

# Rekürren tonsillit ve hipertrofik tonsilli hastalarda D vitamini düzeylerinin enflamasyonla ilişkisi

## Relationship between vitamin D levels and inflammation in patients with recurrent tonsillitis and hypertrophic tonsil

İhsan Delioğlu<sup>1</sup>, Emrah Sapmaz<sup>2</sup>, Zeliha Cansel Özmen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Elbistan Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup>Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

<sup>3</sup>Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada rekürren tonsillit ve hipertrofik tonsilli hastalarda D vitamini düzeylerinin enflamasyonla ilişkisi araştırıldı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Bu prospektif çalışmaya Ekim 2016 - Şubat 2018 tarihleri arasında başvuran ve rekürren tonsillit (n=30) veya tonsil hipertrofisi (n=30) nedeniyle ameliyat endikasyonu konan 60 hasta dahil edildi. Kliniğimize başvuran 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. D vitamini, interlökin (IL)-17, IL-18, immüoglobulin (Ig)A ve IgG değerleri elde edilerek gruplar arasındaki farklar araştırıldı.

**Bulgular:** Rekürren tonsillit grubunda IL-17 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek idi (p=0.012). Rekürren tonsillit grubunda hipertrofik tonsil grubuna kıyasla doku IgA düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.042). Rekürren tonsillit grubunda 17 (%56.7) hastada ve tonsiller hipertrofi grubunda 12 (%40) hastada D vitamin düzeyi yetersizlik sınırı olan 20 ng/mL'nin altında saptandı.

**Sonuç:** Bu çalışmada rekürren tonsillitli ve hipertrofik tonsilli hastalarla sağlıklı kontroller arasında vitamin D, IL-18, IgG ve IgA düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Rekürren tonsillit ve hipertrofik tonsil grubundaki hastaların IL-17 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek idi.

**Anahtar sözcükler:** Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi, D vitamini.

### ABSTRACT

**Objectives:** This study aimed to study the relationship between vitamin D levels and inflammation in patients with recurrent tonsillitis and hypertrophic tonsils.

**Patients and Methods:** Sixty patients who were admitted between October 2016 and February 2018 and who either had indications for operation due to recurrent tonsillitis (n=30) or tonsillar hypertrophy (n=30) were included in the prospective study. Thirty healthy volunteers who applied to our clinic were included in the study as the control group. Vitamin D, interleukin (IL)-17, IL-18, immunoglobulin (Ig)A, and IgG were obtained, and the differences between the groups were investigated.

**Results:** The IL-17 levels in the recurrent tonsillitis group were found to be significantly higher than in the control group (p=0.012). The tissue IgA levels were significantly higher in the recurrent tonsillitis group compared to the hypertrophic tonsil group (p=0.042). In 17 (56.7%) patients in the recurrent tonsillitis group and 12 (40%) patients in the tonsillar hypertrophy group, vitamin D levels were found to be under 20 ng/mL, which is the level of insufficiency.

**Conclusion:** In this study, there was no significant difference between recurrent tonsillitis patients, hypertrophic tonsil patients, and healthy controls in terms of vitamin D, IL-18, IgG, and IgA levels. The IL-17 levels were higher in patients with recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy patients compared to the control group.

**Keywords:** Recurrent tonsillitis, tonsil hypertrophy, vitamin D.

**Geliş tarihi:** 18 Şubat 2024

**Kabul tarihi:** 19 Şubat 2024

**Online yayın tarihi:** 29 Şubat 2024

**İletişim adresi:** Dr. Emrah Sapmaz.

**E-posta:** emrhils@yahoo.com

**Doi:** 10.5606/kbbu.2024.34635

### Atıf:

Delioğlu İ, Sapmaz E, Cansel Özmen Z. Rekürren tonsillit ve hipertrofik tonsilli hastalarda D vitamini düzeylerinin enflamasyonla ilişkisi. KBB Uygulamaları 2024;12(1):30-36. doi: 10.5606/kbbu.2024.34635.



