



**ADENOTONSİLLER HİPERTROFİSİ OLAN
HASTALARDA OKSİDATİF STRES BELİRTECİ
OLARAK 8-HİDROKSİ-2'-DEOKSİGUANOZİN,
MALONDİALDEHİT VE PROTEİN KARBONİL
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

Gülşah ALYAR

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK
Yüksek Lisans Tezi-2015**

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ADENOTONSİLLER HİPERTROFİSİ OLAN
HASTALARDA OKSİDATİF STRES BELİRTECİ
OLARAK 8-HİDROKSİ-2'-DEOKSİGUANOZİN,
MALONDİALDEHİT VE PROTEİN KARBONİL
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

Gülşah ALYAR

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK**

**ERZURUM
2015**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**ADENOTONSİLLER HİPERTROFİSİ OLAN HASTALARDA
OKSİDATİF STRES BELİRTECİ OLARAK 8-HİDROKSİ-2'-
DEOKSİGUANOZİN, MALONDİALDEHİT VE PROTEİN KARBONİL
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

Gülşah ALYAR

Tez Savunma Tarihi : 07.10.2015

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr.Nurinnisa ÖZTÜRK (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Ebubekir BAKAN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Derya DURANYILDIZ (İstanbul Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof.Dr.YavuzSelim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

**Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM - 2015**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Adenotonsiller Hipetrofi	3
2.1.1. Adenotonsiller.....	3
2.1.2. Tonsil ve Adenoidlerin Embriyolojisi	3
2.1.3. Tonsil ve Adenoidlerin Histolojik Yapısı	4
2.1.4. Tonsil ve Adenoid Anatomisi	5
2.1.5. Tonsilla ve Adenoid Dokularının İmmünoloji ve Fizyolojisi.....	7
2.1.6. Adenotonsil Hastalıkları	8
2.1.6.1. Akut Tonsillit.....	8
2.1.6.2. Kronik ve Reküren Tonsillit	9
2.1.6.3. Peritonsiller Abse.....	9
2.1.6.4. Adenotonsiller Hipertrofi.....	10
2.1.6.5. Adenoidit	11
2.1.7. Adenotonsillektomi Endikasyonları	11
2.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	11
2.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkisi.....	13
2.3.1. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin Oluşum Mekanizması.....	14

2.4. Serbest Radikallerin Lipidler Üzerine Etkisi	15
2.5. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	17
3. MATERYAL VE METOT.....	19
3.1. 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin Ölçümü.....	21
3.2. 8-OHdG Sonuçlarının Hesaplanması.....	21
3.3. Malondialdehit Ölçümü	21
3.4. Kullanılan Çözeltiler.....	22
3.5. MDA Ölçümü	22
3.6. Protein Karbonil Ölçümü.....	23
3.7. PCO Ölçümü İçin Doku Homojenatının Hazırlanması	23
3.8. PCO Ölçümü İçin Aşağıdaki Basamaklar İzlendi	24
3.9. Protein Karbonil Sonuçlarının Hesaplanması.....	25
3.10. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
KAYNAKÇA.....	39
EKLER	50
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	50
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	51

TEŞEKKÜR

Bu araştırma konusunun belirlenmesi ve planlanması aşamalarında yönlendiren ve çalışmanın her aşamasının tamamlanmasını özenle takip ederek akademik araştırma disiplini kazanmamı sağlayan çok kıymetli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince yakın ilgi ve bilimsel desteklerini gördüğüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ebubekir BAKAN'a ve anabilim dalının diğer değerli Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN'e, Prof. Dr. Nuri BAKAN'a, Prof. Dr. Fatih AKÇAY'a, Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, Prof. Dr. Hülya AKSOY'a, Prof. Dr. Zuhale UMUDUM'a, Prof. Dr. M. Sait KELEŞ'e ve araştırmalarında tecrübelerinden faydalandığım araştırma görevlilerine ve tüm bölüm çalışanlarına; çalışmalarım sırasında her türlü desteği bir an bile esirgemeyen çok kıymetli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gülşah ALYAR

ÖZET

Adenotonsiller Hipertrofisi Olan Hastalarda Oksidatif Stres Belirteci Olarak 8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin, Malondialdehit ve Protein Karbonil Düzeylerinin Belirlenmesi

Amaç: Adenotonsiller hipertrofi, okul çağındaki çocuklarda, değişik derecelerde üst solunum yolu obstrüksiyonuna ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına neden olarak, uyku kalitesini etkilemekte ve okul performansını düşürmektedir. Vücutta endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller, çeşitli mekanizmalar ile DNA, lipitler ve proteinlerde hasar oluşturabilmektedir. 8-hidroksi-2-deoksiguanozin düzeyleri DNA oksidatif baz hasarı, malondialdehit düzeyleri lipit peroksidasyonu, protein karbonil düzeyleri ise oksidatif protein hasar belirteci olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, adenotonsiller hipertrofisi olan hastalarda 8-hidroksi-2-deoksiguanozin, malondialdehit ve protein karbonil seviyelerini belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmaya adenotonsiller hipertrofisi ön tanısı ile yatırılan ve daha sonra cerrahi tedavi uygulanan 25 hasta ve hasta grubu ile aynı demografik özelliklere sahip 25 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalardan kan ve idrar örnekleri, ameliyat öncesi ve cerrahi tedaviyi takip eden 6. aydaki kontrolleri esnasında olmak üzere iki kez alındı. Serum, idrar ve doku örneklerinde 8-hidroksi-2-deoksiguanozin düzeyleri EIA yöntemiyle, protein karbonil düzeyleri ELISA yöntemiyle ve malondialdehit düzeyleri ise manuel spektrofotometrik yöntemle belirlendi.

Bulgular: Çalışmamız sonucunda adenotonsiller hipertrofisi olan çocukların malondialdehit düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu, 8-hidroksi-2-deoksiguanozin ve protein karbonil düzeylerinin ise değişmediği belirlendi. Operasyon sonrası, değerlendirilen her üç parametreninde öncesine göre anlamlı olarak azaldığı belirlendi. Operasyon öncesi malondialdehit ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin değerleri arasında istatistiksel anlamlı ve zayıf bir korelasyon olduğu belirlendi. Adenotonsiller hipertrofisi olan hastaların idrar malondialdehit düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu, 8-hidroksi-2-deoksiguanozin düzeylerinin ise her iki grup arasında farklı olmadığı bulundu.

Sonuç: Adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda oksidatif stres parametrelerinin düzeylerinin arttığını, cerrahi tedavi sonrası azaldığını çalışmamızda belirledik.

Anahtar Kelimeler: Adenotonsiller hipertrofi, 8-hidroksi-2-deoksiguanozin, malondialdehit, protein karbonil

ABSTRACT

Determination of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, Malondialdehyde and Protein Carbonyl Levels as Oxidative Stress Marker in Patients with Adenotonsillar Hypertrophy

Aim: Adenotonsillar hypertrophy is a common disease in school age children, which affects the quality of sleep and reduces school performance, causing various degrees of upper airway obstruction and recurrent respiratory infections. The free radicals formed in the body because of endogenous or exogenous reasons, can result in damage to DNA, lipids and proteins via various mechanisms. The most common oxidative base damage marker is 8-hydroxy-2-deoxyguanosine. Malonylaldehyde is a marker of lipid peroxidation, and carbonyl derivatives are used widely as marker of protein damage. In this study, it was aimed to investigate 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, malondialdehyde and protein carbonyl levels in patients with adenotonsillary hypertrophy.

Materials and Methods: A total of 25 patients with adenotonsillar hypertrophy, who were later operated on, and 25 control patients with the same demographical features were included to the study. Blood and urine samples were collected preoperatively and at the sixth month of postoperative phase. In serum, urine and tissue samples 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, protein carbonyl and malondialdehyde levels were determined by EIA, ELISA and manually spectrophotometric method, respectively.

Results: Our study showed that malondialdehyde levels in children with adenotonsillar hypertrophy are significantly higher than those of the control group, and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and protein carbonyl levels were not statistically significant. After the operation, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, malondialdehyde and protein carbonyl levels decreased significantly. There was a statistically significant but weak correlation between preoperative malondialdehyde and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels. Urinary malondialdehyde levels in the adenotonsillar hypertrophy patients were significantly higher than those of control group, while the 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels did not differ between the two groups.

Conclusion: We concluded in our study that the levels of oxidative stress parameters were increased in children with adenotonsillar hypertrophy and improved with surgical treatment.

Key Words: Adenotonsillar hypertrophy, malondialdehyde, protein carbonyls

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DNA	: Deoksiribonükleik asit
EIA	: Enzim immünoassay
ELISA	: Enzim bağı immunosorbent assay
MDA	: Malondialdehit
8-OHdG	: 8-hidroksi-2-deoksiguanozin
PCO	: Protein karbonil
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Palatin Tonsillerin Lenfoepitel Dokuları ²²	5
Şekil 2.2. Tonsil ve adenoidlerin anatomik lokalizasyonu ²²	5
Şekil 2.3. 2-deoksiguanozinin 8-OHdG'ye oksidasyonu	15
Şekil 2.4. Lipid peroksidasyonu	16
Şekil 2.5. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan MDA ve diğer reaktif karbonil bileşikleri	16
Şekil 4.1. Hasta grubunun Operasyon Öncesi- Sonrası ve Kontrol Grubunun Serum 8-OHdG Düzeyleri.....	27
Şekil 4.2. Hasta grubunun Operasyon Öncesi- Sonrası ve Kontrol Grubunun Serum MDA Düzeyleri	27
Şekil 4.3. Hasta grubunun Operasyon Öncesi- Sonrası ve Kontrol Grubunun Serum PCO Düzeyleri	28
Şekil 4.4. Adenoid ve Tonsil Dokularının PCO Düzeyleri	30
Şekil 4.5. Operasyon Öncesi MDA ve 8-OHdG Değerleri Arasındaki Scatter/Dot Grafiği.....	30

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Palatin Tonsillerin Lenfoepitel Dokuları.....	5
Şekil 2.2. Tonsil ve adenoidlerin anatomik lokalizasyonu	5
Şekil 2.3. 2-deoksiguanozinin 8-OHdG'ye oksidasyonu	15
Şekil 2.4. Lipid peroksidasyonu	16
Şekil 2.5. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan MDA ve diğer reaktif karbonil bileşikleri.....	16
Şekil 4.1. Hasta grubunun Operasyon Öncesi- Sonrası ve Kontrol Grubunun Serum 8-OHdG Düzeyleri	27
Şekil 4.2. Hasta grubunun Operasyon Öncesi- Sonrası ve Kontrol Grubunun Serum MDA Düzeyleri.....	27
Şekil 4.3. Hasta grubunun Operasyon Öncesi- Sonrası ve Kontrol Grubunun Serum PCO Düzeyleri	28
Şekil 4.4. Adenoid ve Tonsil Dokularının PCO Düzeyleri	30
Şekil 4.5. Operasyon Öncesi MDA ve 8-OHdG Değerleri Arasındaki Scatter/Dot Grafiği	30

1. GİRİŞ

Tonsilve adenoid dokular, anatomik pozisyonları nedeniyle solunum ve sindirim yoluyla vücuda giren mikroorganizma ve antijenlere karşı ilk basamak savunma mekanizmasının oluşmasında stratejikönem taşırlar.¹ Adenotonsiller hipertrofi tek başına veya adenotonsiller inflamasyon ile birlikte görülebilen ve çocukluk çağında sık karşılaşılan bir hastalıktır. Adenotonsiller hipertrofi ağız solunumu, konuşma ve beslenmebozuklukları,tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, otitis media gibi birçok klinik duruma neden olabilmektedir.²⁻⁴ Ayrıca tıkayıcı uyku apne sendromu, büyüme ve gelişme geriliği, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale,maksillofasiyal gelişim bozuklukları, psikososyal gelişim bozuklukları ve bunların sonucunda yaşam kalitesinde azalma gibilokal veya sistemik komplikasyonlar nedeni ile önem arzetmektedir.⁴ Adenotonsiller hipertrofi adenotonsillektominin en yaygın endikasyonları arasında yer almaktadır.²

Serbest radikaller radikal son orbitallerinde eşleşmemiş elektron bulunan oldukça reaktif moleküllerdir.⁵ Serbest radikaller reaktif yapıları nedeniyle lipitler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere tüm hücre bileşenlerin yapılarında bozulmalara neden olarak doku hasarna neden olmaktadırlar. Serbest radikaller, organizmada metabolik olaylar sırasında endojen kaynaklı oluşabileceği gibi çevresel faktörler, ilaçlar, bazı kimyasal ajanlarve radyasyon gibi ekzojen kaynaklar tarafından daoluşabilirler.^{6,7}Organizmada serbest radikallerin çeşitli nedenlerle artması veantioksidan sistemlerin yetersiz kalması oksidatif stress olarak tanımlanmakta ve bu durumun koroner kalp hastalıkları,⁸diyabet,⁹nörodejenaratif hastalıklar,¹⁰ kanser ve yaşlanma¹¹ gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Serbest oksijen radikalleri DNA'da çift ya da tek baz kırılmaları, baz modifikasyonları ve abazik bölgeler gibi çeşitli DNA hasarlarına neden olabilirler.¹²Modifiye bir bazolarak

bilinen 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) serbest radikallerin DNA'da yaptığı yaklaşık 20 oksidatif hasar ürününden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinenidir.¹³ 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte ve oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan parametre olarak kullanılmaktadır.^{14,15,16}

Serbest oksijen radikalleri membranda bulunan poliunsature yağ asitlerinin hidrojen atomuna bağlanarak membran lipidlerinin peroksidasyonuna neden olur.¹⁷ Böylece membran lipid yapısı değişerek hücre yapı ve fonksiyonlarında bozulma meydana gelir.⁶ Malondialdehit (MDA) düzeylerinin ölçümü vücuttaki lipid peroksidasyonu belirteci olarak kullanılmaktadır.¹⁸ Reaktif oksijen türevleri ile proteinlerde oluşan oksidasyon, çeşitli mekanizmalar ile bazı aminoasit rezidülerinin karbonil (PCO) derivelerine dönüşümüne neden olmaktadır. Bu karbonil gruplarının düzeyleri, oksidatif protein hasar markırı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.¹⁹

