olarak 14–15. gebelik haftalarında embriyonun orofarinks epiteli altında yer alan mezankimal dokuda epitel invajinasyonlarının (çöküntülerin) başlamasıyla tanınmaktadır. Bu dönemde görülen epitelyal invajinasyonlar, ilerleyen haftalarda bağımsız epitel adacıkları haline gelerek kistik yapıların başlangıcını oluşturmakta, bazı bölgelerde merkezi nekroz gelişerek kript oluşumuna zemin hazırlamaktadır (19). 16–17. gebelik

haftası itibarıyla invajinasyonlarda kript tübülleri belirginleşmektedir ve bu kript epiteli lenfositlerle, özellikle de T-hücreleriyle yoğun şekilde infiltre olmaktadır. Aynı dönem içinde birincil lenfoid folliküller, B-hücresi prekürsörlerini içerecek şekilde gelişmekte, parafolliküler alanlarda ise T-hücre populasyonları oluşmaya başlamaktadır (20). 18–22. haftalar arasında kriptler daha karmaşık hale gelerek dallanmakta ve çevresinde lifli kapsül ile birlikte fibrotik septalar belirmektedir; bu süreç, lenfoid bölgelerin fonksiyonel tonsil mimarisine dönüşmesi için kritik önemdedir. Gebeliğin 23–28. haftalarında, kript-follikül-parafollikül üçlüsü net olarak tanımlanmakta; lenfoid dokularda retikülosit ve post-kapiller venüllerin gelişimi gözlemlenmektedir (19). İmmünohistokimyasal analizler sonucunda ortaya çıkan bulgular, 16–17. haftalar itibarıyla B-hücrelerinin folliküllerde, T-hücrelerinin ise parafolliküler alanda yoğunlaştığını göstermekte; bu düzen, doğum sonrası tonsillerin dış antijenlere yanıt oluşturacak şekilde hızla olgunlaşmasını sağlamaktadır. Bu embriyolojik gelişim dizisi, tonsilin doğuştan itibaren bir lenfoid analizör olarak etkinliğini kazanmasını sağlamaktadır.

2.4. Tonsilla Palatina Anatomisi ve Histolojisi

Palatin tonsil, tonsiller fossada yer alan bir lenfoid yapıdır. Bu fossa, önde palatoglossus, arkada palatofaringeus kaslarıyla sınırlıdır; lateral sınırda ise superior konstriktör kas bulunmaktadır. Tonsilin en dış sınırında gevşek bağ dokusu ve bukkofaringeal fasya yer alır; bu yapı, tonsili parafaringeal alandan ayırmaktadır (21).

Tonsilin kanlanması, eksternal karotid arter sisteminden gelmektedir. Alt kutup, özellikle fasiyal arterin tonsiller dalı ve lingual arterin dorsal dallarıyla, üst kutup ise internal maksiller arterin dalları ile beslenmektedir. Venöz drenaj, paratonsiller ven üzerinden gerçekleşmektedir. Drenaj, jugulodigastrik ve retrofaringeal lenf nodlarına olmaktadır. Tonsil ve fossaya duyusal innervasyon V2 dalından gelen küçük palatin sinir ve glossofaringeal sinir ile sağlanmaktadır (21, 22).

İç karotid arterin 2,5 cm posterolateralde seyrettiği, çocuklarda ise 1,5 cm kadar yakınlaşabileceği bildirilmektedir (23). Ayrıca, glossofaringeal sinirin lingual dalı, tonsil fossasının posteroinferior kenarına 5,5 mm kadar yaklaşabilmekte ve

tonsille sıkı yapışıklık gösterebilmektedir. Bu, tonsillektomi sonrası görülen tat bozukluklarının (dysgeusia) olası nedenlerinden biridir (24).

Tonsilla palatina, orofarinksin lateralinde, palatoglossal ve palatofaringeal arklar arasında yer alan, müköz membranla örtülü lenfoepiteliyal bir organdır (25). Waldeyer halkası, nazofarinks ve orofarinkste çevresel şekilde yerleşmiş, kesintisiz olmayan mukoza ile ilişkili lenfoid dokulardan oluşmaktadır (26). Bu yapı, solunum ve sindirim yollarının ortak giriş noktasında yer aldığı için dış kaynaklı antijenleri filtreleme, bağışıklık yanıtını başlatma ve sürdürme görevlerinde eşsiz bir rol oynamaktadır (26).

Waldeyer halkası dört ana yapıdan oluşur:

1. Nazofarinksin arka duvarında yer alan faringeal tonsil (adenoid),
2. Östaki borusu ağzının hemen arkasında bulunan tübal tonsiller (Gerlach tonsilleri),
3. Orofarinkste anterior ve posterior tonsil pillerinin (palatoglossus ve palatofaringeus kasları) arasında yer alan palatin tonsiller,
4. Dil kökünde yer alan ve glossotonsiller sulkusta palatin tonsillerle devamlı olan lingual tonsiller (26).

Alt bağ dokusunda, germinal merkezli primer ve sekonder lenfoid foliküller yoğun şekilde yer almakta; bunlar B hücrelerinin proliferasyonu ve olgunlaşması için kritik merkezler oluşturmaktadır. Foliküller, interfoliküler bölgelerle çevrili olup, bu alanlarda T lenfositler , dendritik hücreler ve makrofajlar bulunmakta; bu sayede hem humoral hem de hücresel bağışıklık yanıtları desteklenmektedir (26).

Kriptlerin yüzeyindeki retiküler epitel, antijenlerin lenfoid dokuya geçişinde köprü görevi görmekte olup; altındaki bağ dokuda yoğun vaskülarizasyon ve antijen sunan hücrelerin yerleşimine olanak tanımaktadır. Retiküler epitelde özellikle M-hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve yüksek endotelli venüller yer almakta; bu sayede lenfosit migrasyonu ve antijen tanıma süreçleri etkin şeklide gerçekleşmektedir (26).

Tonsilla palatina, çevresinde ince fakat tam olmayan bir fibröz kapsül ile sınırlanmakta; kapsül içinde yer alan trabeküller, damarlardan ve sinir liflerinden zengin bağ dokusu ile tonsili lobüller halinde bölgeleştirmektedir. Tonsil dokusunda germinal merkezlerde B hücreleri bulunmakta; interfoliküler bölgelerde ise T hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar yer almaktadır. Kript çevresinde M-hücreleri antijen örneklemesine aracılık ederken, retiküler epitel altındaki lenfosit geçişini yönlendirmektedir. Ayrıca, tonsil dokusunda IgA, IgG ve IgM dahil çeşitli immünoglobulin sınıfı üretimi gerçekleşmekte; özellikle mukozal bağışıklıkta önemli rol oynayan sekretuar IgA yoğun şekilde salgılanmaktadır (26).

2.5. Tonsillektomi Cerrahisi

Tonsillektomi, genel anestezi altında performe edilen, palatin tonsilin kapsülüyle birlikte tamamen çıkarıldığı cerrahi bir işlemdir. AAO-HNS, bu işlemi "tonsil kapsülü ile kas duvarı arasındaki peritonsiller alandan diseksiyon yoluyla tonsilin tamamen çıkarılması" olarak tanımlamaktadır (27). AAO-HNS, çocuklarda bademcik ameliyatına ilişkin bir uygulama kılavuzu yayınlamıştır (12). Buna göre;

1. Tekrarlayan boğaz enfeksiyonunda (son bir yılda 7'den az, son iki yılda 5'ten az veya son üç yılda 3'ten az enfeksiyon atağı yaşanmışsa) dikkatli izlem yapılmalıdır.
2. Belirtilen kriterleri karşılamayan, ancak tekrarlayan boğaz enfeksiyonu olan çocuklarda bademcik ameliyatını destekleyebilecek ek faktörlerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu faktörler arasında çoklu antibiyotik alerjisi veya intoleransı, periyodik ateş, farenjit ya da peritonsiller apse öyküsü bulunabilir.
3. Bademcik hipertrofisi ve uyku bozukluğu olan, polisomnografisi anormal bulunan çocuklarda, ameliyatın sağlık durumunu iyileştirebileceği konusunda ebeveynlerine danışmanlık yapılmalıdır.
4. Ameliyat sonrasında uyku bozukluğunun devam edebileceği veya tekrarlayabileceği ve ek tedaviler gerekebileceği konusunda bakım verenler bilgilendirilmelidir.

5. Bademcik ameliyatı sonrası ağrı yönetimi üzerinde durulmalı ve bakım verenlere ağrının kontrolü ile yeniden değerlendirilmesinin önemi öğretilmelidir.

AAO-HNS, tonsillektomi operasyonu önermek için bazı seçenekler sunmuştur. Buna göre, son bir yılda en az 7 atak, son iki yıl boyunca her yıl en az 5 atak veya son üç yıl boyunca her yıl en az 3 atak geçiren; ayrıca bu atakların tıbbi kayıtlarda 38,3 °C'nin üzerinde ateş, servikal adenopati, tonsil eksüdası veya A grubu beta-hemolitik streptokok testi pozitifliği ile belgelendiği çocuklarda ameliyat endikasyonu bulunmaktadır. Cerrahi ile tedavi edilen çocuklarda elde edilen fayda düzeyi, tekrarlayan boğaz enfeksiyonu öyküsü bulunan hastalarda tonsillektomiyi haklı çıkaracak ölçüde yeterli görünmektedir (28).

Cerrahi teknikler genel olarak ekstrakapsüler (total) ve intrakapsüler (subtotal) olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır. Ekstrakapsüler yöntemde tüm tonsil doku kapsülle beraber çıkarılırken, intrakapsüler yöntemde kapsül korunarak kısmi rezeksiyon yapılmaktadır; intrakapsüler tekniklerin daha düşük morbidite sağladığına dair kanıtlar mevcuttur (29).

Sıklıkla tercih edilen soğuk diseksiyon (cold steel) yöntemlerinde bistüri, makas ve forseps kullanılarak diseksiyon yapılmakta, hemostaz için ise ligatür veya bipolar diatermi kullanılmaktadır. Diseksiyon, guillotine, mikrodebrider ile parsiyel tonsillektomi, harmonik bistüri, plazma aracılı ablasyon ve kriyocerrahi soğuk yöntemlere dahil edilmektedir. Bu yöntem, postoperatif daha az ağrı, hızlı yara iyileşmesi ve az kanama gibi avantajlar sunmaktadır (30). Buna karşılık, sıcak teknikler (hot techniques) içerisinde monopolar veya bipolar elektrokoter, koblation, radyo frekans, lazer ve ultrasonik (harmonic) skalpel yer almaktadır. Sıcak teknikler, cerrahi sürenin kısalması ve intraoperatif kan kaybının azalması gibi avantajlar sağlasa da, termal hasara bağlı olarak postoperatif ağrı, yara iyileşmesinin gecikmesi ve geç dönem kanama riskinde artış gözlemlenmektedir (30).

Soğuk diseksiyon yöntemi çok uzun yıllardır uygulanan bir yöntemdir. Çelik makas ve bisturi ile tonsilin kapsülden ayrıldığı bu teknikte kaslar açığa çıktığı için

daha fazla ağrı ve kanama riski bulunmaktadır. Elektrodiseksiyon ise monopolar veya bipolar koterle yapılmaktadır. Isı 300-400°C'ye ulaştığı için termal hasar daha fazla ağrı ve rahatsızlığa neden olmaktadır. Mikroskobik tonsillektomi yöntemi mikroskop altında yapılan bir cerrahidir. Özellikle erişkinlerde sık enfeksiyona bağlı skar dokusu olduğundan avantajlı bir yöntemdir (31). Koblasyon/plazma eksizyonu ise radyo frekans enerjisi ile 40-70°C'de yumuşak doku çözülüp diseksiyon, koterizasyon, emme ve hemostaz aynı cihazda sağlanmaktadır. Hızlı, hassas ve güvenilir bir yöntemdir. Lazer yöntemi özellikle parsiyel tonsillektomide önerilirken daha az kanama ve ağrıya neden olsa da ikincil hemoraji ve postoperatif ağrı daha sık rapor edilmiştir (32, 33). Radyofrekans yöntemi lazere kıyasla daha ekonomik ve pratik bir alternatiftir. Lokal anestezi ile birkaç seansta uygulanabilir ve genellikle parsiyel tonsillektomi için tercih edilmektedir. Soğuk diseksiyona göre daha az ağrı ve kanama vardır. Harmonik skalpel, ultrasonik enerjiyle dokuyu kesip koagüle etmektedir. Bir sistematik incelemede; postoperatif ağrının özellikle 1. ve 4. günlerde diğer sıcak tekniklere göre biraz daha az olduğu, ayrıca geç dönem kanama oranının geleneksel soğuk yönteme göre %56 daha az seyrettiği gösterilmiştir (34). İntrakapsüler veya parsiyel hacim küçültme amacıyla kullanılan radyofrekans termal ablasyon yöntemi ise küçük çocuklarda lenfoid dokunun korunması amacıyla kullanılmaktadır. CO_2 veya sıvı azot ile dokunun −82 ila −196 °C'ye kadar dondurulduğu kriyotonsillektomi de kanama riskinin az olduğu ancak operasyon süresinin uzun olduğu bir tekniktir.

Soğuk diseksiyon yöntemleri, koblation ve diğer sıcak yöntemlere kıyasla postoperatif ağrı, kanama komplikasyonları ve yara iyileşmesi açısından daha iyi sonuçlar vermektedir. Bu nedenle halen birçok cerrah için "altın standart" konumundadır (34).

2.6. Tonsillektomi Endikasyonları

Uyku ile ilişkili solunum bozukluğu, uykuda üst havayolunda meydana gelen kısmi ya da tam obstrüksiyon atakları ile karakterizedir. Bu durum, normal ventilasyonu ve uyku düzenini bozmaktadır. Klinik olarak hiperaktivite, gündüz yorgunluğu ve saldırgan davranışlar gibi belirtilerle; horlama, apne, huzursuz uyuma,

gelişme geriliği, okul başarısında düşüş ve gece alt ıslatma gibi bulgularla kendini gösterebilmektedir (16).

Uyku apneli çocuklarda, antibiyotik kullanım oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir; bu çocuklar, hastaneye %40 daha fazla başvurmakta ve üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı sağlık hizmeti kullanımı %215 oranında artmaktadır (16). Tonsiller ve adenoid hipertrofi, uyku apnesinin en yaygın nedenidir. Ancak tonsil boyutu her zaman uyku apnesinin şiddeti ile doğru orantılı değildir. Tonsiller hipertrofi olmayan ancak uyku apneli bulguları taşıyan çocuklarda tanının doğrulanması amacıyla polisomnografi önerilmektedir (16).

Antibiyotik alerjisi veya intoleransı, PFAPA sendromu (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit), peritonsiller apse gibi modifiye edici faktörler cerrahi müdahaleyi erkene çekebilmektedir (16).

Tonsiller asimetri, özellikle maligniteyi dışlamak amacıyla tonsillektomi endikasyonudur. Palatin tonsilin en sık karşılaşılan malign neoplazmları skuamöz hücreli karsinom ve lenfomadır. Pediatrik olgularda görülen malignitelerin çoğunluğu lenfoma şeklindedir (35).

2.7. Tonsillektomi Kontraendikasyonları

Tonsillektomi için belirlenmiş mutlak bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. Ancak, işlemle ilişkili başlıca komplikasyonlar arasında kanama ve anesteziye bağlı riskler öne çıkmaktadır. Bu nedenle, adenotonsillektomi planlanan hastalarda söz konusu komplikasyonlara yönelik potansiyel risk faktörleri (kanama bozuklukları ya da malign hipertermiye yönelik aile öyküsü) ameliyat öncesinde dikkatle değerlendirilmelidir. Gerekli önlemler alınarak bu riskler en aza indirgenmelidir (36).