Genel nüfus içinde tonsiller hastalıklar en sık karşılaşılan hastalıklardandır. Tonsillektomi ameliyatları, çocuklarda ve genç erişkinlerde halen en sık uygulanan cerrahi işlemlerdendir.<sup>[1]</sup> Günümüzde enfeksiyöz nedenli tonsillektomi endikasyonları azalmakta ve yerini obstrüktif nedenli tonsiller hastalıklara bırakmaktadır.<sup>[2]</sup> Tonsillektomi ameliyatları, yaygınlığına paralel olarak gerek tedavi maliyetleri, gerekse işgücü kayıplarıyla, önemli boyutta ekonomik yük getirmektedir. Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi etyolojisinin saptanması, gerek iş gücü kaybı, gerekse maliyet düzeyini düşürerek kişilere ve topluma önemli faydalar sağlayacaktır.

D vitamini vücutta sentezlenen ve pek çok yaşamsal olayda önemli görevleri olan bir vitamindir. Önemli bir immün sistem regülatörüdür. D vitamini eksikliği dünya çapında yaygın bir sağlık sorunudur. D vitamini eksikliği ile sık gözlenen kanser türleri, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları arasında ilişki bulunmuştur.<sup>[3]</sup> D vitamininin dendritik hücreleri, B lenfositleri, T lenfositleri ve NK (natural killer) hücreleri gibi bağışıklık sisteminin farklı hücre tipleri üzerine etkileri vardır. Yapılan çalışmalarda D vitamininin T-helper (Th)2 hücrelerini uyarak antiinflamatuvar sitokinleri (interlökin [IL]-4, IL-5, IL-10, transforme edici büyüme faktör-beta [TGF- $\beta$ ] artırdığı, Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, interferon gama [IFN- $\gamma$ ] ve tümör nekroz faktör-alfa [TNF- $\alpha$ ]) üretimini azalttığı gösterilmiştir.<sup>[4]</sup>

İnterlökin-17; yeni bir yardımcı T hücre alt grubu olarak bilinen Th17 hücrelerinden salınan proinflamatuvar bir sitokindir. IL-17 öncelikle epitelyal doğal immüniteyi aktive ederek bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı konak savunması, otoimmün yanıtlar ve tümör gelişiminde rol almaktadır.<sup>[5]</sup>

İnterlökin-18, IL-1 ailesinden, makrofaj ve keratinositlerden salınan IFN- $\gamma$  ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artıran bir sitokindir. IL-12 ile sinerji gösterir ve hücrel immünitinin indükleyicisidir. IL-18 konak immün yanıtının oluşması ve düzenlenmesinde önemli roller üstlenmektedir. Bu nedenle de IL-18'in pek çok enflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>[6]</sup>

Bu çalışma da amaç; rekürren tonsillitli ve hipertrofik tonsiller hastalıkta, serumda D vitamini, IL-17, IL-18, IgA, IgG ve tonsiller dokuda D vitamini, IgA, IgG düzeylerini karşılaştırmak, sonuçları değerlendirmek ve bu hastalıkların etyopatogeneğinde bir rolü olup olmadığını belirlemektir.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışmaya, Ekim 2016 - Şubat 2018 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran, yaş ve diğer özellikleri uygun hastalar çalışmaya dahil edildi. Tonsillektomi endikasyonu konan hastaların, ameliyat sonrası dönemdeki histopatolojik sonuçlarına ve klinik değerlendirmelerine göre gruplar oluşturuldu. Kronik hastalığı olan, üç yaşından küçük 40 yaşından büyük olan, klinik ve histopatolojik verileri uyumsuz olan ve son üç ay içinde depo ya da günlük dozlarda D vitamini kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Klinik değerlendirme ve histopatolojik inceleme sonucu korele olan 30 rekürren tonsillitli ve 30 tonsil hipertrofili olmak üzere toplam 60 hasta ve 30 sağlıklı birey (kontrol grubu) toplam 90 gönüllü çalışmaya dahil edildi.