Proteinler birçok farklı mekanizma ile okside olabilirler. Amino açıl yan zincirlerinin hepsi oksidatif olarak modifiye olabildikleri için tek evrensel belirteç yoktur. Ancak, protein karbonil gruplarının birçok farklı mekanizma ile oluşabilmesi, stabil olması ve basit ama duyarlı yöntemlerle ölçülebilir olması hücresel hasarın en genel belirteci olarak kabul edilmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır.²⁰ Bu çalışmada, adenotonsiller hipertrofi olan hastalarda, MDA, 8-OHdG ve PCO seviyelerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Adenotonsiller Hipetrofi

2.1.1. Adenotonsiller

Nazofarenks ve orofarenkste lenfoid dokular, adenoid dokusu, tubal tonsiller, lateral bantlar, palatin tonsiller ve lingual tonsiller ile çepeçevre Waldeyer halkası olarak isimlendirilir.^{21,22} Waldeyer halkasını oluşturan tonsil ve adenoidlerin, yerleşim bölgeleri bu organların insan organizmasındaki fonksiyonel önemini gösterir. Üst solunum ve sindirim sisteminin mukozal yüzeyi, sindirim ve solunum yoluyla alınan mikroorganizmaların vücuda girdiği, organizmanın dış ortamla ilişkide olduğu önemli bölgelerden biridir.³

Tonsil ve adenoidler hem sindirim yoluyla hem de solunum yoluyla alınan mikroorganizmalar ve antijenlerle ilk karşılaşan bölgeler olması nedeni ile bu sistemlerdeki stratejik yerleşimleri önem arz etmektedir. Humoral ve hücreli immün yanıt için gerekli bütün hücre tiplerini içeren, vücudun savunması ve korunmasında oldukça önemli rol oynayan lenfoid dokulardır.^{23,24}

2.1.2. Tonsil ve Adenoidlerin Embriyolojisi

Adenoid doku embriyogenezin üçüncü ve yedinci ayları arasında oluşmaya başlar. Beşinci ayda faringeal kriptleri oluşturan sagittal katlantılar ortaya çıkar. Bu oluşumun yüzeyi çok katlı silyalı epitel tarafından kaplanır ve fetal gelişimin yedinci ayında adenoidlerin gelişimi tamamlanır. Posterior nazofarenkste yer alan glandüler primordial lenfositler tarafından infiltre edilir.²⁵

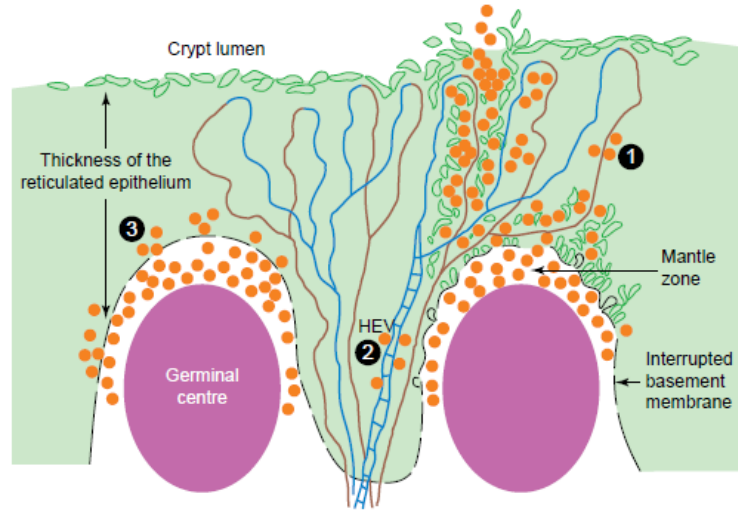
Tonsilla palatinaların gelişimi de adenoidler gibi intrauterin 3. ayda başlar. Lingual tonsillerin gelişimi ise 5. ayda başlar. Dil kökü lenfoid hücreler tarafından infiltre olur ve lenfoid foliküller gelişir.²¹

2.1.3. Tonsil ve Adenoidlerin Histolojik Yapısı

Tonsiller, ıslak epitel membranlarla ilişkileri olan, kısmi kapsüllü afferent lenfotik damarları bulunmayan ancak efferent lenfotik damarlarla drene edilen lenfoid doku topluluklarıdır. Serbest yüzeyleri, ağız ve farenks epitel örtüsünün devamı olan, çok katlı yassı epitel ile kaplıdır.²⁶

Makroskopik olarak tonsil yüzeyinde 10-30 adet kript benzer girintiler vardır ve üzeri özelleşmiş antijen üreten epitelyal yarıklarla kaplıdır. Bu epitel hem solunum hem de sindirim sistemine giden antijenlerin giriş yoludur. Kript epitel, özelleşmiş antijen sunan hücrelerden oluşan bir kompleks sistem ile tonsiller epitelin altındaki immünolojik aktif lenfoid hücrelere antijen aktaran mikroplara sahiptir.²⁵ Antijen sunumunda dört kompartman tanımlanmıştır. Özelleşmiş yassı epitel veya kript epiteli, B hücre gruplarından oluşan foliküler germinal merkezler, bunları taç şeklinde çevreleyen “mantle zon” ve daha çok T lenfositlerin bulunduğu interfoliküler bölgelerdir.²²(Şekil 2.1.)²².

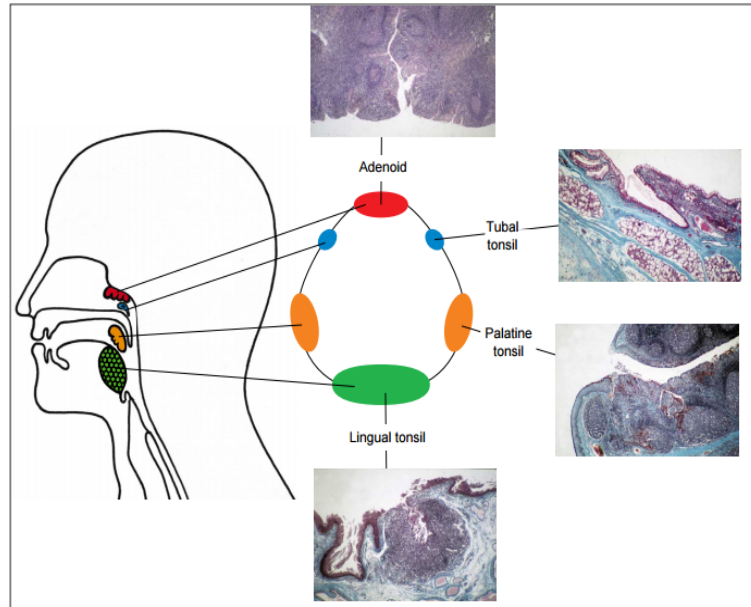
Adenoidlerdeki derin katmanlara giren kriptler tonsillerdeki kriptlerin daha genişlemiş biçimleri gibidir. Adenoidler yalancı çok katlı silindirik silyalı epitelyum, yassı epitel ve tranzisyonel olmak üzere üç tip yüzey epiteline sahiptir. Bu dokularda postnatal ilk haftalardan itibaren bakteri kolonizasyonu oluşmaya başlar ve mikroorganizmalara karşı devamlı bir immün cevap hazırlanır. Lokal antikor üretiminde glandüler lenfositlerin rolü vardır.^{21,27,28}



Şekil 2.1. Palatin Tonsillerin Lenfoepitel Dokuları²²

2.1.4. Tonsil ve Adenoid Anatomisi

Waldeyer halkasının üst çatısını adenoidler (nazofarengial tonsil) oluşturur. Orofarenkse konumlandırılmış palatin tonsiller, farengotimpanik (östaki) tüpün farengial açıklığına yerleşmiş tubal tonsiller ve dil kökünün üçte birlik kısmında yer alan lingual tonsiller ise waldeyer halkasının diğer kısımlarını oluştururlar^{1,22}



Şekil 2.2. Tonsil ve adenoidlerin anatomik lokalizasyonu²²

Tonsilin derin yüzeyi süperior konstriktör kası fasyasına yapışıktır. Ön sınırı palatoglossal kası, arka sınırı palatofarengal kası tarafından sınırlandırılmış tonsiller fossada yer alır. Genellikle oval şekilli bazen iki loblu olan tonsiller yaşa ve kişiye göre şekli ve büyüklüğü farklılık gösterebilir. İlk 5-6 yaşlara doğru hiperplaziye olup pubertede en büyük hacmine ulaşır ve ileri yaşlarda ise atrofiye olurlar. Tonsilin ortalama vertikal çapı 20 mm, transvers çapı 10-15 mm ve kalınlığı 10 mm'dir.^{21,24,28}

Tonsillerin arteriyel beslenmesi asendan farengal arter, asendan palatina arter, lingual ve fasiyal arterin dalları ve eksternal karotis arterin tüm dalları tarafından yapılır. Venöz dönüşü ise tonsiller kapsülün lateralinde anastomoz yaparak peritonsiller pleksusu oluşturan venler aracılığıyla lingual ve farengal venlere, sonrasında da internal juguler vene olur. Sfenoplatin gangliyondan çıkan nervus palatina minör ve nervus glossofarengus tarafından inerve edilir. Tonsillerin afferent lenfatikleri yoktur.²⁵ Tonsillerin efferent lenfatik drenajı üst derin servikal lenf nodlarıdır.^{21,29}

Adenoid veya nazofarengal tonsiller nazofarenksin arka duvarına yerleşmiş üçgen şeklinde lenfoid parçalardır¹ ve zaman zaman Rossenmüller'e ilerleyebilirler.^{21,27} Adenoid kitlesi postnatal ilk yıllarda büyüyerek 6-7. yaşlarda en büyük hacmine ulaşır. Puberteden sonra giderek atrofiye olur. Diyet, kişisel değişiklikler, genetik faktörler, iritanlar, antijenik etkenler, tangier hastalığı büyümesini arttırır. İri hacimdeki adenoid dokusu nazofarenks fonksiyonlarını etkiler.²⁵

Kanlanması fasiyal arterin bir dalı olan ascending farengal arter, maksiller arterin farengal dalı ve tiroservikal trunkustan çıkan servikal asending arterler tarafından sağlanır. Venöz drenajı ise farengal pleksus ve piterigoid pleksus aracılığıyla fasiyal ve internal juguler venlere olur. Glossofarengus ve vagus sinirlerinin dalları ile inerve edilir.^{25,30}

Adenoidlerin afferent lenfatikleri yoktur. Adenoidlerin efferent lenfatik drenajı retrofarengeal ve üst servikal nodlardır.^{21,27,31}

2.1.5. Tonsilla ve Adenoid Dokularının İmmünoloji ve Fizyolojisi

Tonsil ve adenoidler, solunum ve sindirim sistemlerinin giriş kısmında yer alarak mikroorganizma ve antijenik maddelere karşı ilk basamak savunma mekanizmasının oluşmasında stratejik bir önem taşırlar.³² Nazofaringeal tonsil, sadece solunum yolu ile alınan antijenlerle karşılaşırken, palatin tonsil hem ağız yoluyla hem de solunum yoluyla alınan antijenlerle karşılaşmaktadır.²³ Vücudumuzda mikroorganizmaların hızlı ve etkili bir şekilde yok edilmesi ve immün yanıtın oluşması için tonsil ve adenoidlerde anatomik ve fonksiyonel olarak bağımsız bir immün sistem bulunmaktadır.³³

B lenfositlerin germinal merkezlerdeki üretimi tonsil dokusunun en önemli fonksiyonlarından biridir. Bu görevlerinden dolayı tonsil ve adenoid dokular sekonder lenfoid organlar grubunda yer alır. Sekonder lenfoid organlar antijenin işlendiği bölgelerdir.^{26,28}

Tonsil ve adenoidlerin bakteri, virüs, yiyecekler ve çeşitli irritanlar nedeniyle akut ve kronik stimülasyonu lokal ve sistematik antikor üretimini tetikler.²⁵

Lenfoepitelde M hücreleri tarafından taşınan antijenleri dendritik hücreler, makrofaj ve B lenfositler gibi antijen sunan hücreler tarafından işlendikten sonra ekstrasfoliküler bölgeye ulaşır ve T hücrelerine sunulurlar. Lenfositlerde sinyal iletimi ve aktivasyonda birçok reseptör ve kostimulatör molekül yer alır. Ekstrasfoliküler alanda aktive T hücreler tarafından aktive edilen, spesifik antijeni tanıyan B hücreleri germinal merkeze yerleşir. Germinal merkezde B hücreleri proliferasyon olarak antikor üreten plazma hücreleri haline gelirler. Buradan diğer mukozal bölgelere dağılırlar. Bir kısım B hücresi ise hafıza hücrelerine dönüşür.^{1,22,34}

Lenfositlerin kandan tonsillere tonsilden kana geri dönmesi immün yeteneklilik için gereklidir ve lenfosit trafiği immün cevabın sürekliliği için şarttır. Lenfositlerin kandan tonsillere tonsilden kana geri dönmesi postkapiller venüller aracılığıyla olmaktadır.²⁶

2.1.6. Adenotonsil Hastalıkları

2.1.6.1. Akut Tonsillit

Akut tonsillit tonsilin eritem, eksüdasyon veya membran ile karakterize kendi kendini sınırlayan akut enfeksiyonudur. Akut tonsilitin en sık nedeni virüslerdir. İnfluenza, parainfluenza, herpes simplex³⁵ coxsackie virüs, Epstein-Barr³echovirüs, rhinovirüs ve respiratuar sinsityal virüs enfeksiyona neden olan viral patojenlerdir. Bunun yanı sıra tonsillit vakalarının %30 'u bakteriyal bir etkene bağlıdır. Bakteriyal tonsilitlerde en sık görülen mikroorganizma Beta-hemolitik streptokoklardır.³⁶ Stafilokoklar, pnömokoklar, hemofiluslar ve çeşitli anaerobik bakteriler de etken olabilir.³⁷