2.8. Tonsillektomi Sonrası Komplikasyonlar

Primer (erken) kanama, operasyon sonrası ilk 24 saat içinde, genellikle cerrahi işlem sırasında oluşan damar yaralanmaları sonucu ortaya çıkmaktadır. Oranlar % 0.1–

10 arasında değişmekte olup, çocuklarda daha düşük, erişkinlerde daha yüksek görülmektedir. Sekonder (geç) kanama, özellikle 5–10. günlerde skarlar dökülürken görülür. Bu dönemde % 0.2–7.5 oranlarında kanama bildirilmiştir (9). Ayrıca 2025 yılında yapılan bir meta analiz çalışmasında soğuk diseksiyon yönteminin %3,7 ile en düşük kanama oranına sahip olduğu, bipolar diyatermi yönteminin ise %8,6 ile yüksek risk içerdiği rapor edilmiştir (37). Bir diğer pediatrik tonsillektomi çalışmasında en sık görülen komplikasyonlardan biri olan postoperatif kanamanın (%2,3) , yaklaşık %1,3 oranında yeniden girişim gerektirdiği bildirilmiştir (38).

Tonsillektomi sonrası ağrı, hastane taburculuğu sonrası en sık başvuru nedenlerinden biridir. Özellikle operasyondan sonraki 4–5. günlerde inflamasyon yükselebilir (39). Non-steroid anti-inflamatuvarlar (NSAİİ), kodein içeren analjezikler ve benzidamin gibi lokal gargara ajanları ağrıyı azaltmada etkilidir fakat kodein kullanımı çocuklarda önerilmemektedir (39).

Enfeksiyon, özellikle kusmaya eşlik eden ateş, boyun tutulması ve şiddetli ağrı varsa şüphelenilmelidir. Ancak, rutin olarak antibiyotik başlanması önerilmemektedir; aksine enfeksiyon saptandığında yapılmalıdır. Göğüs hastalıkları ve idrar yolu enfeksiyonu gibi minor enfeksiyonlar da bildirilmiştir (40). Özellikle <3 yaş çocuklarda ve şiddetli obstrüktif uyku apnesi eşlik eden hastalarda solunum yollarında ödem, laringospazm veya hava yolu obstrüksiyonu görülebilmektedir (16).

Yapılan bazı çalışmalarda üç yaş altında tonsillektomi yapılan çocuklarda 5-10. Günlerde yaşanan posttonsilektomi kanamaların ve buna sekonder dehidratasyonun geliştiği rapor edilmiştir (41, 42).

2.9. Postoperatif Ağrı

Ameliyat sonrası ağrının etkin kontrolü, perioperatif bakımın önemli bir parçasıdır ve iyileşme sürecini doğrudan etkilemektedir (43). Yetersiz ağrı kontrolü, hasta memnuniyetini azaltmakta, fonksiyonel iyileşmeyi engellemekte, komplikasyon riskini ve hastanede kalış süresini artırmaktadır (44). Ayrıca postoperatif ağrı , ağrının

kronikleşmesi ve opioid kullanımında önemli bir risk faktörüdür (45). Bu nedenle postoperatif ağrı yönetimini geliştirmeye yönelik çalışmalar sürmektedir.

Ağrının doğru değerlendirilmesi, uygun analjezik tedavilerin seçimi ve doz ayarlamaları için kritik öneme sahiptir. Ayrıca yetersiz tedavi alan hastaların erken dönemde tanınmasını ve gerektiğinde ağrı uzmanına yönlendirilmesini sağlar. Uzmanlar, ameliyat sonrası 24. saatte hem istirahatte hem de hareketle ortaya çıkan ağrı şiddetinin, hasta konforunu değerlendirmede temel bir sonlanım noktası olduğunu vurgulamaktadır (46).

Amerikan Ağrı Derneği ve Amerikan Anesteziyoloji Derneği'nin kılavuzları, geçerli ve güvenilir ağrı değerlendirme araçlarının kullanılmasını önermektedir (47). Bu kılavuzlara göre ağrının başlangıcı, paterni, yeri, şiddeti, nitelikleri, artırıcı/azaltıcı faktörleri ve fonksiyonel etkileri dikkate alınmalıdır. Ayrıca yalnızca istirahat ağrısı değil, hareketle tetiklenen ağrı da mutlaka değerlendirilmelidir. Ancak 944 klinik çalışmayı içeren bir meta-analizde, çalışmaların %53'ünün hareketle ağrıyı ölçmediği bildirilmiştir (48).

Fransız Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği'nin 2019 kılavuzunda, 5 yaş üzeri hastalar için öz-bildirim ölçekleri, 7 yaş altı çocuklar için FLACC ölçeği, iletişim güçlüğü olanlar için modifiye FLACC [10] ve yaşlılar için ALGOPLUS ölçeği önerilmiştir (49, 50).

Avustralya ve Yeni Zelanda Anestezistler Koleji'nin 2020'de yayımladığı raporda, ağrı şiddeti yanında fonksiyonel sonuçların da değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (51). Bu amaçla üç düzeyli Fonksiyonel Aktivite Ölçeği önerilmiştir.

2.9.1. Postoperatif Ağrı Yönetiminde Yaygın Kullanılan Ölçekler

Postoperatif ağrı değerlendirmesinde en sık kullanılan ölçekler VAS, NRS, Sözel Değerlendirme Ölçeği (VRS) ve Yüz Ağrısı Ölçeği (FPS)'tir. Bunlar genellikle tek boyutludur ve sadece ağrı şiddetini ölçmektedir (52). VAS, en sık kullanılan ve geçerliliği kanıtlanmış ağrı ölçeklerinden biridir (53). 1960'larda psikolojide duygu

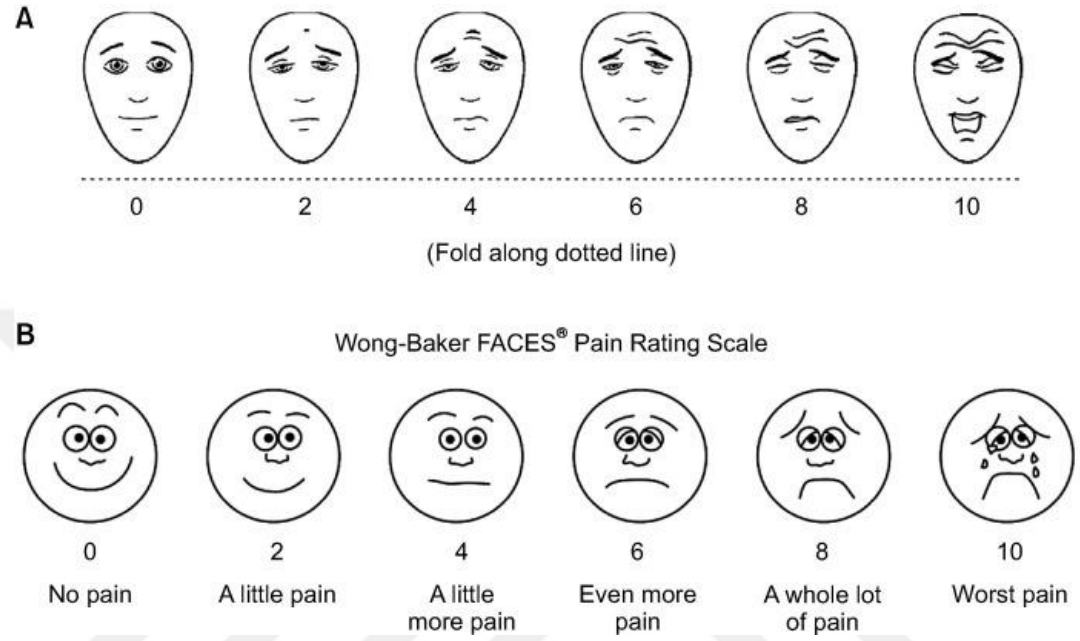
durum değerlendirmesinden ağrı ölçümüne uyarlanmıştır (54). Yatay veya dikey 100 mm çizgi üzerinde 0 “ağrı yok” ve 10 “dayanılmaz ağrı” uçları bulunmaktadır. Hastadan ağrısını işaretlemesi istenmekte ve işaretin başlangıç noktasına uzaklığı ölçülmektedir (55). Hafif-orta ağrı sınırı genellikle 30 mm kabul edilir; bazı çalışmalarda bu sınır 35 mm ve 80 mm olarak tanımlanmıştır (56). 33 mm üzerindeki değerler ek analjezi gerektirebilir (57). Dezavantajları arasında kavramsal karmaşıklık, yaşlı ve görme bozukluğu olanlarda kullanım zorluğu ve yüksek ağrı şiddetlerinde tavan etkisi sayılabilir (58, 59).

Sayısal Değerlendirme Ölçeği, geçerli ve güvenilir bir ölçektir. En yaygın kullanılanı 0–10 arası 11 basamaklı formdur (60, 61). Ağrı şiddeti genellikle 0 = yok, 1–3 = hafif, 4–6 = orta, 7–10 = şiddetli olarak sınıflandırılır (62). Bazı çalışmalarda alternatif sınırlar önerilmiştir (ör. 0–2 hafif, 3–4 orta, 5–10 şiddetli) ve ≥4 değerinde ek analjezi gerekliliği bildirilmiştir (63). Basit görünse de, ağrının sayısal bir çerçeveye oturtulması bazı hastalar için kavramsal olarak güç olabilir.

Sözel Değerlendirme Ölçeği, 4–15 arasında sözel ifadeden oluşmaktadır (62, 64). Bu ölçekte hasta kendine en uygun ifadeyi seçmektedir. Basitliği ve yaşlılarda kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilmektedir (65). Ancak ordinal yapısı nedeniyle analizlerde sınırlıdır, duyarlılığı daha düşüktür (58). İfade sayısı arttıkça (örn. >11) duyarlılığı VAS’a yaklaşmaktadır, daha az olduğunda azalmaktadır. Bu ölçek okuryazarlık gerektirmektedir ve sabit ifadeler tüm ağrı deneyimini yansıtmayabilir.

Yüz Ağrısı Ölçeği ise farklı yüz ifadeleriyle ağrı şiddetini temsil etmektedir. Özellikle çocuklarda geçerli ve güvenilir bulunmuştur, çünkü bilişsel yükü azdır. Dil ve gelişim farklılıkları olan hastalarda da uygulanabilir. Sistematik incelemelerde pediatrik kullanımda belirgin üstünlüğü olan tek bir versiyon saptanmamıştır (66). FPS, erişkinlerde de kullanılabilir. Ortopedik cerrahi hastalarında 11 yüzlü versiyonu akut ağrıyı güvenilir biçimde ölçmüştür (67). Gastrektomi hastalarında da postoperatif süreçte ağrı değişimlerini yansıtmada etkili bulunmuştur (68). Dezavantajı, yüz ifadelerinin öznel yorumlanmasıdır. Hem hastalar hem de hekimler yüz ifadelerini farklı yorumlayabilir, bu da standardizasyonu güçleştirmektedir (69).

Operasyon sonrası ağrı yönetimi için yaygın olarak kullanılan yüz ağrı ölçeklerinden Revize Yüz Ağrı Ölçeği ve Wong-Baker Yüzleri Ağrı Değerlendirme Ölçeği tonsillektomi sonrası hastalarda ağrı tanımlanmasında sıkça kullanılmaktadır (70, 71) (Şekil 1).



Şekil 1. Ameliyat sonrası ağrı yönetimi için yaygın olarak kullanılan yüz ağrı ölçekleri (71). (A) Gözden Geçirilmiş Yüz Ağrı Ölçeği (FPS-R). (B) Wong-Baker FACES® Ağrı Derecelendirme Ölçeği.

2.9.2. Wong-Baker Yüzleri Ağrı Değerlendirme Ölçeği

Donna Wong ve Connie Baker tarafından 1983 yılında geliştirilmiş bir ölçek olup, çocukların ağrı düzeylerini 0 (“ağrı yok”) ile 10 (“çok şiddetli ağrı”) arasında ifade etmelerini kolaylaştırmak için 6 yüz ifadesi içermektedir. Yüzler ağrıyı daha somut biçimde ifade etmeyi sağlamaktadır ve sayı yerine ifade kullanımına dayalıdır. Geçerlilik çalışmaları, Wong-Baker Yüzleri Ağrı Değerlendirme Ölçeği ile 100 mm’lik VAS skorları arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir (72). Her yüz düzeyi, VAS’ta yaklaşık 17 mm’lik eşdeğer artışı temsil etmektedir.

Pediatrik ortamda karşılaştırmalı bir sistematik inceleme çocuklar arasında özellikle Wong-Baker Yüzleri Ağrı Değerlendirme Ölçeği kullanımı daha çok tercih edilmiştir (66). Wong-Baker Yüzleri Ağrı Değerlendirme Ölçeği klinik uygulamalarda

kolay ve hızlı uygulanabilir olması nedeniyle, 3 yaş ve üzerindeki çocuklar ile sayma ya da soyut düşünme yeteneği sınırlı olan kişilerde güvenle kullanılabilir. Kültürel arka plandan bağımsız olarak değişen popülasyonlarda da uygun bulunmuştur (73). Özdemir ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, çocuklarda üç farklı oral görüntüleme yönteminin konfor seviyeleri karşılaştırılmış; WBFPS ve VAS sonuçları analiz edilmiş, arasında pozitif korelasyon ve anlamlı fark bulunmuştur (74).

2.9.3. Ebeveyn Temelli Postoperatif Ağrı Ölçümü (PPPM)

Tonsillektomi prosedürü, şiddetli ve uzun süreli postoperatif ağrı ile ilişkilendirildiği için ağrı kontrolü zorlayıcı olmaktadır (75). İyileşme süreci bir haftayı aşmaktadır ve bu süreç bireysel farklılıklar taşımaktadır (76).

Ağrının azaltılması ve yaygın postoperatif yan etkilerin önlenmesi, cerrahi sonrası bakım sürecinin temel hedeflerinden birini oluşturmaktadır. Ancak, evde sürdürülen analjezik uygulamaları çok faktörlü bir yapıya sahiptir ve çoğu zaman yetersiz kalabilmektedir. Bu yetersizlikler, yanlış ilaç seçimi, taburculuk sırasında eksik bilgilendirme, ağrı kesicilere yönelik hatalı inançlar veya çocuğun ilaç kullanımını reddetmesi gibi nedenlerden kaynaklanabilmektedir (76). Posttonsillektomi dönemde evde ağrı kontrolünün daha etkili hale getirilmesi büyük önem taşımakta; ancak bu konuda hem ağrının değerlendirilmesine hem de yönetimine yönelik bilimsel veriler sınırlı kalmaktadır. Bu eksiklik, hastaların yaklaşık %54'ünün ameliyat sonrası dönemde aile hekimine ya da acil sağlık hizmetlerine başvurma gereği duymasına neden olmaktadır (77).

Çocukların postoperatif ağrısını değerlendirme ve gidermeye yönelik sorumluluk büyük ölçüde ebeveynlerde olmakta, bu nedenle basit ve uygulanabilir ev tipi değerlendirme araçları kritik rol oynamaktadır. Klinik Çalışmalarda Yöntemler, Ölçüm ve Ağrı Değerlendirmesi Üzerine Pediatrik Girişim (IMMPACT) paneli 1 yaş ve üzeri çocuklarda postoperatif gözlemsel ağrı değerlendirmesi için PPPM aracını önermektedir (78). PPPM, son yıllarda tonsillektomi sonrası ağrı değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

PPPM'nin kullanıldığı çalışmalarda, çocukların %20'sinde cerrahiden 9 gün sonra hâlen klinik olarak anlamlı düzeyde ağrı saptanmış, ancak 12. günde tüm çocukların ağrısız olduğu görülmüştür (79). Berghmans ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 1–3. günlerde %35.4 oranında orta-şiddetli PPPM skorları raporlanmış, 10. günde bu oran %4.8'e düşmüştür (80). Başka bir çalışmada ise, 200 çocukta yapılan analjezik karşılaştırmalarında, cerrahiden sonraki ilk 6 günde PPPM skorlarında anlamlı azalma gözlenmiştir (81).