### Hasta seçimi ve örnek toplanması

Tekrarlayan tonsillit atakları geçiren hastalara ve uyku esnasında horlama ve apne nöbetleri nedeniyle başvuran hastalara, detaylı öykü sonrası rutin kulak burun boğaz muayenesi yapıldı. Hastalara ameliyat öncesi rutin biyokimyasal tetkikler yapıldı. Ameliyat öncesi rutin biyokimyasal tetkikler için alınan kan örneğinin artan serumları çalışma için biriktirildi. Tüm hastaların tonsillektomi ameliyatı genel anestezi altında soğuk bıçak diseksiyon yöntemiyle gerçekleştirildi. Ameliyat sonrası D vitamini, IgA ve IgG incelemesi için sağ tonsil dokusundan periferik ve santral kısmı içerecek şekilde yaklaşık 1 gr doku örneği alındı ve geri kalan kısım histopatolojik incelemeye gönderildi. Ameliyat öncesi alınan kandan elde edilen serum ve ameliyat sonrası elde edilen tonsil dokusu, -80°C'de muhafaza edildi.

### Klinik inceleme

Tonsil büyüklükleri Friedman tonsil skalasına göre 4 evre olarak derecelendirildi.<sup>[7]</sup> Horlama, ağzı açık uyuma, uykuda apne nöbetleri olan, tonsil büyüklükleri Grade 3 ve Grade 4 olan ve sık enfeksiyon geçirmeyen hastalar, hipertrofik tonsil olarak kabul edildi. Friedman evresine göre Grade 1 ve 2 derecesinde tonsil büyüklüğüne sahip olup, bir sene içinde 7, iki yıllık süre içinde 5 ve üç yıllık süre içinde en az 3 defa tonsillit atağı olan hastalar, rekürren tonsillit olarak kabul edildi.<sup>[8]</sup>

### Histopatolojik inceleme

Ameliyat sonrası tonsil dokusundan çalışma için yeterli örnek alındıktan sonra, kalan tonsil dokusu histopatolojik inceleme için %10 formol içeren solüsyonla, patoloji laboratuvarına gönderildi. Dokular inceleme için parçalara ayrıldıktan sonra, parafin

bloklara yatırıldı. Hemotoksilen boyama sonrası ışık mikroskopu altında incelendi. Tonsil dokusunda, yüzey epiteli, kript epiteli ve stroma bölgeleri incelendi. İnceleme alanına giren bölgelerde, lenfosit, polimorfonükleer lökosit, plazma hücre infiltrasyonu ve fibroze bakıldı. Yüzey epitelinde lenfosit infiltrasyonu olması ve yüzey ve kript epitelinde defekt olması rekürren tonsillit olarak kabul edildi. Stromadaki lenfoid dokuda belirgin artış, tonsiller hipertrofi olarak kabul edildi.

### Materyallerin çalışılması

Doku örneklerinde ve serumda; D vitamini, IL-17 ve IL-18, ELISA yöntemiyle IgA ve IgG seviyeleri de serolojik yöntemle tespit edildi. Tam kan örnekleri serum elde etmek için 3500 rpm'de 20 dk. santrifüj edildi. Tüm dokuların yaş doku ağırlığı belirlendi. Daha sonra dokular PBS (50 mM, pH 7.4) tampon solüsyonu içerisinde bir homojenizatörle homojenize edildi. Homojenatlar 3500 rpm'de 20 dk. santrifüj edilerek supernatant elde edildi. Tüm işlemler +4°C sıcaklıkta gerçekleştirildi. Her örnek için homojenat protein ölçümü Lowry ve ark.nın<sup>[9]</sup> geliştirdiği metoda göre yapıldı.

D vitamini, IL-17 ve IL-18 seviyeleri kantitatif bir sandviç enzim immunoassay kiti kullanılarak üreticinin (SinoGeneclon, Elabscience) talimatları doğrultusunda tespit edildi. Renk gelişimi durdurulduktan sonra 450 nm'de örneklerin optik dansitesi ölçüldü ve standart eğri kullanılarak D vitamini, IL-17 ve IL-18 seviyeleri tespit edildi. Sonuçlar doku örnekleri için ng/g doku olarak, serum örnekleri IL-17, IL-18 için pg/mL, D vitamini için ng/mL, IgA ve IgG için g/L olarak ifade edildi.