Akut tonsilit özellikle çocukluk döneminde sık rastlanan bir durumdur. Viral etkenli tonsillitte belirgin halsizlik, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, öksürük, rinit, konjunktivit, otit gibi belirti ve bulgular vardır. Bakteriyal etkenli tonsillitte ise ateş, yutma güçlüğü, boğaz, baş ve karın ağrısı, halsizlik gibi belirtilerle ani olarak başlar. Farenkste sıklıkla eksüda vardır (kriptik tonsillit) ve bu eksüda bazen sarımtırak renkte olabilir. Tonsillerdeki enfeksiyona ilave olarak, farenjit ve adenoidit tabloya eşlik eder.^{21,38}

Genellikle kendini sınırlayıcı özellikte olan akut tonsillit peritonsiller ve retrofarengeal apseler, süpüratif servikal adenit, otitis media, sinüzit, mastoidit, bakteriyemi, derin boyun enfeksiyonu, sepsis ve peritonsiller ödeme bağlı hava yolu obstrüksiyonu, akut romatizmal ateş ve glomerulonefrit gibi komplikasyonlara yol

açabilir.³⁷ Tedavisinde enfeksiyonun yok edilmesi, semptomların düzeltilmesi amacıyla destek tedavisi uygulanır.^{21,30}

Akut tonsilit ayırıcı tanısında difteri, kızıl (Scarlet fever), infeksiyöz mononükleoz enfeksiyonları, epiglottit, Ludwig anjini, retrofarengeal apse, peritonsiller apse, tiroidit, gastroözefageal reflü, orofarengeal veya laringeal tümör, travmatik farenjit, tularemi, sitomegalovirüs unutulmamalıdır.^{21,37,38}

2.1.6.2. Kronik ve Reküren Tonsillit

Tekrarlayan yani reküren tonsillit palatin bademciklerin kronik inflamatuvar hastalığıdır.³⁹ Bir yıl içerisinde 4 ile 7 arasında akut tonsilit atağırekürren tonsillit olarak adlandırılır. Bu tanıda en önemli faktör hastanın hikâyesidir. Tedavisinde tonsillektomi önerilir.²¹

Kronik tonsillit ise uygun antibiyotik tedavisine rağmen en az 6 ay iyileşme görülmeyen hastalık olarak tanımlanır. Kronik boğaz ağrısı, kötü kokulu nefes (halitozis), peritonsiller eritem, artmış tonsiller debris, hassas servikal lenfadenopati, ateş, halsizlik ve eklem ağrıları görülür.²⁵

Tedavisinde özellikle akut enfeksiyonlarda uygun antibiyotik tedavi ve destek tedavisi verilebilir. Ancak medikal tedavi ile akut enfeksiyonlar kontrol altına alınamazsa veya enfeksiyon sıklığı azaltılamazsa cerrahi tedavi (tonsillektomi) önerilir.^{21,36}

2.1.6.3. Peritonsiller Abse

Akut tonsillit atağını takiben tonsiller kapsülün lateralinde püy toplanmasıdır. Akut ve kronik tonsillite neden olan etkenlerin çoğu peritonsiller abseye de neden olabilir. Ancak en sık izole edilen bakteri Streptococcus pyogenes (A grubu beta - hemolitik streptokok) dir. Hastanın çoğu kez genel durumu kötüdür. Öyküsünde birkaç gündür devam eden boğaz ağrısı şikâyetine rastlanır. Yutma güçlüğü vardır ve trismus

nedeniyle ağzından tükürük akıyor olabilir. Hasta ağrıyı minimize etmek için ağzında sıcak patates ‘hot patato’ varmış gibi konuşur.^{21,40}

İğne aspirasyonu peritonsiller apsenin tanı ve tedavisinde kullanılan standart yöntemdir.⁴⁰ Tedavide ayrıca hidrasyon, analjezikler ve oral antibiyotikler yer almaktadır. Ancak reküren tonsilit veya geçmişte peritonsiller apse öyküsü olan hastalara cerrahi tedavi tonsillektomi önerilmektedir.^{21,25}

2.1.6.4. Adenotonsiller Hipertrofi

Adenoid ve tonsil dokusu yenidoğan döneminde küçüktür. Yaşamın ilk yıllarında büyümeye başlarlar ve beş yaşına kadar giderek büyüyebilirler. Genel olarak sekiz yaşından sonra geriler.⁴¹

Hipertrofi, büyümüş tonsil içine lenfoid foliküllerin (B hücrelerinin) ekspansiyonudur. Tonsil hipertrofisi enflamatuvar değişiklikleri takip ettiği zaman, büyüklük artışı, özellikle tonsil stromasındaki konnektif dokuda ve tonsil kriptlerinde, hücrel debris ve depozitlerin kriptleri tıkaması sonucunda olmaktadır.²⁸ Bu süreçte kimi çocuklarda aşırı büyük tonsil ve adenoid dokusu üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olarak çeşitli şikâyetlere yol açabilir. Bu çocuklarda özellikle gece uykusu sırasında ortaya çıkan şikâyetler horlama, ağız açık uyuma, sürekli hareketlilik hali, aşırı terleme ve apne periyotlarıdır. Gündüz gözlenen şikâyetler ise iştahsızlık ve yutma güçlüğüdür. Bu çocuklar yaşlarına göre boy ve kilo olarak daha düşük yüzde içinde yer alırlar.⁴² Eğer obstrüksiyon ileri derece ise sabah rastlanan baş ağrıları, gündüz uykusu hali, öğrenme güçlüğü, davranış bozuklukları, altını ıslatma (enürezis) ve gece korkuları görülebilir.⁴³ Ayrıca obstrüksiyona bağlı çocuğun maksillofasiyal gelişiminde bozukluklara rastlanabilir.^{2,21}

Adenoid ve tonsil hipertrofisine bağlı üst solunum yollarında kronik obstrüksiyonun en ciddi komplikasyonu kor pulmonale gelişmesidir. Kronik hipoksi ve

hiperkapni sonucunda pulmoner vasküler rezistansı artırarak sağ ventrikülde dilatasyon ve konjestif sağ kalp yetmezliğine neden olur.²¹ Adenotonsiller hipertrofinin lokal veya sistemik etkilerinin (tıkayıcı uyku apne sendromu, büyüme ve gelişme geriliği, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale, maksillofasiyal gelişim bozuklukları, psikososyal ve nörobilişsel gelişim bozuklukları ve bunların sonucunda yaşam kalitesinde azalma gibi) günümüzde daha iyi tanımlanmış olmasıyla birlikte, hipertrofinin komplikasyonlar gelişmeden tedavi edilmesinin önemi açığa çıkmıştır.²

Obstrüktif adenotonsiller hipertrofisi hastalığı hipoksi/reoksijenasyon dönemleri ile antioksidan savunma mekanizmaları ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) arasında dengesizliğe yol açabilir.⁴⁴

Adenotonsiller hipertrofi ve obstrüksiyona ait bulgular, titiz alınmış hasta hikayesi ve fizik muayene ile desteklendiğinde çoğu zaman tanı için yeterlidir. Adenotonsillektomi semptomların düzelmesinde seçilecek en iyi tedavi yöntemidir.^{4,21}

2.1.6.5. Adenoidit

Pürülan burun akıntısı, post nazal akıntı, ateş ve öksürük bulguları adenoid enfeksiyonunu düşündürür. Bu duruma sıklıkla sinüzit ve otitis media eşlik eder. Servikal adenopatiye sık rastlanır. En sık rastlanan mikroorganizma Haemophilus influenzae'dir. Tedavi de adenoidektomi önerilir.²¹

2.1.7. Adenotonsillektomi Endikasyonları

Adenotonsillektomi endikasyonları enfeksiyon, obstrüksiyon ve tümoral nedenler olarak incelenmektedir.^{4,21,23,26,45,46}

2.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller radikal olmayan atom veya moleküllerden bir elektron azalması veya eklenmesi sonucu son orbitallerinde eşleşmemiş elektron oluşan oldukça

reaktif moleküllerdir.^{5,47} Ömürleri çok kısa olan ve kararsız bir yapı gösteren bu radikaller, etrafındaki moleküllerle etkileşime girerek kararlı hale gelmeye çalışırlar.⁴⁸

Serbest radikaller, organizmada metabolik olaylar sırasında endojen kaynaklı oluşabileceği gibi çevresel faktörler, ilaçlar, bazı kimyasal ajanlar ve radyasyon gibi ekzojen kaynaklar tarafından da oluşabilir.^{6,7,8}

Biyolojik sistemlerdeki en yaygın hasar nedeni olan serbest radikaller oksijen radikalleridir. Özellikle süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil ($\cdot OH$), alkoksil ($LO\cdot$) ve peroksil ($LOO\cdot$) gibi serbest radikaller ve serbest radikal olmayan hidrojenperoksit (H_2O_2) ve lipidhidroperoksit ($LOOH$) gibi bileşikler oksijenden türeyen yüksek derecede reaktif moleküller olup bunlara reaktif oksijen türleri (Reactive oxygen species, ROT) denilmektedir.^{48,49}

Fizyolojik konsantrasyonlarda yararlı etkiye sahip olan ROT'lar birçok önemli biyolojik süreçte aktif rol oynamaktadır.⁵⁰ İnflamatuvar yanıtta nötrofiller ve fagositik hücrelerde çeşitli reaksiyonlarla bakteriler için toksik ya da öldürücü olabilen H_2O_2 ve $O_2^{\cdot-}$ gibi oluşturulmakta böylece bakteriler etkisiz hale getirilmektedir.⁵¹ Ayrıca bazı transkripsiyon faktörlerinin modülasyonunda, normal hücre çoğalması ve büyümesinde, DNA sentezini ve büyümeyle ilişkili bazı genlerin ekspresyonunun uyarılmasında görev alırlar.⁵⁰

Serbest radikaller reaktif yapıları nedeniyle başta lipitler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilmekte ve bu bileşiklere zarar verebilmektedirler.^{6,47} Patofizyolojik koşullarda, vücutta fazla miktarda serbest radikallerin oluşması ve antioksidan defans sistemlerinin yetersiz kalması lipid, protein ve nükleik asitler gibi molekülleri hasara uğramakta ve telafi edilmezse zamanla diyabet,⁹ alzheimer, koroner kalp hastalıkları,⁸ nörodejenerasyon,¹⁰ kanser ve yaşlanma gibi birçok biyolojik sorunlara neden olmaktadır.^{5,7,52,53} Oksijen radikalleri tarafından

oluşturulan doku hasarı sıklıkla oksidatif hasar olarak adlandırılır ve radikal hasarına karşı koruyucu faktörler antioksidanlar olarak bilinir.⁴⁸ Sağlıklı organizmalarda oksidan ve antioksidan sistemler tam bir denge halinde çalışırlar. Ancak çeşitli nedenlerledengenin oksidanlar lehine kayması "oksidatif stres" olarak tanımlanır.^{5,9}

Aerobik organizmalarda, serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif hasarı önlemek için, radikal oluşumunu engelleyen ve oluşan zararı azaltan, antioksidan olarak bilinen çeşitli savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Organizmanın antioksidan mekanizmalarında öncelikle hücrelerdeki enzim sistemleri etkilidir. Süperoksitdismütaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz önemli enzimatik antioksidanlardır. Ayrıca hücrede C ve E vitamini, sistein, ürik asit ve glutatyon gibi enzimatik olmayan serbest radikal temizleyicileri de bulunmaktadır.^{5,54,55}

2.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkisi

Protein, DNA ve membran lipitleri gibi biyomoleküllerde hasara neden olan en önemli serbest radikal hidroksi ($\text{OH}^\cdot$) radikalidir. Hidroksi radikali özellikle H_2O_2 ve metallerin fenton reaksiyonu ve endojen ve eksojen kaynaklı ROT'lar tarafından üretilir. Hücresel ve mitokondriyal DNA çevresinde üretilen veya hücre zarlarını kolayca geçebilen hidroksil radikalleri DNA çift sarmalına ataklar yaparak yeni DNA baz radikallerinin oluşmasına neden olurlar.⁵⁶

Serbest oksijen radikalleri DNA'da çift ya da tek baz kırılmaları, baz modifikasyonları ve abazik bölgeler gibi çeşitli DNA hasarlarına neden olabilirler.¹²

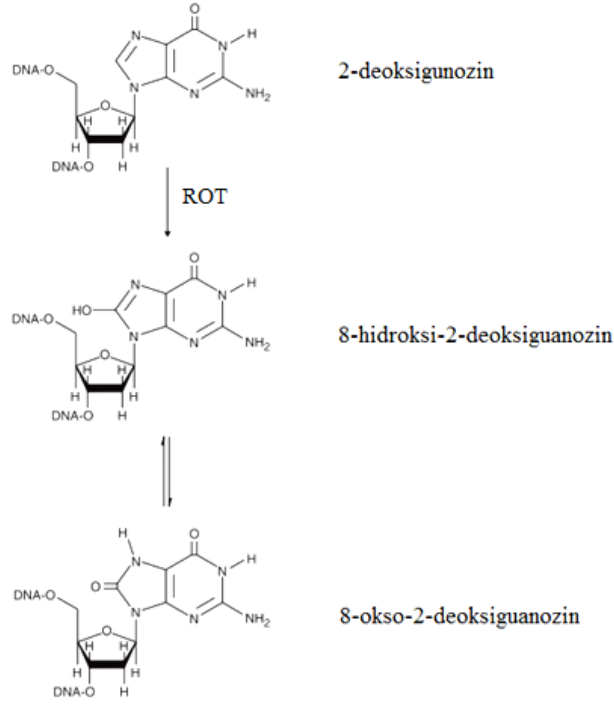
Gunanin gibi DNA nükleobazlarının $\text{OH}^\cdot$ ile etkileşmesi, C8-hidroksiguazin (8-OH Gua) ya da onun nükleozit formu olan deoksiguanozin (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin) oluşumuna yol açar.⁵⁶ Modifiye bir baz olarak bilinen 8-OHdG serbest radikallerin DNA'da yaptığı yaklaşık 20 tane oksidatif hasar ürünlerinden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinenidir.¹⁴