Bu veriler, çocukların tonsillektomi sonrası ağrı deneyiminin ciddi ve uzun süreli olabileceğini göstermektedir. Nitekim çocukların %24'ünde ağrı 10 günü aşmaktadır ki bu oran klinik olarak dikkat çekicidir (82). Yüksek PPPM skorları, uykuya dalmada zorluk, gece ağrı ile uyanma, kurtarıcı analjezik ihtiyacı, acil servis başvuruları ve hastaneye yatış ile ilişkili bulunmuştur. Bu tür ağrı davranışlarının erken fark edilmesi, ebeveynler ve sağlık ekibi için daha etkin bir semptom yönetimini mümkün kılmaktadır.

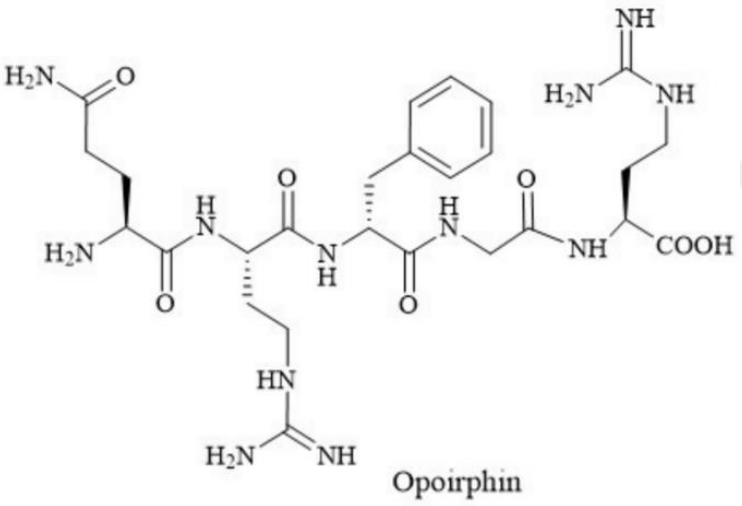
Cerrahiden bir ay sonra hastaneden taburcu edilen çocukların %20'sinden fazlası hâlen orta veya şiddetli ağrı yaşamaktadır (83). Bu çocuklarda yüksek ağrı seviyeleri, yaşam kalitesinde belirgin düşüş ile ilişkilendirilmektedir. Akut ağrı bazı hastalarda bir yıla kadar devam edebilen kronik postcerrahi ağrıya dönüşebilmektedir. Bu durumun en önemli risk faktörü olarak, cerrahi sonrası ağrının yetersiz kontrolü gösterilmektedir (84).

PPPM, sadece basit bir ağrı skoru sağlamaktan öte, çocuğun genel iyilik hali hakkında geniş kapsamlı bilgi sunmakta ve ebeveyn gözlemiyle çocukların yaşadığı en şiddetli ağrı seviyelerini yansıtabilmektedir. Yüksek PPPM skorları, baş ağrısı, mide bulantısı, kabızlık gibi çoklu semptomlar ile birlikte beklenmedik tıbbi başvurularla da ilişkilidir. Uykuda ağrı nedeniyle uyanma ihtimali, PPPM skorundaki her 1 puanlık artışta 1.43 kat artmaktadır. Uyku problemleri en sık 6. ve 7. günlerde görülmekte, çocukların yaklaşık dörtte biri uykuya dalmakta zorlanmakta ve neredeyse yarısı gece ağrı nedeniyle uyanmaktadır (80).

Araştırmalar, PPPM'nin özellikle planlı ilaç kullanımının sona erdiği 5. günden itibaren daha etkili bir ölçüm aracı haline geldiğini göstermektedir. Bu dönem, "gerektiğinde" ilaç verme stratejisine geçildiği için ebeveynlerin doğru zamanda müdahale etmesi büyük önem taşımaktadır (85).

2.10. Opiorfin

Enkefalinler, vücut tarafından doğal analjezik olarak işlev gören endojen opioidlerdir ve ağrı modülasyonunda görev almaktadır. Met-enkefalin ve Leu-enkefalin olarak iki tipe ayrılan enkefalinler *Proenkefalin* öncül proteininden üretilirler ve merkezi sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Her iki enkefalin de mu ve delta opioid reseptörleri üzerinde agonist etki göstererek ağrı, ruh hali ve davranışların düzenlenmesini sağlamaktadır (86) (Şekil 2).



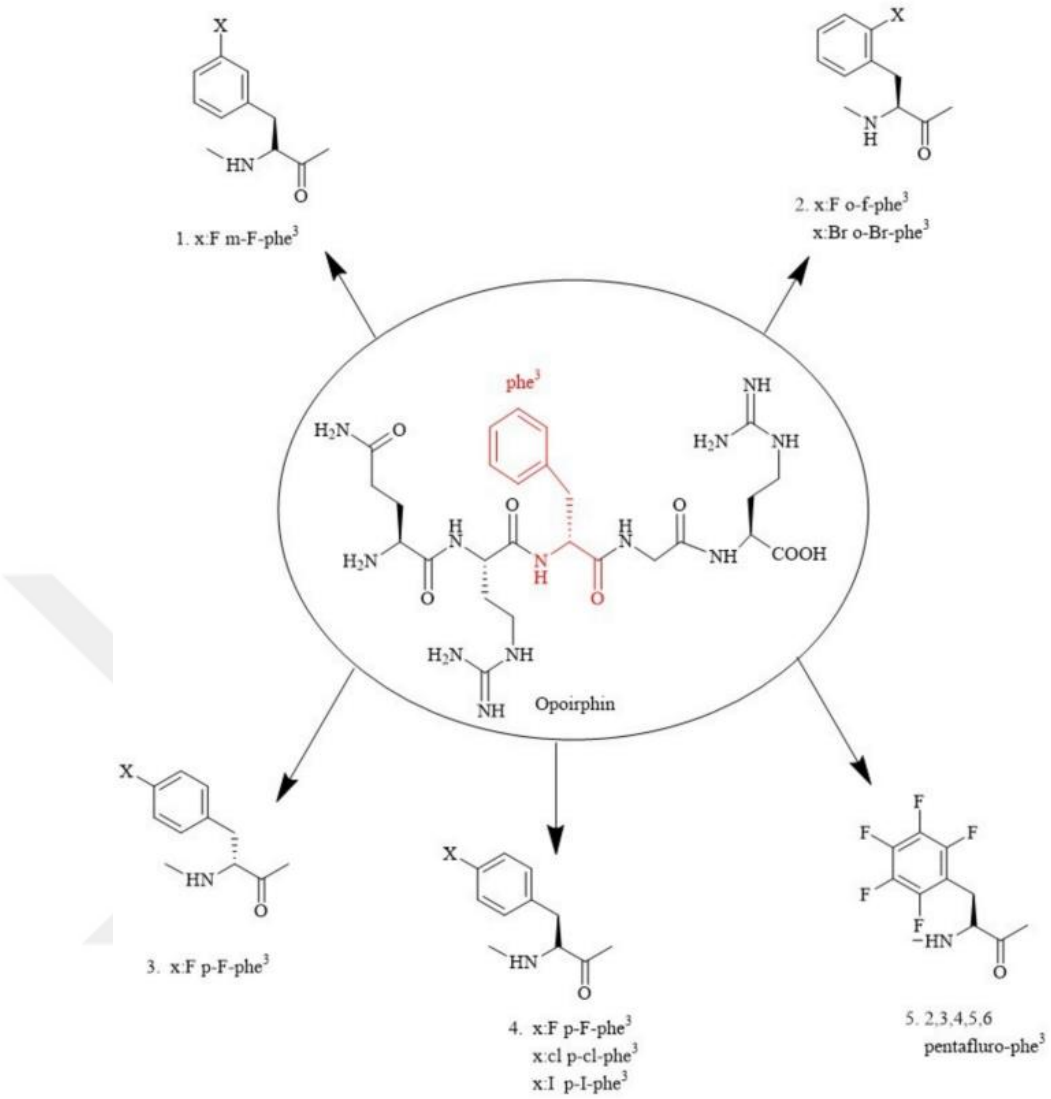
Şekil 2. Opiorfinin yapısı (87)

2.10.1. Opiorfinin Biyokimyasal Özellikleri

İnsan tükürüğünden saflaştırılarak izole edilen opiorfin, ilk kez 2006 yılında tanımlanmıştır (8). Beş amino asitten (Gln-Arg-Phe-Ser-Arg) oluşan bu endojen pentapeptit, opioid bağımlı yollar üzerinde etkili doğal bir antinosiseptif modülatör olarak görev yapmaktadır. PROL1 geni tarafından kodlanan opiorfin, başta gözyaşı ve tükürük bezleri olmak üzere çeşitli vücut sıvılarında (plazma, beyin-omurilik sıvısı

(BOS), süt, semen, idrar, gözyaşı) tespit edilmiştir (88). Opiorfinin N-terminalinde bulunan glutamin, piroglutamat formuna dönüştürülerek stabilitesi artırılmakta ve bu sayede kan-beyin bariyerini etkin şekilde geçebilmektedir (89). Analjezik etkisini μ ve δ opioid reseptör yolunun aktivasyonu yoluyla sağlamaktadır. Opiorfin peptidi, akut ve uzun etkili kimyasal uyaranlarla indüklenen nosisepsiyona engel olmaktadır (8).

Opiorfin, bir dizi enzim ve karmaşık bir biyokimyasal yolak aracılığıyla üretilmektedir (90). Sentezin ilk basamağında, böbrek üstü bezi (adrenal gland) ve diğer bazı dokularda bulunan öncü protein proenkefalin, prohormon konvertaz 2 (PC2) adlı bir endopeptidaz enzim aracılığıyla hidrolize edilmektedir. Bu işlem sonucunda enkefalinler ve dinorfinler gibi çeşitli opioid peptitler ortaya çıkmaktadır (91). Opiorfin sentezi için gereken yapı taşlarından alanin ve histidin, kondensasyon reaksiyonu yoluyla birleşerek karnozin adlı dipeptid oluşturulmaktadır. Ardından, karnosinaz adı verilen bir enzim tarafından bu dipeptid hidrolize edilmekte ve böylece histidin ile beta-alanin açığa çıkmaktadır (92). Süreç devamında, dipeptidaz enzimi beta-alanini parçalayarak L-alanin üretilmektedir. Elde edilen bu L-alanin, daha fazla opiorfin sentezinde kullanılmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Opiorfinin yapı-aktivite ilişkisi (87)

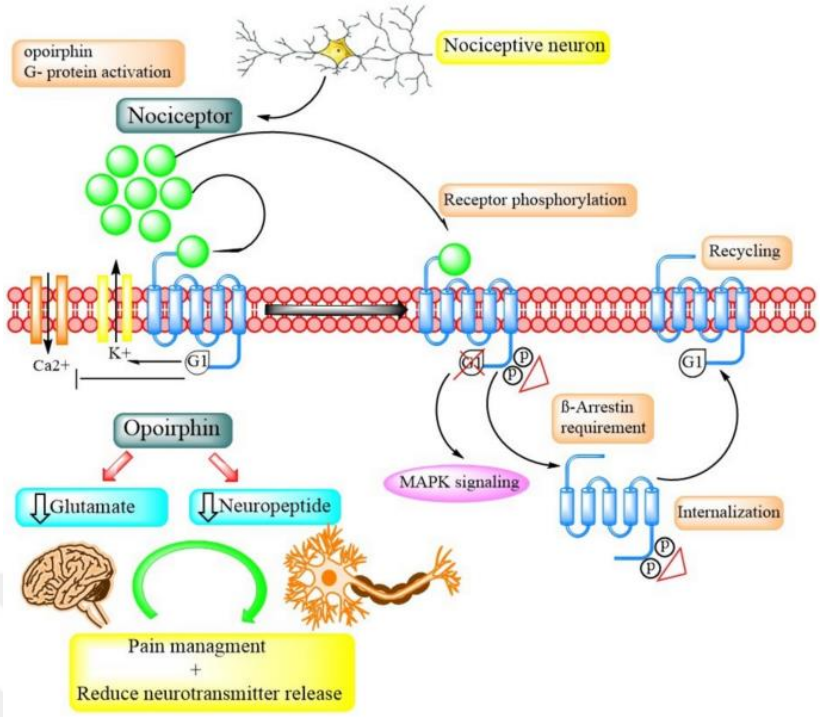
2.10.2. Opiorfinin Endojen Analjezik Etkisi

Opiorfin, kişi ağrı hissedince salınan enkefalinlerin parçalanmasını engelleyerek etkili bir şekilde antinosiseptif etki göstermektedir (93). Çeşitli çalışmalar, opiorfinin μ (mu) ve δ (delta) opioid reseptörlerini uyardığını, bu etkinin ağrı türüne, şiddetine ve uyaran tipine göre değişen özgül bir opioid reseptör yolunu tetiklediğini göstermektedir. Enkefalinler, bu reseptörlere yüksek özgüllükle bağlanırlar ve morfine kıyasla çok daha az sayıda reseptör kullanarak aynı düzeyde analjezik etki sağlamaktadır (94). Bu durum, gereksiz opioid reseptör aktivasyonunu

önlemektedir ve solunum depresyonu, uyku hali, tolerans ve bağımlılık gibi istenmeyen yan etkileri azaltmaktadır.

Opiorfin, spinal kordda endojen opioid olan enkefalinlerin normalde gerçekleşen yıkımını engelleyerek işlev görmektedir. Endojen opioidler olan pro-opiomelanokortin (POMC), proenkefalin (PENK) ve prodinorfin, üç farklı genden türetilen öncül proteinlerdir. Bu proteinlerin işlenmesi sonucunda sırasıyla endorfin, met-enkefalin, leu-enkefalin, dinorfin ve nosiseptin gibi peptitler oluşmaktadır. Bu peptitler, μ, δ ve κ reseptörlerine, merkezi ve periferik sinir sistemi nöronları, nöroendokrin, immün, mukozal hücreler ve diğer birçok organ sistemi üzerinde farklı özgüllük ve afiniteyle bağlanırlar (95).