### İstatistiksel yöntemler

Hesaplamalarda IBM SPSS 19.0 versiyon (IBM Co., Somers, NY, USA) istatistik yazılımı kullanıldı. Sürekli değişkenlere ait veriler

ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (sayı) ve % (yüzde) şeklinde verildi. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testinden ve tek yönlü varyans analizinden (ANOVA) yararlandı. Nitel değişkenler arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek için ki-kare ve bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon için ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel hesaplamalarda,  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.658$ ) (Tablo 1).

Tonsil hipertrofisi, rekürren tonsillit ve kontrol grupları serum vitamin D, IgG, IgA, IL-18 seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). İnterlökin-17 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise aralarında, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0.012$ ) (Tablo 2).

Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi grupları, sağ tonsil dokularındaki IgG ve vitamin D seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). İmmünglobulin A seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, rekürren tonsillitli hastaların IgA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ( $p=0.042$ ) (Tablo 3).

Rekürren tonsillit grubu içerisinde, serum ve doku vitamin D düzeylerinin arasında orta düzeyde pozitif ilişki var iken IL-17 ve IL-18 arasında zayıf negatif ilişki tespit edildi (Tablo 4).

Tonsil hipertrofisi grubu içerisinde, serum ve doku vitamin D düzeylerinin arasında zayıf pozitif ilişki

**Tablo 1**  
Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş dağılımı

	Gruplar									
	Rekürren tonsillit			Tonsil hipertrofisi			Kontrol			
	n	%	Ort. $\pm$ SS	n	%	Ort. $\pm$ SS	n	%	Ort. $\pm$ SS	<i>p</i>
Yaş (yıl)			17.6 $\pm$ 12.6			15.3 $\pm$ 14.7			18.3 $\pm$ 11.5	0.658
Cinsiyet										
Kadın	18	60		16	53.4		16	53.4		0.589
Erkek	12	40		14	46.6		14	46.6		0.586

Ort. $\pm$ SS: Ortalama  $\pm$  standart sapma.

Tablo 2				
Rekürren tonsillit, tonsil hipertrofisi ve kontrol grubu serum vitamin D, IgG, IgA, IL-17 ve IL-18 dağılımı				
	Gruplar			p
	Tonsil hipertrofisi	Rekürren tonsillit	Kontrol	
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
Serum vitamin D	26.12±12.47	21.53±10.1	26.43±2.98	0.084
IgG (serum) (ng/mL)	9.78±2.03	10.44±3.57	10.37±1.96	0.566
IgA (serum) (g/L)	1.67±0.9	1.92±1.19	1.64±0.86	0.486
Serum IL-17 (pg/mL)	98.08±174.46 <sup>ab</sup>	144.09±126.13 <sup>a</sup>	44.52±41.17 <sup>b</sup>	0.012*
Serum IL-18 (pg/mL)	228.34±202.5	316.19±255.23	273.11±273.84	0.387

IgG: İmmüoglobulin G; IgA: İmmüoglobulin A; IL: İnterlökin; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; \* Aynı üst indis istatistiksel farksızlığı göstermektedir.

Tablo 3			
Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi doku IgA, IgG ve vitamin D dağılımı			
Değişkenler	Gruplar		p
	Rekürren tonsillit (n=30)	Tonsil hipertrofisi (n=30)	
	Ort.±SS	Ort.±SS	
IgA (g/L)	0.05±0.07	0.02±0.04	<b>0.042</b>
IgG (g/L)	0.23±0.16	0.16±0.13	0.102
Vitamin D (ng/mL)	21±7.67	22.48±9.73	0.515

IgG: İmmüoglobulin G; IgA: İmmüoglobulin A; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

Tablo 4			
Rekürren tonsillit grubu içerisinde, serum vitamin D ile doku vitamin D, serum IL-17, serum IL-18 düzeyleri arasındaki korelasyon			
	Doku Vitamin D (ng/mL)	Serum IL-17 (ng/mL)	Serum IL-18 (ng/mL)
Serum Vitamin D (ng/mL)			
r	0.607	-0.143	-0.132
p	<0.001	0.450	0.488

IL: İnterlökin.