Çalışmalarda serbest radikaller tarafından oluşturulan oksidatif DNA hasarı ile diyabet, mutagenesis, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, immun sistem hastalıkları, yaşlanma ve diğer birçok dejeneratif hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.^{5,56,57}

Oksidatif DNA hasarı analizi için HPLC, gaz kromatografisi ve immunokimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Bunun yanında kütle spektrometri tekniği ile hem tanımlama hem de oluşan baz hasar ürünlerinin miktar tayini yapılabilmektedir.^{16,56,58}

2.3.1. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin Oluşum Mekanizması

8-OHdG diğer okside guanin bileşiklerinden farklı olarak hücre membranından geçebilmekte ve oksidatif stres durumlarında hastaların idrar ve serumunda düzeyleri artmaktadır.¹⁴ Guanin, DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan ve oksidasyona en yatkın olan bazdır. Bu sebeple de serbest radikallerin başlıca hedefidir.⁵⁹ Modifiye bir baz olan 8-OHdG, guaninin 8. karbon atomuna 'OH radikali atakları sonucu oluşur. 4. ve 5. karbon atomunun 'OH ürün radikalleri dehidrate olmuş, 8. Karbon 'OH ürün radikalinin ise imidazol halkası açılmaya maruz kalmıştır. 'OH radikalinin C-8'e katılması ile oluşan katılma ürünü radikali (C8-OH) bir elektron ve proton kaybederek 8-OHGua'e okside olur. DNA replikasyonu sırasında G-C'den A-T'ye dönüşüme neden olarak mutasyona eğilimi artırır. Bu nedenle 8-OHdG ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte ve oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan parameter olarak kullanılmaktadır.^{8,15,16}



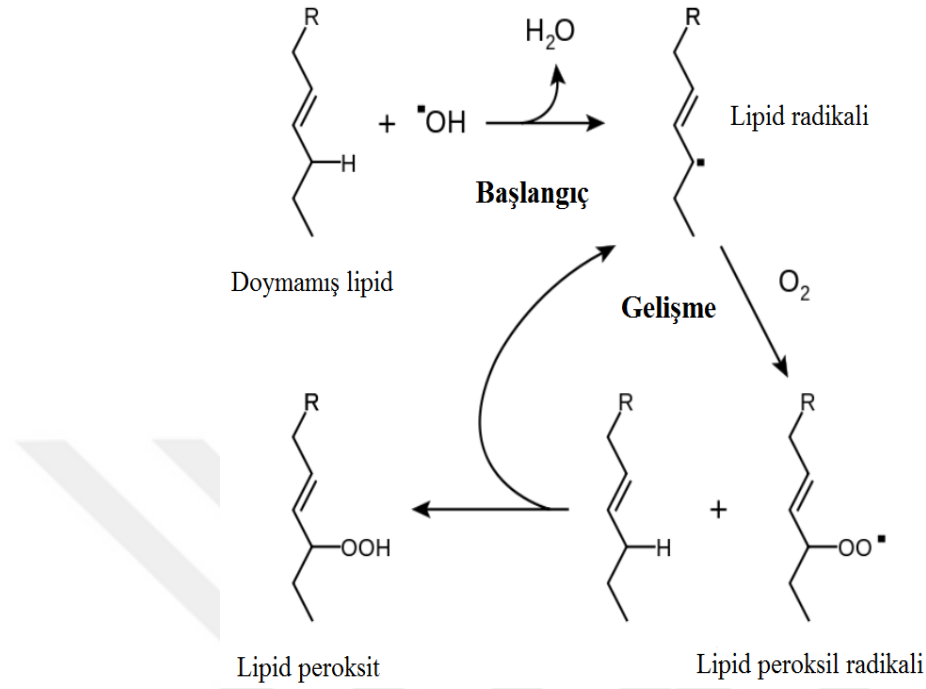
Şekil 2.3. 2-deoksiguanozinin 8-OHdG'ye oksidasyonu

2.4. Serbest Radikallerin Lipidler Üzerine Etkisi

Hidrojenperoksit, süperoksit anyonlarve hidroksilradikalleri gibi reaktifoksijen türleri, membranda bulunan poliunsature yağ asitlerinin hidrojen atomuna bağlanarak membrane lipidlerinin peroksidasyonuna neden olur.¹⁷ Böylece membran lipid yapısı değişerek hücre yapı ve fonksiyonlarında bozulmameydana gelir.⁶

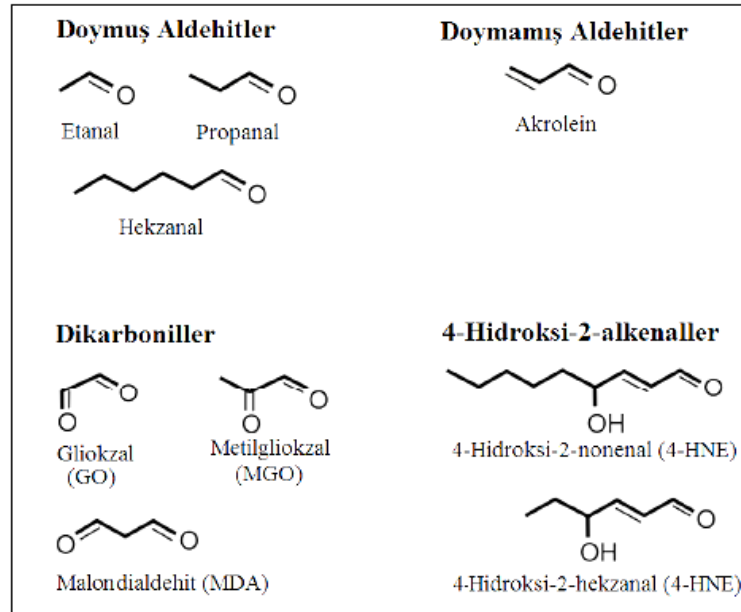
Lipid peroksidasyonu organizmada oluşan serbest radikaller etkisiyle, doymamış yağ asidi zincirindeki α -metilen karbonundan bir hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlar. Hidrojen molekülünün ayrılması yağ asidi zincirinin radikalleşmesine neden olur. Oluşan lipid radikali dayanıksız bir yapıya sahip olduğu için spontan değişikliğe uğrar. Lipid radikalının moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu bir lipid peroksit radikali (LOO) meydana gelir. Bu radikallerde membran yapısındaki diğer doymamış yağ asidi moleküllerinden hidrojen atomunu çıkartarak yeni lipid radikallerinin oluşmasına sebep olur ve kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine (LOOH) dönüşür. Lipit hidroperoksitlerinaldehit

(malondialdehit) ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile lipid peroksidasyonu olur. (Şekil 2.4.)⁶



Şekil 2.4. Lipid peroksidasyonu

Lipit peroksidasyonu sonucu MDA ve 4-hidroksi-2-noneal (4-HNE) oluşmaktadır (Şekil 2.5.).⁶⁰



Şekil 2.5. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan MDA ve diğer reaktif karbonil bileşikleri

Hücre membranlarında lipid peroksidasyonu sonucu transport sistemleri etkilenecek hücre içi ve dışı iyon dengeleri bozulur. Bunun sonucunda hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar ve buna bağlı olarak proteazlar aktive olur. Bu olaylar hücre hasarında etkin rol oynar. Yine lipid peroksidasyonu son ürünü olan aldehidler hücrede sitotoksik etkilere de sahiptirler.⁶

Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan ve en çok bilinen aldehid MDA oksidatif strese neden olmasının yanı sıra mutajenik ve karsinojeniktir.^{13,17} MDA düzeylerinin ölçümü vücuttaki lipid peroksidasyonu belirteci olarak kullanılmaktadır.¹⁸

MDA, DNA ve proteinlerle reaksiyona girerek bu biyomoleküllerin yapısında modifikasyonlara neden olmaktadır. Nükleik asitlerde baz değişimi ve zincir kopması sonucu oluşan kromozomal modifikasyonlar sitotoksikite; proteinlerin sekonder ve tersiyer yapısındaki modifikasyonlar ise fonksiyonlarında bozulmaya yol açmaktadır.^{51,61}

Tüm bu nedenlerden dolayı, lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ölçümü aynı zamanda hücresel oksidatif hasarın derecesini ölçmede de kullanılmaktadır.^{18,55}

2.5. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Protein oksidasyonu ROT ve protein aminoasit rezidüleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak oluşur.¹⁹ Bu modifikasyonlar, protein hasarına yol açarak birçok hastalığın etiyolojisinde ve/veya ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır.^{62,63}

Reaktif oksijen türevleri ile proteinlerde oluşan oksidasyon, çeşitli mekanizmalar ile bazı aminoasit rezidülerinin karbonil derivelerine dönüşümüne neden olmaktadır. Bu karbonil gruplarının düzeyleri, oksidatif protein hasar markırı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.¹⁹

Oksidatif hasara en duyarlı molekül olan proteinlerin tüm hücre ve dokularda yer alması nedeniyle hasarın etkisi diğer moleküllere göre daha fazla görülmektedir.⁴⁹

Reseptörler, sinyal ileti mekanizmaları, yapısal proteinler, taşıma sistemleri ve enzimler protein hasarından etkilenen önemli hücresel elemanlardan bazılarıdır.^{11,49,53}

PCO; serbest radikaller ile doğrudan, lipid peroksidasyon ürünleri (MDA, 4-HNE) ve şeker glioksidasyon ürünleri ile dolaylı olarak proteinlerin etkileşmesi sonucu oluşabilmektedir.^{49,61,64}

Proteinler birçok farklı mekanizma ile okside olabilirler. Amino açıl yan zincirlerinin hepsi oksidatif olarak modifiye olabildikleri içintek evrensel belirteç yoktur. Ancak, protein karbonil gruplarının birçok farklı mekanizma ile oluşabilmesi, stabil olması ve basit ama duyarlı yöntemlerle ölçülebilir olması hücresel hasarın en genel belirteci olarak kabul edilmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır.²⁰

Protein karbonil, ROT'un direkt proteine atak yapması ve histidin, prolin, arjinin, ve lizin gibi çok sayıda aminoasit kalıntısında ve/veya peptid omurgasında meydana gelen hasar sonucunda ortaya çıkabilir.^{19,65} Ayrıca proteinlerin spesifik amino asit yan zincirlerinin metaller aracılığıyla katalizlenen oksidasyonu sonucu, şeker ve ileri glikasyon son ürünleri veya lipid peroksidasyon ürünleri tarafından oluşan modifikasyonlar sonucu oluşabilmektedir.^{53,61}

Protein oksidasyonunun saptanmasında HPLC, ELISA, izotop dilüsyon gaz kromatografisi-kütle spektrofotometrisi, Western blot ve spektrofotometrik teknikler kullanılmaktadır.²⁰

3. MATERİYAL VE METOT

Bu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Servisi ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı tarafından ortak yürütülmüştür. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 19.02.2015 tarihli B.30.2ATA.0.01.00/28 sayılı kararı ile onaylandı. Hasta grubuna 2015-2016 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran adenotonsiller hipertrofi ön tanısı ile yatırılan ve daha sonra cerrahi tedavi uygulanan 25 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan serum ve idrar örnekleri, ameliyat öncesi ve cerrahi tedaviyi takip eden 6. aydaki kontrolleri esnasında olmak üzere iki kez alındı.

Kontrol grubu, aynı tarihte Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran herhangi adenotonsiller hastalık veya üst/alt solunum yolu tıkanıklığı olmayan ve bazı biyokimya testleri doktoru tarafından istenmiş olan 25 sağlıklı kişiden oluşturulmuştur. Çalışmaya alınan tüm hasta ve sağlıklı kişilere çalışma hakkında bilgi verilerek, gönüllü denek bilgilendirme ve onam formu imzalatılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarından toplanan kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dksantrifüj edilerek serum örnekleri elde edilerek uygun koşullarda alikodlanarak saklandı. İdrar örnekleri uygun koşullarda alınarak biyokimyasal analizlerin yapılacağı güne kadar -80°C'de saklandı. Hasta grubundan alınan adenoit/tonsil doku örnekleri soğuk serum fizyolojikle yıkanıp temizlendikten sonra kurutma kâğıdı ile ıslaklığı giderildi ve hızlı bir şekilde -80°C'de analizlerin yapılacağı güne kadar saklandı.

Hasta ve kontrol gruplarından alınan serum, idrar ve doku örneklerinde PCO, 8-OHdG ve MDA düzeyleri belirlendi. PCO düzeyleri Cayman marka ELİSA ölçüm kiti (Cayman Chem. 10005020 katalog nolu Protein Karbonil Kolorimetrik Assay Kit, Michigan, USA) ve 8-OHdG düzeyleri Cayman marka EIA ölçüm kiti (Cayman Chem. 589320 katalog nolu DNA/RNA Oxidative Damage EIA Kit, Michigan, USA)

kullanılarak ELISA cihazında (Power Wave XS, Bio Tek) ölçüldü. MDA düzeyi ise manuel spektrofotometrik yöntemle belirlendi.⁶⁶

Kullanılan cihaz ve aletlerin markası ile ilgili firma ve/veya ülke aşağıdaki tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Kullanılan cihaz ve aletlerin markası ile ilgili firma ve/veya ülke

Cihaz veya Alet	Firma ve/veya Ülke
Mikroplate okuyucu	Bio-tek PowerWave XS, The USA
Spektrofotometre	Beckman DU 500, China
Hassas terazi	Denver Instrument, Germany
Saf su cihazı	Mesmpminipure Su Arıtma Sistemleri, Türkiye
Derin dondurucular	1. Sanyo Ultra LowTemperatureFreezer MDF-U281, Japan 2. Uğur USS 374 DTKL, Türkiye 3. Arçelik 2031 D, Türkiye
Su banyosu	Kotterman, Germany
Magnetik karıştırıcı	1. Fisher, USA 2. Yellowline MSH basic, Germany
Vorteks	HeidolphReax Top, Germany
pH metre	Istek 730 P, Korea
Santrifüjler	HettichZentrifügenreRotofix 32, Germany; MSE mikrocentaurSanyo, U.K.
Otomotik pipetler (çeşitli tür ve hacimde)	Multi kanallı finn pipette Lab systems;Tranferpettebrand, Germany; EpendorfresearchphysioCareconcept; Exelpette, elkay; medispec-plus
Thermomixer	EppendorfTermomixerComford, Germany
Homojenatör	OMNI International, USA
Sonikatör	Model XL2020, LabcaireSystems LTD

3.1. 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin Ölçümü

8-OHdG ölçümünde EIA kitikullanılarak mikrolept okuyucuda (Power Wave XS, Bio Tek) ölçüldü. Deney basamakları kit prospektüsüne göre uygulandı. Kitin intra-assay varyasyon katsayısı (CV) % 6.2' idi.