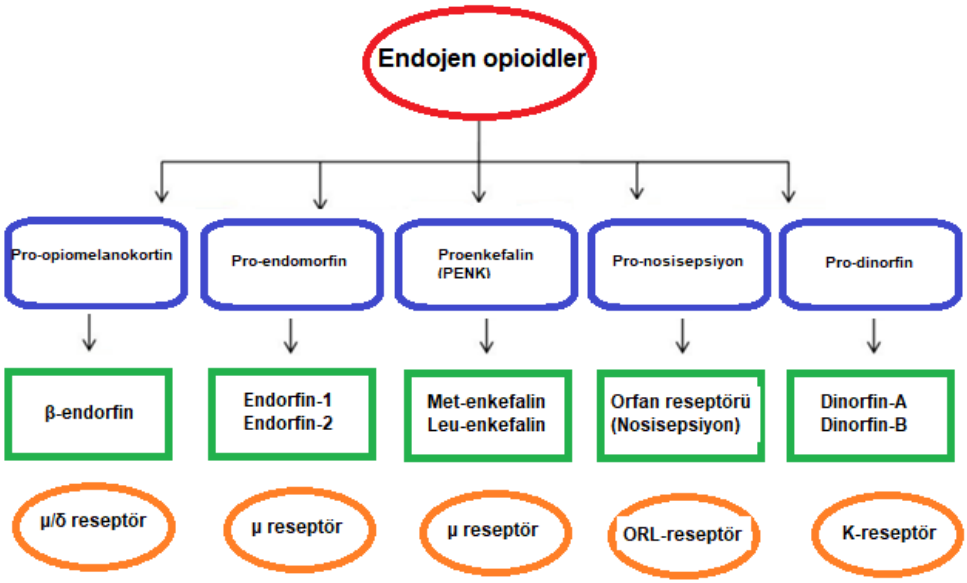
Enkefalinler, çok sayıda fizyolojik işlevde rol alan endojen opioid peptitlerdir; ancak kısa yarı ömürleri nedeniyle birçok endojen enzim tarafından hızla parçalanmaktadır. Enkefalinler, özellikle μ-opioid reseptörlerine bağlanarak antinoseptif (ağrı baskılayıcı) etki göstermekte ve ağrı algısında önemli rol oynamaktadır (96). Met-enkefalin ve Leu-enkefalin, hem bağışıklık sistemini hem de spinal kordun ağrı modülasyon sistemini etkilemektedir. Leu-enkefalin, doğal bir opiat agonistidir ve hipotalamus, gonadal aktivite gibi alanlarda işlev görmektedir. Met-enkefalinler ise ağrı algısı, duygudurum, hafıza ve bağışıklık düzenlenmesinde rol almaktadır (Şekil 4) (87). Ayrıca, pankreas ve mide sekresyonlarını, karbonhidrat metabolizmasını ve gastrointestinal motiliteyi etkilemektedir (90).



Şekil 4. G-protein aracılı opiorfin sinyali ve ağrı yönetimindeki fonksiyonu (87)

Ağrı, fizyopatolojik açıdan iki ana kategoride ele alınır: akut ve kronik. Akut ağrı, genellikle doku hasarına karşı gelişen koruyucu bir yanıttır; iyileşme sürecinde spontan olarak geriler ve çoğunlukla nosiseptif karakterdedir. Buna karşılık, kronik ağrı, genellikle iyileşme tamamlandıktan sonra da devam eden, uzun süreli ve kalıcı bir durumdur. Bu tip ağrı genellikle nöropatik mekanizmalarla ilişkilidir ve tedavi edilmediğinde hem periferik hem de santral düzeyde duyarlılık artışına (sensitizasyon) neden olabilir (97).

Vücudun ağrı iletim yollarının düzenlemesinde görev alan endojen nosiseptif kontrol sistemi, bu sürecin fizyolojik temelini oluşturur. Bu sistemin ana bileşenlerinden biri olan opioid yollar, enkefalin gibi endojen opioid peptitler aracılığıyla ağrı algısını baskılar. Enkefalinler, ağrı kontrolünde dinamik bir düzenleyici işlevi üstlenir (96). Bu peptitler, merkezi sinir sistemi boyunca sinaptik membranlarda yer alan μ (mu) ve δ (delta) opioid reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanarak etkilerini göstermektedir (Şekil 5) (87, 98).



Şekil 5. Merkezi sinir sisteminde doğal olarak üretilen endojen opioitler (87).

Merkezi sinir sistemine uygulandığında, enkefalinlerin oluşturduğu analjezik etki yoğun ancak kısa sürelidir. Enkefalinlerin hızla yıkılmasına neden olan aminopeptidaz-N ve nötral endopeptidaz enzimlerinin bunda rolü bulunmaktadır. Bu iki metallo-ektoproteaz, opioid reseptörleriyle birlikte sinaptik membranlarda lokalize olmaktadır ve enkefalinlerin biyolojik yararlılığını kısıtlamaktadır (99). Bu nedenle, nosiseptif uyarılar sonucu sentezlenen enkefalinlerin etkisinin artırılması ve uzatılması, bu peptitlerin enzimatik yıkımının engellenmesiyle mümkün olabilmektedir (100).

Preklinik hayvan çalışmalarında, opiorfinin hem akut hem de kronik ağrı modellerinde (örneğin formalin ve tail flick testleri) 1–2 mg/kg intravenöz dozlarda morfin düzeyine eşdeğer analjezik etki sağladığı gösterilmiştir (93). Analjezik etkisinin esas olarak μ-opioid reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla gerçekleştiği, ancak doğrudan agonist olmadığı; bunun yerine, enkefalin düzeylerini artırarak bu reseptörleri dolaylı olarak aktive ettiği belirtilmektedir (93). Ayrıca opiorfin, hem mekanik hem kimyasal uyaranlara karşı etkinlik göstermiş; tolerans gelişmediği, bağımlılık yaratmadığı ve metabolik yan etkiler açısından daha güvenli olduğu bildirilmiştir (93). Ek olarak, opiorfinin anksiyolitik ve antidepresan etkiler gösterdiği; bu etkilerin de enkephalin-δ-opioid yolları üzerinden gerçekleştiği öne sürülmüştür (7). Örneğin, zorunlu yüzme testi (forced swim test) uygulanan rat modellerinde, 1–2 mg/kg dozlarında intravenöz verilen

insan kaynaklı opiorfin, anlamlı düzeyde antidepresan benzeri yanıt oluşturmuştur. Bu etki, selektif δ-opioid reseptör antagonisti naltrindole (10 mg/kg, i.p.) ile tamamen baskılanmıştır (101).

Ağrı kontrolündeki etkinliği açısından da dikkat çekici bulgular mevcuttur. Opiorfinin 1 mg/kg dozundaki analjezik etkisi, 6 mg/kg morfin ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Ek olarak, antihiperaljezik etkisinin en az 4 gün boyunca stabil kaldığı gösterilmiştir (8).

Opiorfinin dikkat çekici bir özelliği, geleneksel opioid ilaçlardan farklı olarak önemli yan etkiler göstermemesidir. Uzun süreli sistemik uygulamalarda, solunum depresyonu gibi klasik opioid kaynaklı yan etkiler gözlenmemiştir. Aynı şekilde, belirgin hemodinamik değişiklikler de rapor edilmemiştir (7). Bu güvenli profilin, opiorfinin enkefalin aracılı reseptör aktivasyonunun sınırlı ve hedefe yönelik olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (7).

2.10.3. Tükürük ve Plazmada Opiorfin

PROL1 geni olarak adlandırılan ve PRL1'i kodlayan gen opiorfinin öncülüdür ve insan lakrimal ve tükürük bezlerinde ifade edilmektedir. Bunlara ek olarak seminal sıvıda, sütte, kanda ve idrarda tespit edilmiştir (102) (Tablo 1). En yüsek seviyesi gözyaşında ve tükürükte görülmektedir. Erkeklerde kadınlardan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunan opiorfin, gebeliğin ikinci trimesterında nispeten daha az bulunmaktadır (88).

Tablo 1. Çeşitli insan biyolojik sıvılarındaki opiorfin seviyeleri (102)

Biyolojik sıvı	**Opiorfin seviyesi (ng/ml)**
Tükürük	2.8-25.9
Kan	0.3-1.1
Süt	3-23
Semen	3-8.5
Lakrimal sıvı	2-183
İdrar	8.3-10.1

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, 02/02/2024-03/03/2025 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilen, prospektif ve gözlemsel bir klinik araştırmadır.

3.2. Etik Onay

Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 18/10/2023 Tarih, 06 Nolu oturum ve 38 Nolu Kararı ile Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 26/10/2023 tarih ve 7 Nolu toplantısı tarafından onaylanmıştır. Projemiz Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2024-13686 Proje kod numarası ile desteklenmiştir. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.3. Çalışma grubu ve örneklem seçimi

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tonsillektomi operasyonu geçirecek olan 4-18 yaş arası, çalışmaya katılmayı kabul eden 66 hasta dahil edilecektir. Örneklem büyüklüğü Özdoğan ve arkadaşlarının yapmış olduğu makale baz alınarak , opiorfin düzeyi değişkeni için tip 1 hata miktarı (alfa) 0.05 , testin gücü (1-beta) 0.95 ve etki büyüklüğü 0.48 iken bağımlı 2 grup arasında t testi kullanılarak anlamlı bir fark bulunabilmesi için gerekli olan minimum örneklem büyüklüğü her bir grup için 60 olmak üzere toplamda 120 olması gerektiği hesaplanmıştır. Örneklem sayısı değerlendirmesi için G Power 3.1.9.7 programı kullanılmıştır.

Aktif ağız içi enflamatuar hastalığı olanlar, mental retardasyonu olanlar, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar ve operasyon sırasında kortikosteroid kullanılanlar dahil edilmemiştir.

3.4. Tonsillektomi İşlemi

Tüm cerrahi işlemler, aynı cerrah tarafından ve standart cerrahi prosedür bipolar koterizasyon tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.5. Biyolojik Örneklerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların ebeveynlerine onam formu imzalatılıp onamları alındıktan sonra, preoperatif muayene sırasında ve postoperatif 48. Saatlerde hastalardan tükürük ve venöz kan örnekleri alınmıştır**.** Alınan tükürük örneklerinde sadece opiorfin düzeyi ölçülmüştür. Kan örneklerinde ise opiorfin, IL-6, TNF-α ve IL-1 düzeyleri ölçülmüştür.

Tükürük Örneklerinin toplanması Opiorfin düzeyi ölçümü için hastalardan tükürük toplama kiti aracılığı ile yapılmıştır. Tüm ebeveynlere, iç içe geçmiş iki tüpten oluşan ve tüplerden birinin içinde steril rulo pamuk bulunan kit ile ilgili bilgi verilmiştir. Katılımcıların işleme başlanmadan önce ağızlarını su ile yıkamaları sağlanmıştır. Daha sonra tüpün kapağı açılarak içeride bulunan steril rulo pamuğu ağızlarına koyduk ve 1 dakika boyunca ağızlarında beklettik ve daha sonra yine el ile temas etmeden ağızları aracılığı ile tükürük toplama kitindeki rulo pamuk haznesine geri koymalarını sağladık ve tüpün kapağını kapattık. Alınan örnekler +4 derecede 4000 devirde 10 dakika süre ile santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası tükürük toplama kitinin alt bölmesinde toplanan tükürük materyali ependorf tüpüne alınarak çalışma gününe kadar -80 derecede saklanmıştır.

Plazma Örnekleri için venöz kan EDTA lı tüplere alındıktan sonra 5-10 kez yavaşça alt üst edildi. Tam kan 3000 RPM (dakika başına devir) 15 dakika santrifüj edilerek plazma ayrıldı. Plazma kısmı dikkatlice pipetle alınarak ependorf tüplere aktarıldı.

Ayrılmış olan plazma örnekleri çalışma gününe kadar -80 ºC de saklandı.

3.6. Analitlerin Tayin Yöntemleri

Plazma opiorfin IL-6, TNF- alfa ve IL-1 düzeyleri ile tükrük opiorfin düzeyleri günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün ölçüldü. Plazma opiorfin, IL-6, TNF- alfa ve IL-1 düzeyleri ile tükrük opiorfin düzeyleri ELISA yöntemiyle, "Human Opiorphin ELISA Kit" (Cat No: RE3684H, Reed Biotech China), Human IL-6 ELISA Kit" (Cat No:E0090Hu, BTLAB,China), Human TNF- alfa ELISA Kit" (Cat No: RE1060H, Reed Biotech, China) ve Human IL-1 ELISA Kit" (Cat No: ESD0103H, EsdBiotech, China) kullanılarak, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü. Opiorfin, IL-6, TNF- alfa ve IL-1 kitlerinin ölçüm aralığı sırasıyla 0.63-40 ng/ml, 2-600 ng/L, 0.78-50 pg/ml ve 0.16-10 pg/ml arasında idi.

Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: İnsan opiorfin, IL-6, TNF- alfa ve IL-1'e karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikroplate'lere plazma, tükrük ve seri dilüsyonlarla azalan konsatrasyonlarla elde edilen standart çözeltileri konuldu.

Örneklerde bulunan opiorfin, IL-6, TNF- alfa ve IL-1 molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. Opiorfin, IL-6, TNF- alfa ve IL-1 için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara ilave edildi. Tekrar bir yıkama işleminin ardından streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi ilave edildi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama ilave edilen 3,3' 5,5'-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki opiorfin, IL-6, TNF- alfa ve IL-1 konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilavesi yapıldı. Her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Azalan konsantrasyonlarda hazırlanan standartlar kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki opiorfin , IL-6, TNF- alfa ve IL-1 konsantrasyonu sırasıyla ng/ml, ng/L, pg/ml ve pg/ml cinsinden hesaplandı.

3.7. Ağrı Değerlendirilmesi

Postoperatif ağrı düzeyleri 48.saatte Wong-Baker Yüzleri Ağrı Ölçeği ve PPPM kullanılarak değerlendirildi.

Ağrı düzeyleri, skorlarına göre şu şekilde sınıflandırıldı (103):

- 0–2 arası skorlar hafif ağrı,
- 4–6 arası skorlar orta şiddette ağrı,
- 8–10 arası skorlar şiddetli ağrı olarak değerlendirildi.

PPPM sonuçları da şu şekilde sınıflandırıldı:

- 1–4 puan: hafif ağrı,
- 5–9 puan: orta şiddette ağrı,
- ≥10 puan: şiddetli ağrı olarak değerlendirildi.

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri, Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maximum, sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Bağımsız T Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken ANOVA Testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman ve Pearson korelasyon testlerinden faydalanıldı. Belirteçlerin duyarlılık özgüllük ve ‘cut off’ değerini hesaplamak için belli bir yöntemin öngörü gücünün ifadesi olan ‘ROC’ eğrisi kullanıldı. P-değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 7.52±2.79 yıl idi. Olguların 36'sı erkek (%54.5) iken, 30'u kız (%45.5) idi. Erkeklerin yaş ortalaması 8.22±3.24 yıl, kızların yaş ortalaması 6.67±1.86 yıl olarak bulundu. Erkeklerin yaş ortalaması kızların yaş ortalamasından anlamlı derecede yüksekti (p=0.018).

Hastaların Ebeveyn Temelli Postoperatif Ağrı Ölçümü (PPPM) Ölçeğindeki sorulara verdiği cevaplar Tablo 2'de özetlenmiştir. Hastaların 66'sı (%100) ölçek değerlendirme sorularını yanıtlamıştır.