Tablo 5			
Tonsil hipertrofisi grubu içerisinde, serum vitamin D ile doku vitamin D, serum IL-17, serum IL-18 düzeyleri arasındaki ilişki			
	Doku Vitamin D (ng/mL)	Serum IL-17 (ng/mL)	Serum IL-18 (ng/mL)
Serum Vitamin D (ng/mL)			
r	0.220	-0.180	-0.257
p	0.243	0.341	0.170

IL: İnterlökin.

vardı ancak IL-17 ve IL-18 arasında zayıf negatif ilişki vardı (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Tonsillektomi ameliyatı 20. yüzyılın başlarında yaygın bir girişim olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak

rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisinin, oluşum mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Oluşum mekanizmasında; enfeksiyon, immünolojik ve çevresel etmenlerin rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>[10]</sup> Rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi etyolojisinin araştırıldığı çalışmalarda antiinflamatuvar sitokin olan

IL-37'nin tonsil hipertrofisi ile alakalı olduğu tespit edilmiş, eser elementlerin araştırıldığı çalışmalarda ise rekürren tonsillit grubunda demir ve çinko düzeylerinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir.<sup>[11,12]</sup> Bizim çalışmamızda da proinflamatuvar stokin olan IL-17 düzeylerinin hipertrofik tonsillitte anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Önal ve ark.<sup>[13]</sup> yaptıkları çalışmada ise tonsil hipertrofisi ve atrofisinde apoptozisin rol oynadığı, apoptozisin tonsil dokusunda proliferasyonu dengelediği ve tonsiller hipertrofi ile yaşa bağımlı bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Parker and Walner<sup>[14]</sup> yaptıkları bir çalışmada, tonsillektomi ve adenotonsillektomi endikasyonlarının son yıllarda küçük çocuklarda obstrüktif nedenlerin daha ön plana çıktığını fakat büyük çocuklarda enfeksiyonun daha sık karşılaşılan endikasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda literatüre uyumlu şekilde tonsil hipertrofisi grubunun yaş ortalaması (15.33 yıl) rekürren tonsillit grubunun yaş ortalamasından (17.66 yıl) daha küçüktü. 1970 yılı ile 2005 yılları arasında tonsillektomi ve adenotonsillektomi ameliyatı olan 8.106 hastadan 3.646'sı erkek (%45), 4.460'ı kadın (%55) olarak rapor edilmiştir.<sup>[15]</sup> Bizim çalışmamıza katılan hastaların cinsiyet dağılımı literatür ile uyumlu idi.

25 hidroksi vitamin D (25(OH)D)'nin yarılanma ömrü yaklaşık 20 gün olup, D vitamini düzeyi değerlendirilmesi ve vücuttaki D vitamini deposu hakkında en iyi bilgi veren parametredir.<sup>[16]</sup> Aktif form olan 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamininin yarılanma ömrü 3-6 saat olması ve dolaşan kan düzeyinin 25(OH) D vitamini göre çok düşük olması nedeniyle serum D vitamini düzeyi değerlendirilmesinde çok tercih edilmez.<sup>[17]</sup> Bu nedenle çalışmamızda vücut D vitamini deposu hakkında bilgi veren 25(OH)D vitamini düzeyi çalışıldı. Grant ve Holick<sup>[4]</sup> tarafından 25(OH)D vitamini düzeyleri için yapılan değerlendirme; 20 ng/mL'den az olması eksiklik, 20-32 ng/mL yetersizlik, 32-100 ng/mL olması yeterlilik olarak belirlenmiştir. Güneş ışığından yeterince faydalanamama ve gıdalardan yetersiz alım gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan D vitamini eksikliği tüm yaş gruplarında sık görülen bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Son yıllarda D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu birçok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. Hatta enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin arttığı gösterilmiştir.<sup>[18]</sup> Cannell ve ark.<sup>[19]</sup> D vitamini yetersizliğinde influenza ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonu yapan viral enfeksiyonlarda artış olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda rekürren tonsillit geçiren hastalarda serum 25 (OH)

D vitamini düzeyi 21.53±10.1 ng/mL, hipertrofik tonsil grubunda 26.12±12.47 ng/mL, kontrol grubunda 26.43±2.98 ng/mL saptandı. Buna göre her üç gruptaki serum 25 (OH) D vitamini düzeyi yetersizlik düzeyindeydi. Tonsil hipertrofisi, rekürren tonsillit ve kontrol grupları serum 25 (OH) D vitamini seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, tonsil hipertrofisi, rekürren tonsillit ve kontrol grupları arasında, serum vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştı fakat rekürren tonsillit grubunun serum 25 (OH) D vitamini düzeyi, kontrol grubuna kıyasla düşüktü.

Yıldız ve ark.<sup>[20]</sup> tarafından yapılan çalışmada 2-10 yaş arası rekürren tonsillitli hastalarda serum 25(OH)D vitamin düzeyleri sağlıklı bireylere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulunduğu ve vitamin D reseptör gen polimorfizmleri açısından her iki grupta anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Aynı zamanda enfeksiyondan korunmak için kış aylarında verilen 2000 IU D vitamini desteğinin başarılı olmadığını rapor etmişlerdir.<sup>[21]</sup> Biz de çalışmamızda üç grup arasında serum ve doku 25(OH) D vitamini düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik. Fakat rekürren tonsillit geçiren hastaların hem serum hem de dokuda ölçülen D vitamini düzeyleri hipertrofik tonsillitli hastalardan hem de kontrol grubundan daha düşüktü. Bu durumda serum 25(OH)D vitamin düzeyi arttıkça tonsiller hastalık sıklığının azaldığını destekler nitelikteydi.

Enfeksiyonlara karşı savunma sistemimizde yer alan Th17 hücreleri ve düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) arasındaki immünolojik bir dengesizliğin özellikle çocukların farenksindeki AGBHS (A grubu beta hemolitik streptokok) kalıcılığına yol açabildiğini ve AGBHS'nin T hücrelerini Th17 fenotipine yönlendiren eşsiz sitokin sinyallerini indüklediğini göstermişlerdir.<sup>[22]</sup> Treg'lerin koruyucu bağışıklıkta kritik bir rol oynayarak, hem IL-17 üreten Th17 hücrelerinin, hem de enfekte olmuş dokularda streptokokları yok eden nötrofillerin ve makrofajların infiltrasyonunu önemli ölçüde artırdığını göstermişlerdir. Buna karşılık, Treg'ler kendi antijenlerine karşı immün tepkileri önlediği ve yabancı antijenlere karşı hücresele tepkiyi azaltarak, bu hücreler arasındaki dengesizliğin, Th17 hücreleri tarafından tonsil epitelindeki GAS (Grup-A streptokok)'ların yok edilmesini önleyebildiğini göstermişlerdir.<sup>[22]</sup> Bizim çalışmamızda da IL-17 seviyesi rekürren tonsillit grubunda yüksek düzeyde tespit edilmişti ve istatistiksel olarak da anlamlı derecede idi.

Th17/Treg azalmış oranlarının pediatrik OSAS'ın ana nedeni olan adenoid hipertrofi patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir.<sup>[23]</sup>

Toujani ve ark.nın<sup>[24]</sup> yapmış oldukları bir çalışmada vitamin D eksikliği olan ağır dereceli OSAS'lı hastalarda IL-17 ve serum vitamin D düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Literatüre uyumlu şekilde bizim çalışmamızda rekürren tonsillit grubunda serum vitamin D ve IL-17 düzeyleri arasında zayıf oranda da olsa negatif ilişki vardı.

İnterlökin-18; kupffer hücreleri, aktive makrofajlar, keratinositler, bağırsak epitel hücreleri, osteoblastlar ve adrenal korteks hücreleri tarafından üretilen IL-1 ailesiyle ilişkili yeni bir proinflatuar sitokindir. Toksik şoka karşı Th1 yanıtında önemli bir rol oynar ve IL-12 ile fonksiyonel benzerlikler paylaşır.<sup>[25]</sup> Influenza virüs enfeksiyonlarında IL-18'in, NK hücre sitotoksitesini ve INF- $\gamma$  üretimini indükleyerek influenzaya karşı erken savunmada koruyucu olduğu gösterilmiştir. İnterlökin 18, özellikle IL-13 ve IgE üretimi yoluyla, helmintlere karşı immün yanıtta rol oynayabildiği, mezenkimal hücrelerde IL-18'in varlığının, özellikle keratinositler ve epitel hücreleri, bazı kronik enflamatuar hastalıklarda bozulabilen lokal bariyer savunmalarında önemli bir rol üstlendiği gösterilmiştir. Özellikle hemofagositoz sendromunda, sistemik juvenil idiyopatik artrit veya erişkin başlangıçlı still hastalığında IL-18 düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>[26]</sup> Bizim çalışmamızda hem rekürren tonsillit hem de hipertrofik tonsil grubunda serum vitamin D düzeyi ile IL-18 seviyesi arasında negatif yönde zayıf korelasyon mevcuttu.

Mukozalarımızda yüksek oranda bulunan IgA yerel enfeksiyonların kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Yapılan adenotonsillektomi sonrasında serum IgG, IgA, IgM ve sekretuar IgA düzeylerinin ameliyat öncesine göre azaldığı rapor edilmiştir.<sup>[27]</sup> Böck ve ark.<sup>[28]</sup> tonsillektomiden sonraki uzun süreli takipte, sadece düşük serum IgA düzeyleri bulmuşlar, ancak tekrarlanan solunum yolu enfeksiyonları üzerinde herhangi bir klinik etki görülmediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da rekürren tonsillitli hastalarda IgA seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti fakat IgG açısından herhangi bir farklılık tespit edilmedi.

Sonuç olarak rekürren tonsillit ve tonsil hipertrofisi etyolojisini araştırdığımız bu çalışmada, serum D vitamin düzeyi düşük olan bireylerde enfeksiyonlara yatkınlık mevcut olup, rekürren tonsillit geçiren ve kontrol grubunun serum D vitamin düzeyleri yetersizlik sınırlarında olmasına rağmen rekürren tonsillit geçiren grupta kontrol grubuna kıyasla serum 25(OH)D vitamin düzeyi daha düşük saptandı.

Bu bilgiler ışığında, rekürren tonsillitli, hipertrofik tonsilli hastalar ve sağlıklı kontroller arasında vitamin D, IL-18, IgG, IgA düzeyleri açısından istatistiksel bir farklılık olmasa da rekürren tonsillit grubunda IL-17 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu durum D vitamini düşük olmasına bağlı IL-17'nin artabileceği gibi enfeksiyöz durumun primer kendisinden de kaynaklanıyor olabilir. Rekürren tonsillit ile tonsil hipertrofisi D vitamini enflamasyon ilişkisini değerlendirmek için yapmış olduğumuz çalışmamızda tonsil hipertrofisinde hem D vitamini hem de enflamasyon belirteçlerinin etkili olmadığı kanaatine vardık.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih: 07.02.2018, no: 18-KAEK-005). Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı.

**Yayın için Hasta Onayı:** Her hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

**Veri Paylaşım Beyanı:** Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler talep üzerine ilgili yazardan temin edilebilir.

**Yazar Katkıları:** Fikir, tasarım, makale yazımı: İ.D.; Kontrol denetim, literatür taraması, eleştirel inceleme: E.S.; Veri analizi, yorumlama: Z.C.Ö.

**Çıkar çakışması beyanı:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Zhang PC, Pang YT, Loh KS, Wang DY. Comparison of histology between recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. Clin Otolaryngol Allied Sci 2003;28:235-9. doi: 10.1046/j.1365-2273.2003.00697.x.
2. 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;140:894-901. doi: 10.1016/j.otohns.2009.01.044.
3. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. Am J Clin Nutr 2004;80(6 Suppl):1717S-20S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1717S.
4. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: A review. Altern Med Rev 2005;10:94-111.
5. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. Immunity 2004;21:467-76. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.018.
6. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both

- Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001;12:53-72. doi: 10.1016/s1359-6101(00)00015-0.
7. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:13-21. doi: 10.1067/mhn.2002.126477.
  8. Akçam T, Karahatay S. Tonsillektomi ve adenoidektomi endikasyonları. *Türkiye Klinikleri KBB Dergisi* 2005;1:12-5.
  9. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-75.
  10. Acioglu E, Yigit O, Alkan Z, Server EA, Uzun H, Gelisgen R. The role of matrix metalloproteinases in recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:535-9. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.02.016.
  11. Mikola E, Elenius V, Saarinen M, Palomares O, Waris M, Turunen R, et al. Tonsillar cytokine expression between patients with tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis. *Clin Transl Allergy* 2018;8:22. doi: 10.1186/s13601-018-0205-z.
  12. Somuk BT, Sapmaz E, Soyaliç H, Yamaoğlu M, Mendil D, Arici A, et al. Evaluation of iron and zinc levels in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Am J Otolaryngol* 2016;37:116-9. doi: 10.1016/j.amjoto.2015.11.002.
  13. Önal M, Yılmaz T, Bilgiç E, Müftüoğlu SF, Kuşçu O, Günaydın RÖ. Apoptosis in chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:191-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.12.005.
  14. Parker NP, Walner DL. Trends in the indications for pediatric tonsillectomy or adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:282-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.11.019.
  15. 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;140:894-901. doi: 10.1016/j.otohns.2009.01.044.
  16. Adams J, Hollis B. Vitamin D: Synthesis, metabolism, and clinical measurement. Disorders of bone and mineral metabolism. In: Fredric L, Murray J, editors. *Favus Disorders of bone and mineral metabolism*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 157-74.
  17. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Minnesota: Elsevier; 2006.
  18. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37. doi: 10.1001/archinte.168.15.1629.
  19. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129-40. doi: 10.1017/S0950268806007175.
  20. Yıldız İ, Ünüvar E, Zeybek Ü, Toptaş B, Cacina C, Toprak S, et al. Çocuklarda yineleyen tonsillofarenjitte D vitamini rolü. *Çocuk Dergisi* 2012;12:132-8.
  21. Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, Cunha BA, Mikhail M, Yeh J, et al. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect* 2009;137:1396-404. doi: 10.1017/S0950268809002404.
  22. Wang B, Dileepan T, Briscoe S, Hyland KA, Kang J, Khoruts A, et al. Induction of TGF-beta1 and TGF-beta1-dependent predominant Th17 differentiation by group A streptococcal infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:5937-42. doi: 10.1073/pnas.0904831107.
  23. Sade K, Fishman G, Kivity S, DeRowe A, Langier S. Expression of Th17 and Treg lymphocyte subsets in hypertrophied adenoids of children and its clinical significance. *Immunol Invest* 2011;40:657-66. doi: 10.3109/08820139.2011.575426.
  24. Toujani S, Kaabachi W, Mjid M, Hamzaoui K, Cherif J, Beji M. Vitamin D deficiency and interleukin-17 relationship in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Thorac Med* 2017;12:107-13. doi: 10.4103/atm.ATM\_301\_16.
  25. Wong CK, Ho CY, Li EK, Lam CW. Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:589-93. doi: 10.1191/096120300678828703.
  26. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev* 2018;281:138-53. doi: 10.1111/imr.12616.
  27. İkinciogullari A, Doğu F, İkinciogullari A, Eğin Y, Babacan E. Is immune system influenced by adenotonsillectomy in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;66:251-7. doi: 10.1016/s0165-5876(02)00249-5.
  28. Böck A, Popp W, Herkner KR. Tonsillectomy and the immune system: A long-term follow up comparison between tonsillectomized and non-tonsillectomized children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251:423-7. doi: 10.1007/BF00181969.