Tablo 3.2. 8-OHdG için ölçüm prosedürü

Basamaklar	Reaktif	Kör	TA*	NSB**	B0***	Standart/numune
Reaktif ilavesi	EIA tamponu	-	-	100µL	50 µL	-
	Standart/numune	-	-	-	-	50 µL
	Tracer	-	-	50 µL	50 µL	50 µL
	Antikor	-	-	-	50 µL	50 µL
İnkübasyon	Mikrokuyucuklu plakanın üstü kapatıldı, 3'de 18 saat inkübe edildi					
Yıkama	Tüm kuyucuklar 5 defa yıkandı					
Reaktif ilavesi	Tracer	-	5 µL	-	-	-
	Ellman's	200µL	200µL	200µL	200µL	200µL
İnkübasyon	Mikrokuyucuklu plakanın üstü kapatıldı, 90-120 dakika inkübe edildi					
Okuma	Mikroplate okuyucuda 412 nm dalga boyunda absorbans (B değerleri) okundu					

*Total aktivite

**Non-spesifik bağlanma

***Maksimum bağlanma

3.2. 8-OHdG Sonuçlarının Hesaplanması

Numune ve standartlar için B/B0 (numune veya standart bağlanması/maksimum bağlanma) hesaplandı. Standartlar için hesaplanan B/B0 değerleri ve standart konsantrasyon değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Bu eğriden elde edilen denklem kullanılarak numune konsantrasyonları hesaplandı.

3.3. Malondialdehit Ölçümü

MDA ölçümünün temel prensibi, MDA ile tiyobarbitirik asidin reaksiyonu sonucu oluşan pembe renkli bileşiğin 532 nm'deabsorbansının ölçülmesidir.⁶⁶

3.4. Kullanılan Çözeltiler

1. SDS Çözeltisi (% 8.1): 8.1 g SDS saf suda çözünür, hacim 100 mL'ye tamamlanır.
2. Asetik Asit Çözeltisi (% 20): %100'lük asetik asitten 20 mL alınır ve saf suyla hacim 100 mL'ye tamamlanır.
3. TBA Çözeltisi (% 0.9): 0.9 g TBA bir miktar saf suda hafifçe ısıtılarak çözünür, hacim 100 mL'ye tamamlanır.
4. Piridin/n-Bütanol Çözeltisi (1/15): 15 mL 1-bütanole 1 mL piridin eklenerek hazırlanır.
5. Stok Standart Çözeltisi (200 µM): 1,1,3,3-tetraetoksipropandan 25 µL alınıp 500 mL saf suda karıştırılarak çözünür. Seri dilüsyonla stok standarttan 200 (direkt stoğun kendisi kullanılır), 100, 50, 25, 12.5, 6, 3 ve 1,5 µM'lık (saf su kullanılır) standartlar hazırlanır.

3.5. MDA Ölçümü

Numune olarak serum, idrar numunesi ve adenoid/tonsil dokuları homojenatı kullanıldı. Sıcaklığa dayanıklı, kapaklı deney tüplerine Tablo 3.3'teki pipetlemeler yapıldı.

Tablo 3.3. MDA ölçüm prosedürü

	Numune Tüpü	Standart Tüpü	Kör Tüpü
SDS	200 µL	200 µL	200 µL
Asetik asit	1500 µL	1500 µL	1500 µL
TBA	1500 µL	1500 µL	1500 µL
Numune	200 µL	-	-
Standart	-	200 µL	-
Saf su	700 µL	700 µL	900 µL

Tüm tüpler sıkıca kapatıldı, vortekslendi ve su banyosunda 95°C’de 1 saat boyunca inkübe edildi. İnkübasyondan sonra tüpler, fazlar karıştırılmadan, çeşme suyu altında soğutuldu. Her bir tüpün süpernatantından 600 µL alınarak karşılık gelen ependorfa aktarıldı. Her bir ependorfa aşağıdaki pipetlemeler yapıldı:

Tablo 3.4. MDA ölçüm prosedürü

	Numune Tüpü	Standart Tüpü	Kör Tüpü
Saf Su	150 µL	150 µL	150 µL
Piridin/n-Bütanol	750 µL	750 µL	750 µL

Ependorf içeriği iyice vortekslendi, 4000 rpm’de 10 dakika santifüjlendi. Fazlar karıştırılmadan üst fazdan 200 µL alınarak mikrokuyucuklu plakaya aktarıldı ve mikropate okuyucuda (Power Wave XS, Bio Tek) 532nm’de köre karşı absorbanlar okundu. Standart grafik denklemi kullanılarak numunelerin konsantrasyonları µmol/L olarak hesaplandı.

3.6. Protein Karbonil Ölçümü

PCOdüzeyleri ticari ELİSA kiti (Cayman’s Chemical, Katalog No: 10005020, Michigan, USA) kullanılarak mikropleyt okuyucuda (Power Wave XS, Bio Tek) ölçüldü. Deney basamakları kit prospektüsüne göre uygulandı. Kitin intra-assay CV % 4.7 idi.

3.7. PCO Ölçümü İçin Doku Homojenatının Hazırlanması

1. Tonsil/adenoid dokudan 200-300 mg kadar doku kesilerek alındı. Önemli miktarda hem içeren örnekler, özellikle hemoglobin protein karbonil ölçümünü interfere edebilir, fosfat tamponunda yıkanarak eritrosit veya pıhtı kalıntıları uzaklaştırıldı.

2. Doku örnekleri 1 mM EDTA içeren ve pH'sı 6.7 olan 50 mM'lık soğuk fosfat tamponunun 1-2 mL'si ile homojenize edildi.
3. Bütün homojenatlar 10000xg ve +4°C'de 1 dakika santrifüj edilerek süpernatant ayrıldı.
4. Numunelerde nükleik asit kontaminasyonu olup olmadığını belirlemek için 280 nm ve 260 nm'de süpernatantın absorbansı kontrol edildi ve tüm numunelerde 280/260>1 olduğu görüldü. Oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildikten sonra 6000xg ve +4°C'de 10 dakika santrifüj edilerek ölçüm için kullanılmak üzere süpernatant ayrıldı.

3.8. PCO Ölçümü İçin Aşağıdaki Basamaklar İzlendi

1. Her bir numune için iki tane 2 mL'lik ependorf tüp alındı. Her bir tüpe 200 µL numune transfer edildi (bir tüp numune diğeri kontrol tüpü olacak şekilde).
2. Numune tüplerine 800 µL DNPH, kontrol tüplerine 800 µL 2.5M'lık HCl eklendi.
3. Tüm tüpler karanlık ortamda 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon boyunca tüpler 15 dakikada bir hafifçe karıştırıldı.
4. Her bir tüpe %20'lik TCA'dan 1 mL ilave edildi ve tüpler vortekslendi. Tüpler buz üzerine yerleştirilerek 5 dakika inkübe edildi.
5. Bütün tüpler 10000xg ve +4°C'de 10 dakika santrifüj edildi.
6. Süpernatant atıldı ve pellet 1 mL %10'lik TCA içinde resüspanse edildi. Tüpler yine buz üzerine yerleştirilerek 5 dakika inkübe edildi.
7. Bütün tüpler 10000xg ve +4°C'de 10 dakika santrifüj edildi
8. Süpernatant atıldı ve pellet bu kez 1 mL etanol/etil asetat (1:1) karışımı içinde resüspanse edildi. Bütün tüpler 10000xg ve +4°C'de 10 dakika santrifüj edildi.

9. Sekizinci basamakta yapılan işlemler iki kez tekrar edildi.
10. Son yıkama işleminden sonra protein pelletleri guanidine hidroklorür içinde vortekslenerek resüspanse edildi.
11. Bütün tüpler 10000xg ve +4°C'de 10 dakika santrifüj edildi.
12. Numune ve kontrol süpernatantlarından 220'şer µL numune ve kontrol kuyucuklarına transfer edildi (numune ve kontroller çift çalışıldı).
13. Mikroplate okuyucu kullanılarak 370 nm dalga boyunda her bir kuyucuktaki çözeltinin absorbansı ölçüldü.

3.9. Protein Karbonil Sonuçlarının Hesaplanması

Her bir numune ve kontrol için çift ölçülen absorbanslardan ortalama numune ve ortalama kontrol absorbansları hesaplandı. Ortalama numune absorbanslarından kontrollerin ortalama absorbansı çıkarılarak doğrulanmış absorbans (CA) değeri belirlendi. CA değeri aşağıdaki formülde yerine yerleştirilerek protein karbonil konsantrasyonu hesaplandı.

$$\text{PCO (nmol/mL)} = [(\text{CA}) / (0.011 \mu\text{M}^{-1})] (500 \mu\text{L} / 200 \mu\text{L})$$

3.10. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizleri SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, United States) programı kullanılarak yapıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Adenotonsiller hipertrofisi olan çocukların ameliyat öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında bağımlı örneklemelerde t-testi (paired t-test) kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarına ait değerlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklemelerde t-testi (independent samples t-testi veya student t-testi) kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak verildi. Gruplar arasındaki anlamlı farklılık için $p < 0.05$ olarak kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan adenotonsiller hipertrofisi olan ve kontrol grubuna ait demografik özellikler ve anlamlılık düzeyleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Katılımcıların demografik özellikleri ve p değerleri

Parametreler	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Yaş (yıl)	8,24 ± 2,48	9,20 ± 2,43	0,174
Boy (cm)	135,16 ± 19,38	126,76 ± 20,78	0,146
Kilo (kg)	29,88 ± 8,11	26,20 ± 4,85	0,058

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, boy ve vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi (p> 0.05).

Hasta grubu 9 kadın 16 erkek, kontrol grubu 12 kadın 13 erkek katılımcıdan oluşmuştur.

Çalışmamıza katılan adenotonsiller hipertrofili çocuklar ve kontrol grubuna ait serum 8-OHdG, MDA, PCOortalama ± standart sapma ve p değerleri tablo 4.2.'de gösterilmiştir (Şekil 4.2.), (Şekil 4.3), (Şekil 4.4.).

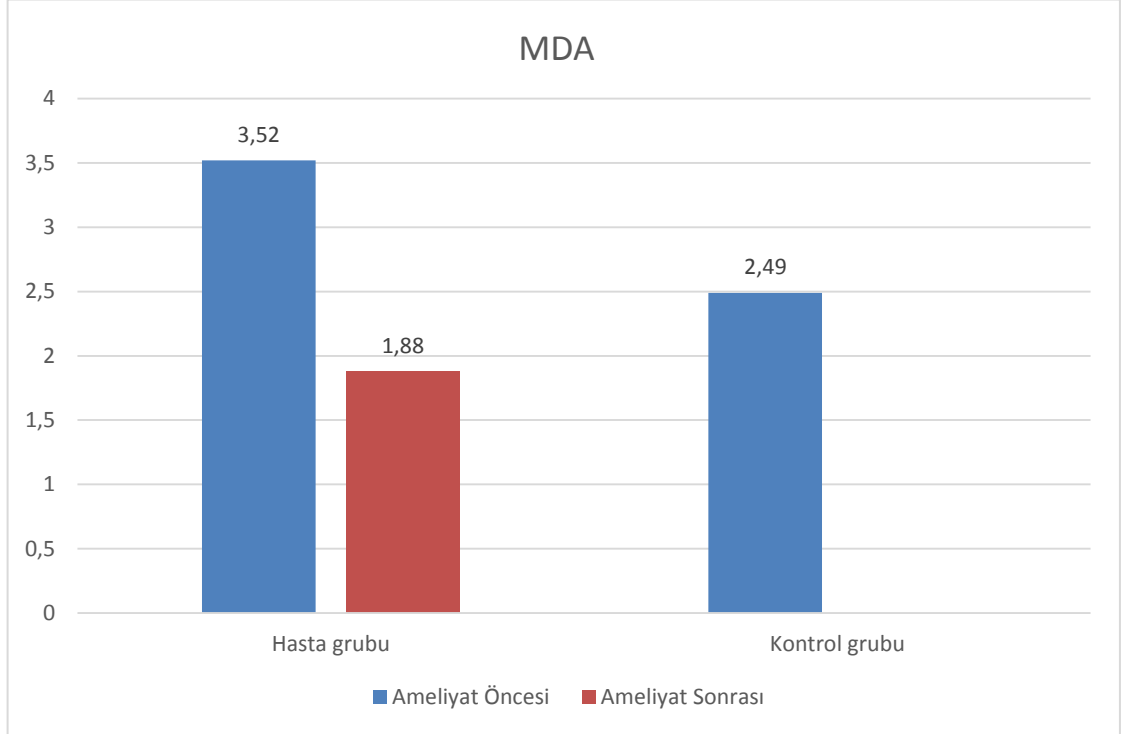
Tablo 4.2. Katılımcıların (kontrol grubu ve hastaların operasyon öncesi) serum 8-OHdG, MDA, PCOortalama ± standart sapma ve p değerleri

Parametreler	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
8-OHdG (ng/mL)	45,84 ± 24,17	41,06 ± 27,50	0,518
MDA(μM)	3,52 ± 1,16	2,49 ± 1,20	0,003*
PCO (nmol/mL)	17,35± 4,00	14,32 ± 3,25	0,423

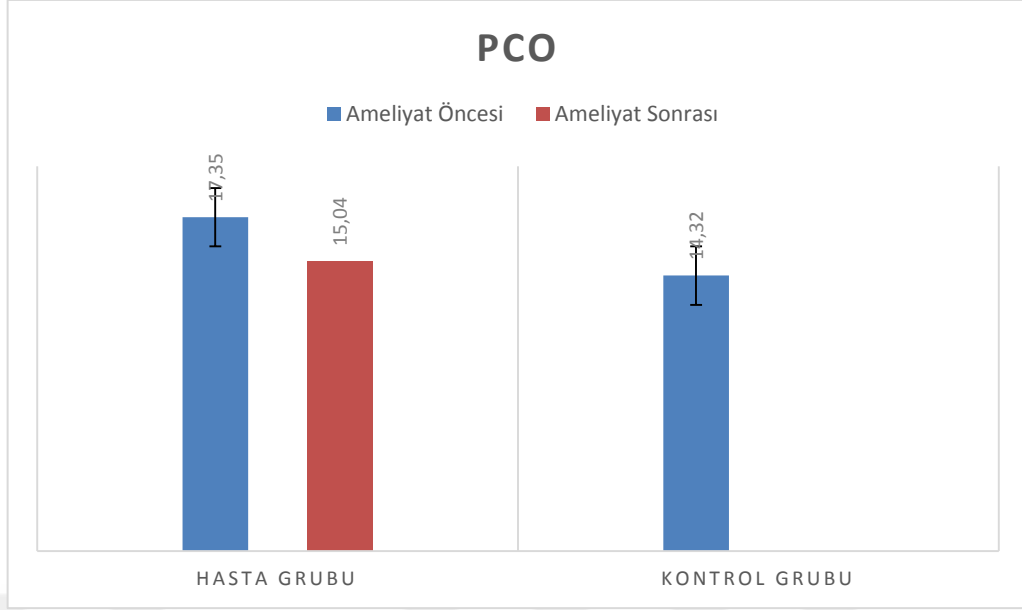
*: İstatistiksel anlamlı p değeri.