Tablo 2. Ebeveyn Temelli Postoperatif Ağrı Ölçümü (PPPM) Ölçeğinin değerlendirilmesi

Sorular		SAYI (n)	YÜZDE (%)
Her zamankinden daha fazla sızlanıyor mu?	Evet	34	%51.5
	Hayır	32	%48.5
Her zamankinden daha kolay ağlıyor mu?	Evet	37	%56.1
	Hayır	29	%43.9
Her zamankinden daha az mı oynuyor?	Evet	39	%59.1
	Hayır	27	%40.9
Her zaman rutin olarak yaptığı şeyleri yapıyor mu?	Evet	45	%68.2
	Hayır	21	%31.8
Her zamankinden daha üzgün davranıyor mu?	Evet	43	%65.2
	Hayır	23	%34.8
Her zamankinden daha sessiz davranıyor mu?	Evet	46	%69.7
	Hayır	20	%30.3
Her zamankinden daha az enerjiye mi sahip?	Evet	49	%74.2
	Hayır	17	%25.8
Yemek yemeyi red ediyor mu?	Evet	31	%47
	Hayır	35	%53
Her zamankinden daha az yemek yiyor mu?	Evet	42	%63.6
	Hayır	24	%36.4
Vücudunda ağrıyan yerini tutuyor mu?	Evet	34	%51.5
	Hayır	32	%48.5

Tablo 2. (Devamı)

Vücudunda ağrıyan yerini çarpmamaya özen gösteriyor mu?	Evet	16	%24.2
	Hayır	50	%75.8
Olduğundan daha fazla inliyor mu?	Evet	23	%34.8
	Hayır	43	%65.2
Rengi normalden daha kızarmış görünüyor mu?	Evet	4	%6.1
	Hayır	62	%93.9
Normalden daha yakın durmak istiyor mu?	Evet	39	%59.1
	Hayır	27	%40.9
Normalde kullanmak istemediği ilaçları kullanıyor mu?	Evet	12	%18.2
	Hayır	54	%81.8

PPPM ağrı skalasına göre değerleri 1-4 olanlar hafif ağrı, 5-9 olanlar orta şiddette ağrı ve ≥10 olanlar ise şiddetli ağrı olmak üzere ağrının şiddeti sınıflandırıldı ve hastalar buna göre 3 gruba ayrıldı. Hastaların 8'inin (%12.1) hafif ağrısı, 40'ının (%60.6) orta şiddette ağrısı ve 18'inin (%27.3) şiddetli ağrısı mevcuttu.

Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası IL-6, IL-1 ve TNF-alfa düzeyleri ve birbirileriyle ilişkisinin analiz edildiği istatiksel sonuçlar Tablo 3'de verilmiştir. Tablo 3'e göre ameliyat öncesi yüksek seyreden IL-6 ,IL-1 ve TNF- α düzeylerinin ameliyat sonrası anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir ($p<0.001$).

Tablo 3. Hastaların inflamatuar belirteç düzeylerinin değerlendirilmesi

Belirteçler	**Düzey**	**P**
Preoperatif IL-6	90.94 (20.14-392.41)	<0.001*
Postoperatif IL-6	63.78 (11.36-328.52)	
Preoperatif IL-1	4.67±1.69	<0.001**
Postoperatif IL-1	2.97±1.35	
Preoperatif TNF-alfa	4.31 (2.24-13.94)	<0.001*
Postoperatif TNF-alfa	2.59 (1.18-9.69)	

(Değerler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum olarak verildi.
*p: Wilcoxon; **p: Bağımlı örneklemlerde T test)

Postoperatif dönemde ağrı değerlendirmesi için kullanmış olduğumuz bir diğer anket olan WBFP skalasına göre hastaların ağrı skalalarının ortalamaları 4.45±2.53' tür.Ağrı skalasına göre değerleri 0-2 puan olanlar hafif ağrı ,4-6 puan olanlar orta şiddette ağrı ve 8-10 puan olanlar ise şiddetli ağrı olmak üzere ağrının şiddetine göre sınıflandırıldı ve hastalar buna göre 3 gruba ayrıldı.Hastaların 32'sinin (%48,5) hafif ağrısı ,22'sinin (%33,3) orta şiddette ağrısı ve 12'sinin (%18.2) şiddetli ağrısı mevcuttu. Bu sınıflandırmaya göre WBF ağrı skalasının preoperatif ve postoperatif Il-1, IL-6 ,TNF- α ile olan ilişkisi tablo 4 'te gösterilmiştir. Tablo 4' e göre hastalar WBF ağrı skalasına göre gruplandırılığında gruplardaki ağrı şiddeti arttıkça preoperatif ve postoperatif olmak üzere IL-1 ,IL-6 ve TNF-α düzeyleri anlamlı derecede artış göstermektedir. ($p<0.001$).

Tablo 4. WBFP skalası kullanılarak postoperatif ağrı şiddetine göre gruplandırılan hastaların inflamatuar belirteç düzeyleri

	Grup I (n=32)	Grup II (n=22)	Grup III (n=12)	P
Preoperatif IL-6*	74.94 (20.14-100.36)	108.58 (72.72-162.74)	232.12 (142.14-392.41)	$<0.001^{a,b,c}$
Postoperatif IL-6**	45.94±15.66	77.76±18.49	175.33±73.96	0.004^{a} $<0.001^{b,c}$
Preoperatif IL-1**	3.49±0.89	4.95±0.64	7.27±1.49	$<0.001^{a,b,c}$
Postoperatif IL-1**	1.98 ±0.79	3.32±0.57	4.98±0.92	$<0.001^{a,b,c}$
Preoperatif TNF-alfa**	3.45±0.72	5.29±1.04	10.57±2.44	$<0.001^{a,b,c}$
Postoperatif TNF-alfa*	2.15 (1.18-2.95)	2.86 (1.68-3.48)	4.11(3.64-9.69)	$<0.001^{a,b,c}$

(Değerler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum olarak verildi. Grup I:Hafif ağrısı olanlar, Grup II : Orta şiddette ağrısı olanlar, Grup III: yüksek şiddette ağrısı olanlar; a: grup I ile grup II karşılaştırması, b: grup I ile grup III karşılaştırması,c: grup II ile grup III karşılaştırması; *p: Mann Whitney U testi,**p: One way Anova)

Hastalar PPPM ağrı skalası kullanılıp postoperatif ağrı şiddetine göre gruplandırıldığında, preoperatif ve postoperatif IL-1 ,IL-6 ve TNF- α düzeyleri ve birbirleri ile olan istatistiksel ilişkisi Tablo 5'de verilmiştir. PPPM skalası kullanılarak postoperatif ağrı düzeyine göre hastalar gruplandırıldığında ,ağrı şiddeti arttıkça

preoperatif ve postoperatif IL-1 ,Il-6 ve TNF-alfa düzeylerinin de anlamlı derecede arttığı bulunmuştur (p<0.001).

Tablo 5. PPPM skalası kullanılarak postoperatif ağrı şiddetine göre gruplandırılan hastaların inflamatuar belirteç düzeyleri

	Grup I (n=8)	Grup II (n=40)	Grup III (n=18)	P
Preoperatif IL-6*	59.05 (43.80-70.18)	86.25 (20.14-134.53)	185.24 (135.90-392.41)	<0.001[a,b,c]
Postoperatif IL-6*	28.69 (15.11-40.73)	61.05 (11.36-82.74)	125.65 (86.75-328.52)	<0.001[a,b,c]
Preoperatif IL-1**	2.37±0.63	4.30±0.79	6.51±1.69	<0.001[a,b,c]
Postoperatif IL-1**	1.05±0.42	2.69±0.75	4.43±1.18	<0.001[a,b,c]
Preoperatif TNF-alfa*	2.59 (2.24-4.46)	3.96 (2.70-6.24)	8.23 (5.32-13.94)	<0.001[a,b,c]
Postoperatif TNF-alfa*	1.63 (1.18-2.64)	2.47 (1.68-3.45)	3.77 (2.85-9.69)	<0.001[a,b,c]

Değerler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum olarak verildi. Grup I:Hafif ağrısı olanlar, Grup II : Orta şiddette ağrısı olanlar, Grup III: yüksek şiddette ağrısı olanlar; a: grup I ile grup II karşılaştırması, b: grup I ile grup III karşılaştırması,c: grup II ile grup III karşılaştırması; *p: Mann Whitney U testi,**p: One way Anova

Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası plazma ve tükürük opiorfin düzeyleri Tablo 6'da verilmiştir. Ameliyat öncesi yüksek seyreden plazma ve tükürük opiorfin düzeylerinin ameliyat sonrası anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir (p<0.001). Ayrıca preoperatif ve postoperatif tükürük opiorfin düzeyleri plazma opiorfin düzeylerinden anlamlı derecede yüksekti (p<0.001).

Tablo 6. Hastaların plazma ve tükürük opiorfin düzeylerinin değerlendirilmesi (Değerler medyan (minimum-maksimum olarak verildi. *p: Wilcoxon)

Belirteçler	**Düzey**	**P**
Preoperatif plazma opiorfin	5.72 (1.45-10.95)	<0.001*
Postoperatif plazma opiorfin	2.62 (0.92-8.32)	
Preoperatif tükürük opiorfin	11.95 (6.66-26-98)	<0.001*
Postoperatif tükürük opiorfin	6.97 (4.16-16.80)	

(Değerler medyan (minimum-maksimum olarak verildi. *p: Wilcoxon)

Hastalar WBF ağrı skalası kullanılıp postoperatif ağrı şiddetine göre gruplandırıldığında, preoperatif ve postoperatif plazma ve tükrük opiorfin düzeyleri

Tablo 7'de verilmiştir. Tablo 7 'ye göre WBF Ağrı skalasına göre ağrı şiddeti arttıkça preoperatif ve postoperatif tükrük ve plazma opiorfin düzeylerinin istatiksel olarak anlamlı bir biçimde arttığı bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 7. WBFP skalası kullanılarak postoperatif ağrı şiddetine göre gruplandırılan hastaların opiorfin düzeyleri

	Grup I (n=32)	**Grup II (n=22)**	**Grup III (n=12)**	**P***
Preoperatif plazma opiorfin	3.98 (1.45-6.74)	6.36 (2.53-10.58)	9.36 (7.16-10.95)	$<0.001^{a,b,c}$
Postoperatif plazma opiorfin	2.01 (0.92-3.48)	3.24 (1.21-8.24)	6.15 (3.52-8.32)	$<0.001^{a,b,c}$
Preoperatif tükürük opiorfin	9.69 (6.66-22.79)	14.51 (11.92-17.45)	22.90 (11.27-26.98)	$<0.001^{a,b,c}$
Postoperatif tükürük opiorfin	6.14 (4.16-9.77)	7.73 (6.92-8.64)	9.82 (6.70-16.80)	$<0.001^{a,b,c}$

(Değerler medyan (minimum-maksimum olarak verildi. Grup I: Hafif ağrısı olanlar, Grup II: Orta şiddette ağrısı olanlar, Grup III: yüksek şiddette ağrısı olanlar; a: grup I ile grup II karşılaştırması, b: grup I ile grup III karşılaştırması,c: grup II ile grup III karşılaştırması; *p: Mann Whitney U testi.)

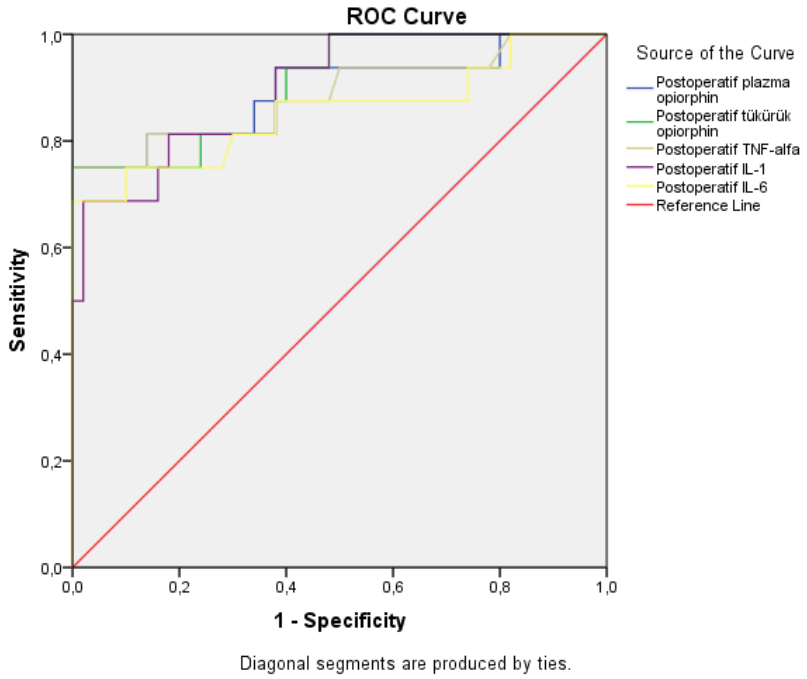
Hastalar PPPM ağrı skalası kullanılıp postoperatif ağrı şiddetine göre gruplandırıldığında, opiorfin düzeyleri Tablo 8'de verilmiştir. PPPM skalası kullanılarak hastalar ağrı şiddetine göre sınıflandırıldığında ağrı şiddeti arttıkça preoperatif ve postoperatif opiorfin düzeylerinin arttığı bulunmuştur ($p<0.001$).Ayrıca tüm gruplarda preoperatif opiorfin düzeyleri postoperatif opiorfin düzeylerinden yüksek bulunmuştur.

Tablo 8. PPPM skalası kullanılarak postoperatif ağrı şiddetine göre gruplandırılan hastaların opiorfin düzeyleri

	Grup I (n=8)	**Grup II (n=40)**	**Grup III (n=18)**	**P***
Preoperatif plazma opiorfin	2.68 (1.45-6.74)	4.64 (2.53-10.58)	8.88 (7.16-10.95)	$<0.001^{a,b,c}$
Postoperatif plazma opiorfin	1.22 (0.92-3.48)	2.33 (1.21-8.24)	5.69 (3.52-8.32)	$<0.001^{a,b,c}$
Preoperatif tükürük opiorfin	7.84 (6.66-7.99)	11.79 (8.17-22.79)	18.28 (11.27-26.98)	$<0.001^{a,b,c}$
Postoperatif tükürük opiorfin	5.52 (4.16-5.66)	6.77 (5.89-9.77)	9.14 (6.70-16.80)	$<0.001^{a,b,c}$

(Değerler medyan (minimum-maksimum olarak verildi. Grup I:Hafif ağrısı olanlar, Grup II : Orta şiddette ağrısı olanlar, Grup III: yüksek şiddette ağrısı olanlar; a: grup I ile grup II karşılaştırması, b: grup I ile grup III karşılaştırması,c: grup II ile grup III karşılaştırması; *p: Mann Whitney U testi.)

Şiddetli ağrısı olanları ayırt etmede, postoperatif tükürük opiorfin düzeyi için cut off değeri 7,66 alındığında duyarlılığı %85 özgüllüğü %79 bulundu (AUC=0.906, p<0.001). Postoperatif plazma opiorfin düzeyi için cut off değeri 3.5 alındığında duyarlılığı %82 özgüllüğü %75 bulundu (AUC=0.896, p<0.001). Postoperatif IL-1düzeyi için cut off değeri 3.49 alındığında duyarlılığı %81 özgüllüğü %76 bulundu (AUC=0.898, p<0.001). Postoperatif TNF-alfa düzeyi için cut off değeri 2.96 alındığında duyarlılığı %79 özgüllüğü %72 bulundu (AUC=0.887, p<0.001). Postoperatif IL-6 düzeyi için cut off değeri 70.82 alındığında duyarlılığı %75 özgüllüğü %70 bulundu (AUC=0.854, p<0.001). Duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olan belirteç postoperatif tükürük opiorfin olarak belirlendi (Şekil 6).



Şekil 6. Hastalarda postoperatif IL-6, IL-1, TNF-alfa ve opiorfin düzeylerinin tanısal duyarlılığının ve özgüllüğünün ROC eğrisi analizi ile belirlenmesi (ROC: recevier operating characteristic curve)

Preoperatif IL-1,IL-6 ve TNF-α ile plasma ve tükürük opiorfin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 9'da gösterilmiştir. Preoperatif plazmadaki IL-1, IL-6 ,TNF- α ile tükrük ve plazma opiorfin düzeyleri arasında pozitif, anlamlı ve güçlü bir korelasyon mevcut idi.