Şekil 4.1. Hasta grubunun Operasyon Öncesi- Sonrası ve Kontrol Grubunun Serum 8-OHdG Düzeyleri



Şekil 4.2. Hasta grubunun Operasyon Öncesi- Sonrası ve Kontrol Grubunun Serum MDA Düzeyleri



Şekil 4.3. Hasta grubunun Operasyon Öncesi- Sonrası ve Kontrol Grubunun Serum PCO Düzeyleri

Çalışmamız sonucunda adenotonsiller hipertrofisi olan çocukların MDA değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. 8-OHdG ve PCO ameliyat öncesi değerleri ise kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$, tablo 4.2.).

Çalışmamıza katılan adenotonsiller hipertrofilik çocuklar ve kontrol grubuna ait idrar 8-OHdG, MDA ve p değerleri tablo 4.3.'te gösterilmiştir

Tablo 4.3. Adenotonsiller hipertrofisi olan hastalar ve kontrol grubuna ait idrar 8-OHdG, MDA ortalama $\pm$ standart sapma ve p değerleri

Parametreler	Hasta grubu (n=25)	Kontrol grubu (n=25)	P
8-OHdG (ng/mL)	318,57 $\pm$ 649,19	186,65 $\pm$ 168,66	0,330
MDA (μ M)	4,34 $\pm$ 1,10	1,33 $\pm$ 0,87	0,001*

*: İstatistiksel anlamlı p değeri.

Adenotonsiller hipertrofisi olan hastaların idrar MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek ($p < 0.05$) olduğu, 8-OHdG düzeylerinin ise her iki grup arasında farklı olmadığını bulduk ($p < 0.05$).

Çalışmamıza katılan adenotonsiller hipertrofisi olan çocukların operasyon öncesi ve sonrası serum 8-OHdG, MDA, PCO ve p değerleri tablo 4.4.'de verilmiştir (Şekil 4.2.), (Şekil 4.3), (Şekil 4.4.).

Tablo 4.4. Adenotonsiller hipertrofisi olan hastaların operasyon öncesi ve sonrası serum 8-OHdG, MDA, PCO ortalama $\pm$ standart sapma ve p değerleri

Parametreler	Ameliyat Öncesi (n=25)	Ameliyat (n=25)	Sonrası p
8-OHdG (ng/mL)	45,84 $\pm$ 24,17	26,23 $\pm$ 19,54	0,002*
MDA(μM)	3,52 $\pm$ 1,16	1,88 $\pm$ 0,86	0,001*
PCO (nmol/mL)	17,35 $\pm$ 4,00	15,04 $\pm$ 2,98	0,001*

*: İstatistiksel anlamlı p değeri.

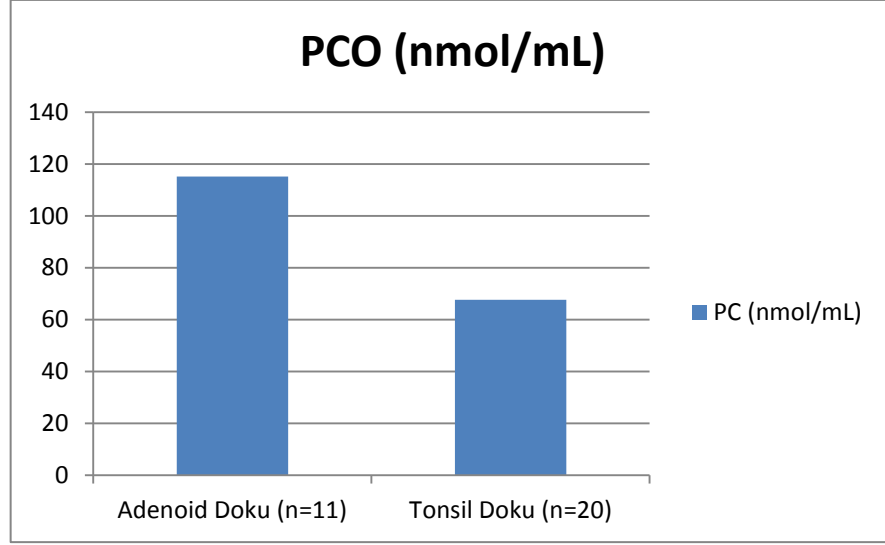
Çalışmamızda yer alan adenotonsiller hipertrofisi olan çocukların operasyon sonrası 8-OHdG, MDA ve PCO değerleri öncesine göre anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi ($p < 0.05$, Tablo 4.4.).

Cerrahi sonrası çıkarılan adenoid ve tonsil dokularının MDA, PCO ve p değerleri tablo 4.5.'te verilmiştir (Şekil 4.4.).

Tablo 4.5. Adenoid ve tonsil dokuların MDA, PCO ortalama $\pm$ standart sapma ve p değerleri

Parametreler	Adenoid Doku (n=11)	Tonsil Doku (n=20)	p
MDA(μM)	8,95 $\pm$ 1,23	8,62 $\pm$ 1,71	0,580
PCO (nmol/mL)	115,10 $\pm$ 58,53	67,67 $\pm$ 37,21	0,021*

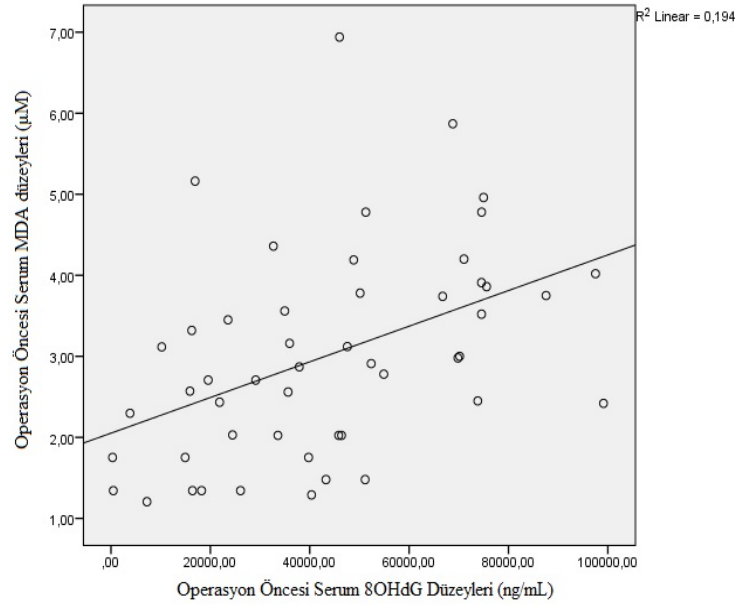
*: İstatistiksel anlamlı p değeri.



Şekil 4.4. Adenoid ve Tonsil Dokularının PCO Düzeyleri

Cerrahi sonrası çıkarılan adenoid ve tonsil dokularının MDA değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) PCO değerlerinin ise adenoid dokuda daha yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$, Tablo 4.5.).

Yapılan korelasyon analizlerinde sadece operasyon öncesi MDA ve 8-OHdG değerleri arasında istatistiksel anlamlı zayıf bir korelasyon olduğu belirlendi ($p=0.003$, $r=0,566$, Şekil 4.1.).



Şekil 4.5. Operasyon Öncesi MDA ve 8-OHdG Değerleri Arasındaki Scatter/Dot Grafiği

5. TARTIŞMA

Akut tonsillit, adenoidit ve adenotonsil hipertrofisi atakları okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda görülen okul performansını düşüren uyku kalitesini etkileyen önemli sağlık sorunlarından. Hipertrofik tonsil ve adenoidler değişik derecelerde üst solunum yolu obstrüksiyonuna ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarından dolayı olabilmektedir. Adenotonsiller hipertrofiye bağlı olarak gelişen hipoksemi, hiperkapni, pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül hipertrofisi bulguları, obstrüksiyonu gideren cerrahi tedaviden sonra hızla düzelebilmektedir. Bu hastalıkların tedavisinde yer alan adenoidektomi ve tonsillektomi çocukluk ve adölesan çağının sıklıkla uygulanan cerrahi girişimlerindendir.⁴⁷

Çocuklarda obstrüktif uyku apnesinin en sık nedeni adenotonsiller hipertrofilerdir.⁶⁷ Bu da uyku düzeninin ve yaşam kalitesinin bozulmasına, obezite ve obeziteyle ilişkili komorbiditelere neden olabilmektedir. Daar ve ark.⁶⁸ yaptıkları çalışmalarında çocukluk çağında obezite ile adenotonsiller arasında ilişki olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Vücutta endojen veya eksojen nedenlerle oluşabilen serbest radikallerin aşırı üretimi ve antioksidan defans sistemlerinin yetersiz kaldığı durumlar çeşitli mekanizmalar ile proteinler, lipitler ve DNA'da hasar oluşturabilmektedir.⁵

Yine birçok çalışmada serbest radikallerin neden olduğu doku hasarının, adenotonsiller hipertrofi, orta kulak iltihabı, rinosinüzit, kronik bademcik iltihabı gibi kulak burun boğaz alanındaki çeşitli hastalıkların patogeneğinde önemli olabileceği gösterilmiştir.^{44,69}

Bizde bu çalışmada adenotonsiller hipertrofisi olan hastalarda oksidatif stres parametresi olarak 8-OHdG, MDA ve PCO düzeylerini araştırmayı amaçladık. Çalışmamız sonucunda adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda serum MDA

düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek, PCO ve 8-OHdG düzeylerinin ise her iki grup arasında farklı olmadığını bulduk. Yine çalışmamızda adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda serum 8-OHdG, MDA ve PCO düzeylerinin arttığını tonsillektomi/adenoidektomiden sonra azaldığını belirledik. Yine çalışmamızda adenoid dokunun PCO düzeylerinin tonsil dokusundan daha yüksek olduğunu, adenotonsiller hipertrofisi olan hastalarda serum MDA ve 8-OHdG düzeyleri arasında anlamlı zayıf bir korelasyon olduğunu bulduk.

Yapılan çalışmalarda kronik tonsillitli hastalarda MDA seviyelerinin yükselmiş olduğu, tonsillektomi sonrası azaldığı bunun sonucunda da serbest radikallerin kronik tonsilliti olan hastalarda doku hasarına neden olabileceği ileri sürülmüştür.^{70,71}

Kaygusuz ve ark.⁴¹ yaptıkları bir çalışmalarında adenoidektomi sonrası serum MDA düzeyinin öncesine göre azaldığını, antioksidan enzimlerinden olan süperoksitdismutaz düzeyinin ise arttığını ve serbest radikallerin adenotonsiller hipertrofi etiyopatogenezinde önemli olabileceğini bildirmişlerdir.⁴¹

Cemek ve ark.⁷² akut otitis media ve tonsillitli çocuklarda oksidan ve antioksidan düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında akut otitis media ve tonsillitli çocukların serum MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışma da her iki hastalıkta oksidatif stresin arttığı tespit edilmiştir.

8-OHdG, DNA hasar göstergesi olarak en sık çalışılan oksidatif stress parametresidir ve çalışmalarda dejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.⁵⁷ Normal şartlarda 8-OHdG, DNA tamiri esnasında idrarla atılır. 8-OHdG seviyelerinin yüksekliği birçok tümör ve kanser etiyolojisi ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁶

Guo ve ark.⁷³ yaptıkları çalışmalarında fitatlar gibi çevresel kimyasal maruziyeti ile üriner 8-OHdG düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çevresel kimyasal maruziyetinin derecesine bağlı olarak kadınlarda daha çok olmak üzere oksidatif stres

oluştuğunu ve bu strese bağlı olarak fertilité oranlarında azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda ayrıca adenotonsiller hipertrofisi olan hastaların idrar MDA düzeylerinin serum seviyelerine benzer şekilde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğunu, 8-OHdG düzeylerinin ise her iki grup arasında farklı olmadığını bulduk.