Tablo 9. Preopreratif inflamatuar belirteçlerle, plazma ve tükürük opiorfin düzeyleri arasındaki ilişki

	IL-6	**IL-1**	**TNF-alfa**	**Tükürük opiorfin**	**Plazma opiorfin**
IL-6	-	r=0.785 p<0.001	r=0.892 p<0.001	r=0.886 p<0.001	r=0.746 p<0.001
IL-1	r=0.785 p<0.001	-	r=0.882 p<0.001	r=0.784 p<0.001	r=0.779 p<0.001
TNF-alfa	r=0.892 p<0.001	r=0.882 p<0.001	-	r=0.848 p<0.001	r=0.835 p<0.001
Tükürük opiorfin	r=0.886 p<0.001	r=0.784 p<0.001	r=0.848 p<0.001	-	r=0.815 p<0.001
Plazma opiorfin	r=0.746 p<0.001	r=0.779 p<0.001	r=0.835 p<0.001	r=0.815 p<0.001	-

(r: korelasyon katsayısı)

Postoperatif IL-1, IL-6 ,TNF- α, plazma ve tükürük opiorfin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 10'da gösterilmiştir. Postoperatif plazma IL-1, IL-6 ,TNF- α ile tükrük ve plazma opiorfin düzeyleri arasında pozitif, anlamlı ve güçlü bir korelasyon mevcut idi.

Tablo 10. Postoperatif inflamatuar belirteçlerle, plazma ve tükürük opiorfin düzeyleri arasındaki ilişki

	IL-6	**IL-1**	**TNF-alfa**	**Plazma opiorfin**	**Tükürük opiorfin**
IL-6	-	r=0.815 p<0.001	r=0.853 p<0.001	r=0.789 p<0.001	r=0.859 p<0.001
IL-1	r=0.815 p<0.001	-	r=0.829 p<0.001	r=0.778 p<0.001	r=0.834 p<0.001
TNF-alfa	r=0.853 p<0.001	r=0.829 p<0.001	-	r=0.854 p<0.001	r=0.865 p<0.001
Plazma opiorfin	r=0.789 p<0.001	r=0.778 p<0.001	r=0.854 p<0.001	-	r=0.843 p<0.001
Tükürük opiorfin	r=0.859 p<0.001	r=0.834 p<0.001	r=0.865 p<0.001	r=0.843 p<0.001	-

(r: korelasyon katsayısı)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel bulguları, tonsillektomi sonrası ağrı şiddetinin hem davranışsal ölçeklerle hem de IL-1, IL-6, TNF-α, opiorfin gibi biyokimyasal belirteçlerle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle opiorfin düzeyleri, ağrı skoru arttıkça belirgin biçimde yükselmiş; ROC analizlerinde postoperatif tükürük opiorfin düzeyinin şiddetli ağrıyı ayırt etmede en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, opiorfinin klinik açıdan anlamlı bir ağrı biyobelirteci olarak postoperatif ağrının objektif değerlendirilmesinde kullanılabileceğini desteklemektedir. Literatürde opiorfinin endojen opioid sistemi üzerinden analjezik etkiyi modüle ettiği; akut/kronik ağrı ve orofasiyal inflamasyon durumlarında inflamasyon düzeylerinin ağrı şiddetiyle korele seyrettiği gösterilmiştir (8, 104). Bizim çalışmamız da pediatrik tonsillektomi bağlamında, hem plazma hem de tükürük matrisindeki opiorfinin; plazma IL-1, IL-6, TNF-α düzeyleri ve davranışsal ölçeklerle ağrı şiddetiyle korele seyrettiğini doğrulamaktadır.

Çalışmamızda, tonsillektomi sonrası ebeveynlerin çocuklarına ilişkin gözlemlerini değerlendirmek amacıyla PPPM ölçeği kullanılmış ve hastaların hepsinin ölçek sorularını eksiksiz yanıtladığı görülmüştür. Bu durum, ebeveynlerin çocuklarının ağrı deneyimine dair gözlemlerini etkin biçimde raporlayabildiklerini göstermektedir. Literatürde PPPM'nin ev ortamında uygulanabilirliği yüksek, güvenilir bir araç olduğu vurgulanmıştır (105). Güncel kılavuzlar ve derleme çalışmalar, postoperatif ağrı değerlendirmesinde yalnızca istirahat ağrısının değil, aynı zamanda hareketle tetiklenen ağrının da mutlaka dikkate alınması gerektiğini vurgulamakta; ayrıca yutma, konuşma, uyku ve oral alım gibi fonksiyonel sonuçların değerlendirilmesini önermektedir (70, 106, 107). Bu bağlamda, PPPM'nin davranış temelli yapısı söz konusu gerekliliklerle uyum göstermekte ve çocuğun günlük yaşam aktivitelerine yansıyan ağrı belirtilerini yakalayabilmektedir. PPPM ölçek maddelerine verilen yanıtlarda, çocukların yaklaşık yarısının "her zamankinden daha fazla sızlandığı" (%51.9) ve "daha az enerjiye sahip olduğu" (%60.6) ifade edilmiştir. Bu bulgular, ağrının sadece fiziksel değil, aynı zamanda davranışsal düzeyde de gözlemlenebilir belirtilerle seyrettiğini göstermektedir (108). Ayrıca çocukların %63.6'sının "her zamankinden daha az oyun oynadığı", %53'ünün ise "daha tedirgin

davrandığı" bildirilmiştir. Bu sonuçlar, ağrının günlük aktivitelerde belirgin azalmaya yol açtığını ve davranışsal değişikliklerin postoperatif dönemin ayrılmaz bir parçası olduğunu göstermektedir (109). Yine benzer şekilde, çocukların %54.5'i "yemek yemeyi reddettiğini" ve %57.6'sı "her zamankinden daha az yemek yediğini" belirtmiştir. Bu yanıtlar, tonsillektomi sonrası dönemde ağrıya bağlı disfaji ve iştah azalmasının yaygın olduğunu desteklemektedir (110). Literatürde, postoperatif dönemde analjezik tedavinin yeterli uygulanmaması durumunda, bu tür beslenme sorunlarının artabileceği bildirilmiştir (111). "Vücudunda ağrıyan yerini tutuyor mu?" sorusuna %27.3 oranında "evet" yanıtı verilmesi, çocukların ağrılı bölgeye karşı geliştirdiği koruyucu davranışların varlığına işaret etmektedir. Bu gözlem, PPPM'nin davranış temelli yaklaşımının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır (105, 112). Ayrıca, çocukların %48.5'inde "olduğundan daha fazla inliyor mu?" maddesine evet yanıtı verilmesi, ebeveynlerin subjektif olarak ağrı deneyimini çocuğun ifade şekline göre değerlendirdiğini göstermektedir. PPPM ağrı değerlendirmesiyle ilgili önceki çalışmalar, bu ölçeğin yalnızca ağrı düzeyini değil, aynı zamanda postoperatif iyileşme sürecindeki olası sorunları da ortaya koymada etkili olduğunu göstermiştir (113, 114). Çalışmamızda elde edilen bulgular , postoperatif dönemde ebeveyn gözlemlerinin dikkate alınmasının, hem ağrı kontrolünün hem de genel iyileşme sürecinin optimize edilmesinde önemli olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda PPPM ve opiorfin düzeyleri arasında yüksek korelasyon saptanmıştır. PPPM'nin opiorfin gibi objektif biyobelirteçlerle birlikte kullanımı hem hareketle tetiklenen ağrı hem de istirahat ağrısını daha ayrıntılı şekilde ayırt edebilen, çok boyutlu bir değerlendirme çerçevesi sunmaktadır.

Bu çalışmada kullanılan Ebeveyn Temelli Postoperatif Ağrı Ölçümü (PPPM) ölçeği, üç temel açıdan öne çıkmaktadır. İlk olarak, ölçeğin ekolojik geçerliği ve yüksek uygulanabilirliği dikkat çekmektedir. Ev ortamında çocuğun günlük yaşam aktivitelerine dair davranışsal göstergeleri (örneğin oyun oynama, enerji düzeyi, beslenme alışkanlıkları, sessizlik ya da inleme gibi) yakalayarak, ağrının yalnızca subjektif deneyimini değil aynı zamanda fonksiyonel etkilerini de görünür kılmaktadır. İkinci olarak, PPPM'nin pediatrik özgüllüğü önemlidir. Küçük yaştaki çocuklarda sözel ya da sayısal ölçeklerin sınırlılıklarını aşarak, bakım verene dayalı gözleme

olanak sağlaması, ölçeği bu yaş grubu için özellikle değerli kılmaktadır. Üçüncü olarak ise, bu çalışmada elde edilen bulgular PPPM'nin biyolojik doğrulamasını desteklemektedir. Çalışmamızda PPPM skorlarının IL-6, IL-1, TNF- α ve opiorfin düzeyleriyle güçlü korelasyon göstermesi, bu ölçeğin yalnızca ebeveyn değerlendirmelerine dayanan bir araç olmanın ötesinde, objektif biyokimyasal belirteçlerle de uyumlu olduğunu ortaya koymuştur. Literatürde de PPPM'nin tonsillektomi sonrası ev ortamında ağrı izlemi açısından geçerli ve güvenilir bir yöntem olduğunu destekleyen güncel çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Giasson ve arkadaşları tarafından yürütülen bir prospektif kohort çalışmasında, 2–12 yaş arası 319 çocuğun adenotonsillektomi sonrası ağrı takibi yapılmış; ebeveynler 14 gün boyunca hem PPPM hem de yaşa uygun referans ağrı ölçekleri (2–3 yaş için FLACC, 4–12 yaş için FPS-R) ile günlük veri kaydı yapmıştır. PPPM'nin FLACC ve FPS-R ile istatistiksel olarak güçlü düzeyde korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, ölçeğin yaşa özel kısa formları geliştirilmiş ve bu versiyonlar da benzer düzeyde doğrulama sağlamıştır (85). Benzer şekilde, Azevedo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 4–10 yaş arası 174 çocuğun ameliyat sonrası ilk 7 gün boyunca PPPM ve FPS-R ile ağrı düzeyleri izlenmiş; aynı zamanda analjezik (parasetamol ve dipiron) kullanımı da kaydedilmiştir. Her iki ölçek arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca, her iki ölçek de analjezik kullanım miktarı ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (85, 114).

Araştırmamızda, PPPM skalasına göre sınıflandırılmış hasta gruplarında inflamatuar belirteç düzeylerinin postoperatif ağrı şiddetiyle anlamlı biçimde ilişkili olduğu bulunmuştur. Preoperatif ve postoperatif IL-6, IL-1 ve TNF-α düzeyleri; ağrı şiddeti arttıkça sırasıyla Grup I'den Grup III'e doğru anlamlı şekilde artış göstermiştir. Özellikle Grup III'te, yani şiddetli ağrı yaşayan hastalarda, postoperatif IL-6 düzeyi ortalama 150.03 (89.32–328.52) ve TNF-α düzeyi ortalama 4.11 (3.64–9.69) olarak ölçülmüş, bu da şiddetli inflamasyon yanıtının, PPPM ölçeği ile de desteklenerek daha yüksek ağrı deneyimiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. PPPM ölçeğiyle yapılan değerlendirmelerde elde edilen sonuçların, nesnel inflamatuar düzeylerle güçlü korelasyon göstermesi, ebeveyn temelli gözlem yöntemlerinin güvenilirliğini de desteklemektedir. Erişkin ortopedik ve abdominal cerrahi kohortlarında yüz temelli

ölçeklerin (FPS) geçerlilik ve duyarlılık gösterdiğine dair bulgular, çocuklarda PPPM ile birlikte çoklu değerlendirme araçlarının kullanımının uygunluğunu desteklemektedir (70).

Araştırmamızda kullanılan bir diğer anket olan WBF Ağrı skalasının özellikle sözel olarak kendini ifade edemeyen ve iletişim problemleri olan yetişkin grupta kullanılması önerilmektedir (115). Bizim çalışmamızda da pediatrik grupta WBF ağrı skalası kullanılarak ağrı değerlendirmesi yapılmıştır. WBF Ağrı skalasına göre hastaların ağrı düzeylerinin ortalamaları 4.45±2.53'tür. Literatürde de benzer şekilde tonsillektomi sonrası WBF Ağrı skalasına göre değerlendirilen ağrı düzeyleri ortalaması 3.7±4.3 olarak raporlanmıştır (116). Araştırmamızda, tonsillektomi sonrası ağrı şiddeti ile inflamatuar belirteçlerden olan IL-1,IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. WBFP skalası kullanılarak oluşturulan hafif (Grup I), orta (Grup II) ve şiddetli (Grup III) ağrı gruplarında sırasıyla; preoperatif IL-6, IL-1 ve TNF-α düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. Özellikle IL-6 düzeyleri belirgin şekilde artış göstermiş; Grup I'de medyan 74.94 iken, Grup III'te 232.12'ye ulaşmıştır. Bu bulgular, preoperatif inflamatuar yükü yüksek olan bireylerin postoperatif dönemde daha şiddetli ağrı yaşama olasılığının arttığını düşündürmektedir. Benzer şekilde Ding ve arkadaşları, tonsillektomi sonrası serumda IL-6 ve TNF-α düzeylerinde anlamlı düşüş bildirmiştir ve bu düşüşün sistemik inflamatuar yükte azalma ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır (117). Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu da, IL-1, IL-6, TNF-α ve opiorfin düzeyleri ile postoperatif ağrı şiddeti arasında anlamlı bir pozitif ilişki gözlenmesidir. Hem WBFPS hem de PPPM ölçekleriyle yapılan değerlendirmelerde, ağrı skorları arttıkça IL-6, IL-1 ve TNF-α düzeylerinin de arttığı saptanmıştır. Bu bulgu, IL-6'nın özellikle cerrahi sonrası hiperaljezi gelişiminde merkezi bir rol oynadığını öne süren çalışmalarla örtüşmektedir (118). IL-6, nosiseptif sinyallerin merkezi duyarlılığını artırarak ağrının şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır (118). Benzer şekilde, IL-1 ve TNF-α'da periferik ve santral sinir sisteminde ağrı modülasyonunu etkileyen proinflamatuar sitokinlerdir. Cerrahi travmaya bağlı olarak bu belirteçlerin yükselmesi, nosiseptörlerin duyarlılığını artırarak postoperatif ağrının şiddetini artırmaktadır (119). Hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda bu sitokinlerin blokajının ağrı

algısını azalttığı gösterilmiştir (119, 120). Bu veriler doğrultusunda, yüksek inflamatuar belirteç düzeyleri olan hastalarda postoperatif ağrı yönetimi açısından daha dikkatli olunması gerektiği, antiinflamatuar ajanların erken dönemde kullanımı ile daha etkili bir ağrı kontrolü sağlanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, operasyon öncesi IL-1, IL-6, TNF-α ve Opiorfin gibi belirteçlerin değerlendirilmesinin, postoperatif dönemde gelişebilecek şiddetli ağrı için öngörücü olabileceği düşünülmektedir. Buradan hareketle inflamatuar yanıta yönelik hedefli tedavilerin planlanması açısından bu bulgular klinik açıdan önem arz etmektedir.

Çalışmamızda belirlenen cut-off değerleri opiorfinin şiddetli ağrıyı saptamada IL-1, TNF- α, IL-6 'ya göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağladığını ortaya koymuştur. Güncel klinik araştırmalar, erişkin hasta gruplarında da opiorfin düzeylerinin akut ağrı varlığında yükseldiğini, ağrı düzeyinin azalmasıyla birlikte anlamlı biçimde düştüğünü bildirmektedir (121). Bu bulgular, opiorfinin yanıt verebilirlik özelliğini desteklemekte ve biyobelirteç olarak klinik kullanıma uygunluğunu göstermektedir. Dolayısıyla opiorfin, pediatrik hastalarda yalnızca ağrının varlığını tanımlayan bir belirteç olmanın ötesinde, ağrının yönetimini ayarlamada yardımcı olabilecek bir karar destek parametresi olarak da değerlendirilebilir. Bu nedenle, kurtarıcı analjezik başlama eşiğinin belirlenmesi, izlem sıklığının planlanması ve telefonla takip protokollerinin oluşturulmasında yol gösterici bir araç olarak klinik uygulamalara entegre edilebilir.