Yörük ve ark.⁴⁴ tarafından yapılan çalışmada adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda serum 8-OHdG ve MDA düzeylerinin bizim çalışmamızda olduğu gibi kontrol grubuna göre yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Yine bu çalışmada idrar MDA düzeylerinin obstrüktif adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Obstrüktif adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda oksidatif hasarın değerlendirilmesinde 8-OHdG düzeylerinin kullanılmasının faydalı bir markır olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Kiroğlu ve ark.⁷⁴ adenotonsiller hipertrofisi ve kronik tonsilliti bulunan çocukların tonsil ve adenoid dokularında oksidan ve antioksidan düzeylerini araştırmışlar ve oksidan ve antioksidan sistemlerin adenotonsiller hipertrofisi ve kronik adenotonsillit patogeneğinde önemli bir role sahip olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bizde bu çalışmada cerrahi sonrası çıkarılan adenoid ve tonsil dokularının MDA değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığını, PCO değerlerinin ise adenoid dokuda daha yüksek olduğunubulduk. Bu sonuçla adenoid dokuda oksidatif stres markır düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve bunun tedavi planlanırken göz önünde bulundurulması gerektiğini söyleyebiliriz.

Orak hücre anemili hastalarda oksidatif stress belirteci olarak 8-OHdG, MDA ve PCO düzeyleri Ecevit ve ark.⁷⁵ tarafından araştırılmıştır. Çalışmada tedavi alan hastaların almayan hastalara göre 8-OHdG, MDA ve PCO düzeyleri daha düşük

bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubunun 8-OHdG, MDA ve PCO düzeyleri hasta grubuna göre bizim çalışmamıza benzer şekilde düşük olarak tespit edilmiştir.

Karakoç ve ark.⁶¹ tarafından oksidatif stres parametreleri hipertiroidili sıçanların kalp dokusundaki düzeyleri ve egzersizin etkileri araştırılmıştır. Çalışmada hipertiroidi grubundaki sıçan kalp dokusundaki 8-OHdG düzeyleri kontrol grubundakinden farklı olmazken egzersiz ve hipertiroidi+egzersiz gruplarında doku 8-OHdG düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli oranda artmış olduğu bulunmuştur.

Özcan ve ark.⁷⁶ tükürük ve diş eti oluğu sıvısında oksidatif stres düzeylerini belirlemek ve ortodontik tedavinin uzun süreli etkilerini araştırmak amacı ile yaptıkları çalışmalarında tedaviden önce ve tedaviden sonra birinci ve altıncı aylarda tükürük 8-OHdG, MDA seviyelerini ölçmüşlerdir. Tedavinin farklı dönemlerinde ölçülen tükürük 8-OHdG seviyelerinde önemli bir değişim görülmemiştir. Bunun sonucunda periodontal hastalıklarda oksidatif stresin DNA hasarına neden olamayacağını ileri sürmüşlerdir. Yine bu çalışmada, farklı tedavi periyotlarında ölçülen tükürük MDA seviyelerinde anlamlı farklılıklar olduğunu bulmuşlar ve ortodontik tedavi materyallerinin tükürük ve diş eti oluğu sıvısında oksidatif stresi artırarak oksidatif hasara neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

ROT ile tetiklenen lipid peroksidasyonu kardiyovasküler hastalık, nörodejeneratif hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Lipid peroksidasyonun son ürünlerinden biri olan MDA hücresel hasarın önemli göstergelerinden biridir.^{18,77}

Lorente ve ark.⁷⁸ yaptıkları çalışmalarında malign orta serebral arter enfarktüsü olan hastalarda serum MDA düzeylerini araştırmışlar. MDA düzeylerini hasta grubunda yüksek bulmuşlar ve MDA düzeylerinin erken dönem mortalite ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Sener ve ark.⁷⁹ meme kanserli hastalarda serum antioksidan düzeyi ile oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Bu çalışma da meme kanserli hastaların serum MDA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar.

Özenirler ve ark.⁸⁰ yaptıkları çalışmalarında kronik hepatit C'li hastalarda protein oksidasyon ürünleri ve MDA serum düzeylerini araştırmışlar. Bu çalışmada serum MDA ve PCO düzeylerinin kronik hepatit C hastalarında artmış olduğunu bulmuşlar. Bu parametrelerin kronik hepatit C' de yararlı bir belirteç olabileceğini önermişlerdir.

Gür ve ark.⁸¹ hipertiroidili hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum MDA düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmada tedavi almamış hipertiroidi hastalarının serum MDA düzeylerini kontrol grubundananlamli derecede yüksek bulmuşlar. Antitiroid ilaçlarla tedaviyi takiben serum MDA düzeylerinde anlamli bir azalma olduğunu belirlemişlerdir.

Serbest radikallerin etkisiyle meydana gelen protein modifikasyonları, protein hasarına yol açarak birçok hastalığın etiyolojisinde ve ilerlemesinde önemli olabilmektedir.^{62,63} Protein karbonilasyonu oksidatif protein hasarında yaygın olarak kullanılan en genel biyomarkırdır. Protein karbonilasyonu ile ilişkili hastalıklar arasında alzheimer, romatoid artrit, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diyabet ve sepsis yer almaktadır.⁶²

Moon ve ark.¹⁴ yaptıkları çalışmada, iskemik inme hastalarında tedavi sonrası PCO düzeyinin değişmediğini ancak 8-OHdG düzeyinin değiştiğini bulmuşlardır. Yine bu çalışmada tedavi sonrası MDA düzeylerinde anlamli bir azalma olduğu gösterilmiştir.

Yongsheng ve ark.⁸² çalışmalarında oksidatif stres ve mide kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamışlar. Çalışmada mide kanserli hastaların serum 8-OHdG, MDA ve PCO düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve mide kanserli

hastaların serum 8-OHdG ve PCO düzeyleri artmış, MDA düzeyinin ise azalmış olduğunu bulmuşlardır. Mide kanseri önlenmesi ve tedavisinde oksidatif stress ve antioksidan sistemin önemli olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Garlet ve ark.⁸³ down sendromlu çocuk ve gençlerin serum antioksidan ve oksidatif stres parametrelerini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Down sendromlu çocuk ve gençler ile kontrol grubu arasında serum PCO ve MDA seviyeleri arasında anlamlı farklılıklar bulmuşlardır. Yine bu çalışmada down sendromlu bireylerin sağlıklı kontrole kıyasla PCO değerlerinin daha düşük düzeylerde olduğu belirlenmiştir.

Köken ve ark.⁸⁴ yaptıkları çalışmalarında kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyalizin serum PCO seviyelerine etkisini araştırmayı amaçlamışlar. Araştırmaya katılan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum protein seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olduğunu bulmuşlardır. Fakat hemodiyaliz öncesi ile hemodiyaliz sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Himmelfarb ve ark.⁸⁵ ise çalışmalarında kronik böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastalarının serum PCO düzeylerinin yüksek olduğunu belirlemişlerdir.

Aliyev ve ark.⁸⁶ sigara kullanımının PCO ve MDA düzeylerine etkisinin incelenmesini amaçlamışlar. Çalışmada sigara içen ve içmeyen bireylerin serum PCO ve MDA düzeyleri karşılaştırılmış ve sigara içen bireylerin PCO ve MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre artış gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Yeh ve ark.⁸⁷ yaptıkları çalışmada sigara kullanımının protein oksidasyonu üzerine etkisini araştırmışlar. Çalışmada serum PCO seviyelerinde cinsiyete bağlı olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Uzun süreli sigara kullanan kişilerde serum PCO seviyelerini yüksek bulmuşlar.

Tunçel ve ark.⁸⁸ yaptıkları çalışmada şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastalarda oksidatif stress markırlarını araştırmışlar. Çalışma da hastaların serum lipit peroksidasyon ve protein oksidasyon seviyelerini kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. Lipit peroksidasyon seviyeleri bipolar bozukluğu bulunan hastalarda önemli oranda yüksek olarak bulunmuştur. Protein oksidasyon ve 8-OHdG seviyeleri şizofren hastalarında kontrol grubuna göre yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Lipit peroksidasyonunun bipolar bozuklukların patogeneğinde, protein oksidasyonunun ve 8-OHdG'nin ise şizofreni patogeneğinde önemli bir parametre olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Wang ve ark.¹¹ sağlıklı kişiler üzerinde yaptıkları çalışmalarında yaş ve cinsiyet açısından tükürük ve serum PCO düzeylerindeki değişimi araştırmayı amaçlamışlar. Farklı yaşlardaki bayan ve erkeklerin tükürük ve serum PCO düzeylerinde anlamlı farklılıklar bulmuşlar ve tükürük PCO düzeylerinin yaşlanma için alternatif bir biyomarkır olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çocuklarda üst solunum yolu obstrüksiyonlarının ve obstrüktif uyku apnesinin en sık nedeni adenotonsiller hipertrofilerdir. Üst solunum yolu obstrüksiyonları birçok sistemi etkileyebilir ve maksillamandibular anomaliler, büyüme geriliği, enürezis nokturna, öğrenme güçlükleri, dikkat eksikliği, hiperaktivite, agresyon ve anti sosyal kişilik gibi birçok klinik durumlara neden olabilmektedir.⁸⁹ Yapılan çalışmalarda adenotonsillektomi sonrası yukarıda bahsedilen klinik durumlarda önemli oranlarda düzelmeler olduğu bildirilmektedir.^{90,91,92} Adenotonsiller hipertrofisi bu klinik komplikasyonlar ve neden olduğu oksidatif stres nedeniyle üzerinde durulması gereken önemli bir klinik durumdur.

Adenotonsiller hipertrofinin neden olabileceği ilave sağlık problemleri de düşünülürse önemli bir sağlık sorunu olarak ele alınıp klinik, biyokimyasal ve histopatolojik çalışmalarla irdelenmesi gerekmektedir.

Adenotonsiller hipertrofili çocuklarda 8-OHdG, MDA ve PCOdüzeylerindeki değişimler bu parametrelerin, hastaların değerlendirilmesinde ve tedavi kararının verilmesinde faydalı olabileceğini çalışmamız sonucunda söyleyebiliriz.

KAYNAKÇA

1. Doğu F. Tonsil ve Adenoidlerin İmmunobiyolojisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2002, 55: 291-296
2. Bayındır T, Toplu Y, Kızılay A. Adenotonsiller Hipertrofinin Effüzyonlu Otitis Media Üzerine Etkileri. *Journal Turgut Ozal Medical Center*, 2013, 20: 92-95.
3. Aka S, Yayla Özler B, Demiralay E, Canbay İE. Çocuklarda tonsiller hipertrofi olgularında epstein barr virüsünün rolü. *Türk Pediatri Arşivi Dergisi*, 2013, 48: 30-34.
4. Kaymakçı M, Yazıcı S. Çocuklarda adenotonsillektomiye güncel yaklaşım. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2012, 1: 34-36.
5. Gupta RK, Patel AK, Shah N, Chaudhary AK, Jha UK, Yadav UC, Gupta PK, Pakuwal U. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pacific Journal Cancer Prevention*, 2014, 15: 4405-4409.
6. Gürdöl F, Ademoğlu E. Biyokimya, 2. Baskı. İstanbul, Nobel Matbaacılık. 2013: 647-652.
7. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 2006, 160: 1-40.
8. Moon GJ, Kim SJ, Cho H, Ryoo S, Bang OY. Antioxidant effects of statins in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Journal of Clinical Neurology*, 2014, 10: 140-147.
9. Altan N, Dinçel Sepici A, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2006, 31: 51-56.

10. Shukla V, Mishra SK, Pant HC. Oxidative stress in neurodegeneration. *Hindawi Publishing Corporation Advances in Pharmacological Sciences*, 2011, 2011: 572634.
11. Wang Z, Wang Y, Liu H, Che Y, Xu Y, Lingling E. Age-related variations of protein carbonyls in human saliva and plasma: is saliva protein carbonyls an alternative biomarker of aging?. *American Aging Association*, 2015, 37: 48-56.
12. Pilger A, Rüdiger HW. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures. *International Arch Occup Environ Health*, 2006, 80: 1-15.
13. Ock C, Kim E, Choi D, Lee H, Hahm K, Chung M. 8-hydroxydeoxyguanosine: not mere biomarker for oxidative stress, but remedy for oxidative stress-implicated gastrointestinal diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, 18: 302-308.
14. Moon GJ, Shin DH, Im DS, Bang OY, Nam HS, Lee JH, Joo IS, Huh K. and Gwag BJ. Identification of oxidized serum albumin in the cerebrospinal fluid of ischaemic stroke patients. *European Journal of Neurology*, 2011, 18: 1151–1158.
15. Yokuş B, Çakır DÜ. İn vivo oksidatif DNA hasarı biyomarkeri; 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. *Turkiye Klinikleri Journal Medicine Science*, 2002, 22: 535-543.
16. Atmaca E, Aksoy A. Oksidatif DNA hasarı ve kromatografik yöntemlerle tespit edilmesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2009, 20: 79-83.
17. Gupta RK, Patel AK, Kumari R, Chugh S, Shrivastav C, Mehra S, Sharma AN. Interactions between oxidative stress, lipid profile and antioxidants in breast cancer: a case control study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, 13: 6295-6298.
18. Irshad M, Chaudhuri PS. Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body. *Indian Journal Export Biology*, 2002, 40: 1233-1239.

19. Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, 2003, 25: 207-218.
20. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends in Molecular Medicine*, 2003, 9: 169-176.
21. Koç C. (editör). *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boğaz Cerrahisi*. Ankara, Öncü Basımevi, 2004: 825-848.
22. Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. *Immunol Today*, 1998, 19: 414-421.
23. Karakoç Sökmensüer L, Müftüoğlu S. CD45, CD45RA, CD53, CD146, CD5, CD55, CD52 ve fibrinojen antijenlerinin insan palatin ve nazofaringeal tonsilinde ekspresyonu. *Türkiye Klinikleri Journal Medical Science*, 2004, 24: 450-460.
24. Santos FP, Weber R, Fortes BC, Nagata-Pignatari SS. Short and long term impact of adenotonsillectomy on the immune system. *Braz Journal Otorhinolaryngol*, 2013, 79: 28-34.
25. Bailey BJ, Johnson J. *Baş ve Boyun Cerrahisi Otolarengoloji*. 4. baskı. Ankara, Ayrıntı Basımevi, 2011: 1183-1194.
26. Kaya S. *Tonsil*. 3. Baskı. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi 2005: 13-40.
27. Bailey BJ, Johnson J. *Baş ve Boyun Cerrahisi Otolarengoloji*. 4. baskı. Ankara, Ayrıntı Basımevi, 2011:1195-1208.
28. Ezerarslan H, Başaran MM, Akıncıoğlu E, Beriat GK, Kaya S. Hipertrofik ve atrofik tonsillerde vasküler yapıların histopatolojik olarak incelenmesi *Kulak Burun Boğaz Uygulamaları*, 2014, 2: 102-106.
29. Arslan F. Kronik tonsillitli hastalarda beta defensin 1 gen polimorfizmi. Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Ankara: Başkent Üniversitesi, 2013.