Araştırmamızın sonuçları gelecekte, pediatrik tonsillektomi hastalarında seri tükürük opiorfin ölçümlerinin (örneğin 24–72 saat ve 7. gün) eşzamanlı olarak VAS, NRS, PPPM ve hareketle tetiklenen ağrı skorlarıyla birlikte izlenmesinin faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Bu yaklaşım, opiorfinin minimal klinik anlamlı fark (MCID) için zaman içinde değişime duyarlılık parametreleri açısından kullanılmasını sağlayabilir (122). Böylelikle, klinik uygulamalarda opiorfin temelli kurtarıcı analjezik algoritmalarına dayalı, kişiselleştirilmiş analjezi stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlanabilir.

Çalışmamızda, hem plazma hem de tükürük opiorfin düzeylerinde postoperatif anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Sonuçlarımız, opiorfinin cerrahi sonrası ağrı

kontrolünde potansiyel rolünü ve salgılanan düzeylerinin cerrahi sonrası azaldığını düşündürmektedir. Bu bulgu literatürdeki mevcut verilere paraleldir. Opiorfin konsantrasyonlarının hem kronik hem de akut ağrı durumlarında yükseldiği sistematik incelemelerle gösterilmiştir; özellikle diş kaynaklı inflamasyon durumlarında preoperatif, yani ağrının en yoğun olduğu evrede düzeyleri yüksektir ve semptomların azalmasıyla birlikte opiorfin düzeyinde anlamlı düşüş kaydedilmiştir. Ozdogan ve arkadaşları, pulpitis sonrası tükürük opiorfin düzeylerinin ortalama 31.3 ng/ml'den 18.6 ng/ml'ye indiğini raporlamıştır (123). Ayrıca, akut perikoronitisli hastalarda tükürük opiorfin düzeyi ağrının mevcut olduğu dönemde 17.4 ng/ml iken, ağrı geçtikten sonra 13.5 ng/ml'ye düşmüş, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (121). Çalışmamızda postoperatif dönemde alınan plazma ve tükürük opiorfin düzeylerindeki azalma literatürle uyumlu şekilde paralellik sergilemektedir. Farklı orofasiyal ağrılı durumlarda (örneğin kronik BMS, travmatik ülser, dentin inflamasyonu) opiorfin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (124). Bu veriler, preoperatif opiorfin düzeyinin ameliyat sonrası ağrı şiddetiyle korelasyon içinde olabileceğini destekler niteliktedir.

Tonsillektomi sonrası plazma ve tükürük opiorfin düzeylerinin ağrı şiddetiyle birlikte değişimini inceleyen çalışmamızda, hem WBFP hem de PPPM skalaları ile değerlendirilen hasta gruplarında, ağrı şiddeti arttıkça preoperatif opiorfin düzeylerinin de anlamlı şekilde yüksek olduğu, postoperatif dönemde ise bu düzeylerde anlamlı bir azalma meydana geldiği tespit edilmiştir. Özellikle Grup III olarak tanımlanan grupta, hem plazma hem de tükürükteki opiorfin düzeyleri diğer gruplara kıyasla belirgin olarak daha yüksektir. ROC eğrisi analizinde elde edilen bulgular ise postoperatif opiorfin düzeylerinin, postoperatif ağrı ile ilişkili inflamatuar yanıtı öngörmede yüksek tanısal doğrulukla kullanılabileceğini göstermektedir. Opiorfinin özellikle tükürükteki postoperatif düzeyleri, diğer biyobelirteçlerle kıyaslandığında daha yüksek sensitivite ve spesifisite değerlerine ulaşmıştır. Bu durum, opiorfinin ağrı biyobelirteci olarak klinik tanıda kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Opiorfin, enkefalinleri yıkan endopeptidazları inhibe ederek endojen opioid sistemini modüle eder ve bu mekanizma aracılığıyla analjezik etki oluşturur (8). İnflamasyonun artmasıyla birlikte nosiseptif iletinin şiddetlendiği durumlarda, organizma ağrıyı azaltmak üzere opiorfin salınımını artırabilir. Çalışmamızdaki yüksek korelasyon katsayıları, opiorfinin hem plazma hem de tükürük düzeylerinin, IL-6, IL-1 ve TNF-α gibi klasik inflamatuar belirteçlerle paralel değişim gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, opiorfinin yalnızca ağrı düzeyini yansıtmakla kalmayıp aynı zamanda inflamatuar sürecin biyobelirteci olarak da değerlendirilebileceğini göstermektedir. Nitekim Ozdogan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da, opiorfin düzeylerinin inflamatuar cevabın derecesiyle korele olduğu ve opiorfinin analjezi yönetiminde kullanılabilirliği vurgulanmıştır (123).

Opiorfinin endojen analjezik etkinliği bilinmektedir. Bu bağlamda, opiorfin analogları potansiyel bir terapötik ajan olarak da öne çıkmaktadır. Son yıllarda yürütülen bazı klinik araştırmalarda, temporomandibular eklem bozukluğu (TMD) gibi kronik yüz ağrısı sendromlarında tükrük opiorfin düzeylerinin oksidatif stres belirteçleriyle birlikte değerlendirilmesi, bu peptidin ağrı fizyopatolojisinde merkezi bir rol üstlendiğini ortaya koymuştur. Hatta, ilgili genlerin promotör bölgelerindeki polimorfizmler ile opiorfin düzeyleri arasındaki ilişkilerin saptanması, genetik yatkınlık temelli kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının önünü açmıştır. Ayrıca, deneysel modellerde geliştirilen stabil opiorfin analoğu STR-324'ün morfine eşdeğer düzeyde analjezik etki sağladığı, ancak opioid kaynaklı solunum depresyonu gibi advers etkileri göstermediği rapor edilmiştir (125). Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, opiorfin ağrıyı gösteren objektif bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır.Ve opiorfin analogları gelecekte güvenli ve etkin analjezik ajanlar olarak dikkate alınması gereken güçlü adaylardır.

Çalışmanın Limitasyonları

- Çalışma pediatrik hasta grubunda gerçekleştirildiğinden, ağrı değerlendirmesinde kullanılan Wong-Baker Yüz Ağrı Ölçeği ve Ebeveyn Temelli Postoperatif Ağrı Ölçümü (PPPM) gibi geçerli ve güvenilir ölçekler tercih edilmiş olsa da, ağrı algısının öznel bir deneyim olması nedeniyle

ölçümlerde bireysel farklılıklar göz ardı edilememektedir. Bu durum, ağrı düzeylerinin tam anlamıyla objektif şekilde değerlendirilmesini güçleştirmektedir.

- Örneklem büyüklüğü istatistiksel olarak yeterli düzeyde planlanmış olmakla birlikte, çalışmaya yalnızca 66 pediatrik hasta dahil edilmiştir. Bu sayı, elde edilen verilerin genellenebilirliğini sınırlayabileceği gibi, alt grup analizleri yapılmasını da kısıtlamaktadır.
- Çalışma yalnızca Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yürütülmüştür. Tek merkezli olması nedeniyle, farklı hasta profilleri ve klinik uygulamaların yer aldığı diğer sağlık kuruluşlarını temsil etme kapasitesi sınırlıdır.
- Tüm cerrahi işlemler ve klinik izlem, aynı merkezde ve aynı ekip tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu durum, içsel geçerliliği artırsa da, farklı cerrah ya da ekiplerin uygulamalarında ortaya çıkabilecek varyasyonların çalışmaya yansımamasına neden olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Fuller AM, Bharde S, Sikandar S. The mechanisms and management of persistent postsurgical pain. Front Pain Res (Lausanne). 2023;4:1154597.
2. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. J Pain Res. 2017;10:2287-98.
3. Horn R, Hendrix JM, Kramer J. Postoperative Pain Control. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
4. Guntinas-Lichius O, Geissler K, Komann M, Schlattmann P, Meissner W. Inter-Hospital Variability of Postoperative Pain after Tonsillectomy: Prospective Registry-Based Multicentre Cohort Study. PLoS One. 2016;11(4):e0154155.
5. Qian L, Li X, Chen H, Chi X. Recent advances in post-tonsillectomy analgesia. Digestive Medicine Research. 2020;3(28):1-6.
6. Jaaniste T, Noel M, Yee RD, Bang J, Tan AC, Champion GD. Why Unidimensional Pain Measurement Prevails in the Pediatric Acute Pain Context and What Multidimensional Self-Report Methods Can Offer. Children (Basel). 2019;6(12).
7. Porporatti AL, de Oliveira Machado CA, Alajbeg I, Alajbeg IZ, Paszynska E, Dmitrzak-Weglarz M, et al. Opiorphin as a biomarker of orofacial conditions: a meta-analysis. Sci Rep. 2023;13(1):15533.
8. Wisner A, Dufour E, Messaoudi M, Nejdi A, Marcel A, Ungeheuer MN, et al. Human Opiorphin, a natural antinociceptive modulator of opioid-dependent pathways. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(47):17979-84.
9. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)-Executive Summary. Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;160(2):187-205.
10. Brandtzaeg P. Immune functions of nasopharyngeal lymphoid tissue. Adv Otorhinolaryngol. 2011;72:20-4.
11. American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation. Tonsillectomy Guidelines.https://www.entnet.org.
12. Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ, et al. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;144(1 Suppl):S1-30.
13. Koempel JA. On the origin of tonsillectomy and the dissection method. Laryngoscope. 2002;112(9):1583-6.
14. Waugh GE. A Simple Operation for the Total Removal of Tonsils, with Notes on 900 Cases'. The Lancet. 1909;173(4471):1315.
15. Dwyer-Hemmings L. 'A Wicked Operation'? Tonsillectomy in Twentieth-Century Britain. Med Hist. 2018;62(2):217-41.

16. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;160(1_suppl):S1-s42.

17. Windfuhr JP, Chen YS, Remmert S. Hemorrhage following tonsillectomy and adenoidectomy in 15,218 patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132(2):281-6.

18. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. N Engl J Med. 2013;368(25):2366-76.

19. Noussios G, Xanthopoulos J, Zaraboukas T, Vital V, Konstantinidis I. Morphological study of development and functional activity of palatine tonsils in embryonic age. Acta Otorhınolaryngol Italy. 2003;23:98-101.

20. von Gaudecker B, Muller-Hermelink HK. The development of the human tonsilla palatina. Cell Tissue Res. 1982;224(3):579-600.

21. Krishnan V. Om Prakash Kharbanda. Orthodontics: diagnosis and management of malocclusion and dentofacial deformities, (2020). Elsevier India, RELX India Pvt. Ltd. Pages: 1280. Price: US $65.82. Elsevier; 2020.

22. Shah S, Garritano FG. Pediatric oral anatomy. Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2015;26(1):2-7.

23. Deutsch MD, Kriss VM, Willging JP. Distance between the tonsillar fossa and internal carotid artery in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;121(12):1410-2.

24. Heiser C, Landis BN, Giger R, Cao Van H, Guinand N, Hormann K, et al. Taste disturbance following tonsillectomy--a prospective study. Laryngoscope. 2010;120(10):2119-24.

25. Arambula A, Brown JR, Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2021;7(3):155-60.

26. Fossum CC, Chintakuntlawar AV, Price DL, Garcia JJ. Characterization of the oropharynx: anatomy, histology, immunology, squamous cell carcinoma and surgical resection. Histopathology. 2017;70(7):1021-9.

27. Bohr C, Shermetaro C. Tonsillectomy and Adenoidectomy. StatPearls2025.

28. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. Pediatrics. 2002;110(1 Pt 1):7-15.

29. Sedgwick MJ, Saunders C, Bateman N. Intracapsular Tonsillectomy Using Plasma Ablation Versus Total Tonsillectomy: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. OTO Open. 2023;7(1):e22.

30. Abdel-Aziz M, Atef A, Sabry OA, Yousef AI, Ahmed AS, Hussien AA, et al. Different tonsillectomy techniques in Egypt: advantages and disadvantages — experience and review of literature. The Egyptian Journal of Otolaryngology. 2023;39(1):127.

31. Andrea M. Microsurgical bipolar cautery tonsillectomy. Laryngoscope. 1993;103(10):1177-8.

32. Linder A, Markstrom A, Hultcrantz E. Using the carbon dioxide laser for tonsillotomy in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1999;50(1):31-6.

33. Nishimura T, Yagisawa M, Suzuki A, Okada T. Laser tonsillectomy. Acta Otolaryngol Suppl. 1988;454:313-5.

34. Erickson BK, Larson DR, St Sauver JL, Meverden RA, Orvidas LJ. Changes in incidence and indications of tonsillectomy and adenotonsillectomy, 1970-2005. Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;140(6):894-901.

35. Moroco AE, Saadi RA, Wilson MN. Post-tonsillectomy respiratory complications in children with sleep disordered breathing. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2020;131:109852.

36. Kavanagh KT, Beckford NS. Adenotonsillectomy in children: indications and contraindications. South Med J. 1988;81(4):507-14.

37. Alenezi MM, Al-Harbi FA, Almoshigeh ANM, Alruqaie SS, Alshahrani NM, Alamro AM, et al. Comparison of Post-Tonsillectomy Hemorrhage Rate After Different Tonsillectomy Techniques: Systematic Review and Meta Analysis. Clin Pract. 2025;15(5).

38. Anwaegbu OS, Clark DES, Iyamah SO, Ezenwukwa C, Etufugh UL, McKinnon BJ. Trends in postoperative complications following pediatric tonsillectomy & adenoidectomy: A 10-year analysis. Am J Otolaryngol. 2025;46(5):104712.

39. Cooper NL. Post-tonsillectomy management: A framework. Australian Journal for General Practitioners. 2016;45:289-91.

40. Della Vecchia L, Passali FM, Coden E. Complications of adenotonsillectomy in pediatric age. Acta Biomed. 2020;91(1-S):48-53.

41. Mitchell RB, Pereira KD, Friedman NR, Lazar RH. Outpatient adenotonsillectomy. Is it safe in children younger than 3 years? Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;123(7):681-3.

42. McCormick ME, Sheyn A, Haupert M, Thomas R, Folbe AJ. Predicting complications after adenotonsillectomy in children 3 years old and younger. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011;75(11):1391-4.

43. Wu CL, Richman JM. Postoperative pain and quality of recovery. Curr Opin Anaesthesiol. 2004;17(5):455-60.

44. van Boekel RLM, Warle MC, Nielen RGC, Vissers KCP, van der Sande R, Bronkhorst EM, et al. Relationship Between Postoperative Pain and Overall 30-Day Complications in a Broad Surgical Population: An Observational Study. Ann Surg. 2019;269(5):856-65.

45. Kim BR, Yoon SH, Lee HJ. Practical strategies for the prevention and management of chronic postsurgical pain. Korean J Pain. 2023;36(2):149-62.

46. McIlroy DR, Bellomo R, Billings FTt, Karkouti K, Prowle JR, Shaw AD, et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in

Perioperative Medicine (StEP) initiative: renal endpoints. Br J Anaesth. 2018;121(5):1013-24.

47. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain. 2016;17(2):131-57.

48. Gilron I, Lao N, Carley M, Camire D, Kehlet H, Brennan TJ, et al. Movement-evoked Pain versus Pain at Rest in Postsurgical Clinical Trials and in Meta-analyses: An Updated Systematic Review. Anesthesiology. 2024;140(3):442-9.

49. Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. Anaesth Crit Care Pain Med. 2019;38(4):405-11.

50. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. Paediatr Anaesth. 2006;16(3):258-65.

51. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Alcock M, Halliwell R, Mott JF. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute pain management: scientific evidence. 5th ed ANZCA & FPM 2020. 2020:62-71.

52. Baamer RM, Iqbal A, Lobo DN, Knaggs RD, Levy NA, Toh LS. Utility of unidimensional and functional pain assessment tools in adult postoperative patients: a systematic review. Br J Anaesth. 2022;128(5):874-88.

53. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. Acad Emerg Med. 2001;8(12):1153-7.

54. Bond MR, Pilowsky I. Subjective assessment of pain and its relationship to the administration of analgesics in patients with advanced cancer. J Psychosom Res. 1966;10(2):203-8.

55. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. Scand J Pain. 2016;13:67-75.

56. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? Pain. 1997;72(1-2):95-7.

57. Myles PS, Myles DB, Galagher W, Boyd D, Chew C, MacDonald N, et al. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. Br J Anaesth. 2017;118(3):424-9.

58. Briggs M, Closs JS. A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. J Pain Symptom Manage. 1999;18(6):438-46.

59. Gonzalez-Fernandez M, Ghosh N, Ellison T, McLeod JC, Pelletier CA, Williams K. Moving beyond the limitations of the visual analog scale for measuring pain:

novel use of the general labeled magnitude scale in a clinical setting. Am J Phys Med Rehabil. 2014;93(1):75-81.

60. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 11:S240-52.

61. Johnson C. Measuring Pain. Visual Analog Scale Versus Numeric Pain Scale: What is the Difference? J Chiropr Med. 2005;4(1):43-4.

62. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? Am J Emerg Med. 2018;36(4):707-14.

63. Gerbershagen HJ, Rothaug J, Kalkman CJ, Meissner W. Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: a cut-off point analysis applying four different methods. Br J Anaesth. 2011;107(4):619-26.

64. Gracely RH, McGrath P, Dubner R. Ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors. Pain. 1978;5(1):5-18.

65. Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G. Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. Clin J Pain. 2004;20(4):207-19.

66. Tomlinson D, von Baeyer CL, Stinson JN, Sung L. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. Pediatrics. 2010;126(5):e1168-98.

67. Van Giang N, Chiu HY, Thai DH, Kuo SY, Tsai PS. Validity, Sensitivity, and Responsiveness of the 11-Face Faces Pain Scale to Postoperative Pain in Adult Orthopedic Surgery Patients. Pain Manag Nurs. 2015;16(5):678-84.

68. Kawamura H, Homma S, Yokota R, Watarai H, Yokota K, Kondo Y. Assessment of pain by face scales after gastrectomy: comparison of laparoscopically assisted gastrectomy and open gastrectomy. Surg Endosc. 2009;23(5):991-5.

69. Adeboye A, Hart R, Senapathi SH, Ali N, Holman L, Thomas HW. Assessment of Functional Pain Score by Comparing to Traditional Pain Scores. Cureus. 2021;13(8):e16847.

70. Choi S, Yoon SH, Lee HJ. Beyond measurement: a deep dive into the commonly used pain scales for postoperative pain assessment. Korean J Pain. 2024;37(3):188-200.

71. Friedrichsdorf SJ, Kang TI. The management of pain in children with life-limiting illnesses. Pediatr Clin North Am. 2007;54(5):645-72, x.

72. Garra G, Singer AJ, Taira BR, Chohan J, Cardoz H, Chisena E, et al. Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in pediatric emergency department patients. Acad Emerg Med. 2010;17(1):50-4.

73. Nagarwal P, Rana V, Srivastava N, Kaushik N, Pruthi T. Reliability of three pain assessment tools in children requiring dental treatment: A comparative clinical study. Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry. 2023;41(2):126-32.

74. Ozdemir S, Parlakyildiz Gokce A, Unver T. Simulation of three intraoral radiographic techniques in pediatric dental patients: subjective comfort assessment using the VAS and Wong-Baker FACES Pain Raiting Scale. BMC Oral Health. 2020;20(1):33.

75. Friedrichsdorf SJ, Postier AC, Foster LP, Lander TA, Tibesar RJ, Lu Y, et al. Tramadol versus codeine/acetaminophen after pediatric tonsillectomy: A prospective, double-blinded, randomized controlled trial. J Opioid Manag. 2015;11(4):283-94.

76. Constant I, Ayari Khalfallah S, Brunaud A, Deramoudt V, Fayoux P, Giovanni A, et al. How to replace codeine after tonsillectomy in children under 12 years of age? Guidelines of the French Oto-Rhino-Laryngology--Head and Neck Surgery Society (SFORL). Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2014;131(4):233-8.

77. Thomas DW, Coffman TM. A genetic approach for studying the role of thromboxane A2 in the kidney. Kidney Int Suppl. 1998;67:S84-7.

78. McGrath PJ, Walco GA, Turk DC, Dworkin RH, Brown MT, Davidson K, et al. Core outcome domains and measures for pediatric acute and chronic/recurrent pain clinical trials: PedIMMPACT recommendations. J Pain. 2008;9(9):771-83.

79. Stewart DW, Ragg PG, Sheppard S, Chalkiadis GA. The severity and duration of postoperative pain and analgesia requirements in children after tonsillectomy, orchidopexy, or inguinal hernia repair. Paediatr Anaesth. 2012;22(2):136-43.

80. Berghmans JM, Poley MJ, van der Ende J, Veyckemans F, Poels S, Weber F, et al. Association between children's emotional/behavioral problems before adenotonsillectomy and postoperative pain scores at home. Paediatr Anaesth. 2018;28(9):803-12.

81. Postier AC, Chambers C, Watson D, Schulz C, Friedrichsdorf SJ. A descriptive analysis of pediatric post-tonsillectomy pain and recovery outcomes over a 10-day recovery period from 2 randomized, controlled trials. Pain Rep. 2020;5(2):e819.

82. Lifland BE, Mangione-Smith R, Palermo TM, Rabbitts JA. Agreement Between Parent Proxy Report and Child Self-Report of Pain Intensity and Health-Related Quality of Life After Surgery. Acad Pediatr. 2018;18(4):376-83.

83. Rabbitts JA, Palermo TM, Zhou C, Mangione-Smith R. Pain and Health-Related Quality of Life After Pediatric Inpatient Surgery. J Pain. 2015;16(12):1334-41.

84. Ueno M, Osawa Y, Imai N, Nakamaru T, Miyakawa Y, Karasawa R, et al. [Primary glomerulonephritis complicating diabetes mellitus]. Nihon Rinsho. 1997;55 Suppl:993-9.

85. de Azevedo CB, Carenzi LR, de Queiroz DL, Anselmo-Lima WT, Valera FC, Tamashiro E. Clinical utility of PPPM and FPS-R to quantify post-tonsillectomy pain in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78(2):296-9.

86. Bagley EE, Ingram SL. Endogenous opioid peptides in the descending pain modulatory circuit. Neuropharmacology. 2020;173:108131.

87. Tiwari C, Khan H, Grewal AK, Dhankhar S, Chauhan S, Dua K, et al. Opiorphin: an endogenous human peptide with intriguing application in diverse range of pathologies. Inflammopharmacology. 2024;32(5):3037-56.

88. Dufour E, Villard-Saussine S, Mellon V, Leandri R, Joammet P, Ungeheuer MN, et al. Opiorphin Secretion Pattern in Healthy Volunteers: Gender Difference and Organ Specificity Biochemistry & Analytical Biochemisty. 2013;2(3):2-11.

89. Pinto M, Rougeot C, Gracia L, Rosa M, Garcia A, Arsequell G, et al. Proposed Bioactive Conformations of Opiorphin, an Endogenous Dual APN/NEP Inhibitor. ACS Med Chem Lett. 2012;3(1):20-4.

90. Tian XZ, Chen J, Xiong W, He T, Chen Q. Effects and underlying mechanisms of human opiorphin on colonic motility and nociception in mice. Peptides. 2009;30(7):1348-54.

91. D'Adamio L, Shipp MA, Masteller EL, Reinherz EL. Organization of the gene encoding common acute lymphoblastic leukemia antigen (neutral endopeptidase 24.11): multiple miniexons and separate 5' untranslated regions. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989;86(18):7103-7.

92. Leach AR, Gillet VJ, Lewis RA, Taylor R. Three-dimensional pharmacophore methods in drug discovery. J Med Chem. 2010;53(2):539-58.

93. Rougeot C, Robert F, Menz L, Bisson JF, Messaoudi M. Systemically active human opiorphin is a potent yet non-addictive analgesic without drug tolerance effects. J Physiol Pharmacol. 2010;61(4):483-90.

94. Rosa M, Arsequell G, Rougeot C, Calle LP, Marcelo F, Pinto M, et al. Structure-activity relationship study of opiorphin, a human dual ectopeptidase inhibitor with antinociceptive properties. J Med Chem. 2012;55(3):1181-8.

95. Sauriyal DS, Jaggi AS, Singh N. Extending pharmacological spectrum of opioids beyond analgesia: multifunctional aspects in different pathophysiological states. Neuropeptides. 2011;45(3):175-88.

96. Konig M, Zimmer AM, Steiner H, Holmes PV, Crawley JN, Brownstein MJ, et al. Pain responses, anxiety and aggression in mice deficient in pre-proenkephalin. Nature. 1996;383(6600):535-8.

97. Meert TF, Vermeirsch HA. A preclinical comparison between different opioids: antinociceptive versus adverse effects. Pharmacol Biochem Behav. 2005;80(2):309-26.

98. Raynor K, Kong H, Chen Y, Yasuda K, Yu L, Bell GI, et al. Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors. Mol Pharmacol. 1994;45(2):330-4.

99. Waksman G, Hamel E, Delay-Goyet P, Roques BP. Neuronal localization of the neutral endopeptidase 'enkephalinase' in rat brain revealed by lesions and autoradiography. EMBO J. 1986;5(12):3163-6.

100. Noble F, Roques BP. Protection of endogenous enkephalin catabolism as natural approach to novel analgesic and antidepressant drugs. Expert Opin Ther Targets. 2007;11(2):145-59.

101. Javelot H, Messaoudi M, Garnier S, Rougeot C. Human opiorphin is a naturally occurring antidepressant acting selectively on enkephalin-dependent delta-opioid pathways. J Physiol Pharmacol. 2010;61(3):355-62.

102. Brkljacic L, Sabalic M, Salaric I, Jeric I, Alajbeg I, Nemet I. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantification of opiorphin in human saliva. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2011;879(32):3920-6.

103. Bram JT, Falk DP, Chang B, Ty JM, Lin IC, Fazal FZ, et al. Factors Influencing Why Children and Their Families Choose Surgery for Ganglion Cysts. J Hand Surg Am. 2022;47(11):1119 e1- e8.

104. Gavcar EG, Kabukcu Basay B, Avci E, Basay O. Relationship between saliva opiorphin levels, pain threshold, and cutting number in adolescents with non suicidal self injury. J Psychiatr Res. 2022;151:611-8.

105. Chambers CT, Finley AG, McGrath PJ, Walsh TM. The parents' postoperative pain measure: replication and extension to 2-6-year-old children. Pain. 2003;105(3):437-43.

106. Camire D, Erb J, Kehlet H, Brennan T, Gilron I. Movement-Evoked Pain Versus Pain at Rest in Postsurgical Clinical Trials and Meta-Analyses: Protocol for a Follow-Up Systematic Review. JMIR Res Protoc. 2020;9(1):e15309.

107. Booker S, Arnstein P, van Boekel R. CE: Assessing Movement-Evoked Pain. Am J Nurs. 2022;122(3):20-8.

108. Pérez EV, Lizama GR, Cárdenas VG. Current Trends and New Strategies in Acute Postoperative Pain Management in Children. Medical Research Archives. 2021;9(9).

109. Cai Y, Lopata L, Dodhia S, Monteleone M, Haddad J, Jr., Sun LS. Differences in postoperative maladaptive behavioral changes between partial and total tonsillectomy patients. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018;106:55-8.

110. Clayburgh D, Milczuk H, Gorsek S, Sinden N, Bowman K, MacArthur C. Efficacy of tonsillectomy for pediatric patients with Dysphagia and tonsillar hypertrophy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;137(12):1197-202.

111. Walsh ME, Retzler R, Huang J, Daglish A, Tweedie D, Pepper C. A prospective cohort study exploring the impact of tonsillectomy on feeding difficulties in children. Clin Otolaryngol. 2024;49(3):314-9.

112. Kim YK, Ma RS, Bhandari RP. Beyond the Mainstream: Exploring Parent Protective Behaviors in Asian Families Experiencing Pediatric Chronic Pain. Children. 2025;12(6):742.

113. von Baeyer CL, Chambers CT, Eakins DM. Development of a 10-item short form of the parents' postoperative pain measure: the PPPM-SF. J Pain. 2011;12(3):401-6.

114. Berard-Giasson A, Brown KA, Agnihotram RV, Frigon C. Validation of the parent's postoperative pain measure with an age-appropriate reference pain scale for children 2-12 years old during a 14-day recovery after tonsillectomy: A prospective cohort study. Paediatr Anaesth. 2022;32(5):654-64.

115. Stretanski MF, Stinocher S, Grandhe S. Pain Assessment. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

116. Pereira KD, Gocal WA, Borodianski AV, Williamson ME, Behzadpour HK, Saraiya S, et al. Steroids for Pediatric Adenotonsillectomy Pain-A Prospective Multicenter Randomized Trial. Otolaryngol Head Neck Surg. 2025;173(3):636-44.

117. Ding Y, Koh JH, Cheah XY, Yeo BSY, Leong DWJ, Teo YH, et al. Serum Biomarkers after Adenotonsillectomy for Pediatric OSA: A Systematic Review and Meta-Analysis. Laryngoscope. 2024;134(7):3030-7

118. Loçasso FA, Filho HA, Alvarenga RMP, Schimidt SL, Fiorelli FK, Ramos PdS, et al. Assessing the Impact of IL-6 and Serotonin on Pain and Symptomatology in Fibromyalgia: An Exploratory Clinical Study. Journal of Personalized Medicine. 2024;14(8):886.

119. Vanderwall AG, Milligan ED. Cytokines in Pain: Harnessing Endogenous Anti-Inflammatory Signaling for Improved Pain Management. Frontiers in Immunology. 2019;Volume 10 - 2019.

120. Wolf G, Livshits D, Beilin B, Yirmiya R, Shavit Y. Interleukin-1 signaling is required for induction and maintenance of postoperative incisional pain: Genetic and pharmacological studies in mice. Brain, Behavior, and Immunity. 2008;22(7):1072-7.

121. Ertem SY, Ozdogan MS. Evaluation of Salivary Opiorphin Levels in Acute Pericoronitis Related Pain. Niger J Clin Pract. 2025;28(3):378-84.

122. Cook CE. Clinimetrics Corner: The Minimal Clinically Important Change Score (MCID): A Necessary Pretense. J Man Manip Ther. 2008;16(4):E82-3.

123. Ozdogan MS, Gungormus M, Ince Yusufoglu S, Ertem SY, Sonmez C, Orhan M. Salivary opiorphin in dental pain: A potential biomarker for dental disease. Arch Oral Biol. 2019;99:15-21.

124. Nejad NK, Ramakrishna P, Kar A, Sujatha S. Quantitative analysis and expression of salivary opiorphin in painful oral soft-tissue conditions: A descriptive study. J Global Oral Health. 2020;3(2):123-7.

125. Van Elstraete A, Sitbon P, Hamdi L, Juarez-Perez V, Mazoit JX, Benhamou D, et al. The Opiorphin Analog STR-324 Decreases Sensory Hypersensitivity in a Rat Model of Neuropathic Pain. Anesth Analg. 2018;126(6):2102-11.