30. Zeren N. Adenoidektomi ve tonsillektomi yapılan çocuklarda büyüme ve gelişmenin klinik ve biyokimyasal takibi. T.C Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.
31. Durmaz HÖ. Tonsillektomi ve/veya adenoidektomi yapılan çocuklarda preoperatif ve geç postoperative immunglobulin seviyelerinin karşılaştırılması. T.C Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
32. Cocquyt G, Simoens P, Muylle S, Van den Broeck W. Anatomical and histological aspects of the bovine lingual tonsil. *Research in Veterinary Science*, 2008, 84: 166-173.
33. Boyaka PN, Wright PF, Marinaro M, Kiyono H, Johnson JE, Gonzales RA, Ikizler MR, Werkhaven JA, Jackson RJ, Fujihashi K, Di Fabio S, Staats HF, McGheeJRAm Pathol. (2000). Human nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissues. *American Journal of Pathology*, 157: 2023-2035.
34. Richtsmeier WJ, Shikhari AM. The physiology and immunology of pharyngeal lymphoid tissue. *International Otolaryngology Clinics North America*, 1987, 20: 219-228.
35. Köseoğlu RD, Filiz N, Aladağ İ, Güven M, Eyibilen A. Kronik tekrarlayıcı tonsillit-adenotonsiller hipertrofide Epstein barr virüs ve Herpes simpleks virüs tip 1 analizi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2007, 60: 156-162.
36. Gültekin E, Develioğlu ÖD, Yener M, Karakaya M, Çiftçi Z. Rekürren tonsillitte tonsil yüzeyi ve merkezine ait mikrobiyolojik floranın karşılaştırılması ve immünolojik değişikliklerin incelenmesi. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni*, 2011, 45: 80-84.
37. Tünger Ö. Akut Tonsillofarenjitler. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2015, 2: 2-7.

38. Toprak M. Tonsillit ve farenjitler. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Solunum Yolu Enfeksiyonları Sempozyumu: Ocak 2000-İstanbul: Bildiriler* (s. 43-72).
39. Acioglu E, Yiğit Ö, Alkan Z, Araz Server E, Uzun H, Gelişgen R. The role of matrix metalloproteinases in recurrent tonsillitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2010, 74: 535–539.
40. Yuca K, Kırış M, Çankaya H, Seçkinli T. Peritonsiller Apse Tanı ve Tedavisi. *Van Tıp Dergisi*, 2002, 9: 88-90.
41. Kaygusuz N, İlhan T, Karlıdağ E, Keleş Ş, Yalçın HÇ. Adenoid Hipertrofisinde Serbest Oksijen Radikallerinin Rolü. *Türk Otolarengoloji Arşivi*, 2003, 41: 146-150.
42. Görür K, Döven O, Ünal M, Akku N, Özcan C. Preoperative and postoperative cardiac and clinical findings of patients with adenotonsillar hypertrophy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2001, 59: 41–46.
43. Karabulut H. Adenotonsillektominin çocuklarda büyüme üzerine etkisi. *Kulak Burun Boğaz Uygulamaları*, 2013, 1: 6-10.
44. Yörük Ö, Alp H, Yuksel S, Bakan E. DNA damage in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 2014, 25: 2156-2159.
45. İriz A, Oğuz O, Uyar M, Dursun E, Boynueğri S, Eryılmaz A. Tonsillektomi endikasyonlarının değerlendirilmesi ve tonsillektomi hakkında çağdaş düşünce. *Kbb-Forum*, 2012, 11: 69-77.
46. Mark A, Richardson MD. (1999). Sore throat, tonsillitis and adenoiditis. *Medical Clinics Of North America*, 83: 75-83.

47. Yılmaz T, Koçana EG, Besler HT. The role of oxidants and antioxidants in chronic tonsillitis and adenoid hypertrophy in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2004, 68: 1053-1058.
48. Murray RK, Bender KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harper's Illustrated Biochemistry, 28.baskı. London, McGraw-Hill, 2009: 482-485.
49. Gülbahar Ö. Protein oksidasyonunun mekanizması, önemi ve yaşlılıkla ilişkisi. *Turkish Journal of Geriatrics*, 2007, 10: 43-48.
50. Mishra P, Samanta L. Oxidative stress and heart failure in altered thyroid States. *The Scientific World Journal*, 2012, 2012: 741861.
51. Onat T, Sözmen EY, Emerk K. *İnsan Biyokimyası*, 2. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 2006: 280-758.
52. Aydemir B ve Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 2009, 2: 56-60.
53. Büyükgüzel E. Protein oksidasyonun biyokimyasal ve moleküler mekanizması. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 2013, 3: 40-51.
54. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal Biochem Cell Biology*, 2007, 39: 44-84.
55. Sezer K ve Keskin M. Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veterinerlik Dergisi*, 2014, 28: 49 - 56.
56. Valavanidis AA, Vlachogianni TA, Fiotakis C. 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-ohdg): a critical biomarker of oxidative stres and carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health Part C*, 2009, 27: 120-139.

57. Wu LL, Chiou C, Chang P and Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clinica Chimica Acta*, 2004, 339: 1-9.
58. Dizdaroğlu M, Jaruga P, Rodriguez H. Measurement of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry: comparison with measurement by gas chromatography-mass. *Nucleic Acids Research*, 2001, 29: 1-8.
59. McDormana KS, Pachkowski BF, Nakamurab J, Wolf DC, Swenberg CA. Oxidative dna damage from potassium bromate exposure in long-evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chemico-Biological Interactions*, 2005, 152: 107-117.
60. Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C, Salvayre R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *British Journal of Pharmacology*, 2008, 153: 6-20.
61. Karakoç A. Hipertiroidili sıçanların kalp dokusundaki oksidatif stres parametreleri üzerine egzersizin etkisinin araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2015.
62. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini, D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica Chimica Acta*, 2003, 329: 23–38.
63. Levine RL. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radical Biology & Medicine*, 2002, 32: 790-796.
64. Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metabolism Reviews*, 2000, 32: 307-326.

65. Çakatay U ve Kayalı R. Protein oksidasyonunun klinik önemi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 2004, 35: 140-149.
66. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 1979, 95: 351-358.
67. Shine NP, Coates HL, Lannigan FJ. Obstructive sleep apnea, morbid obesity and adenotonsillar surgery: a review of the literature. *International Journal Pediatric Otorhinolaryngol*, 2005, 69: 1475-1482.
68. Daar G, Sarı K, Gencer ZK, Ede H, Aydın R, Saydam L. The relation between childhood obesity and adenotonsillar hypertrophy. *European Archives of Otorhinolaryngol*. 2015.
69. Doğruer ZN, Ünal M, Eskandari G, Pata YS, Akbaş Y, Çevik T, Çimen MYB. Malondialdehyde and antioxidant enzymes in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy. *Clinical Biochemistry*, 2004, 37: 718-721.
70. Shukla GK, Garg A, Bhatia N. et al. Significance of free radicals in chronic tonsillitis. *Boll Chim Farm*, 2000, 139: 103–105.
71. Shukla GK, Sharma S, Shukla A, Pandey S, Mishra SC, Chandra M, Satyavrat Shanker K. *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 1998, 137: 206-209.
72. Cemek M, Dede S, Bayiroğlu F, Hüseyin C, Aksen D, Cemek F, Yuca K. Oxidant and antioxidant levels in children with acute otitis media and tonsillitis: A comparative study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2005, 69: 823-827.
73. Guo Y, Weck J, Sundaram R, Goldstone AE, Louis GB, Kannan K. Urinary concentrations of phthalates in couples planning pregnancy and its association with 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a biomarker of oxidative stress: longitudinal

- investigation of fertility and the environment study. *Environment Science Technology*, 2014, 48: 9804-9811.
74. Kiroğlu AF, Noyan T, Oger M, Kara T. Oxidants and antioxidants in tonsillar and adenoidal tissue in chronic adenotonsillitis and adenotonsillar hypertrophy in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2006, 70: 35-38.
75. Öztürk OH. Orak hücre anemili hastalarda, oksidatif stres belirteci olarak 8-hidroksi deoksi guanozin, malonil dialdehit ve protein karbonil düzeylerinin araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi, 2013.
76. Atug-Özcan SS, Ceylan İ, Özcan E, Kurt N, Dağsuyu İM, Çanakçı CF. Evaluation of oxidative stress biomarkers in patients with fixed orthodontic appliances. *Hindawi Publishing Corporation Disease Markers*, 2014, 2014: 597892.
77. Singh M, Kapoor A, Bhatnagar A. Oxidative and reductive metabolism of lipid-peroxidation derived carbonyls. *Chemical Biology Interaction*, 2015, 234: 261-273.
78. Lorente L, Martin MM, Abreu-González P, Ramos L, Argueso M, Solé-Violán J, Riaño-Ruiz M, Jiménez A. Serum malondialdehyde levels in patients with malignant middle cerebral artery infarction are associated with mortality. *PLoS ONE* 2015, 10: 0125893.
79. Sener ED, Gönenç A, Akıncı M, Torun M. Lipid peroxidation and total antioxidant status in patients with breast cancer. *Cell Biochemistry and Function*, 2007, 25: 377-382.
80. Özenirler S, Erkan G, Gülbahar Ö, Bostankolu Ö, Özbaş Demirel Ö, Bilgihan A, Akyol G. Serum levels of advanced oxidation protein products, malonyldialdehyde, and total radical trapping antioxidant parameter in patients with chronic hepatitis C. *Turk Journal Gastroenterol*, 2011, 22: 47-53.

81. Gür B, Halifeoğlu İ, Telo S, İnanç Tolun F. Hipertiroid hastalarda tedavi öncesi ve sonrası malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2005, 19: 221-226.
82. Ma Y, Zhang L, Rong S, Qu H, Zhang Y, Chang D, Pan H, Wang W. Relation between gastric cancer and protein oxidation, DNA damage and lipid peroxidation. *Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 2013: 543760.
83. Garlet TR, Parisotto EB, Silva de Medeiros, G, Pereira LCR, Moreira EAM, Dalmarco EM, Dalmarco JB, Filho DW. Systemic oxidative stress in children and teenagers with down syndrome. *Life Sciences*, 2013, 93: 558–563.
84. Köken T, Kahraman A, Serteser M, Çetinkaya G. Hemodiyaliz protein karbonil içeriği ve sülfidril grupları düzeyi üzerine etkisi. *Türk Nefroloji Dializ ve Transplantasyon Dergisi*, 2001, 10: 83-85.
85. Himmelfarb J, Mcmonagle E, Mcmenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney International*, 2000, 58: 2571-2578.
86. Aliyev V, Yalçın S, Kayaaltı Z, Saygı Ş, Söylemezoğlu T. Sigara kullanımının oksidatif stress, protein karbonil düzeyi ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi*, 2009, 2: 15-20.
87. Yeh C, Barr RG, Powell CA, Mesia-Vela S, Wang Y, Hamade NK, Austin JHM, Santella RM. No effect of cigarette smoking dose on oxidized plasma proteins. *Environ Research*. 2008, 106: 219-225.
88. Tunçel ÖK, Sarısoy G, Bilgici B, Pazvantoğlu O, Çetin E, Ünverdi E, Avcı B, Böke Ö. Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 2015, 228: 688-694.

89. Aksu H, Günel C, Özgür BG, Toka A, Başak S. Effects of adenoidectomy/adenotonsillectomy on ADHD symptoms and behavioral problems in children. *International Journal Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015, 79: 1030-3.
90. Dadgarnia MH, Baradaranfar MH, Fallah R, Atighechi S, Ahsani AH, Baradaranfar A. Effect of adenotonsillectomy on ADHD symptoms of children with adenotonsillar hypertrophy. *Acta Medicine. Iran* 2012, 50: 547–551.
91. Bueno A, Grechi TH, Trawitzki LV, Anselmo-Lima WT, Felício CM, Valera FC. Muscular and functional changes following adenotonsillectomy in children. *International Journal Pediatrics Otorhinolaryngol*. 2015, 79: 537-540.
92. Horiuchi F, Oka Y, Komori K, Tokui Y, Matsumoto T, Kawabe K, Ueno S. Effects of adenotonsillectomy on neurocognitive function in pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Case Rep Psychiatry*. 2014, 2014: 520215.



EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Gülşah ALYAR
Doğum Tarihi:	05.06.1987
Doğum Yeri:	Erzurum
Medeni Hali:	Evli
Uyruğu:	T. C.
Adres:	Atatürk Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, 25240 ERZURUM
Tel:	0 442 231 58 43
E-mail:	gulsah.kiymik@atauni.edu.tr
Eğitim	
Lise	Mehmet Akif Ersoy Lisesi (2004)
Lisans	Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu (2004-2008)
Yüksek Lisans	-
Doktora	-
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	-
Almanca:	-
Rusça:	-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
-	
İlgi Alanları ve Hobiler	
Tarihi ve turistik yerleri ziyaret etmek, insanlara faydalı olmak	

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Bölümü : Dekanlık

Servisi : Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/28

Konu : Etik Kurul Kararı

20.02.2015

Sayın: Gülşah KIYMIK
Sağlık Meslek Yüksekokulu
Yüksek Lisans Öğrencisi

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 19.02.2015 tarih ve 1 nolu toplantısında, hazırlamış olduğunuz “**Adenotonsiller Hipertrofisi olan Hastalarda Oksidatif Stres Belirteci Olarak 8-hidroksi-2'-Deoksiguanozin, Malondialdehit ve Protein Karbonil Düzeylerinin Belirlenmesi**” isimli bilimsel tez çalışma protokolü ve ekli belgeleri gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Hülya AKSOY
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı