

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**



**REKÜREN TONSİLLİT VE OBSTRUKTİF TONSİL
HİPERTROFİSİ NEDENİYLE TONSİLLEKTOMİ YAPILAN
HASTALARIN TONSİL MERKEZİNDEN ALINAN
ÖRNEKLERDE BAKTERİYOLOJİK VE VİRAL
ETKENLERİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Meltem TENDOĞAN AVCI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ahmet FARUK KIROĞLU**

VAN-2017

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**REKÜREN TONSİLLİT VE OBSTRUKTİF TONSİL
HİPERTROFİSİ NEDENİYLE TONSİLLEKTOMİ YAPILAN
HASTALARIN TONSİL MERKEZİNDEN ALINAN
ÖRNEKLERDE BAKTERİYOLOJİK VE VİRAL
ETKENLERİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Meltem TENDOĞAN AVCI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ahmet FARUK KIROĞLU
VAN-2017**

Bu tez Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2016-TF-U010 kodlu proje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	II
TEŞEKKÜR.....	IV
ABSTRACT	VII
KISALTMALAR	IX
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Palatin Tonsil	2
2.1.a.Palatin tonsillerin gelişimi	2
2.1.b.Tonsillerin histolojik yapıları	3
2.1.c.Palatin tonsillerin histopatolojik yapısı.....	3
2.1.d.Palatin tonsil (amigdal, faucial tonsil) morfolojisi	4
2.1.e.Tonsil arterleri	6
2.1.f.Tonsil venleri	7
2.1.g.Tonsil sınırları	7
2.1.h.Tonsil lenfatikleri.....	8
2.1.ı. Tonsillerin immunolojisi	8
2.2. Tonsillektomi Endikasyonları ve Kontrendikasyonları.....	14
2.2.a.Tonsillektomi endikasyonları.....	14
2.2.b.Tonsillektomi kontrendikasyonları.....	17
2.3.Tonsil Mikrobiyolojisi	18
2.3.a.Üst solunum yolu florası ve önemi	18
2.3.b. Tonsillofarenjit	22
2.4.Waldeyer Lenfatik Yapılarında Neden Hipertrofi Gelişir	37
2.4.a.Bakteriyel etiyoloji.....	38
2.4.b.Oksidatif stres ve antioksidanlar	39
2.4.c.Pasif sigara içiciliği	40
2.4.d.Alerji	41
2.4.e.Glukokortikoid reseptörleri.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1.Materyal Toplanması, Taşınması ve Bakteriyolojik Analizi	42
3.2.Viral Analiz.....	43
3.3.İstatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR.....	50
5.TARTIŞMA	59
6.SONUÇ	65
7.KAYNAKLAR.....	66



TEŞEKKÜR

Yüzüncüyıl Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilimdalı'nda asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen ve her zaman desteğini gördüğüm başta anabilimdalı başkanı ve aynı zamanda tez danışman hocam olan sayın Doç. Dr. Ahmet Faruk Kıroğlu'na, daha sonra değerli hocalarım sayın Yrd. Doç. Dr.Mahfuz Turan ve sayın Yrd. Doç. Dr.Nazım Bozan'a ve deneyimlerinden ve bilgi birikimlerinden faydalanma imkanı bulduğum sayın Prof. Dr. Hakan Çankaya ve sayın Doç. Dr.Mehmet Fatih Garça'ya ,

Tezimdaki mikrobiyolojik analizde bilgi ve tecrübesi ile benden yardımını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Hüseyin Güdücüoğlu'na , ayrıca tezimde mikrobiyolojik analiz için bana yardımcı olan sayın Dr. Sümeyye Akyüz'e ,

Tezimdaki istatistik çalışmalarımda bana zaman ayıran Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ABD öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Sıddık Keskin'e ,

Üç aylık rotasyon sürecinde klinik bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen ve eğitimime katkıları olan Uludağ Üniversitesi KBB Anabilimdalı'nın değerli hocaları başta sayın Prof.Dr.Hakan Coşkun olmak üzere, sayın Prof.Dr.Oğuz Basut, sayın Doç.Dr.Afşin Özmen, sayın Doç.Dr.Fikret Kasapoğlu ve sayın Doç.Dr.Uygar L.Demir'e ,

Eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma; ameliyathane, klinik, poliklinik ve odyoloji de beraber çalıştığım tüm hemşire, sağlık memuru, sekreter ve personel arkadaşlarıma ,

Hayatım boyunca desteğini esirgemeyen sevgili annem ve ablam başta olmak üzere aileme ve sonsuz sabrı, desteği ve sevgisi ile bu süreçte hep yanımda olan sevgili eşim Koray AVCI'ya teşekkür ederim.

Dr.Meltem TENDOĞAN AVCI

ÖZET

Tonsillektomi günümüzde çocuklarda en sık yapılan operasyonlardan birisidir. Tonsillektomi endikasyonlarına bakıldığında Reküren Tonsillit ve Obstruktif Tonsiller Hipertrofi ilk sıralarda yer almaktadır. Tonsillitte antibiyotik kullanımının artmasına rağmen reküren tonsillit ataklarının önüne geçilememesi ve yapılan çalışmalarda tonsil yüzey kültürlerinde belirlenen bakteriler mevcut kullanılan antibiyotiklere duyarlı olmasına rağmen reküren atakların devam etmesi, tonsil merkezindeki etkenlerin bu rekürrenlerde etkili olabileceğini gündeme getirmiştir. Bu çalışmadaki amacımız reküren tonsillit enfeksiyonu geçirme öyküsü olmayan, OTH nedeniyle tonsillektomi yapılan hastaları kontrol grubu olarak değerlendirip RT grubu ile tonsilin merkezinde saptanan etkenler arasında farklılık olup olmadığını saptamaktır.

Bu çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi K.B.B. Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvurmuş ve RT ve OTH nedeniyle tonsillektomi endikasyonu konulmuş 4-14 yaş arası 100 hasta dahil edildi. Hastalar RT öyküsü olan ve OTH 'si olan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bütün hastalara soğuk diseksiyon yöntemiyle tonsillektomi yapıldı. Hastalardan operasyonla alınan tonsillerin merkezinden alınan kültür örnekleri aerob ve anaerob etkenler açısından mikrobiyoloji laboratuvarında uygun besiyerlerine ekim yapılarak değerlendirildi; viral etkenler (Adenovirüs, İnfluenza virüsü) için alınan doku örnekleri PCR yöntemi kullanılarak analiz edildi. İki grup arasında bakteriyel ve viral etkenler uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edilip karşılaştırıldı.

Çalışmada her iki grupta tonsil merkezinden alınan kültür sonuçlarında toplamda (61 aerob ve fakültatif anaerob ve 63 anaerob) 124 bakteri bulundu. Kırk iki hastada normal boğaz florası saptanırken 51 hastada anaerob etkenler açısından negatif bulundu. OTH grubunda 30 aerob, 22 normal boğaz florası, 57 anaerob bakteri bulundu. RT grubunda ise 31 aerob, 20 normal boğaz florası, 30 anaerob bakteri bulundu.

Bulunan bakterilere baktığımızda toplamda en sık bulunan aerob bakteri *Stafilococcus aureus* (%22)'tu. Daha sonra *Streptococcus pyogenes* (%17), *Arcanobacterium haemolyticum* (%8), *Non A Non B Beta Haemolytic Streptokok* (%5) idi. Anaerob bakterilere baktığımızda en sık bulunan bakteri *Peptostreptococcus prevotii* (%11) idi. Daha sonra

sırasıyla *Peptostreptococcus micros*(%9),*Actinomyces odontolyticus*(%9),
Prevotella disiens(%6) saptandı.

Aerob bakterilerin gruplar arasındaki karşılaştırmasında sadece *Arcanobacterium haemolyticum*un gruplar arasında anlamlı farkı saptandı.

Adenovirüs bakılan örneklerde sadece obstruktif tonsiller hipertrofi grubunda 4 yaşında erkek hastada Adenovirüs pozitif bulundu, diğer örnekler negatif bulundu. İnfluenza virüsü bütün hastalarda negatif bulundu.

Anahtar kelimeler:Tonsil bakteriyoloji, reküren tonsillit, obstruktif tonsiller hipertrofi



ABSTRACT

Nowadays tonsillectomy is one of the most common surgical procedure performed in children. In terms of indications of tonsillectomy, it can be seen that Recurrent Tonsillitis and Obstruktif Tonsillar Hypertrophy are in the initial place. Despite increasing the use of antibiotics in tonsillitis, the attacks of tonsillitis can not be prevented. In recent studies , the bacteria which are specified from the surface culture of tonsil in spite of being sensitive to antibiotics which are currently used, the continuous attacks of recurrent tonsillitis the pathogens which are at the core of tonsil become a current issue regarding being effective in those recurrences. The aim of this study is whether there is any difference between the pathogens determined at the core of RT and OTH group.

A hundred patients were included to this study who applied to Medical Faculty of Yüzüncüyıl University Department of Ear Nose Throat polyclinic and who belong to 4-14 age group. The patients were divided into two groups according to history of RT and having OTH. Tonsillectomy was performed to all patients by cold dissection technic. The culture samples which were taken from the core of tonsils were evaluated by sowing to appropriate nutrient considering the aerob and anaerob factors. Tissue samples which were taken for viral pathogens (Adenovirüs, İnfluenza virüs) were analyzed by using PCR method. Between two groups the bacterial and viral pathogens were compared by appropriate statistical method.

Ultimately, in total 124 bacteria(61 aerob and facultative anaerob and 63 anaerob) were found among the results of tonsil core cultures in the study. Apart from this microorganisms normal throat flora was found in 42 patients and 51 patients were negative for anaerob. On the other hand regarding OTH group, 30 aerob, 22 normal throat flora, 57 anaerob bacteria were found. In terms of RT group 31 aerob, 20 normal throat flora, 30 anaerob bacteria were found.

Considering detected bacteria *Stafilococcus aureus* (%22) was the most frequent aerob bacteria in total. Subsequently *Streptococcus pyogenes* (%17), *Arcanobacterium haemolyticum* (%8), *Non A Non B Beta Haemolitic Streptokok* (%5) were the most frequent ones respectively. Regarding the anaerob bacteria *Peptostreptococcus prevotii* (%11) was the most frequent anaerob bacteria. After these *Peptostreptococcus micros* (%9), *Actinomyces odontolyticus* (%9), *Prevotella disiens* (%6) were the most frequent ones respectively.

In comparison of aerob bacteria between groups merely *Arcanobacterium haemolyticum* was detected meaningful.

Considering the samples of Adenovirüs, Adenovirüs was detected positive only in a four-year-old male patient among the group of OTH. The other samples were negative. The İnfluenza virus was negative in all patients.

Key words: Tonsil bacteriology, Recurrent tonsillitis, Obstruktif tonsillar hypertrophy

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devleti

AGN: Akut Glomerulonefrit

APSGN: Akut Poststreptokoksik Glomerulonefrit

ARA: Akut Romatizmal Ateş

ASO: Anti streptolizin O

BALT: Bronş assosiyel lenfoid doku

CAT: Katalaz

CRP: C reaktif protein

DNA: Deoksiribo nükleik asit

EBV: Epstein barr virüs

EKA: Eksternal karotis arter

EMB: Eosin metilen blue

FDH: Foliküler dendritik hücre

GALT: Gastrointestinal sistem assosiyel lenfoid doku

GAS: Grup A streptokok

GCR: Glukokortikoid reseptör

GSHPx: Glutasyon peroksidaz

HEV: High endotelyal venül

HIV: Human immundeficiency virüs

H2O2: Hidrojen peroksit

IDH: İnterdigitating dendritik hücre

IgA: Immunglobulin A

IgE: Immunglobulin E

IgG: Immunglobulin G

IgM: Immunglobulin M

IM: İntramuskuler

MALT: Mukoza assosiye lenfoid doku

MDA: Malondialdehid

NALT: Nazofarenks assosiye lenfoid doku

OKB: Obsesif kompulsif bozukluk

OTH: Obstruktif tonsiller hipertrofi

PANDAS: Pediatric Autoimmun Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RNA: Ribo Nükleik asit

RT: Reküren tonsillit

sIgA: Sekretuar immunglobulin A

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SOD: Superoksit dismutaz

TH: Tonsiller hipertrofi

TÜ: Todd ünitesi

Xg: Rölatif santrifüj kuvveti

1.GİRİŞ

Palatin tonsiller mukozal lenfoid dokunun bir parçası olan Waldeyer halkasının en önemli kısmını oluşturur.Tonsillerin tekrarlayan ve kronik hastalıkları çocukluk çağında sık görülmekte ve immün sistemdeki kronik aktivasyon tonsillerde hipertrofiye neden olmaktadır.Tonsillerdeki hipertrofi zamanla diğer hastalıklara zemin hazırlamakta ve hava yolunda obstruksiyona neden olduğunda hiponazalite,obstruktif uyku apnesi,akut otitis media,efüzyonlu otitis media,kolesteatom gelişimi,beslenme bozuklukları,anormal yüz gelişimi ve davranış problemlerine neden olabilmektedir. Bu nedenle tonsillektomi operasyonu Kulak Burun Boğaz cerrahlarının en sık uyguladığı cerrahi prosedürlerden biri olmuştur.

Kronik tonsillit ve tonsil hipertrofisinin etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.Etyolojide birçok bakteri ve virüs suçlanmaktadır.Ayrıca tonsil merkezinde yer alan bakteri ve virüslerin tonsillitin rekürrensindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.

Biz çalışmamızda kliniğimizde reküren tonsillit ve obstruktif tonsiller hipertrofi nedeniyle tonsillektomi operasyonu yapılan iki hasta grubunda operasyonla alınan tonsillerin merkezinden alınan kültürlerde aerob ve anaerob bakteriler ve viral etkenlerin iki hasta grubundaki varlığını karşılaştırarak etyopatogenezdeki bakteriyel ve viral etkenlerin aydınlatılmasına katkı sağlamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

Yalnızca tonsil terimi kullanıldığında,çoğunlukla ağız boşluğundan farenkse uzanan pasajın her iki yanında bulunan lenfoid doku topluluklarından biri ifade edilmektedir. Teknik olarak, bu lenfoid doku topluluğu, genellikle, palatin(faucial) tonsillerdir. Ağız boşluğundan, farenks girişi etrafında, bir lenfoid doku halkası (Waldeyer's ring) oluşturan başka lenfoid doku toplulukları da vardır. Bunlar; nazofarenksin superior dorsal duvarında, yoğun lenfosit infiltrasyonlu, geniş bir yörede yer alan ve birçok lenf foliküllerini içeren, farengeal tonsil (adenoidler), orofarenks pasaj yolu tabanında dil kökünde yerleşik lingual tonsiller(tonsilla lingualis) ve farengotimpanik tüpün farenks açıklığı etrafında yer alan tubal tonsillerdir(1).

2.1.Palatin Tonsil

2.1.a.Palatin tonsillerin gelişimi

İkinci farenks kesesi, 2. ve 3. farengeal arkuslar arasında yer alır. İkinci farenks kesesi büyük bir kısmının silinmesine karşın, kalan parçası endoderminden, palatin tonsiller gelişir. Önce, kesenin endodermi çoğalarak altındaki mezenkim doku içine tomurcuklar ya da içi dolu hücre kordonları gönderir. Çoğalan endoderm ve altındaki mezenkim topluluğu birlikte, palatin tonsil taslağını yaparlar. Hücre kordonlarının merkez kısımları parçalanarak açılır ve kriptaları oluştururlar. Kese endodermi, tonsil yüzey epiteline farklanır ve kriptaları döşer. Yirminci haftada, kripta çevresindeki mezenşim, lenfoid dokuya farklanarak, kısa zamanda, palatin tonsil lenf foliküllerini oluşturur. Gelişmesinin son trimestrında lenf folikülleri ve kriptalar, son biçimlerini kazanırlar. Tonsillerin yapıştığı tarafta, lenfoid doku kitlesinin artmasıyla mezenşim doku baskılanır ve o yörede, yarım tonsil kapsülü oluşur. Palatin tonsiller, ağız boşluğundan, farenkse çıkıntılar yaparak büyürler. Her bir tonsilin sefalik kutbuna yakın, ikinci farenks kese boşluğunun kalıntısı olan, tonsillar sinüs ya da tonsillar fossa denilen bir çöküntü bulunur(2,3,4,5).

Farengeal, lingual ve tubal tonsillerin gelişmesi, buldukları yörenin epitel dokusu altındaki, mezenkimal bağ dokusunun, lenfoid doku topluluk ve foliküllerine farklanmasıyla gelişirler. Ancak, daha az sınırlanmış seyrek lenf folikülleri, daha yüzeysel ve daha karmaşık kriptaları olacak biçimde düzenlenirler.

2.1.b.Tonsillerin histolojik yapıları

Tonsiller, ıslak epitel membranlarla sıkı ilişkide olan, kapsülsüz lenfoid doku topluluklarıdır. Palatin, farengeal ve lingual üç tonsil grubu, oral ve nazal pasajların birleştikleri yerde, farenksi saran bir lenfoid doku halkası (Waldeyer's ring) meydana getirirler(4). Östaki borusunun, farenks deliği çevresindeki küçük lenfoid doku toplulukları, dördüncü bir tonsil grubu olarak tanımlanmaktadır.

2.1.c.Palatin tonsillerin histopatolojik yapısı

Palatin veya boğaz tonsilleri, çift ve oval lenfoid doku toplulukları olup, palatoglossal ve palatofarengeal katlantılar arasında, oral boşluk ve oral farenks sınırında yerleşirler (5,6,7). Serbest yüzeyleri, ağız ve farenks epitel örtüsünün devamı olan, çok katlı yassı epitel ile döşelidir (5,8,9). Bu epitel derinlere doğru inerek, 10-20 adet primer kriptaları oluşturur (5,8,10). Bunların epitel örtüleri de komşu lenfoid doku içine uzayarak, sekonder kriptaları meydana getirirler (5,7). Hem primer hem de sekonder kriptalar derinlere doğru inerek, tonsil dış sınırına ulaşırlar. Epitel bir bazal lamina üzerine oturur ve altında ince, fibröz bir bağ dokusu yer alır. Her bir palatin tonsilin derin yüzü, kas dokusundan, fibröz yarım bir kapsülle ayrılır. Tonsil parankiması, yaygın bir lenfoid dokuya gömülü, 1-2 mm kalınlığında pek çok lenf foliküllerinden oluşur ve kriptaların epiteli altında tek bir tabaka halinde dizilirler. Foliküller, germinal merkezli ya da germinal merkezsiz olabilirler, birbirlerine çok yakın ya da birbirlerinden daha gevşek lenfoid doku ile ayrılabilirler (1,2).

Epitel kriptaları sardıkları lenfoid doku tabakalarıyla, kapsüladan, invagine olan gevşek bağ dokusu ince bölmeleriyle birbirinden ayrılırlar. Bu bağ dokusu daima, farklı büyüklükte çok sayıda, lenfositler, mast hücreleri ve plazma hücreleri bulunur. Çok çekirdekli lökositlerin, çok sayıda gözlenmesi, tonsiller için çok olağan olan enflamasyonun bir göstergesidir.

Kriptaların derin bölümlerinde, epitel ve lenfoid doku arasındaki sınır, lenfositlerin yoğun infiltrasyonu ile silinmektedir. Epitel hücreleri bir tarafa itilir ve kıvrılırlar. Bu nedenle, yalnızca, çok az gözlenebilen, epitel hücresi yüzeyde kalır. Plazma hücrelerinin

burada görülmesi olağandır. Epiteli aşan lenfositler, tükürük korpüskülleri (salivary corpuscles) biçiminde, tükürükte yer alırlar. Brownian hareketleri gösteren, parlak bir vezikülle sarılmış, piknotik çekirdekli ve dejenere veziküller yapılar olarak dikkat çekerler. Çok çekirdekli lökositlerden köken alan tükürük korpüskülleri, çok çekirdekli ve özel granülleri ile tanınırlar.

Kripta lümenleri, dökülen yassı epitel hücreleri, granüler artıklar ve mikroorganizmalarla karışık, canlı ve dejenere lökositleri içerebilir. Bu kitleler, sonradan peynirimsi plaklar biçiminde atılabilirler. Bunlar, uzun bir zaman, kripta lümenlerinde kalacak olurlarsa kireçlenebilirler. Mikroorganizmalar, bazen tonsillerin enflamasyonuna ve iltihaplanmasına neden olurlar ve vücudun başka yerlerine taşınarak, genel enfeksiyonların kaynağı olabilirler(5). Böyle tonsiller, tonsillektomi denilen operasyonla çıkartılırlar (1).

Birçok küçük bez, palatin tonsillerle bağıntılıdır. Bedenleri, kapsül dışında olup, kanalları, serbest yüzeyin birçok yörelerine açılır. Ancak, kriptalar içine açılmaları ender gözlenir. Palatin tonsillerin enfeksiyonlara karşı duyarlı olmalarının nedeni, müköz salgı yapan bez kanallarının, kripta lümenlerine açılmamasından kaynaklanmaktadır. Kriptalar, bu kanal salgılarıyla yıkanıp temizlenemediklerinden, içindeki içerikleriyle, palatin tonsilleri enfeksiyonlara meyilli kılarlar(11).

2.1.d.Palatin tonsil (amigdal, faucial tonsil) morfolojisi

Tonsil ovoid biçimde olup yaşa ve kişiye göre şekli ve büyüklüğü farklılık gösterir. İlk 5-6 yaşlara doğru hiperplaziye olup pubertede en büyük hacmine ulaşır. Sonra yaş ilerledikçe yavaşça küçülmeye başlar. İleri yaşlarda atrofiye olur(1,12,13).Tonsilin dejenerasyonu ileri yaşlarda genellikle tonsilin alt yarısından başlar. Atrofik tonsiller ön ve arka plikalarla örtülü kalır.

Hipertrofik tonsiller orta hatta farenks boşluğuna doğru kabartı yaparlar. Bazen çocuklarda tonsil kitlesi ön plika arkasında gömülü durur. Ön plikaya spatülle bastırılırsa tonsil dışı doğru çıkar.

Tonsilin ortalama vertikal çapı 20 mm, transvers çapı 10-15 mm ve kalınlığı 10 mm'dir. Tonsilin uzun eksenini yukarıdan aşağı ve geriye doğrudur. İç yüz veya medial yüzeyi serbest olup düz veya kabarıklık yapar. Büyüdükçe nazofarenks veya hipofarenks yönünde uzanır. Bu yüzeyi stratifiye skuamoz epitelle örtülü olup üzerinde yuvarlak, oval, yarık veya üçgen şeklinde delikler bulunur. Bunların çapları değişik olup fossulae tonsillaris veya criptae tonsillaris adı verilir. Tonsil dokusu içinde kör uçla sonlanan kriptaların içini döşeyen yassı epitel incedir. Epitel dendritik hücreler ve makrofajlar içerir. Kriptaları sayıları 10-30 kadardır. Kriptalar genellikle tubuler olup tonsil kapsülüne doğru derinlere uzanırlar. Hatta derin kısımlarda iki veya daha fazla tubule ayrılabilirler. Orifisleri dar olduğunda boşalmaları zor olur (1).

Tonsilin medial yüzeyinin üst kısmında resesus palatinus veya supratonsiller fossa adı verilen çukurluk vardır. Bu fossanın üst duvarında, mukoza altında yumuşak damağa doğru uzanabilen lenfoid doku ve minör glandlar bulunur. Bu lenfoid dokuya tonsilin palatin parçası, minör glandlara Weber glandı adı verilir. Tonsilin bu parçası dört yaşından sonra küçülmeye başlar. Ağız kapalı iken dil dorsumu tonsilin medial yüzeyine temas eder (14).

Tonsilin lateral veya derin yüzeyi aşağı, yukarı ve öne doğrudur aşağıda dile yukarıda yumuşak damak ve önde palatoglossal plikanın aşağısına uzanır. Dış yüzü, gevşek fibröz doku aracılığı ile superior konstriktör adaleye komşudur. Her yutma esnasında bu adale tonsile bası yapar. Bunun yanında palatoglossus ve palatofarengus adaleleri de tonsili sıkıştırırlar. Bunun kriptaların boşalmasında etkisi vardır.

Küçük çocuklarda tonsilin üst 1/3'ü yumuşak damakla örtülüdür. Tonsil ön arkusunun mukozası arka ve aşağı kıvrım yapar. Buna plica triangularis denir . Mukoza ve konnektif dokudan yapılabılır olup lenfoid doku içerir. Bu tonsilin medialine yapışık olabilir veya anterior tonsiller fossa ile tonsilden ayrık durur. Hemen bitişiğinde arkasında palatoglossal arkus vardır. Gençlerde palatoglossal arkustan dile doğru uzanan mukozal plika yani triangular pilka orta yaşlarda da sebat edebilir. Tonsilin ön alt kısmını örter. Tonsilin sner ile çıkarılması sırasında bu plika zorluk yaratabilir.

Dil kökünde yanlarda dil basacağı bastırılırsa ön tonsil plikası gerilir.Plika triangularis daha belirginleşir.

Tonsil inferiora doğru uzanarak dil kökündeki lingual tonsille devam eder. Tonsil ve dil kökü arasındaki bölgeyi dolduran lenfatik doku infratonsiller lenf nodu olarak adlandırılır. Bu dokunun yapısı histolojik olarak dil tonsili ile benzerlik gösterir.

Ortalama %40 kişide tonsil üst kutbunda supratonsiller fossayı kısmen örten mukozal semilunar plika bulunur. Tonsil üst kutbu ön ve arka plikanın birleştiği köşeye kadar uzanmaz.

2.1.e.Tonsil arterleri

Damarlar tonsil parenkimine kapsülden uzanan septalar boyunca dağılırlar. Küçük arteriyoller ektranodüler lenf dokusu çevresindedirler. Parenkimde interfoliküler, perinodüler, subepitelyal arteriyollere ayrılırlar. Bu arteriyollerden kan direkt veya arteriyovenöz kapiller pleksustan postkapiller venlere boşalır. İnterfoliküler parenkim arteriyollerini perinodüler dallar verir. Arteriyel kapillerler, intranodüler arteriyel kapiller ağ yaparlar. Bunlar perinodal postkapiller venlerle bağlantı kurarlar. Subepitelyal kapillerlerle birleşirler. Septa ve kapsüldeki kalın duvarlı ve dar lümenlidir. İntima kalındır (1).

PT damarlanması kapsülün trabekülleri içinde bulunan kan damarları aracılığı ile olur. PT esas olarak kanlanmasını eksternal karotis arterden (EKA) alır. EKA'den çıkış sırasına göre ilk olarak asendan farengeal arter gelir. EKA'in en küçük dalıdır ve tonsile üst kutbundan girerek damak ve tonsili besler. İkinci olarak EKA'den ayrılan lingual arterin dorsalis lingua dalı tonsile girer. Sonra EKA'den hyoid kemik seviyesinden ayrılan fasiyal arterin asendan palatin arter ve tonsiller arter dalları PT'yi besler (1,15). PT'in esas beslenmesini sağlayan arterlerin fasiyal arterin dalları olduğundan bahsedilmektedir (13). Yukarıda anlatılan son üç arter de tonsile alt kutbundan girerler. PT'e üst kutbundan giren diğer arter ise maksiller arterin desendan palatin arter dalıdır.

Arteria karotis interna ile tonsiller fossa arasında çocuklarda,kadınlarda ve erkeklerde değişmekle birlikte ortalama 2cm uzaklık vardır.Tonsillektomi sırasında

diseksiyonun derin yapılması veya sutürasyon sırasında iğnenin derinden geçmesi nedeniyle direkt karotis yaralanması olabileceği ve bu bölgedeki pulsasyonun tonsil lojuna yakın seyreden veya anevrizmatik bir karotise bağlı olabileceği unutulmamalıdır(16).

2.1.f.Tonsil venleri

Paratonsiller ven olarak tonsilin derin lateral yüzeyinden çıkarlar. Superior konstriktör farenks adalesinden geçerek farengeal pleksus veya fasyal vene dökülürler(13,17). Lingual ven tonsiller dalı yolu ile farengeal pleksusa bağlanır. Yumuşak damaktan eksternal palatin- paratonsiller ven tonsil lojunu üst tarafta çaprazlayıp aşağı iner. Farengeal pleksus veya bazı komşu damarlara açılır. Bu venden kanama daha çok olur. Kapsül çevresinde venöz pleksus bulunur. Venöz kan, lingual ve farengeal venler yolu ile internal juguler vene boşalır.

2.1.g.Tonsil sinirleri

Tonsiller maksiller ve glossofarengeal sinirin tonsil dalları tarafından innerve olur(6).Tonsil alt kutbundan glossofarengeal sinirin tonsil dalı ve palatin minörden desendan dallar gelir. Tonsilin duyu siniri glossofarengeustur. Fasyal sinirden pterigopalatin yolu ile duyu lifleri gelir. Glossofarengeusun tonsil dalları tonsil çevresinde pleksus yapar. Tonsil dalı tonsil, yumuşak damak, farenks mukozasının innervasyonunu sağlar. Duyu siniri fibrilleri tonsil alt kutbunda daha fazladır(18).

Glossofarengeusun lingual dalı, papilla vallata, sulkus terminalise yakın mukoza ve sulkus arkasını innerve eder. Lingual dal %23.4 kişide stiloglossus adalenin inferiorunda ve superior konstriktör adalenin lateralindedir. Ortalama % 21.5 kişide tonsil kapsülüne bitişiktir. Bu durumda ameliyat sırasında bu dalı travmatize olabilir.

Glossofarengeus, timpanik dalı yolu ile tonsil enfeksiyonlarında otaljiye neden olur(19).

Yutmanın farengeal fazında yutma refleksi için tonsil alt kutbundaki en yoğun olan sensoryel innervasyonun rolü büyüktür. Tonsil lojunda disseksiyon sırasında

glossofarengal sinir zedelenirse veya sinirde oluşan ödeme bağı olarak dilin arka 1/3'ünde geçici tat bozukluğu meydana gelir.

Stiloglossus, stilofarenks, stilohiyoid adaleleri stiloid çıkıntıya yapışırlar. Stiloglossus lateralde, stilofarenks medialdedir. Glossofarengus veya lingual dalı stiloglossus ve stilofarenks arasından geçer. Bu üç adalenin arkası parafarengal aralıktır.

Lingual sinir, superior konstriktör adalenin alt kenarında mukozaya yakın, tonsil alt kutbunun kapsülünün altında yer alır. Lingual sinir stiloglossus adalenin alt kenarında seyrederek ve sonra içeri dönerek üst ve orta konstriktör farenks adaleleri arasındaki aralıktan geçer. Burada kapsül sinire yapışık olabilir.

Bazı kişilerde lingual sinir tonsil lojunda mukozadan derinde seyrederek. Farenks konstriktör adalelerinin daha derininde yer alabilir. Bazen lingual sinir tonsil lojunun 2-3 mm derinindedir. Bazen tonsil ve lingual sinir arasında gevşek kapsül dokusu, damar pleksusu yer alır. Tonsillektomide stiloglossus adaleden daha derinlere inilirse lingual sinirin zedelenme olasılığı artar. Bu nedenle kapsül ve tonsil lojunun gevşek bağ dokusu tabakası tonsillektomi esnasında disseksiyon için güvenli plan oluşturur(20).

2.1.h.Tonsil lenfatikleri

Tonsilin afferent lenfatikleri yoktur. Bu yüzden lenf nodu gibi fonksiyon görmez. Tonsil efferentleri foliküllerin çevresinde lenfatik kapiller pleksus yaparlar. Kapsülü, superior konstriktör adaleyi geçerek üst derin servikal lenf nodlarına özellikle jugulodigastrik nodlara, submandibular lenf nodlarına, tonsil ön plikası lenfatikleri üst juguler ven ve submandibular nodlara drene olurlar. Tonsiller fossanın lenfatikleri üst servikal, spinal aksesuar ve posterior üçgendeki nodlara boşalır. Posterior plika kanserleri daha arka yöne doğru üst posterior üçgen, spinal zincire de lenfatik metastaz yaparlar. Tonsil enfeksiyonları servikal lenfadenite yol açar. Angulus mandibula arkasında lokalize bir lenf nodu tonsil için tipik olup tonsil patolojilerinde büyür(1,13).

2.1.i. Tonsillerin immunolojisi

Tonsiller dalak, lenf düğümleri gibi sekonder lenfatik organlar arasında yer alır. Tonsiller lokal çevrelerinde antikor üretebildikleri gibi, farenkse ve periglandüler lenfoid dokulara migrasyon yapan B hücreleri ile başka bölgelerde de antikor üretimine katkıda

bulunurlar (21). Vücudun iç yüzeyini kaplayan bu lenfoepitelyal sistem, mukoza assosiye lenfoid doku (MALT) şeklinde adlandırılmaktadır. Alt ve üst solunum yolları ve gastrointestinal sistemde ise sırasıyla; nazofarenks assosiye lenfoid doku (NALT), bronş assosiye lenfoid dokular (BALT) ve gastrointestinal sistemde ise, gastrointestinal sistem assosiye lenfoid doku (GALT) bu entegre immün sistemin birer parçasıdır (21). NALT, solunum ve gastrointestinal sistem için ortak giriş yeri olan ağız ve orofarenksi içeren bölgede farengeal duvarın lamina propriasına lokalize lenfoid hücre gruplarından oluşan sekonder lenfoid dokudur (21,22).

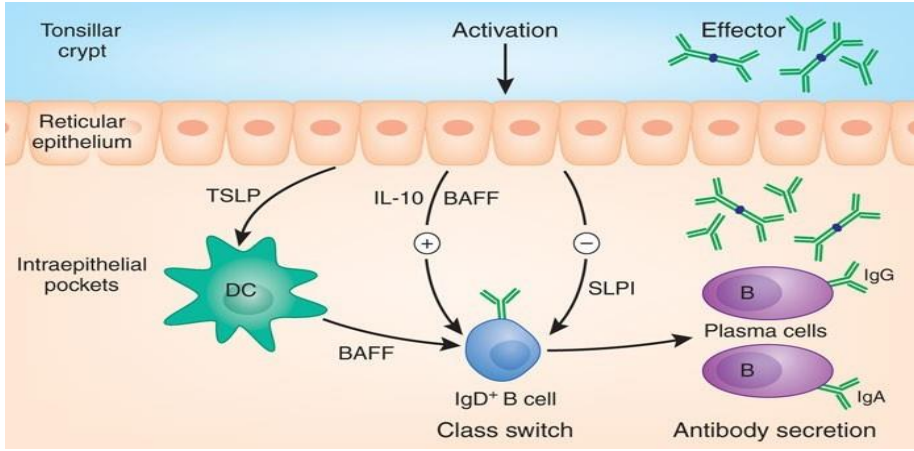
Tonsillerin diğer lenfoid dokulardan bazı ayırt edici özellikleri vardır (21);

1. Dalak veya lenf nodlarının aksine tamamen kapsüllü değildir.
2. Lenf nodlarının aksine afferent lenfatik içermezler.
3. Tonsiller epitel sadece yüzeyi koruyan bir yapı olmayıp aynı zamanda kıvrımlar yaparak tonsiller kripleri kaplar.

a) İmmünohistolojik özellikler

Tonsiller histolojik olarak iyi tanımlanmış immünreaktif lenfoid hücreleri dört farklı alanda bulunur. Kript epiteli (resim 1), ona paralel yerleşim gösteren büyük oranda B lenfositlerden oluşan foliküler germinal merkez (resim2), bunları çevreleyen taç şeklinde "mantle zone" ve bunların arasında daha çok T lenfositlerin bulunduğu interfoliküler bölgeler (Resim 2,3). Tonsillerin anatomik ve histolojik yapısı antijenin direkt yakalanabilmesine uygundur (21).

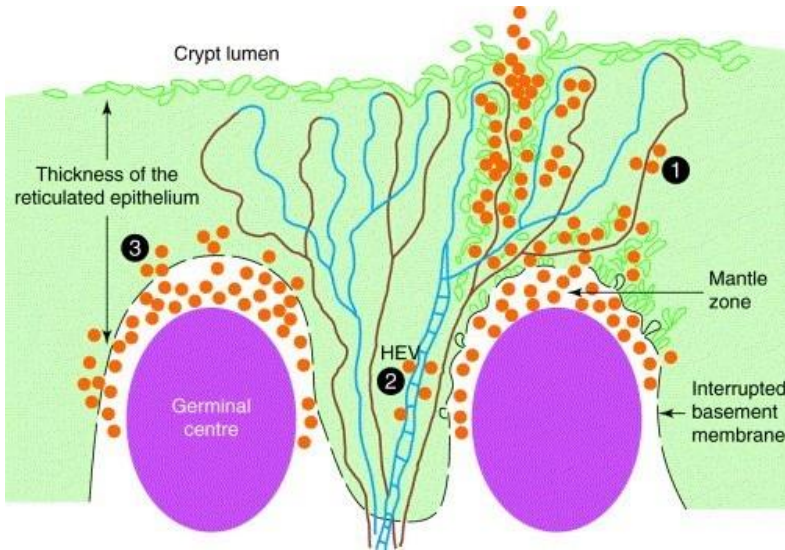
1.Kript epiteli



Resim 2.1 :Kript epiteli

Kript epiteli immün antijenin yakalanmasını takiben immün cevabın başlatılmasında anahtar rol oynamaktadır. T ve B hücreleri epitelin her bölgesinde bulunmaktadır. İntraepitelyal lenfositlerin %50'si immunoglobulin üreten B hücreleridir. Plazma hücreleri ağırlıklı olarak intraepitelyal kapillerlerin etrafında yerleşmiştir (21,22).

2.Foliküler germinal merkez

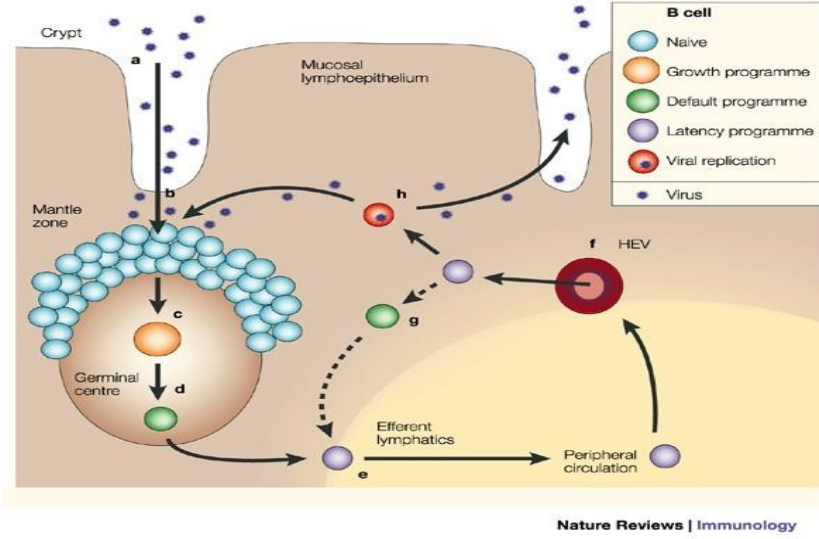


Resim 2.2:Foliküler germinal merkez

Lenfoid foliküller hemen epitelin altında bulunan yuvarlak veya oval yapıda oluşumlardır (Resim 2). T hücre bağımlı antijen cevapları sırasında, primer lenfoid

foliküllerde germinal merkezler gelişerek sekonder lenfoid foliküller meydana gelir. Lenfoid foliküller, bir foliküler dendritik hücre (FDH) ağını da içerir (21,22).

3. İnterfoliküler alan



Resim 2.3:İnterfoliküler alan

Bu alan; çoğunlukla CD4+ olmak üzere T hücreleri, "interdigitating" (matür) dendritik hücre (IDH), makrofaj ve "high endotelial venül (HEV)" olarak adlandırılan özelleşmiş venüller içerir. HEV, T ve B hücrelerin kandan tonsil dokusuna girişinde oldukça önemli fonksiyona sahiptir. Bu alanda yer alan hücreler belli sitokinleri salgılamaktadır (21,22).

b) immünoфизиoloji

İnsan tonsilleri immünoфизиoloji olarak en aktif dönemini 4–10 yaşlar arasında yaşar. Maksimum postnatal büyüme, tubal tonsil ve nazofarengeal tonsil için 4-7 yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Tonsil dokusunun boyutları çocukluk çağında bakteriyel yük ve T - B hücre sayısı ile orantılı olarak daha büyüktür. Puberteden sonra tonsillerin involüsyonu gerçekleşir. Bu dönemde B hücre sayısı azalmış ve T / B hücresi oranında rölafif bir artış gerçekleşmiştir (21,22).

Periferik kanda izlenen T hücre lenfositlerin hâkimiyeti, tonsiller doku içerisinde yerini B hücresine bırakır. Adenoid ve tonsiller predominant olarak B lenfosit organlarıdır.

B lenfositler adenoid ve tonsillerdeki lenfositlerin % 50 - 65 'ini, T lenfositler adenoid ve tonsillerdeki lenfositlerin % 40 'ını, matür plazma hücreleri % 3'ünü oluştururken, periferik kanda T lenfositler % 70 oranında bulunur. Altmış yaşına kadar immunoglobulin pozitif B hücreleri tüm tonsil kompartmanlarında azalırken T hücre sayısındaki değişim sınırlıdır. Böylece yaşa bağımlı olarak tonsil boyutlarında küçülme gözlenmektedir. Palatin tonsil 14 yaşından itibaren küçülmeye başlarken bu süre lingual tonsil için dördüncü dekada uzamaktadır(21).

Farenksten alınan sekretuar materyel içinde IgG, IgA ve IgM, gestasyonun beşinci haftası gibi erken bir dönemde tespit edilmektedir. Yaşla immunoglobulin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. B hücreleri NALT içinde antijen ile uyarıldıktan sonra immunoglobulin üreten hücreler olarak glandüler bölgelere göç etmektedir. Burada üretilen immunoglobulinin büyük çoğunluğu IgA polimerleri şeklindedir ve salgı bezi hücrelerinden bir epitelyal protein reseptör kompleksi olarak lümene salınmaktadır.

Hem bakteri hem de virüslerin farengial epitele tutunmasını önleyen sekretuar IgA (sIgA) mukozayı korumayı başarılı bir şekilde sağlamaktadır. Lenfositlerin kandan tonsillere ve tonsilden kana geri dönmesi immün yeteneklilik için gereklidir. Hayvan deneylerinde, lenfositlerin devamlı olarak kandan tonsillere HEV aracılığıyla göç ettiği ve aynı şekilde lenf yoluyla dolaşıma döndüğü gösterilmiştir. Lenfosit göçü birçok sitokin ve adhezyon molekülü aracılığı ile olur (21,22).

c) İmmünopatoloji

Sağlıklı palatin tonsilde sürekli bir lenfoid hücre uyarımı gerçekleşmekte ve bu sabit aktivasyon hali de tonsillerin "fizyolojik inflamasyonu" olarak bilinmektedir. Eğer tonsiller lenfoid dokuda patojenlerin aktivite ve çoğalması, aktive lenfositler ve immunoglobulin üreten hücrelerin koruyucu potansiyelini aşarsa "tonsillit" halinden bahsedilmektedir.

Kronik veya reküren enfeksiyonlu vakalarda cerrahi olarak tonsillerin çıkarılması bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmekteyse de tonsillektomi endikasyonunun dikkatle konulması gerekmektedir. Çok sayıda immünkompetan hücrenin elimine edilmesi sonucu serum IgA seviyelerinin tonsillektomiye takiben bir miktar azaldığı bilinmektedir.

Yapılan bir çalışmada, kronik tonsillitli hastalarda tonsillektomi öncesi ortalama kemotaktik indeksin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük iken postoperatif dönemde istatistikî olarak önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Tonsiller çocukluk çağında yetişkinlere oranla daha büyük boyutlardadır ve tonsil büyüklüğü tek başına enfeksiyon, obstrüksiyon bulguları eşlik etmiyorsa bir cerrahi tedavi endikasyonu olarak kabul edilmemelidir (21).

Tonsillektomi endikasyonları açıklık kazandıktan sonra araştırmacıların dikkati tonsillektominin uzun dönemde ortaya çıkan istenmeyen etkilerine odaklanmıştır. Örneğin operasyondan sonra nasofarenkste bulunan polio virüsüne karşı oluşturulan spesifik IgA antikoru azalmaktadır. Tonsillektomi yapılmış ve yapılmamış olan çocuklarda polio virüsüne karşı nazofarengeal antikor cevabı karşılaştırıldığında, tonsillektomi yapılmamış olanlarda antikor cevabı belirgin derecede yüksek olarak bulunmuştur (23). Adenotonsillektomililerde polio virüsüne karşı immun cevapta ölçülebilir bir azalma görülmektedir. Lokal immünsistemdeki bu yetersizlik, nasofarenkstekteki poliovirüsün sinir kökleri aracılığıyla merkezi sinir sistemi yayılımını arttırmaktadır. Poliomyelit epidemileri sırasında tonsillektomi yapılması paralizi insidansını arttırmaktadır (23).

Başka bir çalışmada tonsillektomize olgularda Hodgkin lenfoma insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (24). Ayrıca tonsillektomili olguların orofarengeal mukozasından alınan kültürlerde patojenik mikroorganizmaların üreme insidansı daha yüksek olarak tespit edilmiştir (25).

Antibiyotik öncesi dönemde tonsil ve adenoidlerin alınma endikasyonları, çeşitlilikler göstermektedir. 1970 'lerde bu operasyonların çok azaldığı görülmektedir. 1980 'lerde ise çok daha rasyonel bir yaklaşımla sadece seçilmiş hastalarda uygulanmaya başlanmıştır. Antimikrobial tedavinin gelişimiyle süperatif tonsil ve adenoid enfeksiyonlarının korkulan komplikasyonları olan derin boyun absesi, glomerulonefrit, romatizmal ateş azalmıştır.

Geçtiğimiz son 30 yılda preoperatif endikasyonların tekrar gözden geçirilmesi, değişik antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile ameliyat sayılarında belirgin azalmalar olmuştur. 1950'li yıllarda kronik enfeksiyonlar özellikle tonsillektomi endikasyonunda birinci sırayı alırken günümüzde hava yolu obstrüksiyonu ve uyku apnesi en önemli

preoperatif endikasyonu oluşturmaktadır (26).

2.2. Tonsillektomi Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

1950'li yıllarda büyük oranda beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarının komplikasyonlarından korunmak için tonsillektomi yapılmakta iken günümüzde en sık konulan endikasyon rekürren enfeksiyon veya tıkayıcı semptomlara neden olan hipertrofidir. Son yıllarda üst solunum yolu tıkanıklığı semptomlarına neden olan hipertrofinin endikasyon olarak daha sıklıkla dikkate alındığı görülmektedir. Rosenfeld ve Green'e (27) göre 1978 yılında tonsillektomi endikasyonu tüm olgularda rekürren enfeksiyon iken 1986 yılında oran %81'e düşmüş, 1978 yılında tıkanıklık nedeniyle hiç tonsillektomi yapılmıyor iken bu oran 1986 yılında %19'a yükselmiştir. İngiltere'de ise tonsillektomi olgularının yaklaşık 2/3'ünde endikasyonun rekürren enfeksiyon olduğu bildirilmiştir(28). Türkiye'de yapılan bir çalışmada Erişen ve ark.(29) (1999) yapılan tonsillektomilerin %76'sı rekürren enfeksiyon nedeniyle, %24'ü kronik obstruktif hipertrofi nedeniyledir. Mattila ve ark.(30) çalışmasına göre sadece tonsillektomi yapılan olgular değerlendirildiğinde, endikasyonun yaş gruplarına göre belirgin olarak değiştiği vurgulanmıştır.

Tonsillektomi endikasyonları için tüm dünyada hala tam fikir birliği ile kabul edilmiş bir kılavuz yoktur. Kesin ve rölatif endikasyonlar adı altında bir endikasyon listelemesi yapılmış ve herkes tarafından kabul görmüş olanlar kesin grubuna, her hekim tarafından kabul görmeyenler ise rölatif grubuna alınmıştır. Rölatif grubundaki hastaların tonsillektomi kararları takiplerini yapan KBB hekimleri tarafından verilmektedir (31,32).

2.2.a.Tonsillektomi endikasyonları

Kesin (26,33-39):

- 1.Kronik obstruktif tonsil hipertrofisi,
- 2.Uyku ile ilgili solunum bozuklukları,
 - a.Tıkayıcı uyku apnesi sendromu
 - b.Üst solunum yolu direnç artış sendromu
- 3.Malignite şüphesi,

4.Peritonsiller apse,

5.Hemorajik tonsillit.

Rölatif(34- 37,39):

1.Reküren akut tonsillit,

2.Kronik tonsillit,

a.Reküren akut tonsillitin eşlik ettiği,

b.Reküren akut tonsillitin eşlik etmediği,

1.Ağız kokusu,

2.Persiste servikal lenfadenomegali,

3.Magma, tonsil debris,

4.Tonsil kistleri,

5.Tonsillolitiyazis,

3.Nonobstruktif tonsil hipertrofisi(aşağıda bildirilen sorunlara neden olan),

a.Yutma sorunu,

b.Horlama,

c.Konuşma bozukluğu,

d.Diğer nedenlerle açıklanamayan gelişme geriliği ve kor pulmonale,

4.Febril konvülsiyonlara neden olan tonsillit atakları,

5.Difteri/beta hemolitik grup A streptokok taşıyıcılığı,

6.Eagle sendromu,

7.Tüberküloz lenfadenit.

Reküren akut tonsillit

En tartışmalı tonsillektomi endikasyonudur. Her geçirilen atak için şu özellikler tek tek değerlendirilmelidir:

- Atak sıklığı,
- Atakların klinik özelliği,
- Atakların tedavisi,
- Atakların kaydı.

1.Tonsillit ataklarının sayısı:

Tonsillektomi için kabul gören akut atak sayısı erişkinler ve çocuklar için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Çocuklar için birkaç kriter bildirilmiştir:

- a.Beş atak/yıl¹ veya 4 atak/yıl² veya 3 atak/yıl³.
- b.Yılda 3 veya daha fazla atak(Amerikan KBB ve Baş-Boyun Cerrahisi Akademisi,2000)
- c.7 atak/yıl¹ veya 5atak/yıl² veya 3atak/yıl³(Paradise ve arkadaşları,1984)(40)

Erişkinler için ise genellikle kabul edilen sınır yılda ikiden fazla akut tonsillit atağıdır.

2.Tonsillit ataklarının niteliği:

Bakteriyel enfeksiyonların viral olanlardan ayrılması önemlidir. Bakteriyel enfeksiyon olması durumunda tonsillektomi düşünülmelidir. Bu nedenle geçirilen enfeksiyon atakları aşağıdakilerden bir veya birkaçını taşımalıdır.

- a. 38°C'den daha yüksek ateş,
- b.Büyük ve hassas lenfadenomegali,
- c.Tonsiller ve farengeal eksuda(kriptik veya membranöz tonsillit)
- d.Boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok üremesi.

3.Geçirilmiş atakların tedavisi:

Uygun antibiyotik, uygun dozda, uygun süre kullanılmış mı?

4.Atakların kaydı:

Eğer hastayı sevk eden hekim tarafından kaydedilmiş ataklar varsa bunlara göre karar verilebilir.Eğer elimizde kayıt yoksa hasta ileriye dönük olarak birkaç tonsillit atağı boyunca takip edilmelidir.

Tonsillektomi endikasyonları içinden rekürren tonsillit atakları belki de üzerinde en fazla tartışılan endikasyonların başında gelmektedir. Rekürren tonsillit için kesin tanımlanabilmiş kriterler bulunmamaktadır. Bu konuda en ünlü ve en çok bilinip kabul edilen çalışma Paradise ve arkadaşlarının(40)yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada rekürren tonsillit kriteri olarak yılda en az yedi, iki yıl boyunca yılda en az beş ve üç yıl boyunca yılda en az üç enfeksiyon atağı ile tonsillit tanısı için servikal lenfadenopati, ateş, tonsiller eksuda ve boğaz kültüründe A grubu beta-hemolitik Streptokok üremesi koşulunun en az birinin aranması önerilmiştir (40). Bunun yanında başka rekürren tonsillit tanı kriteri önerileri de mevcuttur. Örneğin Gates ve Forbes(41)ise son 1 yıl içinde 4 ve 4'den fazla tonsillit atağı geçirmenin rekürren tonsillit tanısı koymada yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Yine de genelde tüm dünya tarafından bu konuda en uzun süreli ve en geniş kapsamlı çalışma olduğundan dolayı Paradise'nin kriterleri kabul edilmiştir (31,32,42,43).

2.2.b.Tonsillektomi kontrendikasyonları

Kesin (34,35,37,39) :

- 1.Kanama diatezi ve kan diskrazileri: Lösemi, Purpura, Aplastik anemi, Hemofili
- 2.Kontrol altına alınamayan sistemik hastalıklar: Diabet, Kalp hastalığı, Epilepsi vb
3. İmmün yetmezlik şüphesi olan çocuklar(33).

Relatif:

1. Yarık damak (submukoz dâhil),
2. Akut enfeksiyonlar (tonsillit, üst solunum yolu enfeksiyonu, akciğer enfeksiyonu, vb.),

3. Hastanın 3 yaşından küçük olması,
4. Poliomyelit epidemisi veya poliomyelite karşı aşılanmamış olmak ,
5. İmmüsupresif ilaç kullanımı (33).

2.3.Tonsil Mikrobiyolojisi

2.3.a.Üst solunum yolu florası ve önemi

Mikroorganizmalar yaşadıkları çevrelerde nadiren tek başlarına bulunurlar. Bunlar insan, diğer hayvanlar veya bitkiler üzerinde ya da daha çok görüldüğü şekliyle doğada hem kendi aralarında hem de diğer canlılarla karşılıklı etkileşim içindedirler. Birlikte yaşayan iki mikroorganizmanın ortak etkilerinin, her birisinin tek tek oluşturacağı etkilerin toplamından fazla olması durumuna sinerji adı verilir. Örneğin, insan ağızında normal koşullarda var olan ve denge halinde bulunan iki özel bakteri(*Treponema vincenti* ve *Fusobakterium nucleatum*) vücudun savunması bozulursa, birlikte oluşturdukları sinerjik etki ile ağız ve boğazda önemli bir hastalığa Plaut Vincent anjinine neden olabilirler. Birlikte yaşayan iki canlıdan her birisi bu ortak yaşamdan karşılıklı yarar sağlıyorsa, bu birlikte yaşam türüne mutuallik, bu şekilde yaşayan canlılardan her birine de mutual adı verilir. Ortak yaşayan iki canlıdan birisi bundan yarar sağladığı halde, diğerinin bundan ne yarar ne zarar görmemesi durumu kommensallik, bu ortak yaşamdan yararlanan canlılar ise kommensal olarak adlandırılır. İnsan vücudunda yaşayan birçok mikroorganizma, kommensal olarak bulunmaktadır. Mikroorganizmaların ilişki kurdukları organizmaya zarar vermeleri, onda hastalık oluşturma durumlarına ise parazitlik, bu mikroorganizmalara da parazit adı verilir. İnsan vücudunda deri, dış ortama açılan doğal boşluklar ve dış ortam ile ilişkisi bulunan birçok organda sürekli mikroorganizmalar bulunur. Ancak, insan ve mikroorganizma ilişkisi çok nadiren hastalık şeklinde ortaya çıkar. İnsan vücudunda yer alan mikroorganizmaların büyük bir çoğunluğu komensal yada mutual olarak hayatlarını sürdürürler. Belli bir çevrede sürekli ya da geçici olarak bulunan mikroorganizmaların tümüne flora adı verilir. Havada, toprakta ve sulara sürekli olarak yaşayan ve birçoğu organik madde değişiminde rol alarak yaşamın dengesini sağlayan flora bulunmaktadır. İnsan vücudunun çeşitli bölgelerinde bulunan, zarar vermeksizin hatta bazen yarar sağlayarak insan ile birlikte yaşayan mikroorganizma topluluklarına da vücudun normal florası denir. Anne karnında steril olan insana, doğum sırasında ve doğumdan sonra dış ortam ile teması, aldığı besin maddeleri ve solunum ile birçok çeşitte ve çok sayıda

mikroorganizma bulaşır. Bu mikroorganizmaların birçoğu vücut savunma sistemleri tarafından öldürülürler, bir kısmı yerleşmeden vücudu terk eder, bir kısmı ise vücudun çeşitli bölgelerine yerleşir. Böylece deride, ağız, burun, boğaz, göz, üst solunum yolları, sindirim kanalı, dış genital organlar gibi dış ortam ile ilişkide olan yerlerde yerleşen mikroorganizmalar topluluklar oluşturarak yaşam boyu kalan florayı oluştururlar. Florayı oluşturan mikroorganizmaların çoğu kommensaldirler. Bunlar vücudun ısısı, nemi ve atık organik maddelerinden yararlanırlar ve buldukları canlıya zarar vermeksizin yaşamlarını sürdürürler. Bazı flora üyeleri ise mutual ilişki içindedirler. Örneğin sindirim sistemi florasındaki bazı bakteriler K vitamini sentezini sağlarlar, bazı bölgedeki flora bakterileri de yarattıkları ortam koşulları ile patojen mikroorganizmaların bu bölgelere yerleşmesini engellerler. Ayrıca normal florada bulunan mikroorganizmalar, dokulara yerleşme konusunda hastalık yapıcı bakterilerle rekabete girerek vücudu bu bakterilerden ve hastalıklarından korurlar. Bunun yanı sıra floranın gıda maddelerinin metabolize edilmesi ve insan bağışıklık sisteminin uyarılması gibi fonksiyonları da vardır(44).

İnsan vücudundaki flora iki türdür. Kalıcı flora, vücudun belli bir bölgesinde, belirli yaşlarda genellikle değişmeyen, çeşitli etkenlerle zorla ortadan kaldırılırsalar bile bir süre sonra tekrar oluşan floradır. Kalıcı floradaki mikroorganizmalar buldukları yerlerden başka yere gitmedikleri, mikroorganizmalar arası denge ve savunma sistemi bozulmadığı sürece hastalık oluşturmazlar. Bu şekilde normal florada ve dengede kaldıkları sürece zararsız olan, ancak koşulların değişmesi sonucu hastalandırıcı olabilen mikroorganizmalara fırsatçı patojenler adı verilir. Vücudun çeşitli bölgelerinde, kalıcı floranın yanında, birçoğu hastalık yapmayan, nadiren hastalık yapabilen mikroorganizmalardan oluşan ve belli bölgelerde bir süre kaldıktan sonra kaybolan mikroorganizma toplulukları da geçici flora olarak adlandırılır.

Üst solunum yolu mukozalarının önemli bir bölümü(ağız, burun, nazofarinks, orofarinks ve trakea), bu bölgelerin nemli ortamı, zengin besin maddesi içerikleri ve uygun ısısı nedeniyle normal flora ile kolonize olmuş durumdadır. Bu florayı oluşturan mikroorganizmalar konak ile çoğu kez mutual veya kommensal ilişki içindedirler ve nadiren enfeksiyona yol açarlar.

İntrauterin yaşamda insan sterildir. Doğumun ardından, bebeğin ilk nefes alması ve beslenmesinden sonra atmosfer havasındaki, annenin genital kanalındaki, tükürüğündeki

veya hemşire ya da annenin deri florasındaki mikroorganizmalar ağıza transfer edilir ve solunum yolu florası oluşmaya başlar. Erişkin yaşlarda ağız ve orofarinks florası içindeki en önemli bakteriler alfa hemolitik viridans streptokoklardır(*Streptococcus mitis*,*S.mutans*,*S.millleri*, ve *S.salivarius*). Bunun dışında Neisseria, Veillonella türleri ve stafilokoklar(*S.aureus* ve *S.epidermidis*) ve difteroidler de yaygındırlar. Ağız florasında *Moraxella catarrhalis*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Prevotella* ve *Fusobacterium* türleri daha az sıklıkla bulunurlar. Bu flora üyeleri özellikle de viridans streptokoklar, patojen streptokokların bu bölgelere invazyonunu engelleyici etki gösterirler. Ancak aynı zamanda, bu bakterilerden bazıları(örneğin *Streptococcus mutans*) ağız hijyeninin bozuk olduğu durumlarda dişlerde plak oluşumunu kolaylaştırıcı etkiye de sahiptirler. Plaklarla kaplı dişler düşük redüksiyon potansiyeli nedeniyle *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella oralis* ve *Peptostreptokoklar* gibi anaerob bakterilerin yaşaması için uygun ortamlardır. Buna bağlı olarak oluşan kaviteler de aynı mikroorganizmalar için daha da elverişli hale gelirler ve bu kısır döngü sonucu enfeksiyon ve dişlerde hasar ortaya çıkar. Ağız florası içindeki anaeroblar herhangi bir nedenle aspire edildiklerinde ya da kana karışıklarında akciğer enfeksiyonları veya beyin apselerine de neden olabilirler(45).

Tonsillofarenjitlerin en önemli bakteriyel etkeni A grubu beta hemolitik streptokoklardır(*Streptococcus pyogenes*) ve bu mikroorganizma normal boğaz florasında bulunmaz. Klinik bulgu olmaksızın hastanın boğaz kültüründe *S.pyogenes* üremesi durumuna ise asemptomatik faringeal *S.pyogenes* taşıyıcılığı adı verilir.

Vücudun diğer bölümlerinde olduğu gibi, üst solunum yolu florasının da patojen mikroorganizmaların enfeksiyon oluşturacağı bölgelerdeki reseptörleri bloke etmeleri, besin maddelerini tüketmeleri ve patojenlere karşı bakterisidal etkili toksin veya enzimleri(bakteriyosinler, hidrojen peroksit, laktik asit, yağ asitleri) üretmeleri olmak üzere başlıca üç koruma fonksiyonu bulunmaktadır.

Tüm A grubu beta hemolitik streptokoklar penisiline duyarlıdır. Ancak tonsillerden A grubu beta hemolitik streptokokların penisilin ile eradikasyonunda zaman zaman başarısızlıklar yaşanmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda, penisilin tedavisinin başarısız olduğu hastaların üst solunum yolu florasında alfa hemolitik streptokokların sayısının azaldığı yada dengelerinin değiştiği gösterilmiştir. Bunun dışında yaşın ilerlemesi ve florada alfa hemolitik streptokokların sayısı artışı ile birlikte A grubu beta hemolitik

streptokok enfeksiyonlarının görülme sıklığı da azalmaktadır. Bu nedenle üst solunum yolunda en fazla sayıda bulunan bakteriler olan alfa hemolitik streptokokların, A grubu beta hemolitik streptokokların boğazda kolonizasyonu ve daha sonra enfeksiyon gelişiminde önemli koruyucu rolleri olduğu ve penisilin tedavisi başarısızlığını da etkiledikleri kabul edilmektedir. A grubu beta hemolitik streptokok kolonizasyonunu ve enfeksiyon gelişimini etkileyen diğer bakteriler non hemolitik streptokoklar, patojen olmayan *Neisseria* türleri ve anaerob bakterilerden de *Prevotella* ve *Peptostreptococcus* türleridir(46). Ayrıca alfa hemolitik streptokokların A grubu beta hemolitik streptokoklar dışında, salgıladıkları bakteriyosinler ve diğer inhibitör maddeler ile in vitro ortamlarda *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* gibi patojenlerin kolonizasyonunu da engellediği gösterilmiştir. Bu bakteriyosinlerden günümüze dek tanımlanmış olanlar viridinler(özellikle viridin B) ve streptosin A(streptokoks A-FF22)'dir(47).

Floranın A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarına karşı deneysel olarak kanıtlanmış bu koruyucu etkisinin klinik uygulamadaki yeri konusunda da yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda, reküren A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu olan hastaların boğazlarına, penisilin tedavisinin ardından, A grubu beta hemolitik streptokoklara in vitro etkinliği kanıtlanmış dört alfa hemolitik streptokok suşu sprey şeklinde uygulanmıştır. Tüm çalışmalarda alfa hemolitik streptokok tedavisi uygulanan hastalarda rekürrens oranının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiş ve 10 günlük penisilin tedavisinin ardından uygulanacak beş günlük alfa hemolitik streptokok sprey tedavisinin A grubu beta hemolitik streptokok tonsillofarenjitlerine karşı koruyucu etkisi olduğu yorumu yapılmıştır(48).

Başka nedenlerle antibiyotik kullanımının alfa hemolitik streptokokların sayısını azaltarak florada dengesizlik oluşturduğu ve enfeksiyona yatkınlığı artırdığı da ortaya konmuştur. Bu nedenle daha sonra gelişebilecek enfeksiyonların engellenebilmesi için, mümkün olan en dar spektrumlu antibiyotiğin uygulanarak florada bulunan bakterilerin dengesinin korunması, antibiyotik kullanımının temel prensiplerinden birini oluşturmaktadır(48).

2.3.b. Tonsillofarenjit

2.3.b.i. Akut Tonsillofarenjit

Akut tonsillofarenjit, tonsil ve farenksin eritem, eksudasyon, ülserasyon veya membran ile karakterize akut enfeksiyonudur. Çocukluk çağında hastaneye en sık başvuru nedenlerinden biridir (49). Sık görülmesi, iş gücü kaybına neden olması ve akılcı olmayan antibiyotik kullanımına sebep olmasından dolayı önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (50,51).

Etiyoloji

Akut tonsillofarenjitin etiolojisinde virusler önde gelir. Solunum viruslerinden İnfluenza, Parainfluenza, Rhinovirus, Coronavirus, Adenovirus, Respiratuar sinsityal virus (RSV) sık tonsillofarenjit yapan virusler olmakla beraber Coxsackie virus, Echovirus, Herpes simplex virus, Epstein-Barr virus diğer viral etkenlerdendir. Sitomegalovirus, kızamık ve kızamıkçık virusu gibi sistemik enfeksiyon yapan viral hastalıklarda da tonsillofarenjit bulunur (52). Bakteriler içinde en sık etken A grubu Beta hemolitik streptokoklar (GAS) olup, tonsillofarenjitlerin %15-30'unu oluşturur (52,53,54). *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Arcaobacterium hemolyticum* daha nadir saptanan bakteriyel etkenlerdir. Bakteriyel ajanlardan tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridians*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Moraxella catarrhalis* farenks ve nazofarenksin normal flora bakterileridir.

Atipik bakterilerde nadir de olsa tonsillofarenjit etkenleri arasındadır (55,56). Esposito ve ark.(56)'nın çalışma sonuçları aşağıda tablo 2.1'de gösterilmiştir:

Tablo2.1: Akut farenjit semptom ve bulguları olan 127 çocuk ve 130 sağlıklı kontrol grubunun mikrobiyolojik sonuçları(Esposito ve ark.(56))

Enfeksiyon veya patojen	Farenjiti olan hastalar (%)	Sağlıklı kontrol (%)	P değeri
Tek viral enfeksiyon:	37 (29-1)	5 (3-8)	<0,001
Adenovirus	16 (12-6)	4 (3-1)	0,008
RSV	10 (7-9)	1 (0-8)	0,012
Parainfluenza virus type 3	5 (3-9)	0	0,028
Influenza B virus	3 (2-4)	0	0,119
EBV	2 (1-5)	0	0,243
Influenza A virus	1 (0-8)	0	0,494
Çift viral enfeksiyon:	6 (4-7)	0	0,013
Adenovirus + RSV	6 (4-7)	0	0,013
Tek bakteriyel enfeksiyon:	28 (22-0)	26 (20-0)	0,802
<i>M. pneumoniae</i>	18 (14-2)	3 (2-3)	0,001
<i>S. pyogenes</i>	6 (4-7)	21 (16-2)	0,005
<i>C. pneumoniae</i>	4 (3-1)	2 (1-5)	0,443
Çift bakteriyel enfeksiyon:	6 (4-7)	0	0,013
<i>M. pneumoniae</i> + <i>C. pneumoniae</i>	3 (2-4)	0	0,119
<i>C. pneumoniae</i> + <i>S. pyogenes</i>	2 (1-5)	0	0,243
<i>M. pneumoniae</i> + <i>S. pyogenes</i>	1 (0-8)	0	0,494

Tablo 2.1: Akut farenjit semptom ve bulguları olan 127 çocuk ve 130 sağlıklı kontrol grubunun mikrobiyolojik sonuçları(Esposito ve ark. (56))(devam)

Enfeksiyon veya patojen	Farenjiti olan hastalar (%)	Sağlıklı kontrol (%)	P değeri
Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar:	26 (20-5)	0	<0,0001
Adenovirus + <i>S. pyogenes</i>	8 (6-3)	0	0,003
RSV + <i>C. pneumoniae</i>	7 (5-6)	0	0,006
RSV + <i>S. pyogenes</i>	4 (3-1)	0	0,058
Adenovirus + <i>M. pneumoniae</i>	3 (2-4)	0	0,119
Influenza B virus + <i>S. pyogenes</i>	2 (1-5)	0	0,243
Adenovirus + <i>C. pneumoniae</i>	1 (0-8)	0	0,494
Parainfluenza virus type 1 + <i>S. pyogenes</i>	1 (0-8)	0	0,494
Patojen yok	24 (18-9)	99 (76-2)	<0,0001

Esposito ve ark. (56)'nın akut farenjite atipik etkenleri araştırdığı çalışmada 127 akut farenjiti olan hasta ve 130 sağlıklı kontrol grubundan hastalardan alınan kültür sonuçları karşılaştırılmış ve virüs ve bakterilerin izole edilme oranları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre Adenovirüs ve RSV'ün akut farenjite önemli rolü bulunmaktadır. *S.pyogenes* sık izole edilmiş ancak enfekte hastaları basit taşıyıcı olanlardan ayırmak güçtür. *M.pneumonia*'nın tek başına akut farenjit etkeni olabileceği görülüyor. *C.pneumonia*'nın esas olarak ko-patojen olarak rol aldığı görülüyor.

Epidemiyoloji

Tonsillofarenjit olgularının büyük çoğunluğu kış aylarında görülür. Rhinovirusler ve diğer üst solunum yolları virüslerinin yol açtığı enfeksiyonlar sonbahar ve ilkbahar gibi ılıman iklimlerde görülür. Coronavirus ve adenovirus enfeksiyonları kışın daha sık görülür. Influenza virüsüne bağlı farenjit ise daha çok Aralık - Nisan ayları arasında görülür.

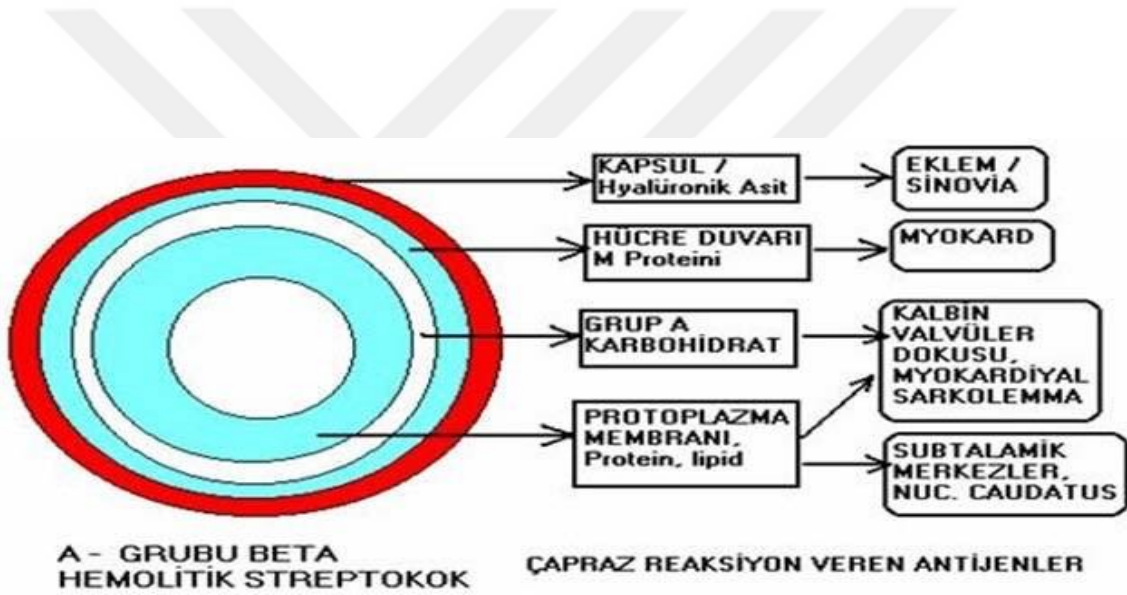
Streptokokal farenjit olguları kış aylarında ve ilkbahar başlangıcında görülür. Enfeksiyonların bulaşmasında ana kaynak çocuklar olup, aynı evde yaşayan aile bireyleri arasında enfeksiyonun yayılması önemli bir epidemiyolojik özelliktir. Üç yaşından küçük tonsillofarenjitlerde etken çoğunlukla virüslerdir (57).

Grup A streptokokal (GAS) farenjit en sık 5-15 yaş grubunda görülür. Her iki cinsiyette eşit sıklıktadır. Kreş ve okul gibi kalabalık ortamlarda enfeksiyonun yayılması kolay olduğu için sıktır ve salgınlara sebep olur. Grup C ve G streptokoklara bağlı enfeksiyonlar kontamine olmuş süt, yumurta, dondurma gibi yiyeceklere bağlı besin zehirlenmesi ve tonsillofarenjit salgınları şeklinde ortaya çıkar (58,59).

Patogenez

Etken mikroorganizmaya göre patogenetik mekanizma farklılık gösterir. Rhinovirüs'e bağlı soğuk algınlığında viral sitopatik etki neredeyse hiç saptanmazken bradikinin, sitokin, kemokin ve lizil bradikinin gibi enflamatuvar mediyatör salınımının arttığı gösterilmiştir (60). Adenovirüs ve coxsackievirüs gibi diğer viral solunum sistemi enfeksiyonlarında ise doğrudan farengal mukoza invazyonu kanıtlanmıştır. Viral enfeksiyonlarda tonsillerde ve farengs mukozasında ödem ve hiperemi gelişir. Eksüdatif tonsillit viral ajanlardan adenovirüs ve Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonlarında görülür (61). Herpes simplex virüs ve bazı coxsackievirüs A enfeksiyonlarında vezikülasyon ve ülserasyonlar görülebilir. GAS enfeksiyonu için bakterinin öncelikle epitel hücrelerine yapışması ve farengs mukozasında kolonize olması gerekir (62). Bakterinin fibrialları üzerinde bulunan lipoteikoik asit epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan fibronektine bağlanarak kolonizasyon sağlar. Kolonizasyon ve invazyon arasındaki dengeyi konağın bağışıklık sistemi belirlemektedir (63). *Streptococcus pyogenes*'te bulunan protein F etkenin epitel hücrelerine bağlanmasını sağlar. Salgıladığı toksinler ise (eritrojenik toksin, hemolizinler, streptokinaz, deoksiribonükleaz, proteinaz ve hyaluronidaz gibi hücre dışı faktörler) invazyonu gerçekleştirir. Protein M, hyaluronik asid ve fibrin virülan suşlarda bulunur ve fagositoza karşı direnci sağlar (62,64,65). *Streptococcus pyogenes* M proteinine göre tiplere ayrılır. Tip1,3,5,6,18,19,24 daha çok akut romatizmal ateşten sorumlu iken tip 49,55,57,60 daha çok akut glomerulonefritten sorumludur (66). *Streptococcus pyogenes*'in virulans faktörleri Tablo 2.2'de verilmiştir. Streptokok enfeksiyonlarına karşı antibakteriyel ve antitoksik immünite olmak üzere iki tip immun yanıt gelişir.

Antibakteriyel immün yanıt M proteinlerine karşı gelişir. M proteinleri antifagositik özellik taşır. Konak enfeksiyon geçirdiği herhangi bir M tipine karşı antikor yaptı ise aynı M serotipi ile yeniden enfeksiyon geçirmez. Antitoksik immünite ise gruba özgüdür (67). *Streptococcus pyogenes*'in hücre zarında yer alan bazı antijenlerin insan kalp, iskelet, düz kas dokusu, kalp kapak fibroblastları ve nöronal dokular ile moleküler benzerlik göstermesi konakta baskılanmış immün yanıt bazende duyarlı bireylerde oluşan antikorlar otoimmün mekanizmalarla akut poststreptokokal romatizmal ateş (ARA), akut poststreptokokal glomerulonefrit (APSGN) ve streptokokal enfeksiyonlarla ilişkili otoimmün nöropsikiyatrik hastalığın (PANDAS) oluşmasına neden olur (68). (Resim 2.4)



Resim 2.4: GAS'un antijenik yapısı ve doku antijenleri ile çapraz reaksiyonları.

Tablo 2.2: Streptococcus pyogenes'in virulans faktörleri ve görevleri

Antifagositik	İnvazyon
M protein	Hyaluronik asit kapsül
M protein benzeri proteinler	M protein
-Mrp	Doku içinde yayılım
-Enn	Hyaluronidaz
Hyaluronik asit kapsül	Streptokinaz
C5a peptidaz	SpeB(sistein proteinaz)
Adherans	DNAaz(A-D)
Lipoteikoik asit	Sistemik toksisite
Fibronektin bağlayıcı protein	Streptolizin O
M protein	Streptolizin S
Hyaluronik asit kapsül	Superantijen ekzotoksin
İnternalizasyon	
M protein	
Protein F1	

Klinik

Viral tonsillofarenjit

Tonsillofarenjitte birlikte ses kısıklığı, rinit, konjunktivit ve öksürük olması viral etiyojolojiyi düşündürür. Başlangıç nispeten sessizdir. Ateş, halsizlik, iştahsızlık ve boğaz ağrısı görülebilir. Ateş, titreme ve kas ağrısı belirgin değildir. Soğuk algınlığının seyrinde gelişen farenjitte boğazda hafif veya orta derecede bir ağrı veya kaşıntı hissi vardır. Bu belirtilere burun akıntısı, burunda tıkanıklık ve öksürük genellikle eşlik eder. Ateş, üşüme, titreme ve miyalji gibi sistemik belirtiler genellikle yoktur. Fizik muayenede farenks normaldir veya hafif hiperemi ve ödem görülür. Eksüda gözlenmez ve ağrılı lenfadenopati

yoktur. Bu yakınmalar 3-4 gün içinde azalır ve hastaların çoğu 1 hafta içinde iyileşir (69,70). İnfluenza da boğaz ağrısıyla beraber ateş, miyalji, baş ağrısı ve öksürük gibi belirtiler ön plandadır. Farenkste çok belirgin olmayan ödem ve hiperemi vardır. Farengial eksüda ve ağrılı servikal lenfadenopati görülmez (71). Adenoviral farengokonjunktival ateş soğuk algınlığına göre daha ciddidir. Ateş, üşüme, titreme, kırgınlık, miyalji, baş ağrısı ve ciddi boğaz ağrısı görülür. Ateş 5-6 gün süreyle yüksek seyredebilir. Farenkste eritem ve eksüda görülebilir. Herpes simpleks virus ve Coxsackievirüs enfeksiyonlarında ağız mukozasında veziküler lezyonlar ve ülserasyonlar izlenir. Damakta gözlenen vezikül ve yüzeysel ülserler tanıtıcı olmakla birlikte hafif olgular diğer solunum sistemi virüs enfeksiyonlarından ayırt edilemeyen bir klinik tabloya sebep olur. Ağır olgularda ise streptokokal farenjitini andıran eksüda görülebilir (72,73). Epstein-Barr virüs'e bağlı mononükleoz sendromlu hastaların yaklaşık %85'inde farenjit görülür ve sıklıkla eksudatif karakterdedir. Ateş ve servikal lenfadenopati tipik bulgusudur. Lenfadenopati yaygın da olabilir. Baş ağrısı, halsizlik ve yorgunluk sıklıkla eşlik eder. Hastaların yaklaşık yarısında splenomegali, % 10-15'inde hepatomegali vardır. Hastaların % 5 kadarında değişik şekillerde döküntü görülür. Ampisilin kullanımı sonrası olgularda kaşıntılı makülopapüler döküntü görülür. Cytomegalovirüs'e bağlı mononükleoz sendromunda da benzer klinik tablo görülmekle birlikte farenks bulguları daha hafiftir (73).

Bakteriyel Tonsillofarenjit

Akut tonsillofarenjitlerin bakteriyel etiolojisinde çocuk hastaların % 15-30' unda, erişkinlerin ise yaklaşık %10'unda GAS'lar ilk sırada yer alır. Streptokokal tonsillofarenjitin inkübasyon süresi 2-4 gündür. Ani başlayan üşüme-titrelemeyle birlikte ateş, boğaz ağrısı, halsizlik ve baş ağrısı görülür. Ateş ilk 12 saatte başlar, 40 C°' ye kadar yükselebilir ve 1-4 gün devam eder. Bulantı, kusma, yutma güçlüğü ve karın ağrısı sıklıkla eşlik eder. Çocuklarda iştahsızlık ve hareketlilikte azalma dikkati çeker (73,74). Burun akıntısı, ses kısıklığı, öksürük ve konjonktivit gibi belirtilerin olması daha çok viral tonsillofarenjiti düşündürür. Hastaların 1/3' ünde tonsiller büyümüştür. Hastaların yarısında tonsillerde membran saptanır (75). Farenks hiperemiktir ve tonsiller üzerinde yamalı gri-beyaz renkte eksüda ve döküntü vardır (76). Hastalığın en önemli bulguları, boyunda lenfadenomegali olsun yada olmasın tonsillerde ve tonsil pililerinde, yumuşak damakta peteşi ve foliküler eksudasyondur. Ancak bu bulgular streptokoklara bağlı

tonsillofarenjit tanısı koydurmayıp diğer viral tonsillifarenjitlerde de görülebilir (77). GAS'a bağlı tonsillofarenjit ile viral tonsillofarenjit karşılaştırılması Tablo 2.3'te verilmiştir.

Tablo 2.3: GAS'a bağlı tonsillofarenjit ve viral tonsillofarenjitin karşılaştırılması

Özellik	Klasik AGS	Viral
Mevsim	Geç kış ve erken ilkbahar	Her mevsim
Yaş	Pik:5-15	Tüm yaşlar
Semptomlar	Boğaz ağrısı, ciddi olabilir	Boğaz ağrısı, genelde hafif
	Ateş	Ateş değişkendir
	Baş ağrısı	Miyalji, artralji
	Karın ağrısı, bulantı, kusma	EBV ve İnfluenza ile olan karın ağrısı
	Farenjiyel eritem ve eksüda	Genelde eksüda yoktur, bazılarında ülserasyon olabilir
	Ağrılı, büyümüş anterior servikal lenf nodları	Genelde minör, ağrısız lenfadenopati
	Palatal peteşiler	Karakteristik ekzantemler
	Tonsiller hipertrofi	Ajana göre değişir
	Kızıl döküntüsü	Döküntü etkene göre değişir
	Öksürük, burun akıntısı, ses kısıklığı ve koniuktivit vaktur	Öksürük, rinit, ses kısıklığı ve konjuktivit eşlik edebilir

Tanı ve ayırıcı tanı

Tanıdaki temel amaç viral tonsillofarenjitlerin GAS'a bağlı tonsillofarenjitlerden ayırmak ve gereksiz antibiyoterapi kullanılmasının önüne geçmektir. Klinik bulgular ve fizik muayene ile viral ve bakteriyel tonsillofarenjit ayırımı için bazı ipuçları elde edilse bile, özellikle çok tipik olmayan olgularda bu yolla ayırıcı tanı yapmak her zaman mümkün olmamaktadır (78). Lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP gibi akut faz reaktanlarının viral-bakteriyel ayırımında çok yeri yoktur. Hem bakteriyel, hemde viral enfeksiyonların seyrinde akut faz reaktanlarda artış görülür ve non spesifiktir. Bu nedenle akut tonsillofarenjitli olgularda GAS enfeksiyonu olup olmadığını boğaz kültürü ve/veya hızlı antijen testi ile gösterilebilir (79). Akut GAS tonsillofarenjit tanısında boğaz kültürü altın standarttır. Sürüntü örneği tonsiller ve posterior farenksten iyice bastırılarak alınmalıdır. Boğaz kültürü uygun şekilde alınır ve çalışılırsa duyarlılığı %90-95'tir ve 24-48 saatte sonuçlanır (80). GAS tonsillofarenjit tanısında kullanılan bir diğer test hızlı antijen testidir. Boğaz sürüntüsünden elde edilen mikroorganizmadan A grubu karbonhidrat antijenlerinin nitroz asit yardımıyla saptanmasına dayanır. Hızlı antijen testin sensitivitesi \geq %95, spesifitesi %80-90'dır ve 1-2 dakikada sonuç verir (81,82). Kültür pozitif olguların %15-20'sinde hızlı test negatif sonuç verir. Hızlı antijen testi negatif olanlardan boğaz kültürü alınmalıdır. GAS farenjiti düşünülen hastalarda hızlı antijen testi yapılmalı ve test sonucu pozitif ise kültür alınmadan antibiyotik tedavisi başlanmalı, hızlı antijen testi negatif ise kültür alınıp sonucuna göre tedavi verilmesi önerilmektedir (80,81).

Düşük gelirli ve geri kalmış ülkelerde hızlı antijen testi ve boğaz kültürü sosyoekonomik nedenlerden dolayı yapılamadığından hastanın semptomları ve klinik bulguları ele alınarak tanı için skorlamalara ihtiyaç duyulmuştur. 1998 yılında McIsaac ve arkadaşlarının geliştirdiği skorlamaya göre; ≥ 38 C° ateş, öksürük olmaması, tonsillerin şiş ve eksuda ile kaplı olması, ağrılı ön servikal lenfadenopati ve yaşı 3-14 arası olmasına göre puanlandırılır ve alınan puana göre tanı ve tedavi yaklaşımı yapılır (83). (Tablo 2.4)

Antimikrobiyal tedavi

Tablo 2.4: Boğaz ağrısı olan hastada streptokok enfeksiyonunun belirlenmesinde McIsaac puanlaması ve tedavi yaklaşımı

Kriterler	Puan
≥ 38 C° ateş	1
Öksürük olmaması	1
Tonsillerin şiş ve eksuda ile kaplı olması	1
Ağrılı ön servikal lenfadenopati	1
Yaşın 3-14 arası olması	1

Tablo 2.5: Mclsaac puanlamasına göre tedavi yaklaşımı

Toplam puan	Önerilen yaklaşım
0-1 puan	Kültür veya antibiyotik gerekli değil
2-3 puan	Kültür al, üreme olursa tedavi et
4 puan	Kültür al, kliniğe göre tedavi başla

Streptokok enfeksiyonuna maruziyeti belirleyen immunolojik cevap antistreptolizin O (ASO) ve anti-deoksiribonükleaz-B (anti-DNaz-B) antikorlarıdır. Bu antikorlar akut

enfeksiyondan çok geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. ASO akut enfeksiyondan bir hafta sonra yükselir ve 3-6 hafta yüksek seyreder. ASO Todd ünitesi (TÜ) ile değerlendirilir. 200 TÜ'nün üzerindeki değerler anlamlıdır. Akut enfeksiyon tanısında yükselmiş ASO titresini veya ASO titresinde 4 kat artış anlamlıdır. Anti- DNaz –B ikinci haftada yükselmeye başlar ve 6-8 hafta yüksek seyreder (77,84,85).

GAS Taşıyıcılığı

GAS'ların farenksdeki kolonizasyonları aktif enfeksiyona neden olabileceği gibi, asemptomatik taşıyıcılıkla da sonuçlanabilir. Mikroorganizmanın virulans faktörleri invaziv hastalık oluşmasında önemlidir. Fakat taşıyıcılığa neden olan özellikler tam olarak açıklanamamıştır. GAS tonsillofarenjiti geçiren kişilerin doz ve süre açısından yetersiz tedavi alması, boğaz florası bakterileri tarafından beta-laktamaz salgılanması sonucunda tedavi için verilen penisilinlerin parçalanması, antibiyotiğe tolerans gelişmesi gibi sebepler öne sürülmektedir (79). Sağlıklı çocuklarda GAS kolonizasyonu %5-20 arasında değişebilir (86,87). Taşıyıcıların boğazındaki streptokoklar avikulandır, hastalık bulaştırma riskleri yoktur ve ARA riskide çok düşüktür. Taşıyıcılara rutin tedavi önerilmez. GAS taşıyıcılarında tedavi endikasyonları;

-Akut romatizmal ateş veya poststreptokokal glomerulonefrit salgınları,

-GAS farenjiti salgınlarının görüldüğü kişilerle yakın teması olan iç içe yaşayan kapalı toplumlar,

-Romatizmal ateş için aile hikayesi pozitif olanlar ,

-Uygun antibiyotik tedavisine rağmen aile içinde gösterilen çok sayıda GAS farenjiti,

-GAS enfeksiyonunun aile içinde anksiyete yaratması,

-GAS taşıyıcılığı nedeni ile tonsillektomi düşünüldüğünde,

-Ev içi temasla GAS'a bağlı toksik şok sendromu veya nekrotizan fasit oluşmasıdır (88,89).

f) Tedavi

Tonsillofarenjit etkenlerinin büyük çoğunluğunu virusler oluşturmaktadır ve semptomatik tedavi gerektirir. GAS'lar antibiyotik tedavisi gerektiren tek tonsillofarenjit etkenidir. GAS tonsillofarenjitinde antibiyotik tedavisinin amacı; ARA ve APSGN gibi nonsüpüratif komplikasyonları ve peritonsiller, retrofaringeal abse, otitis media, servikal adenit, sinuzit gibi süpüratif komplikasyonların önlenmesi, hastalığın seyrinin kısaltılması, bulaştırıcılığın azaltılması ve rekürenslerin önlenmesidir (80,89-91). Tedavide ilk seçenek penisilin grubu antibiyotiklerdir. Halen GAS'larda penisilin direnci saptanmamıştır. Semptomların başlamasından sonraki on gün içinde penisilin tedavisine başlanması ARA oluşumunu önlemektedir. Ayrıca erken antibiyotik tedavisi semptomları baskılamakta ve bulaştırıcılığı önlemektedir. Bu amaçla tek doz benzatin penisilin G veya 10 gün süre ile oral penisilin tedavisi önerilir. Benzatin penisilin G (IM) özellikle; hasta oral tedaviyi tolere edemeyecekse, oral tedaviye uyum sağlamazsa, tekrarlayan GAS farenjit ataklarında ve romatizmal kalp hastalığı olanlarda oral tedaviye tercih edilir (77,81,89). Penisilin alerjisi olanlarda % 10 oranında sefalosporin alerjisi de olmaktadır. Bu durumda eritromisin kullanılabilir. GAS'larda eritromisin direnci % 5 civarındadır. Bu durumda yeni makrolitler tedavide kullanılabilir. Bunlar eritromisine göre daha az yan etkiye sahiptirler. GAS tonsillofarenjit tedavisinde kullanılan diğer antibiyotikler ampisilin, sefaklor, sefprozil, sefuroksim aksetil, sefpodoksim proksetil, sefdinir ve lorakarbefdir (92-97). GAS enfeksiyonlarında oral penisilin tedavisinden sonra %6-38 oranında başarısızlık olduğu bildirilmektedir. Tedavinin etkisizliğinin nedenleri; antibiyotiklerin uygun sürede ve doz aralığında kullanılmaması, boğaz florasında bulunan *H. influenzae*, stafilokoklar ve anaerobların salgıladıkları beta-laktamazların etkisi ile penisilin parçalanması, antibiyotiğe tolerans gelişmesi veya kronik GAS taşıyıcılığıdır. Sulfonamidler, kotrimaksazol, kloramfenikol, aminoglikozidler ve tetrasiklinler streptokok enfeksiyonları tedavisinde kullanılmamalıdır (81,98).

Tablo 2.6: Streptokokal farenjitte antibiyotik tedavisi

Antibiyotik	Kullanılan Doz	Uygulama yolu	Uygulama süresi
Penisilin V	<27 kg, 250 mg, 3 doz ≥27 kg, 500 mg, 3 doz	Ağız yolu ile	10 gün
Benzatin Penisilin G	≤27 kg, 600 000 IU ≥27 kg, 1 200 000 IU	Kas içine	Tek doz
Penisilin alerjisi olanlarda			
Eritromisin estolat	20-40 mg/kg/gün, 2-4 doz	Ağız yolu ile	10 gün
Eritromisin etilsüksinat	40 mg/kg/gün, 2-4 doz	Ağız yolu ile	10 gün

g) Komplikasyonlar

GAS tonsillofarenjitin süpüratif ve non süpüratif olmak üzere komplikasyonları mevcuttur. Süpüratif komplikasyonlar; peritonsiler abse, retrofaringeal abse, sinüzit, otit, mastoidit, septik artrit, osteomyelit, pnömoni, menenjit, beyin apsesi, endokardit, kavernoöz sinus trombozu ve bakteriyemidir. Non-süpüratif komplikasyonlar; ARA ve AGN'dir. ARA tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde halen ciddi bir sağlık sorunudur. ARA epidemilerde %3, endemik olgularda %0.3 oranında görülür. ARA sadece tonsilit sonrasında görülür, streptokokal deri enfeksiyonu sonrasında görülmez. GAS enfeksiyonlarının en çok korkulan komplikasyonu ARA olup, M 1, 3, 5, 6, 18, 19, 24 serotipleri sıklıkla sorumlu tutulur (52,54,73,80,89).

Son zamanlarda GAS enfeksiyonları sonrası çocuklarda obsesif kompulsif bozukluklar (OKB) ve Tourette sendromu gibi bazı psikiyatrik sorunlarda artış olduğu gözlenmiştir. PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections) streptokok enfeksiyonlarından sonra ortaya çıktığı

gözlenmiş ve tanı kriterleri;

- 1) OKB ve/veya tik bozukluğunun varlığı,
- 2) Puberte öncesi başlangıç,
- 3) Belirti şiddetinde epizodik gidiş,
- 4) GAS enfeksiyonu ile zamansal ilişki,
- 5) Nörolojik belirtiler (tikler, koreiform hareketler ve motor hiperaktivite) dir (99).

Korunma

Bulaşma direkt temas, damlacık yolu, kontamine olmuş yiyecekler ve süt ile olur. Hastaların izolasyonu gerekmez, eşyalarının temizliğine dikkat edilmeli, kalabalık yaşanan yerlerde havalandırmanın iyi olması sağlanmalıdır. Tek doz, uygun antibiyotik kullanımından 24 saat sonra bulaştırıcılık olmaz (100). ARA karditli olguların izleminde ARA ataklarını önlemek için 21 yaşına kadar depo penisilin profilaksisi alması önerilmektedir. ARA geçiren olgular diş çekimi ve cerrahi girişimler öncesinde profilaktik antibiyotik tedavisi alması önerilir (52,101).

Son zamanlarda Streptokokların M protein epitoplarna yönelik aşı çalışmaları yürütölmektedir. Geliştirilen aşı ile konak organizma bağışıklık sistemi tarafından otoantikör gelişimine neden olmadan enfeksiyonlara karşı koruyucu antikör yapımının sağlanması hedeflenmektedir (102).

Tablo 2.7: Romatizmal ateş profilaksisi ve süresi

Kategori	Süre
Kardit (+) Romatizmal Ateş ve Rezidüel Kalp Hastalığı (Kalıcı Kapak Hastalığı*)	10 yıl ya da 40 yaşına kadar**
Kardit (+) Romatizmal Ateş ve Rezidüel Kalp Hastalığı yok (Kalıcı Kapak Hastalığı* yok)	10 yıl yada 21 yaşına kadar**
Kardit (-) Romatizmal Kalp Hastalığı	5 yıl yada 21 yaşına kadar**

*Klinik ya da ekokardiyografik olarak kanıtlanmış

**Süre olarak uzun olan seçenek tercih edilir

2.3.b.ii. Tekrarlayan tonsillofarenjit(Rekürren tonsillofarenjit = RT)

Paradise tarafından tanımlanan ve pediatriye kabul gören tanımıyla yılda en az 7 veya daha fazla tonsillofarenjit geçirilmesi; geçen son 2 yıl içerisinde her yılda en az 5 enfeksiyon geçirilmesi veya geçen 3 yıl içerisinde her yıl başına en az 3 veya daha fazla enfeksiyon geçirilmesi RT olarak kabul edilir (103). Amerikan kulak burun boğaz - baş boyun cerrahisi akademisi tarafından yılda 3'den fazla tonsillofarenjit geçirilmesi RT olarak tanımlanmış ve tedavi edilmesi önerilmiştir. Palatin tonsillerin pilika anterior ve posterior arasındaki anatomik lokalizasyonundan farenks boşluğuna doğru büyümesine tonsiller hipertrofi (TH) denir. Plika sınırlarını geçmesine göre +1'den +4' e kadar derecelendirilir (90). TH sıklıkla RT ile beraber görülmekle birlikte her tonsiler hipertrofi rekürren tonsillofarenjit ile birlikte değildir. RT /TH yol açtığı medikal ve cerrahi tedavi masrafları, iş gücü kaybı, ARA gibi komplikasyonları nedeniyle rekürren tonsillit ciddi bir sağlık problemidir. RT /TH sıklıkla 2-10 yaş arası çocuklarda görülür. Erkek cinsiyette ve

ailesinde RT /TH olanlarda daha sık görülmesi nedeniyle genetik yatkınlık düşünülmektedir (104,105). Evde pasif sigara dumanına maruziyet, beslenme yetersizliği, aşularının eksikliği, Down sendromu gibi sendromlar, gastroesofajial reflü, yuvaya/kreşe gitme, anne sütü ile beslenme eksikliği, nörolojik ve immunolojik başta olmak üzere kronik bazı hastalıklarda RT /TH daha sık görülmektedir ve bunlar risk faktörleridir (80,91,104). RT /TH patogeneğinde Waldeyer lenfatik halkası önemli rol oynamaktadır. Lenf bezleri dış etkenlere karşı savunmada anatomik ve immunolojik bariyer oluşturur. Sık enfeksiyon geçirilmesi faringeal ve tonsiler lenf bezlerinin büyümesine ve anatominin bozulmasına neden olmaktadır. Nazofaringeal floradaki bakterilerin birbirleriyle olan interferansı, sık antibiyotik kullanılmasıyla beta laktamaz üreten flora suşlarının artmasıda tekrarlayan tonsillofarenjit patogeneğinde suçlanmaktadır. RT /TH klinikte karşımıza tonsillofarenjitle birlikte kötü ağız kokusu, üst solunum yolunda obstruksiyon, iştahsızlık, yutma güçlüğü, ciddi obstruktif uyku apne, diş çürükleri, uyku bozuklukları, büyüme geriliği, iştme kayıpları, değişik düzeylerde kognitif fonksiyonlarda gerilik, maloklüzyon ve ciddi vakalarda pulmoner hipertansiyon ile gelir (52,76,104). RT /TH ayırıcı tanısında aftöz stomatitler, siklik nütropeniler, agranülositoz, aplastik anemi, immun yetersizlikler, PFAPA sendromu (periodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit), Behçet hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak hastalığı, akrodermatitis enteropatika, HIV, otoimmun hastalıklar (SLE), vaskülitler düşünülmeli ve gastroesofajial reflünün kolaylaştırıcı bir neden olduğu unutulmamalıdır (104,106). RT /TH tedavisinde medikal tedaviden yarar görmeyen vakalarda cerrahi yapılmalıdır (107).

2.4.Waldeyer Lenfatik Yapılarında Neden Hipertrofi Gelişir

Yenidoğan döneminde küçük olan tonsil ve adenoidlerin boyutları 1-4 yaşları arasında artar.Solunum yolu ile vücuda giren antijenlerle(bakteri,virüs veya allerjenler) sürekli olarak karşı karşıya kalan tonsiller ve adenoidler antijenlere karşı kompleman ve antikor oluştururlar.Solunum yolu ile alınan mikroorganizmaların antijenlerini veya modifiye edilmiş şekilde kendilerini,antijen olarak retikuloendotelial sisteme göndererek aktif bağışıklığın oluşmasını sağlarlar.Genel olarak artan antijenik uyarıya karşı oluşan lenfoid aktivitenin Waldeyer lenfatik yapılarında hipertrofiye neden olduğu söylenebilir ancak konu ile ilgili araştırmalar arttıkça hipertrofidan başka faktörlerin de sorumlu olabileceği ortaya çıkmaktadır.

Adenotonsil hipertrofinin nedenleri henüz tüm yönleri ile açıklık kazanmamış olmasına karşın son 10-15 yıl içinde bilgilerimizde önemli artış olmuştur. Adenotonsil hipertrofisine neden olduğu düşünülen etiyolojik faktörler aşağıda farklı başlıklar altında incelenecektir.

2.4.a. Bakteriyel etiyoloji

Tonsiller ve adenoidlerin doku hacmindeki artışın, içerdikleri toplam lenfosit sayısının artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Enfeksiyon varlığında çocukların çoğunda tonsillerin ve adenoidlerin boyutlarında geçici bir büyüme görülür. Klinik olarak enfeksiyonun bulunmadığı durumlarda ise hipertrofiye neden olan özel uyarının ne olduğu konusu henüz net değildir; ancak lenfoid dokunun mikrobiyolojisinin hipertrofiye sorumlu olduğu düşünülmektedir. Normal flora ve patojen bakteriler arasındaki dengenin normal flora aleyhine değişmesi artmış lenfosit yanıtına, adenotonsil hipertrofisine ve obstruktif semptomların gelişmesine neden olabilmektedir. Bu hücre yanıtına neden olan tüm antijenler henüz tam olarak bilinmemekle birlikte kronik adenotonsil hipertrofisinde bakterilerin rolü olduğunu düşündürecek önemli kanıtlar vardır. Yapılan çalışmalarda adenoid ve tonsile ait yakınmaları bulunmayan kontrol grubu, rekürren tonsillit öyküsü olan hastalar ve rekürren tonsillit öyküsü olmaksızın obstruktif adenotonsil hipertrofisi bulunan hastalar olmak üzere üç farklı çocuk grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarda her üç grubun da tonsillerinin ve adenoidlerinin derin doku kültürlerinde aerobik, anaerobik bakterilerden oluşan karışık bir flora bulunduğu saptanmıştır (108). Rekürren tonsillit ve obstruktif adenotonsil hipertrofisi olan gruplarda tonsillerin ve adenoidlerin derin doku kültürlerinde kontrol grubuna göre önemli ölçüde fazla patojen bakteri bulunmuştur. Kronik tonsil hipertrofisi olan hastalardan alfa ve beta hemolitik streptokoklar, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides* türleri, *Fusobacterium* ve gram pozitif koklar olmak üzere aerobik ve anaerobik mikroorganizmalar izole edilmiştir (109). Bu mikroorganizmalardan özellikle *H. influenzae*'nin tonsillerin derin doku kültürlerinde ve adenoid kültürlerinde baskın olarak bulunan beta laktamaz üreten aerobik mikroorganizma olduğu ve artan *H. influenzae* yükünün tonsil ağırlığındaki artışla paralellik gösterdiği saptanmıştır (110). In vitro yapılan çalışmalarda ise hastalıklı tonsillerde in vivo çalışmalarla benzer olarak lenfosit proliferasyonuna en fazla *H. influenzae* tip B'nin neden olduğu; normal tonsillerde ise *Streptococcus pyogenes*'in ve incelenen tonsile özgü olarak değişken olan, tonsilin derin

dokusunda baskınlık gösteren bakterinin daha fazla lenfosit proliferasyonuna neden olduğu saptanmıştır.

Etiyolojide patojen bakterilerin rol oynadığına yönelik kanıtların saptanması kronik adenotonsil hipertrofisinden kaynaklanan obstruktif semptomların giderilmesinde antibiyotik tedavisinin etkinliğinin araştırılmasına neden olmuştur. Bu amaçla yapılan çalışmalardan birinde obstruktif adenotonsil sorunu olan çocuklara 30 gün süre ile amoksisilin klavulanat potasyum verilmiş ve ailelerden alınan anamnez bazında obstruktif semptomlarda azalma saptanarak antibiyotik tedavisinin cerrahi endikasyonları azaltabildiği yönünde bir sonuca varılmıştır (111). Obstruktif semptomları olan çocuklarda uyku apnesi tanısının polisomnografi ile konduğu ve tedavi sonuçlarının aynı objektif kriterlerle incelendiği bir başka çalışmada ise olgulara çift kör olarak 30 gün içinde 3 kür azitromisin veya plasebo tedavisi verilmiştir. Bu çalışmada azitromisin kullanan grupta uyku apnesi şiddetinde hafif derecede azalma, plasebo kullanan grupta ise hafif derecede artma saptanmış olmasına karşın gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (112). Dolayısıyla antibiyotik tedavisinin obstruktif semptomları giderme açısından anamnez bazında geçici ve kısmi bir fayda sağladığı ancak objektif ölçütler çerçevesinde cerrahi kararı değiştirecek boyutta bir değişikliğe neden olmadığı, ancak cerrahi riski yüksek olan veya cerrahiye kontrendikasyonu bulunan olgularda denenebileceği sonucuna varılmıştır.

2.4.b. Oksidatif stres ve antioksidanlar

Adenotonsil hipertrofisinin etyolojisinde serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar da sorumlu tutulmaktadır. Tüm aerobik organizmalar gerekli hücrel reaksiyonlar için fizyolojik konsantrasyonda oksidasyon ürünleri oluştururlar. Fizyolojik koşullardaki reaktif oksijen ürünleri hücre diferansiyasyonunda, apoptozisde, bağışık sistemde ve mikroorganizmalara karşı korunmada önemli rol oynamaktadırlar. Ancak bu reaktif ürünler enflamasyon gibi nedenlerle çok fazla miktarda üretildiklerinde oksidatif strese neden olarak organizmaya zarar verebilmektedirler. Reaktif oksijen ürünlerinin ana hedefleri lipid peroksidasyonunu ve malondialdehid (MDA) üretimini sağlayan hücre duvarındaki poliansatüre yağ asitleridir. MDA lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biridir; moleküllerin içinde ve moleküller arasında bağlar kurarak hücre membran taşıyıcılarını inaktive eder.

Aerobik organizmalar serbest radikallerden non-enzimatik ve enzimatik mekanizmalarla korunurlar. Nötralizasyon uygun şekilde olmazsa;oksidanlar ile hücre proteinleri,karbonhidratlar,lipidler ve nükleik asitler arasındaki reaksiyonlar hücre hasarına ve ölümüne neden olabilir.Askorbik asit,beta karoten,alfa tokoferol,albumin ve ürik asit non enzimatik anti oksidanlardır.Enzimatik olan antioksidanlar ise superoksit dismutaz(SOD),glutatyon peroksidaz(GSHPx) ve katalaz(CAT)'dır.SOD yüksek oranda reaktif olan superoksit anyonunun oksijen ve daha az reaktif olan peroksite(H₂O₂) parçalanmasını katalize eder.Peroksit de daha sonra CAT ve GSHPx ile parçalanır.

Bir grup çalışmada kronik tonsillitli hastalar ile kontrol grubu lipid peroksidasyonu ve antioksidanlar açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda kişilerden ameliyat öncesi alınan kan örneklerinde eritrositlerde MDA'da kontrol grubuna göre yükseklik,SOD'da ise düşüklük saptanmıştır.Bu bulgular kronik tonsilliti olan kişilerde lipid peroksidasyonunun arttığını,antioksidanların ise azaldığını desteklemektedir.Postop dönemde ise MDA'da azalma, SOD'da artma saptanmıştır (113).

Kronik adenotonsillit(enfeksiyon) grubu ve adenotonsil hipertrofisi gruplarının tamamen birbirinden ayrı iki grup olarak incelendiği bir başka çalışmada ise enfeksiyon grubunun tonsil ve adenoid dokusundaki MDA ve CAT değerlerinin hipertrofi grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulunmuştur.Her iki grubun serum ve eritrosit MDA ve CAT değerleri arasında ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.Bu çalışmada iki grubun serum ve eritrosit değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmamıştır (114).

Bu çalışmalardan çıkan sonuçlar oksidatif stresin kronik adenotonsil sorunlarının patogeneğinde rol aldığı görüşünü desteklemektedir. Ancak reküren enfeksiyon,reküren enfeksiyon+hipertrofi ve yalnız hipertrofi gruplarını ayrı ayrı irdelemek için prospektif olarak daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara gerek olduğunu düşündürmektedir.

2.4.c.Pasif sigara içiciliği

Pasif olarak sigara dumanına maruz kalınması da çocuklardaki adenotonsil hipertrofisinin etyolojisinde suçlanmaktadır ancak hangi mekanizma ile hipertrofiye neden olduğu tam olarak bilinmemektedir.

2.4.d.Alerji

Tonsillerdeki plazma hücreleri Ig E de dahil olmak üzere bütün antikorları yapabilirler.Yani artmış immunglobulin sentezine yol açan her türlü kronik yangısal olay tonsiller dokuda hiperplazi ve hipertrofiye yol açabilir.Atopik hastalarda palatin tonsillerde,adenoid dokuda ve bölgesel lenf düğümlerinde Ig E plazma hücreleri bulunduğu,buna karşılık atopik olmayan bireylerde bunun gözlenmediği ortaya konmuştur (115). Waldeyer halkasında yer alan yapıların alerjik enflamasyona katkıda bulunacak anatomik ve immünolojik özellikleri bulunmasına rağmen bu rollerinin ve alerjinin adenotonsil hipertrofisi üzerine etkilerinin aydınlatılabilmesi için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

2.4.e.Glukokortikoid reseptörleri

Reküren enfeksiyon ve uyku apnesi nedeni ile opere edilen çocukların tümünün adenoid ve tonsil spesmenlerinde insan glukokortikoid reseptörünün(GCR) iki izoformu olan GCR-alfa ve GCR-beta reseptörleri saptanmıştır.Her iki grupta da GCR-alfa,GCR-beta'ye göre daha fazla oranda bulunmuştur(116).Uyku apnesi grubunda,reküren enfeksiyon grubuna göre GCR-alfa istatistiksel olarak daha fazla oranda bulunmuş;GCR-beta'da ise her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır.GCR-beta'nın fazla olması durumunda yangısal hücrelerin topikal steroid ile baskılanmasına direnç görülmektedir.İncelenen olgularda ise tam tersine GCR-alfa'nın yüksek saptanmış olması topikal steroidlere yanıtın iyi olacağını ve adenotonsil hipertrofisi olan ancak polisomnografi sonucu adenotonsillektomiye gerektirecek düzeyde uyku apnesi varlığını desteklemeyen çocuklarda bu tedavinin denenebileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak Waldeyer halkasının hipertrofisinden farklı etiyolojik nedenlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.Bu etiyolojik faktörlerden hangilerinin kimlerde daha etkili olduğunu saptamak ve enfeksiyona bağlı olan adenotonsil hipertrofisi nedenlerini enfeksiyondan bağımsız nedenlerden ayırmak için geniş,prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 2016 yılında Yüzüncüyıl Üniversitesi Kulak Burun Boğaz kliniğinde yapıldı. KBB polikliniğine başvuran hastalardan 4-14 yaş arası, 50 RT ve 50 OTH tanısı ile tonsillektomi endikasyonu konulup tonsillektomi yapılan toplam 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara RT, OTH tanılarının konulmasında Klinik Pratik Kılavuzu: Çocuklarda Tonsillektomi (2011)'de (117) belirtilen tanı kriterlerine göre hasta seçimi yapıldı. Ek hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaya ve yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilip onam formları alındı. Çalışma üniversitemiz etik kurulu tarafından onaylandı ve Bilimsel Araştırma Projesi kurulu tarafından desteklendi.

3.1. Materyal Toplanması, Taşınması ve Bakteriyolojik Analizi

Tonsiller genel anestezi altında soğuk diseksiyon yöntemi ile alındı ve laboratuvara derhal teslim edilmek üzere steril bir petri kabına kondu. Tonsil steril bistüri yardımıyla ortadan ikiye kesildi. Tonsiller çekirdeğin aerob ve anaerob kültürü için steril pamuklu eküvyon çubuk tonsil koruna sürülerek örnek alındı ve anaerob etkenlerin etkilenmemesi için hızlıca anaerob taşıma ortamına (Stuart transport swab, FIRATMED) daldırılarak laboratuvara ulaştırıldı. Örneğin alınması ile laboratuvarında işleme alınması arasındaki zaman 1 saati aşmadı. Aerobik ve anaerobik bakterileri en az 48 saat süreyle kalitatif ve kantitatif olarak koruması nedeniyle numunelerin taşınmasında bu sistem seçildi. Kalite kontrol çalışmaları, organizmaların 48 saat süreyle hayatta kaldıklarını gösterdi. Aynı zamanda PCR çalışılmak üzere yaklaşık 20mg doku (6 x 6 x 6 mm) aseptik olarak eksize edildi ve steril bir eppendorfa konularak -20 ° C'de çalışma zamanına kadar muhafaza edildi.

Laboratuvara ulaşan 100 adet örnekten anaerob etkenlerin izolasyonu için pamuklu eküvyon çubuk öncelikle hazır bulundurulan Schaedler agar ve Brucella selective agara inoküle edildi. Bu plaklar cam kavanozlarda sağlanan anaerob sistemde (BD GasPak™ EZ Container Systems) inkübe edildi. Anaerob ortamın kontrolü için BD BBL™ Dry Anaerobic Indicator Strips (100/sp) şeritlerinin mavi olan kısmına bir damla serum fizyolojik damlatılarak kavanozun içine bırakıldı. Anaerob kavanozda bulunan plaklardaki üremeler 48 ve 96 saat sonra kontrol edildi. Daha sonra örnek aerob ve fakültatif anaerob türlerin izolasyonu için %5 koyun kanlı, çikolata ve EMB agara inoküle edildi. Plaklar 37

°C'de aerob ortamda (EMB agar) veya % 5-10 karbondioksit altında inkübe edildi ve 24 ve 48 saatte üremeleri kontrol edildi.

Aerob ve fakültatif anaerob etkenlerin izolasyonu için inkübe edilen plaklardaki(%5 koyun kanlı, çikolata ve EMB agar) üremeler konvansiyonel yöntemlerle ve BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (Becton Dickinson, ABD) ile belirlendi.

Anaerobik kavanozlar besiyeri inokülasyonundan 48 saat sonra açıldı ve üreme olup olmadığı kontrol edildi. Üreme olmayan plaklar yeni bir Gaspak kullanılarak 96. Saatte açılmak üzere tekrar inkübe edildi. Schaedler agar ve Brucella selective agarda görülen üremeler; koyun kanlı, çikolata ve EMB agarda olan üremelerle karşılaştırıldı. Benzer koloniler boyanarak aynı morfolojide olanların anaerob bir etken olmadığına karar verildi. Boyama sonucunda, Schaedler agar ve Brucella selective agarda üreyen ve diğer besiyerlerinde üreyen bakterilerden farklı morfolojide olduğu görülen bakteriler tespit edildi. Bu kolonilerin anaerobik bir etkene ait olabileceği düşünülerek, şüpheli kolonilerden %5 koyun kanlı agar plağına ekim yapıldı ve bu plak 37 °C'de aerob ortamda 48 saat inkübe edildi. Ana plak tekrar anaerob ortamda inkübasyona bırakıldı. Aerob ortamda inkübe edilen %5 koyun kanlı agarda üreme olması şüpheli koloninin anaerob bir etkene ait olmadığını gösterdi. Bu plakta üreme olmaması durumunda ise bu bakterinin anaerob bir etken olduğu kesinleşti ve anaerob ortamda inkübe edilen ana plaktan alınan koloni tanımlanmak üzere , Schaedler agar besiyerine saf olarak pasajlandı. 48 saat sonra anaerobik kavanozdan çıkarılan pasaj [BBL™ Crystal™ Anaerobe ID Kit](#) kullanılarak ve bakterinin morfolojik görünüm, katalaz enzimi ve indol oluşumu belirlenerek [BBL™ Crystal™ Panel Viewer](#) programıyla tanımlandı. İnkübasyonu 96 saate uzatılan plaklarda üreme olmaması anaerob bir etken olmadığını gösterdi. Belirlenen üremeler ise yukarıda anlatıldığı şekilde tanımlamaya alındı.

3.2. Viral Analiz

Operasyonla alınan tonsillerin üzeri batikonla yıkandıktan sonra steril bistüri yardımıyla ortadan kesildi ve tonsil merkezinden en az 20mg olacak şekilde doku alınarak eppendorfa alınıp -20 °C'de çalışma yapılana kadar saklandı. Örneklerin toplanması tamamlandıktan sonra örnekler -20 °C'den çıkarılıp çözüldükten sonra aşağıdaki aşamalar Adenovirüs ve İnfluenza virüs için uygulandı.

1.Aşama:DNA izolasyonunun yapılışı

Çalışmaya Başlamadan Önce;

Kuru ısı Bloğu,70°C'a getirildi.

Proteinaz K, 4.5 ml distile su proteinaz K şişesine konularak bu çözüldü. Bu solüsyon küçük parçalara ayrılarak eppendorflara ayrıldı ve -20°C'de saklandı. Yeterli miktar dışarı çıkarılarak çözüldü.

İnhibitör removal buffer, 20 ml saf etanol, inibitor removal buffer şişesine konularak hafifçe karıştırılıp solüsyon hazır hale getirildi.

Wash buffer, 80 ml saf etanol, wash buffer şişesine konularak hafifçe karıştırılarak solüsyon hazır hale getirildi.

Elution buffer, 2 tane 1.5 ml'lik eppendorf tüpüne elüsyon buffer konularak ve bu 70°C'da kuru ısı bloğuna daha sonrasında kullanılmak üzere yerleştirildi.Daha sonra;

1. 20 mg kadar numune eppendorfa alındı ve üzerine 200 ul Tissue Lysis Buffer ve 40 ul Proteinaz K eklendi.
2. 55°C'da 1 saat inkübe edildi ve numunenin erimesi sağlandı.
3. Tüplerin kapakları tek tek açılarak 200 ul lysis binding buffer ilave edildi,
4. Vorteks yapıldı ve kuru ısı bloğuna 70°C'da 10 dakika inkübe edildi.
5. 70°C'da inkübasyon sonrası tüm tüplerin kapakları tek tek açılarak 100 ul isoproponol ilave edildi.
6. Vorteks yapıldı ve eppendorfdaki tüm miktar daha öncesinde ayarladığımız kolleksiyon tüp içindeki High pure filitre ihtiva eden kolonların içine eklendi.
7. 1 dakika 8000 xg'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında kolonun altındaki kolleksiyon tüp atıldı ve yeni kolleksiyon tüp takıldı.
8. 500 ul inhibitör removal buffer tüplerin kapakları tek tek açılarak ilave edildi.
9. 1 dakika 8000 xg'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolonun altındaki kolleksiyon tüpü atıldı ve yeni kolleksiyon tüp takıldı.
10. 500 ul wash buffer tüplerin kapakları tek tek açılarak ilave edildi.
11. 1 dakika 8000 xg'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolonun altındaki kolleksiyon tüpü atıldı ve yeni kolleksiyon tüp takıldı.

12. 500 ul wash buffer tüplerin kapakları tek tek açılarak ilave edildi.
13. 1 dakika 8000 xg'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolonun altındaki kolleksiyon tüpü atıldı ve yeni kolleksiyon tüp takıldı.
14. 1 dakika 13000 xg'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolonun altındaki kolleksiyon tüpü atıldı ve kolon 1.5 ml'lik steril eppendorf tüplerin içine konuldu.
15. Daha öncesinde kuru ısı bloğunda 70°C'da bekleyen elüsyon buffer'dan 200 ul tüm tüplerin kapakları tek tek açılarak ilave edildi.
16. 1 dakika 8000 xg'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası eppendorf içindeki kolon atıldı ve DNA ve RNA elde edildi. Elüe edilmiş DNA -20'de RNA ise -80C'da saklandı.

2. Aşama:Adenovirüs için miks hazırlama ve cihaza yükleme

1. LightCycler® Fast Start DNA Master Hybprobe kiti içinden 1a, 1b, 2 ve 3 numaralı tüpler oda ısısına gelmesi için -20C'dan çıkarıldı.
2. 1b'den 1a'ya 60 ul miks eklendi ve karıştırıldı. Bu 32 reaksiyon kullanım içindi her çalışmada bu tekrarlandı.
3. 1 reaksiyon için aşağıdaki miktarlara göre Mastermiks hazırlandı ve sonrasında bu mastermiks'den 15 ul kapillere dağıtıldı.
- 4.

Water PCR Grade	9,4 ul
Mg	1,6 ul
Roche Master	2 ul
PSR(Adenovirus kiti içinden çıkan 66 ul ile çözülen)	0.5 ul

5. Yeterli sayıda kapiller soğutucu blok üzerine konuldu. 5 ul Ekstraksiyon numunelerinden(birinci aşamada elde edilen DNA'lar) uygun kapillere eklendi. Soğutucu blok üzerindeki kapillere konarken miksle ekstrakt pipetlendi. Kapiller daha sonrasında santrifüj edildi.(700xg'de 1 dakika)

6. Kapillerler cihazın karusel'ine 1'den başlayarak sırayla yerleştirildi. Light Cycler cihazına yüklendi.

3.Aşama: İnfluenza virüs için miks hazırlama ve cihaza yükleme

1. LightCycler® Multiplex RNA Virus Master kiti (06 754 155 001) veya RNA Process Control Kiti (07 099 622 001 veya 07 099 592 001) içinden 3, 4 ve 6 numaralı tüpler oda ısısına gelmesi için -20C'dan çıkarıldı.

2. Bir reaksiyon için aşağıdaki miktarlara göre Mastermiks hazırlandı ve sonrasında bu mastermiks'den 15 ul kapillerlere dağıtıldı. Numune ve kontrol sayısına göre +1 olacak şekilde miks ayarlandı.

3.

Water PCR Grade	10,4 ul
RT-qPCR Reaction Mix (5×)	4 ul
RT-Enzyme Solution (200×)	0,1 ul
PSR (İnfluenza kiti içinden çıkan 50 ul ile çözülen)	0.5 ul

4. Yeterli sayıda kapiller soğutucu blok üzerine konuldu. 5 ul Ekstraksiyon numunelerinden (bir önceki aşamada elde edilen RNA'lar) uygun kapillere eklendi. Soğutucu blok üzerindeki kapillere konarken miksle ekstrakt pipetlendi. Kapiller daha sonrasında santrifüj edildi. (700g'de 1 dakika)

5. Kapillerler cihazın karusel'ine 1'den başlayarak sırayla yerleştirildi ve Light Cycler cihazına yüklendi.

3.2.a. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) uygulaması

PCR, tek bir molekül DNA'yı dahi çoğaltabileceğinden, reaksiyon karışımlarının DNA molekülleri ile kontamine olmasının engellenmesi gerekmektedir. Bu kontaminasyon, daha önceki PCR reaksiyonu, eksojen DNA veya diğer hücrel materyallerden kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle, kullanılan sarf malzemelerin ve solüsyonların steril olmasına dikkat edildi. Ayrıca PCR reaksiyonunda, ısı iletiminden

kaynaklanabilecek sorunların en az düzeye indirilmesi için, ince duvarlı DNAase ve RNAase enzimlerinden arındırılmış steril 0,5 mL'lik eppendorf tüpleri kullanıldı. Reaksiyonun gerçekleştirilmesi için de Thermal Cycler cihazı ile 0.5-10 µL, 10-100 µL ve 50-200 µL'lik pipetler kullanıldı.

PCR Basamakları

PCR reaksiyonu; çift zincirli DNA'nın yüksek sıcaklıkla birbirinden ayrılıp tek sarmal hale gelmesi (denatürasyon), sonra sırasıyla sentetik oligonükleotidlerin yani primerlerin hedef DNA'ya bağlanmasını (hibridizasyon), Mg⁺ iyonu varlığında katalizör olan DNA polimeraz ile primerlere nükleotid eklenerek zincirin uzamasını (polimerizasyon) ve bütün bu siklusların belli sayıda tekrar etmesini kapsar. Otomasyon olarak PCR tekniği; ısıtma ve soğutma işlemlerini her bir siklusta yazılım programları doğrultusunda gerçekleştiren thermocycler adında PCR cihazları yardımıyla sağlar. Firmalar artık siklus sayısı, inkübasyon süresi ve sıcaklığın ayarlanabildiği thermocycler cihazlarını ticari olarak piyasaya sürmektedir.

DNA'nın Denatürasyonu

Hücre DNA'sı PCR yönteminde 94°C civarında yüksek bir ısı uygulanarak zincirlerin birbirlerinden ayrılıp tek sarmal hale gelmesi sağlanırken bakterilerde bu işlem helikaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. Denatürasyonda yüksek sıcaklık dereceleri G+C yönünden zengin olan hedef zincirler için daha uygun olsa da, sık kullanılan denatürasyon sıcaklıkları 95°C'de 30 saniye veya 97°C'de 15 saniyedir. DNA üzerinde polimerazın bağlanacağı RNA dizisi bakterilerde primaz enzimi ile gerçekleştirilirken PCR'da sentetik olan yaklaşık 20 nükleotid uzunluğunda DNA primer dizileri kullanılır. PCR yönteminde yüksek sıcaklıklarda çalışabilen Taq polimeraz enzimi replikasyon için kullanılır. Normalde bakteriyel replikasyon, uygun çalışma sıcaklığı 37°C olan DNA polimeraz enzimi tarafından yapılır.

Primerlerin Bağlanması (Hibridizasyon, Annealing):

Prob veya primerler hedef diziyi tamamlayan ve spesifik bir DNA veya RNA bölgesini tespit etmek için kullanılan nükleotid dizisidir. Bu dizi birkaç baz çifti veya

binlerce baz çifti olabilir. Primerler genellikle daha kısadır (15-20 nükleotid). Bu aşamada, primerler ve çoğaltılması istenen DNA için spesifik olan oligonükleotidler, denatürasyonda elde edilen tek sarmallı DNA üzerinde kendisine komplementer olan diziyeye hidrojen bağlarıyla bağlanır.

Programlanan thermocycler sıcaklığı 37-65°C'ye indirmesinin nedeni ortamda bulunan iki tür primerin her birinin komplementeri olduğu tek iplikçikli hedef DNA üzerindeki spesifik bölgelere bağlanması içindir. Primerlerden birinin kendine ait olan 5' ucu, hedef DNA'nın birinin 3' ucuyla, diğer primer de ikinci tek iplikçik DNA'nın anti paralel olan diğer ucunda bulunan 3' ucuna DNA polimerazın çalışma yönüne uygun olarak (5'→3') bağlanır. Yaklaşık 0.5-1 dakikada bu işlemlerin tamamlanması sürer. Sıcaklık ve sürenin uzunluğu primerlerin bağlanması aşamasında değişir bunun nedeni ise; primerlerin uzunluğuna, nükleotid yapısına ve PCR solüsyonundaki konsantrasyonlarına bağlıdır.

Primerlerin Uzatılması

Bu aşama genellikle 72°C'de gerçekleştirilir. Primerlerin bağlanması tamamlandığında, DNA polimeraz tarafından primerlerin hibritleştiği tek sarmalların karşılığı sentezlenir. Ortalama her baz için (DNA fragmanlarının çoğaltılabilmesi için) bir dakika eklenmesi önerilir. Taq polimeraz enzimi 5'→3' yönünde aktifleşerek, primerlerin 3' uçlarından başlar ve ortamdaki nükleotidleri kullanarak hedef DNA dizisinin kopyasını yapar. Son uzama sıcaklığı 95°C'ye yükseltip reaksiyon sıcaklığı tekrar arttırılır. Böylelikle PCR'ın yaklaşık olarak 10-15 dakika kadar devam eden üç aşamadan oluşan birinci amplifikasyon aşaması, tekrar sıcaklığın 95°C'ye yükseltilmesi ve aynı aşamaların 25-30 kez tekrarlanmasıyla sonlandırılır

REAL TIME POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (RT PCR)

TaqMan® Probe Yöntemi (İnfluenza kiti bu yöntemle çalışılmaktadır)

Çoğaltılmak istenen DNA'ya komplementer olan ve floresan işaretlenmiş tek zincirli bir prob içerir. 3' uçtaki baskılayıcı TAMRA boyası 5' uçtaki FAM boyasının sinyal oluşturmasını engeller. Prob hedef DNA'ya bağlandığı zaman bile floresan sinyal

ölçümü düşüktür. Çoğaltılma sırasında hedef nükleik asit dizisi üzerinde primer bağlanma bölgeleri arasında 'Taq Man' prob lar bağlanır. Primerler bağlandıktan sonra yeni zincir oluşmaya başlar. Probun bağlı olduğu bölgeye gelindiğinde Taq polimeraz enzimi 5'→3' nükleaz aktivitesi ile FAM'ı probdan ayırır. Serbest hale geçen FAM sinyali oluşturur. DNA zincir sentezi uzamaya devam eder. Her bir döngüde ürün çoğalımı arttıkça floresanda ona bağlı olarak artmaya devam eder.

Hibridizasyon Prob Yöntemi (Adenovirus kiti bu yöntemle çalışmaktadır.)

İki farklı prob dizayn edilmiştir. 3' ucunda floresans işaretli boya (donor), 5' ucunda alıcı boya (acceptor) bulunur. PCR reaksiyonu sırasında bu iki prob hedef nükleik asit dizisine bağlanıp birbirine yaklaştığında bir enerji yayılımı olur. Enerji floresans işaretli boyadan alıcı boyaya transfer olur. Bu enerji transferi sonucunda oluşan floresans miktarı PCR süresince oluşan ürün miktarı ile doğru orantılı olarak artar.

3.3.İstatistiksel Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek yönlü Varyans analizi yapıldı. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanıldı. Bu değere eşit yada küçük p değeri için "parametreler arası ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı" olduğu yorumu yapıldı. Ki-kare istatistiği anlamlı bulunan çapraz tablolar için risk oranı(odds oranı)(rölatif risk) hesaplandı.

4. BULGULAR

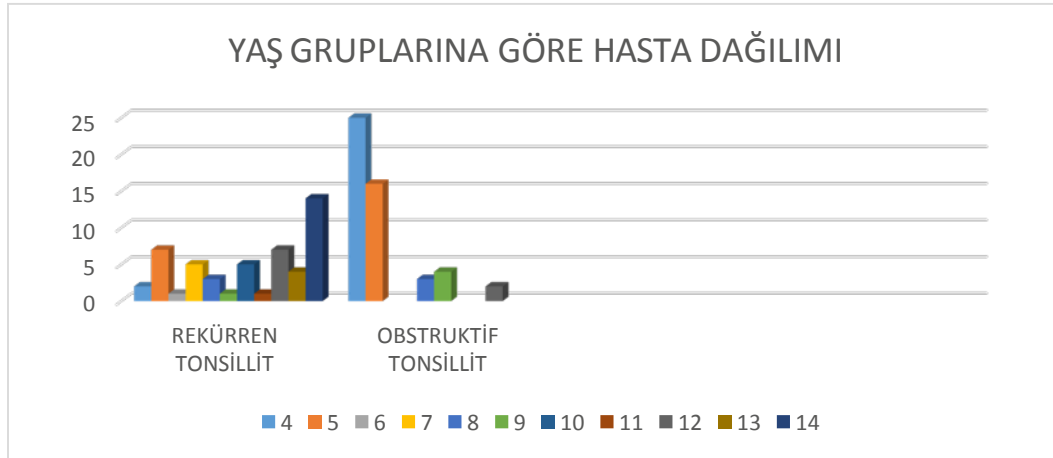
Çalışma Yüzüncüyıl Üniversitesi Kulak Burun Boğaz kliniğinde yapıldı.Çalışmaya 4-14 yaş arası 100 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 7,64 bulundu.Hastaların 41'i kız 59'u erkekti.

Hastalar iki gruba ayrıldı.OTH tanısı ile tonsillektomi yapılan 50 hasta grup 1'i, RT tanısı nedeniyle tonsillektomi yapılan 50 hasta grup 2'yi oluşturdu.

Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması 5,28, grup 2'deki hastaların yaş ortalaması 10 olarak bulundu. Her iki grupta minimum yaş 4 iken, grup 1'de maksimum yaş 12, grup 2'de ise 14 idi. Yaş açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulundu($p<0,05$).Grup 1'deki hastaların ortalama yaşı daha küçüktü.

Tablo 4.1:Hastaların yaş ortalamaları ve gruplar arası farklılığı

Grup	n	ortalama	sd	min	max	p
Grup 1	50	5,28	2,071	4	12	0,01
Grup 2	50	10,00	3,681	4	14	
Toplam	100	7,64	3,802	4	14	



Grafik 4.1:Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.2: Cinsiyet değişkenine ait tanımlayıcı istatistik

Cinsiyet	n	ortalama	sd	min	max	p
Kadın yaş	41	7,88	3,938	4	14	0,604
Erkek yaş	59	7,47	3,729	4	14	
Toplam	100	7,64	3,802	4	14	

Tablo 4.2’de görüldüğü üzere, çalışma grubu 59 erkek ve 41 kadından oluşmaktaydı. Erkek hastaların yaş ortalaması 7,47 tespit edilirken, bayan hastaların yaş ortalaması ise 7,88 olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde cinsiyet değişkenine ait tanımlayıcı istatistik bulgularına göre; erkek ve kadın hastalarda maksimum yaş 14 ve minimum yaş 4 olarak tespit edilmiştir. Hastaların yaş ortalamalarına(kadınların yaş ortalaması 7,88, erkeklerin yaş ortalaması 7,47, toplamda ortalama yaş 7,64) göre cinsiyet karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı($p>0,05$).

Gruplar içinde cinsiyet dağılımını gösterir grafikler aşağıdaki gibidir:



Grafik 4.2:Grup 1’de kadın-erkek oranı



Grafik 4.3:Grup 2’de kadın-erkek oranı

Çalışmamızda her iki grupta tonsil merkezinden alınan kültür sonuçlarında toplamda (61 aerob ve fakültatif anaerob ve 65 anaerob) 126 bakteri izole edildi. Kırk iki hastada normal boğaz florası saptanırken 51 hastada anaerob üreme olmadı. Grup 1’de 31 aerob, 30 anaerob bakteri izole edildi. Yirmi hastada ise normal boğaz florası saptandı. Grup 2’de ise 30 aerob, 35 anaerob bakteri izole edildi. Yirmi iki hastada ise normal boğaz florası saptandı.

Bulunan bakterilere baktığımızda toplamda en sık bulunan aerob bakteri *Stafilococcus aureus* (%22)’tu. Daha sonra sırasıyla *Streptococcus pyogenes*(%17), *Arcanobacterium haemolyticum*(%8), *Non A Non B Beta Haemolitic Streptokok*(%5) izole edildi. Anaerob bakterilere baktığımızda en sık bulunan bakteri *Peptostreptococcus prevotii*(%11) idi. Daha sonra sırasıyla *Peptostreptococcus micros*(%9), *Actinomyces odontolyticus*(%9), *Prevotella disiens*(%6) izole edildi.

Tablo 4.3:Aerobik ve fakültatif anaerob organizmların iki grupta görülme oranları

AEROB ORGANİZMA	Obstruktif Tonsiller Hipertrofi		Reküren Tonsillit		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Gram pozitif kok						
- <i>Streptococcus pneumonia</i>	2	4	0	0	2	2
- <i>Beta hemolitik streptokok</i>						
<i>Grup A(Streptococcus pyogenes)</i>	11	22	6	12	17	17
<i>Grup B(Streptococcus agalactia)</i>	0	0	1	2	1	1
<i>Non A Non B</i>	0	0	5	10	5	5
- <i>Stafilococcus aureus</i>	8	16	14	28	22	22
Gram negatif kok						
- <i>Moraxella catarrhalis</i>	1	2	0	0	1	1
Gram negatif basil						
- <i>Haemophilus parainfluenza</i>	1	2	3	6	4	4
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2	0	0	1	1
Gram pozitif basil						
- <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	7	14	1	2	8	8
TOPLAM	31		30		61	

Grup 1 ve 2’de izole edilen aerob bakterilerin her biri için gruplar arası karşılaştırma yapıldığında sadece *Arcanobacterium haemolyticum*’un gruplar arasındaki farkı anlamlı bulundu ($p < 0,05$). *Arcanobacterium haemolyticum*’un gruplar arası dağılımı tablo 4.4’te gösterilmiştir.

Tablo 4.4: *Arcanobacterium haemolyticum*’un gruplar arası dağılımı

		<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>		Total
		Yok	Var	
GRUP 1	Count	43	7	50
	% within GRUP	86,0%	14,0%	100,0%
	% within <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	46,7%	87,5%	50,0%
	% of Total	43,0%	7,0%	50,0%
GRUP 2	Count	49	1	50
	% within GRUP	98,0%	2,0%	100,0%
	% within <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	53,3%	12,5%	50,0%
	% of Total	49,0%	1,0%	50,0%
Total	Count	92	8	100
	% within GRUP	92,0%	8,0%	100,0%
	% within <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	92,0%	8,0%	100,0%

Tablo 4.4’te görüldüğü gibi grup 1’de *Arcanobacterium haemolyticum* grup 2’nin 7 katı oranında izole edilmiştir (Odd’s oranı:7, $p=0,027$).

Tablo 4.5: Anaerobik organizmaların iki grupta görülme oranları

ANAEROB ORGANİZMA	Obstruktif Tonsiller Hipertrofi		Reküren Tonsillit		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Gram pozitif kok						
- <i>Peptostreptococcus prevotii</i>	6	12	5	10	11	11
- <i>Peptostreptococcus micros</i>	7	14	2	4	9	9
- <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	2	0	0	1	1
Gram pozitif basil						
- <i>Eubacterium lentum</i>	2	4	3	6	5	5
- <i>Actinomyces odontolyticus</i>	5	10	4	8	9	9
- <i>Actinomyces israelii</i>	0	0	1	2	1	1
- <i>Lactobasillus casei</i>	0	0	2	4	2	2
- <i>Propiyonobacterium granulosum</i>	0	0	1	2	1	1
- <i>Clostridium subterminale</i>	1	2	0	0	1	1
- <i>Clostridium glycolicum</i>	0	0	1	2	1	1
- <i>Clostridium histolyticum</i>	0	0	1	2	1	1
- <i>Ruminococcus productus</i>	0	0	1	2	1	1

Tablo 4.5: Anaerobik organizmaların iki grupta görülme oranları (devam)

ANAEROB ORGANİZMA	Obstruktif Tonsiller Hipertrofi		Reküren Tonsillit		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Gram negatif basil						
- <i>Fusobacterium lentum</i>	2	4	3	6	5	5
- <i>Fusobacterium russi</i>	0	0	1	2	1	1
- <i>Bacteroides capillosus</i>	0	0	1	2	1	1
- <i>Prevotella buccalis</i>	1	2	0	0	1	1
- <i>Prevotella disiens</i>	1	2	5	10	6	6
- <i>Prevotella oralis</i>	2	4	2	4	4	4
- <i>Prevotella bivia</i>	2	4	0	0	2	2
- <i>Prevotella melaninogenica</i>	0	0	2	4	2	2
Negatif	27	54	24	48	51	51

Grup 1 ve 2’de izole edilen anaerob bakterilerin her biri için gruplar arası karşılaştırma yapıldığında bakterilerin izole edilme oranları açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.6: Aerob ve fakültatif anaerob bakteriler içinde gram(+) ve gram(-) bakterilerin gruplar arasındaki dağılımı

Aerob bakteriler	Obstruktif tonsiller hipertrofi	Reküren tonsillit	Toplam
Gram(+) kok	21	26	47
Gram(-)kok	1	0	1
Gram(+)basil	7	1	8
Gram(-) basil	2	3	5

Tablo 4.7: Anaerob bakteriler içinde gram(+) ve gram(-) bakterilerin gruplar arasındaki dağılımı

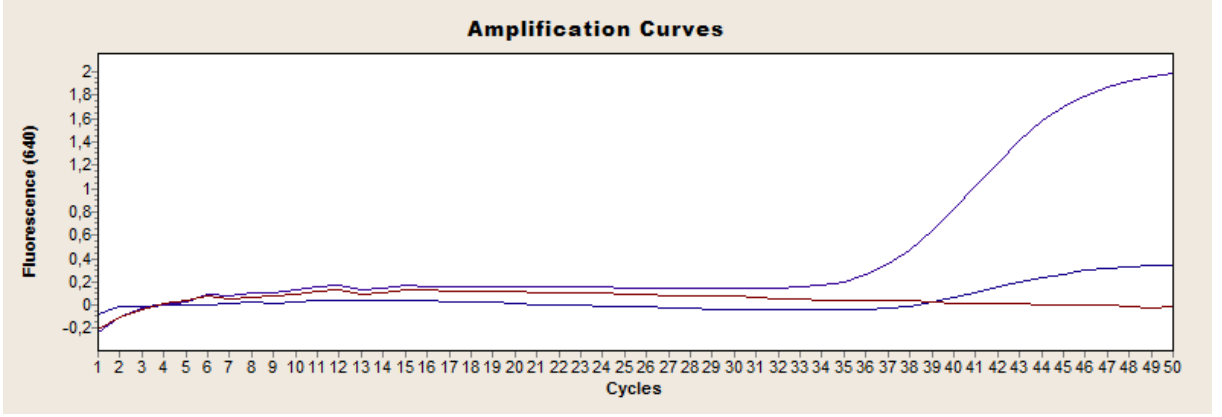
Anaerob bakteriler	Obstruktif tonsiller hipertrofi	Reküren tonsillit	Toplam
Gram(+) kok	14	7	21
Gram(-)kok	0	0	0
Gram(+)basil	8	14	22
Gram(-) basil	8	14	22

Tablo 4.8: Aerob, fakültatif anaerob ve anaerob toplam bakteriler içinde gram(+) ve gram(-) bakterilerin gruplar arasındaki dağılımı

Toplam bakteriler	Obstruktif tonsiller hipertrofi	Reküren tonsillit	Toplam
Gram(+) kok	35	33	68
Gram(-)kok	1	0	1
Gram(+)basil	15	15	30
Gram(-) basil	10	17	27

Bakterilerin gram boyama özellikleri, basil ve kok ayırımına göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Aerob ve fakültatif anaerob bakteriler içindeki dağılım Tablo 4.6'da, anaerob bakteriler içindeki dağılım Tablo 4.7'de, toplam bakteriler içindeki dağılım ise Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Real Time PCR yöntemiyle bakılan örneklerde sadece OTH grubunda 4 yaşında erkek hastada Adenovirüs pozitif bulundu diğer örnekler negatif bulundu. Adenovirüs pozitif bulunan hastanın yapılan PCR analizinde pozitif kontrol ve negatif kontrol ile birlikte eğrisi aşağıda grafik 4'te verilmiştir.



Grafik 4.4: Adenovirüs pozitif hastanın pozitif kontrol ve negatif kontrol ile birlikte eğrisi

İnfluenza virüsü bütün hastalarda negatif bulundu.

5.TARTIŞMA

Tonsillektomi 20.yüzyılın başında son derece yaygın bir girişim olmuş ve başta solunum olmak üzere birçok sistem hastalığında tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır. ABD’de 1930’lu yıllarda yapılan tüm cerrahi girişimlerin 1/3’ünü tonsillektomi oluşturmuş, İngiltere’de ise çocukların %50-75’inin tonsilleri alınmıştır (27). 1959 yılında ABD’de 1,4 milyon girişim yapıldığı bildirilmesine rağmen (118) bu sıklık daha sonraki gelişmeler paralelinde giderek azalmış ve 1979 yılında 0,5 milyon, 1990’lı yıllarda ise 0,3 milyona inmiştir (27,119). Benzer şekilde İskoçya’da da 1990-1996 yılları arasında çocukluk dönemi tonsillektomi sayısında %15’lik bir azalma saptanmıştır.

Bu ameliyatların yapılış sıklığında azalmanın temel nedeni antibiyotik konusundaki gelişmeler olmasına rağmen tonsillerin immünolojisi hakkındaki yeni bilgilerin de katkısı olmuştur. Bu bağlamda yaşla birlikte bu dokuların enfeksiyon sıklığının doğal olarak azaldığının anlaşılması sınırlı sayıda da olsa yapılan bazı çalışmalarda tonsillektominin etkinliği konusunda şüphelerin gelişmesinde etkili olmuştur.

Tüm bu gelişmelere rağmen tonsillektomi halen ABD, İskoçya, Hollanda , Türkiye gibibirçok ülkede çocukluk döneminin en sık, İngiltere’de ise ikinci sıklıkta yapılan ameliyatlardır (120). Bu girişimlerin yapılma sıklığı ülkeden ülkeye, hatta aynı ülkenin farklı bölgelerine göre de değişmektedir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalında bir yıl içinde yapılan tüm pediatrik ameliyatların %75’inin adenoidektomi ve/veya tonsillektomi olduğu bildirilmiştir (29).

1950’li yıllarda büyük oranda beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarının komplikasyonlarından korunmak için tonsillektomi yapılmakta iken günümüzde en sık konulan endikasyon reküren enfeksiyon veya tıkayıcı semptomlara neden olan hipertrofidir. Son yıllarda üst solunum yolu tıkanıklığı semptomlarına neden olan hipertrofinin endikasyon olarak daha sıklıkla dikkate alındığı görülmektedir. Rosenfeld ve Green’e (27) göre 1978 yılında tonsillektomi endikasyonu tüm olgularda reküren enfeksiyon iken 1986 yılında oran %81’e düşmüş, 1978 yılında tıkanıklık nedeniyle hiç tonsillektomi yapılmıyor iken bu oran 1986 yılında %19’a yükselmiştir. İngiltere’de ise tonsillektomi olgularının yaklaşık 2/3’ünde endikasyonun reküren enfeksiyon olduğu bildirilmiştir (28). Türkiye’de Erişen ve ark.’ (1999)(29) yaptığı bir çalışmada yaptıkları

tonsillektomilerin %76'sının reküren enfeksiyon, %24'ünün ise kronik obstruktif hipertrofi nedeniyle olduğunu bildirmişlerdir. Mattila ve ark.'nın (30) çalışmasına göre sadece tonsillektomi yapılan olgular değerlendirildiğinde, endikasyonun yaş gruplarına göre belirgin olarak değiştiği vurgulanmıştır. Bu çalışmada on yaşından küçük hastalarda en sık tonsillektomi endikasyonu tonsiller hiperplazi, on yaşından büyük çocuklarda daha çok apse veya akut enfeksiyon, 20-29 yaş grubunda ise kronik tonsillit olarak bulunmuştur. Çalışmada tonsiller hastalığının küçük yaş gruplarında hiperplazi, apse ve akut enfeksiyon şeklinde başlayıp, bunların ilerleyen yaşlarda kronik tonsillit ile sonuçlanan farklı süreçlerin sonucunda oluşan bir antite olduğu vurgulanmıştır.

Yaptığımız çalışmada da OTH nedeniyle tonsillektomi yapılan hasta grubundaki hastaların yaş ortalaması 5,28, reküren tonsillit nedeniyle opere edilen hastaların yaş ortalaması ise 10 olarak bulundu. Yaş açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Çalışmamızda hastalarımızın tonsillektomi endikasyonu ile yaşlarının literatürde belirtilen yaş grupları ile uyumlu olduğu görüldü. Buna göre aileler tarafından çocuklarda küçük yaşlarda obstruktif semptomların sık tonsillit ataklarından daha fazla önemsendiği sonucu çıkarılabilir. Çalışmamızdan çıkarılabilecek bir diğer sonuç ise, Mattila ve ark.'nın (30) çalışmasında belirttiği gibi küçük yaşlarda daha çok obstruktif semptomlar ön planda iken ileri yaş hastalarda enfektif bulgularında sıklıkla görülmesidir. Çoğu ebeveyn çocuğunun küçük yaşta cerrahi bir işlem geçirmesini istememekte ve ameliyattan korkmaktadır. Fakat obstruktif semptomların başlaması ve çocuğun hayat kalitesindeki bozulmaya bizzat şahit olduklarında ameliyata karşı olan tutum daha kolaylıkla tersine dönebilmektedir. Çocuklukta üst solunum yolu enfeksiyonları sık gözleendiği için aileler tonsillit ataklarında antibiyotik kullanımını cerrahi tedaviye göre daha cazip görebilmektedir. Tabiki tanı koyan klinisyenin de küçük yaşlarda geçirilen tonsillit ataklarının çoğunun viral olması nedeniyle tonsillit tanısıyla operasyon yapmaktan kaçınması da bu sonuçların elde edilmesinde etkili olabilir.

İnsanlarda tonsiller immünolojik olarak en aktif dönemini 4-10 yaşlar arasında gösterir. Maksimum postnatal büyüme, tubal tonsil ve nazofarengeal tonsil için 4-7 yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Tonsil dokusunun boyutları çocukluk çağında bakteriyel yük ve T - B hücre sayısı ile orantılı olarak daha büyüktür. Puberteden sonra ise tonsillerin

invölüsyonu gerçekleşir ve palatin tonsiller 14 yaşından itibaren küçülmeye başlar (1). Bu nedenle biz çalışmamıza sadece 4 ile 14 yaş grubu arasındaki hastaları dahil ettik.

Kielmovitch ve ark. (108) OTH ve RT gruplarında tonsil yüzey ve merkezindeki bakterileri karşılaştırdıkları çalışmalarında iki grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Her iki grupta *Haemophilus influenza* ve *Bacteroides melaninogenica* en sık görülen beta laktamaz üreten bakteriler olarak tesbit edilmiş. Yüzeyden alınan kültürlerde RT grubunda en sık saptanan etken *Stafilococcus aureus* iken OTH grubunda en sık *Streptococcus pyogenes* olmuş. İki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamış. Her iki grupta benzer nitelik ve yoğunlukta mikrobial etken saptanması ve *S.pyogenes*'in yüksek iyileşme oranları, OTH grubundaki çocuklarda normal florayı veya subklinik bir enfeksiyonu gösterebilir şeklinde yorumlanmıştır.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RT grubunda tonsil merkezinde en sık saptanan aerob bakteri *Stafilococcus aureus*(%28) iken OTH grubunda en sık saptanan aerob bakteri *S.pyogenes*(%22) oldu, ikinci sıklıkta *Stafilococcus aureus*(%16)saptandı. Çalışmamızda tonsil merkezinde bulunan aerob bakteriler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık sadece *Arcanobacterium haemolyticum*'da bulundu.

Jeong JH ve ark. (121)'nin yaptığı RT ve OTH grupları arasında tonsil merkezindeki bakteriyolojik karşılaştırmada 824 vakada 966 bakteri türü izole edilmiştir. RT grubunda en sık patojen *Stafilococcus aureus* (%30,3) iken daha sonra sırasıyla *Haemophilus influenza*(%15,5) ve *S.pyogenes*(%14,4) saptanmıştır. On dört yaş üzerindeki hastalarda diğer gruplardan farklı olarak *Klebsiella pneumonia* önemli oranda daha yüksek bulunmuştur. OTH grubunda en sık *Haemophilus influenza* (%31,4) , daha sonra sırasıyla *S.pyogenes*(%24,2), *Staf. Aureus*(%22,9) ve *Strep. Pneumonia*(%12,6) bulunmuştur. Ayrıca penisiline olan yüksek oranda direnç nedeniyle miks enfeksiyonun sık olduğu görülmüş. *Streptokok pneumonia* gençlerde daha sık görülürken daha ileri yaş grubunda *K.pneumonia* daha sık izlenmiş. Bakterilerin saptanması ile iklim açısından anlamlı farklılık gözlenmeyip; iklim değişikliklerine bakılmaksızın H.influenzanın tonsiller hipertrofi grubunda bulunma sıklığı daha yüksek bulunmuş. İki grup arasında antibiyotik duyarlılığı açısından farklılık saptanmamış ancak penisiline dirençli grupların sık ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılığın yüksek olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da RT grubunda en sık saptanan aerob bakteri *S.aureus* iken OTH grubunda en sık saptanan bakteri *S.pyogenes* oldu. Obstruktif tonsiller hipertrofi grubunda %6 oranı ile dördüncü sırada *Haemophilus parainfluenza* bulundu. Çalışmada finansal kısıtlamalar nedeniyle antibiyotik duyarlılığı çalışılmadı.

Brook'un anaerob bakterilerin tonsillitteki etkinliği ile ilgili yaptığı çalışmada (122), tonsillitte anaerob bakterilerin önemi araştırılmıştır. Bazı anaerob bakterilerin GABHS ve diğer patojenlere müdahale etme yeteneği vardır. Anaerob etkenlerin tonsildeki akut inflamatuvar süreçte rolleri birkaç çalışma ile desteklenmiş: reküren GABHS ve non streptokokal tonsillit (NST) gruplarında tonsil merkezinde anaeroblar izole edilmiş (123-125); peritonsiller ve retrofarengeal apselerde hiç aerob etken olmadan anaeroblar izole edilmiş (126,127); tonsilin anaerob enfeksiyonlarında (Vincent's angina) anaerob bakteriler saptanmış (128). Enkapsüle pigmentli *Prevotella* ve *Porphyromonas* spp. elde edilme oranı akut enfekte tonsillerde yüksek iken, reküren NST grubunda da merkezden bu etkenler saptanmış ve NST grubunda antibiyotiklere cevap olduğu görülmüş (129-134). Daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmasına rağmen bu bulgular tonsillitte gram negatif anaerobik basillerin patojenitesini desteklediği şeklinde yorumlanmıştır.

Bizim çalışmamızda gram negatif anaerob basiller RT grubunda OTH grubuna göre daha fazla sayıda görüldü ancak istatistiksel analizde anlamlı farklılık bulunamadı.

Brook ve ark. (135)'nin normal tonsil mikrobiyolojisini incelediği çalışmada veloforengeal yetmezlik nedeniyle tonsillektomi yapılan 4 hasta ve reküren tonsillit nedeniyle tonsillektomi yapılan 4 hastada tonsillerin merkezinden aerob ve anaerob bakteri kültürleri alınıp incelenmiş, sonuç olarak normal inflamasyon olmayan tonsillerin merkezinde polimikrobiyal flora varlığı ve inflamasyon sürecinde bunların sayılarının ve enkapsüle olma oranının arttığı görülmüştür.

Çalışmamızda her iki grupta da polimikrobiyal flora saptanmasına rağmen sayıları bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Holst ve ark. (136) reküren grup A Streptokokal faringotonsillit ve apne nedeniyle tonsillektomi yapılan hastalarda tonsillerin mikrobiyal florasını araştırdığı çalışmada,

tonsillerin merkezinden alınan kültürlerde aerob, anaerob ve fakültatif organizmalar değerlendirilmiş, gruplar arasında aerob ve anaerob organizmalar arasında ve elde edilen organizma sayısı açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Ayrıca beta laktamaz üreten bakteriler veya viridans(alfa) streptokok sıklığı açısından da fark bulunamamıştır. Bu nedenle rekürren grup A Streptokokal tonsillit bakımından önemli bir faktör olan oral ve boğaz florasındaki beta laktamaz üreten bakterilerin penisilin V'yi inaktive etmesi veya bunların GAS inhibe etme kapasiteleri ile viridans streptokokları eradike etme hipotezlerine destek sağlanamamış ve diğer mümkün açıklama olan antibiyotiklerin enfeksiyon odağına zayıf penetrasyonu tartışılmıştır.

Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar olduğu için antibiyotiklerin enfeksiyon odağına penetrasyonuna ilişkin yeni çalışmaların gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda finansal kısıtlamalar nedeniyle bakterilerin beta laktamaz özellikleri değerlendirilemedi.

Proenca ve ark. (137)'nin çalışmasında kronik adenotonsiller hastalığı olan çocukların tonsil dokusunda respiratuar virüsleri araştırdığı çalışmasında real time PCR yöntemiyle nazofarengeal sekresyonlarda, tonsiller dokuda ve periferik kanda kronik tonsiller hastalığı olan, akut solunum yolu enfeksiyon bulgusu olmayan 121 hastada sık görülen respiratuar virüsler araştırılmış ve hastaların %97,5'inde en az bir virüs saptanmıştır. Viral koenfeksiyon oranı ise %69,5 bulunmuştur. En sık saptanan virüsler Adenovirüs(%41,7), Human enterovirus (%40.5), Human rhinovirus (%38), Human bocavirus (%29.8), Human metapneumovirus (%17.4) ve Human respiratory syncytial virus (%15.7) olarak bildirilmiştir. Örnekler arasında PCR sonuçları farklı olup Adenovirüs, Bocavirüs ve Enterovirüs dokuda daha çok saptanırken, Rhinovirüs sekresyonlarda daha çok saptanmıştır. DNA virüslerinin tonsil dokusunda persistansı, latens kalması dokümente edilmiş iken RNA virüslerine ilişkin benzer bir çalışma yoktur. Kronik adenotonsiller hastalığı olan hastaların tonsillerinde yüksek oranda respiratuar virüslerin bulunması ve bunların tonsillerdeki persistansı kronik enflamasyonu stimule edebilme ve bu hastalıkların patogenezinde rol alabilme ihtimalini gündeme getirmiştir.

Bizim çalışmamızda bir DNA virüsü olan Adenovirüs ve RNA virüsü olan

İnfluenza virüs en modern yöntemlerden biri olan PCR yöntemi ile çalışıldı ancak sadece bir tane Adenovirüs pozitifliği görüldü. Proenca ve ark. (92) çalışmasında tonsil dokusunda yüksek Adenovirüs izlenmesine rağmen bizim çalışmamızda saptanmadı. Adenovirüslerin tonsil dokusuna persistans, latens kalması üzerine yapılmış çalışmalar olmasına rağmen çalışmamızın bunu desteklememesi hem DNA virüsleri hem de RNA virüslerinin reküren enfeksiyonlardaki etkisinin anlaşılması açısından dokuda çalışılacak yeni virüs çalışmalarına ihtiyaç olduğunu gösterdi. Çalışmanın başlangıcında daha fazla sayıda viral etken araştırılmasının amaçlanmasına rağmen Bilimsel Araştırma Proje kurulunun uzmanlık tezi için verdiği maddi destek kapsamında sadece Adenovirüs ve İnfluenza virüsü çalışılabilirdi.

Faden ve ark. (138)'nin çocukların tonsil ve adenoidlerinde asemptomatik respiratuar viral enfeksiyonların bulunması ve havayolu obstrüksiyonuna etkisi için yaptığı çalışmada çeşitli sebeplerle adenotonsillektomi yapılan, akut hastalığı olmayan çocuklarda asemptomatik respiratuar viral enfeksiyonların lenfoid dokudaki sıklığı ve havayolu obstrüksiyonu ile virüs sayı ve tipinin ilişkisi araştırılmıştır. Dokuz virüsü belirlemek için moleküler teknikler kullanılmış ve havayolu obstrüksiyonunu değerlendirmek için Brodsky skorları ve yüzdeleri kullanılmıştır. Tonsillerin %70,9'unda, adenoidlerin %94,7'sinde virüs saptanmış ($p<0,001$) ve Adenovirüs (%71,1) en sık saptanan virüs olarak bulunmuştur. Tonsildeki yüksek Brodsky skorları EBV ile ilişkili bulunurken adenoidlerdeki yüksek hava yolu obstrüksiyon yüzdesi Adenovirus, EBV, Coronavirus, Parainfluenza virus ve Rhinovirus ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda da OTH grubunda tonsil dokusunda virüslerin yüksek oranda saptanmaması ve gruplar arasında farklılık olmaması tonsil dokusundaki hipertrofi virüslerin rolünü şüpheli kılmaktadır. Faden ve ark.'nın (126) çalışmasında belirttiği gibi tonsiller hipertrofi ile karşılaştırıldığında adenoid hipertrofisinde respiratuar virüslerin daha fazla izole edilmesini açıklayabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇ

Çalışmada hastalarımızın tonsillektomi endikasyonu ile yaşlarının literatürde belirtilen yaş grupları ile uyumlu olması nedeniyle aileler tarafından çocuklarda küçük yaşlarda obstruktif semptomların sık tonsillit ataklarından daha fazla önemsendiği sonucu çıkarılabilir. Çalışmamızdan çıkarılabilecek bir diğer sonuç ise, küçük yaşlarda daha çok obstruktif semptomlar ön planda iken ileri yaş hastalarda enfektif bulguların daha sıklıkla görülmesidir.

Çalışmada beta laktamaz üretme özelliği olduğu bilinen gram pozitif bakterilerden Staf.aureus ve gram negatif bakteriler her iki grupta da izole edildi ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Ancak çalışmada bakterilerin beta laktamaz özelliklerini değerlendiremememiz nedeniyle reküren tonsillit ataklarının etyolojisinde öne sürülen beta laktamaz üreten bakterilerin, özellikle A grubu streptokoklara karşı beta laktam antibiyotiklerin etkinliğini azaltıcı etkisi değerlendirilemedi. Her iki grupta benzer polimikrobial etkenler saptanması antibiyotiklerin tonsil dokusuna penetrasyonu ile ilgili yeni çalışmaların gerekliliğini gösterdi.

Adenovirüslerin tonsil dokusuna persistans, latens kalması üzerine yapılmış çalışmalar olmasına rağmen çalışmamızın bunu desteklememesi, hem DNA virüsleri hem de RNA virüslerinin reküren enfeksiyonlardaki etkisinin anlaşılması açısından dokuda çalışılacak yeni virüs çalışmalarına ihtiyaç olduğunu gösterdi. Ayrıca OTH grubunda tonsil dokusunda virüslerin yüksek oranda saptanmaması, gruplar arasında farklılık olmaması, küçük yaşlarda geçirilen tonsillit ataklarının çoğunun viral olduğunun bilinmesine rağmen çalışmamızda OTH endikasyonu konulan hastaların tonsil dokusunda virüslerin saptanmaması, tonsil hipertrofinde virüslerin dışında diğer etiyolojik faktörlerin sorumlu olabileceğini düşündürmekte ve bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak literatüre baktığımız zaman; RT ve OTH gruplarında tonsillerin yüzey ve merkezinden alınankültür sonuçlarının karşılaştırıldığı ve reküren AGBHST ile NST gruplarında anaerob kültür açısından farklılığın araştırıldığı çalışmalarda çalışmamızda olduğu gibi etkenler açısından anlamlı farklılık bulunmamış olması tonsillit ataklarının rekürensinde ve tonsillerdeki hipertrofide mikrobiyolojik etkenler dışında başka faktörlerin (oksidatif stres ve antioksidanlar, pasif sigara içimi, allerji, glukokortikod reseptörleri, antibiyotiklerin dokuya penetrasyon gücü, antibiyotiklerin uygun doz ve sürede doğru endikasyonla kullanımı gibi) sorumlu olabileceğini ve bu konuda yapılacak geniş kapsamlı, çok yönlü, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösterdi.

7.KAYNAKLAR

1. Kaya, S. "Tonsil." Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 13 (2005).
2. Moore, Keith L., Trivedi Vidhya Nandan Persaud, and Mark G. Torchia. The developing human. Elsevier Health Sciences, 2011.
3. Hamilton, William James, and H. W. JD Mossman. "Human embryology: prenatal development of form and function." (1966).
4. Sadler, Thomas W. Langman's medical embryology. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
5. Şeftalioğlu A. Tonsillerin Gelişmesi. In: Tonsil. Kaya S, ed. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2005:13-18.
6. Arıncı K, Elhan A. Anatomi cilt-1. Güneş Kitabevi Ankara 2001:235-239.
7. Isaacson G. Inside-out complete tonsillectomy: extended intracapsular tonsillectomy for severe sore throat. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2005;114(10):757-761.
8. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. The Immune System and Lymphoid Organs. In: Basic Histology. Appleton-Lange Washington 1998:248-269.
9. Isaacson G, Parikh T. Developmental anatomy of the tonsil and its implications for intracapsular tonsillectomy Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72:89-96.
10. Wiatrak BJ, Wooley AL. Farenjit ve adenotonsiller hastalık In: Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Cummings CW, ed. Güneş Kitabevi, Ankara 2007:4135-4165.
11. Perry, Marta, and Anthony Whyte. "Immunology of the tonsils." Immunology today 19.9 (1998): 414-421.
12. Casselbrant ML. What is wrong in chronic adenoiditis/tonsillitis: anatomical considerations. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1999;49(1):133-135.
13. Harold E.. The head and neck. In: Clinical Anatomy: A Revision and Applied Anatomy For Clinical Students 10. edition. Harold E. ed. Blackwell Publishing Oxford 2006:279-356.
14. Browne, Denis. "The surgical anatomy of the tonsil." Journal of anatomy 63.Pt 1 (1928): 82.
15. Sahinoğlu K, Özküş K, Öztürk A. Baş-Boyun In: Tıp Öğrencileri için Klinik Anatomi. Snell RS, ed. Nobel Kitabevi İstanbul 1998:631-820.
16. Şapçı T, İspir F, Saydam B, Karavuş A, Özbilen G, Akyol H, Doğruer N, Akbulut UG. Tonsiller fossa ile arteria karotis interna arasındaki mesafenin bilgisayarlı tomografi ile ölçülmesi. PTT Hast Tıp Dergisi 2000; 22:14-7

17. Lee KD, Lee HS, Hong JC, Yu TH, Lee HH, Chun BG, Gil YG, Kim KH. Diameter of vessels across the tonsillar capsule as an anatomical consideration for tonsillectomy. *Clin Anat.* 2008;21:33-37.
18. Yoshida, Yoshikazu, et al. "Sensory innervation of the pharynx and larynx." *The American journal of medicine* 108.4 (2000): 51-61.
19. Asherson, N. "Glosso-pharyngeal neuralgia (otalgia) and the elongated styloid process: a record of five cases." *The Journal of Laryngology & Otology* 71.07 (1957): 453-470.
20. Ohtsuka, K. E. N. J. I., H. I. R. O. S. H. I. Tomita, and G. Murakami. "Anatomical study of the tonsillar bed: the topographical relationship between the palatine tonsil and the lingual branch of the glossopharyngeal nerve." *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 97.8 (1994): 1481-1493.
21. Turul T, Sanal Ö. Nazofarenks-assosiye lenf dokusu ve immün cevap. In: Tonsil. Kaya S, ed. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2005:36-49.
22. Richtsmeier WJ, Shikhari AM. The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. in *Otolaryngology Clinics Nort Am.* 1987
23. Ogra PL. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody response to polio virus *New England J:Med*, 1971; 284-59.
24. Gray LP The T's and A's problem assesment and reassesment. *J.Laryngol. OtoI*, 1977; 91: 11.
25. Gorney AJ et al. indication for tonsilectomy *New Engl. Med*1978; 298-1318.
26. David HD, Christopher S. Indications for Tonsillectomy and Adenoidectomy. *Laryngoscope* 2002; 112: 6-10.
27. Rosenfeld, R. M., and R. P. Green. "Tonsillectomy and adenoidectomy: changing trends." *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 99.3 Pt 1 (1990): 187-191.
28. Lloyd Faulconbridge, R. V., et al. "Comparative audit of tonsillectomy." *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 25.2 (2000): 110-117.
29. Erisen, L., et al. "Adenotonsillektomi olgularımız ve endikasyonlarının değerlendirilmesi." *Kulak Burun Bogaz Klinikleri* 1 (1999): 85-88.
30. Mattila, Petri S., et al. "Causes of tonsillar disease and frequency of tonsillectomy operations." *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 127.1 (2001): 37-44.

31. Kearns DB, Pransky SM, Seid AB. Current concepts in pediatric adenotonsillar disease. *Ear Nose Throat J* 1991;70(1):15-19.
32. Erişen L. Tonsillektomi ve adenoidektomi endikasyonları. In: Tonsil. Kaya S, ed. *Bilimsel Tıp Yatnevi Ankara* 2005:178-197.
33. Ying MD. Immunological basis of indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; 454: 279-285
34. Brodsky L. Tonsillitis, tonsillectomy and adenoidectomy. In: Byron JB, eds. *Head and Neck Surg Otolaryngol*, ed 2. Philadelphia: Lippincott, 1998; p.1221-1235.
35. Wiatrak BJ, Woolley AL. Pharyngitis and adenotonsillar disease. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Schuller DE, eds. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, ed 3. Mosby, 1998. p. 188-215.
36. Kavanagh KT, Beckford NS. Adenotonsillectomy in children: Indications and contraindications. *South Med J*. 1994; 81(4): 507-511
37. Bergler W, Huber K, Hammerschmitt N, Hormann K. Tonsillectomy with argon plasma coagulation (APC): evaluation of pain and hemorrhage. *Laryngoscope* 2001; 111: 1423-1429.
38. Bluestone CD. Current indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 58-64.
39. Kornblut AD. A traditional approach to surgery of the tonsils and adenoids. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20(2): 349-363.
40. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, Colborn DK, Bernard BS, Taylor FH, Rogers KD, Schwarzbach RH, Stool SE, Friday GA. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and non-randomized clinical trials. *N Eng J Med* 1984;310:674-683.
41. Gates GA, Folbre TW. Indications for adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112:501-502.
42. Fry TL, Pillsbury HC. The implications of "controlled" studies of tonsillectomy and adenoidectomy. *Otolaryngol Clin North Am*. 1987;20(2):409-413.
43. Randall DA, Parker GS, Kennedy KS. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Am Fam Physician*. 1991;44(5):1639-1646.

44. Mackowiak, Philip A. "The normal microbial flora." *New England Journal of Medicine* 307.2 (1982): 83-93.
45. Herceg, ROBERT J., and LANCE R. Peterson. "Normal flora in health and disease." *Principles and practice of infectious disease. 3rd ed. New York:*
46. Brook, Itzhak, and Alan E. Gober. "Interference by aerobic and anaerobic bacteria in children with recurrent group A β -hemolytic streptococcal tonsillitis." *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 125.5 (1999): 552-554.
47. Tagg, John R., Adnan S. Dajani, and Lewis W. Wannamaker. "Bacteriocins of gram-positive bacteria." *Bacteriological reviews* 40.3 (1976): 722.
48. Tünger A:Waldeyer Lenfatik Halkası, Üst Solunum Yolu Florası ve Önemi, 2006:33-38.
49. Armstrong GL, Pinner RW. Outpatient visits for infectious diseases in the United States, 1980 Through 1996. *Arch Intern Med* 1999;159(21):2531-2536.
50. Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimaki M, Blomqvist S, Hyypia T, Arstila P. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998;36(2):539-542.
51. McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA* 2002;287(23):3096-3102.
52. Gerber MA. Pharyngitis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (eds): *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 3th edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008:206-213.
53. Gerber MA. Chapter 182 Group A streptococcus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2007:1135-1145.
54. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics* 1996;97(6):949-954.
55. Hayden GF, Turner RB. Pharyngitis. In: Jenson HB, Baltimore RS, (eds): *Pediatric Infectious Diseases Principles and Practice*, 2th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002:711-720.
56. Esposito, Susanna, et al. "Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria." *Journal of Medical Microbiology* 53.7 (2004): 645-651.
57. Esposito S, Bosis S, Faelli N, Begliatti E, Droghetti R, Tremolati E, Porta A, Blasi F, Principi N. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5):438-444.
58. Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections. *Indian J Pediatr* 2001;68(12):1135-1138.

59. Benjamin JT, Perrillo VA Jr. Pharyngitis due to group C hemolytic streptococci in children. *J Pediatr* 1976;89(2):254-256.
60. McCue JD. Group G streptococcal pharyngitis: analysis of an outbreak at a college. *JAMA* 1982;248(11):1333-1336.
61. Van Kempen M, Bachert C, Van Cauwenberge P. An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections. *Rhinology* 1999;37(3):97-103.
62. Grady D, McClung JE, Veltri RW, Sprinkle PM, Veach JS. Association of Epstein-Barr virus with acute exudative tonsillitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982;90(1):11-15.
63. Efstratiou A. Group A streptococci in the 1990s. *J of Antimicrob Chemother* 2000;45 suppl:3-12.
64. Mete B. Akut tonsillofarenjit. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar, Şubat 2008; sempozyum dizisi No:61:107-116.
65. Tart AH, Walker MJ, Musser JM. New understanding of the group A Streptococcus pathogenesis cycle. *Trends Microbiol* 2007;15(7):318-325.
66. Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis* 2003;3(4):191-200.
67. Olivier C. Rheumatic fever--is it still a problem?. *J Antimicrob Chemother* 2000;45 Suppl:13-21.
68. Camcıoğlu Y. Soğuk algınlığı, İnfluenza ve Tonsillofarenjit. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı, Aralık 2002; sempozyum dizisi No:33:25-34.
69. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infection. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(3):470-511.
70. West JV. Acute upper airway infections. *Br Med Bull* 2002;61:215-230.
71. Gregory F, Hayden, Ronald B. Turner. Chapter 378 Acute Pharyngitis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2007:1752-1754.
72. Wright P. Chapter 255 Influnza Viruses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2007:1384-7.
73. Scott LA, Stone MS. Viral exanthems. *Dermatol Online J* 2003;9(3):4.
74. Bisno AL. Pharyngitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds): *Principles and*

Practice of Infectious Diseases, 6th edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:752-758.

75.Yalçın I. Çocuklarda akut tonsillofarenjit.Yalçın I, Salman N, Somer A, (editörler). Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, 1.Baskı.İstanbul, Medya Tower tanıtım ve yayıncılık, 2007:34-37.

76. Bisno AL. Acute pharyngitis. N Eng J Med 200;344(3):205-211.

77. Leblebicioğlu H, Cengiz T. Akut tonsillofarenjitte A grubu beta hemolitik streptokok sıklığı ve klinik semptom ve bulgularının değerlendirilmesi. TCDD Hastaneleri Tıp Bülteni 1991;3:119-123.

78. Kara A. Tonsillofarenjit. Çocuk Enf Derg 2009;3(özel sayı):25-34.

79.Ulusoy S. Üst solunum yolları enfeksiyonlarında tetkik gerekli mi?. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar, Şubat 2008; sempozyum dizisi No:61:67-70.

80. Ada M, Aksaray N, Alhan E, Bakır M, Camcıoğlu Y, Hacımustafaoğlu M, Sıdal M, Öneş Ü, Ömerci AR, Yalçın I, (eds): Çocuklarda akut tonsillofarenjit. Çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonları, Çocuk Enfeksiyonları Derneği, Üst solunum yolu enfeksiyonları çalışma grubu yayınları, İstanbul Elit Ofset, 2002;35-48.

81. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 2002;35(2):113-125.

82. Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J, Wright LL, DeMeo KK, Anderson LR. Antigen detection test for streptococcal pharyngitis: evaluation of sensitivity with respect to true infections. J Pediatr 1986;108(5):654-658.

83. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. CMAJ 1998;158(1):75-83.

84. Bilgehan H. Streptococcus. Bilgehan H. (ed): Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, 5. Baskı, Bornova, İzmir: Barış Yayınları, 1992:249-283.

85. Ryan KJ. Streptococcus and Enterococci. In: Ryan KJ, Ray CG, (eds): Sherring Medical Microbiology: An Introduction to Infectious Diseases, 4 th edition, New York: McGray-Hill, 2003:273-286.

86. Pichichero ME, Marcossi SM, Murphy ML, Hoeger W, Gren JL, Sorrento A. Incidence of streptococcal carriers in private pediatric practice. Arch Pediatr Adolesc Med 1991;153(6):624-628.

87. Toprak D, Demirdal T, Aşçı Z, Orhan S, Çetinkaya Z, Demirtürk N. Sağlıklı çocuklarda nazofarinksde A grubu Beta hemolitik streptokok taşıyıcılığı. Düzce Tıp

Fakültesi Dergisi 2008;2:26-29.

88. Hayes CS, Williamson H Jr. Management of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician* 2001;63(8):1557–1565

89. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, (eds): *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006:610-619.

90. Leblebicioğlu H. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında ne zaman antibiyotik verelim?. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlara pratik yaklaşımlar, Şubat 2008; sempozyum dizisi No:61:43-47.

91. Binatlı Akçakaya N. Çocuk çağında tekrarlayan streptokok enfeksiyonları?. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Solunum yolu enfeksiyonları sempozyumu, İstanbul, 2000:37-42.

92. Pichichero ME. Cephalosporins are superior to penicillin for treatment of streptococcal tonsillopharyngitis: is the difference worth it ?. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(4):268-274.

93. Pichichero ME, Casey JR. Meta-analysis of Cephalosporin Versus Penicillin Treatment of Group A Streptococcal Tonsillopharyngitis in Children. *Pediatrics* 2004;113(4):866-882.

94. Pichichero ME, Gooch WM. Comparison of cefdinir and penicillin V in the treatment of pediatric streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12 suppl):171–173.

95. McLinn SE. Cefaclor in treatment of otitis median and pharyngitis in children. *Am J Dis Child* 1980;134(6):560-563.

96. Cohen R. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(2 suppl):129–134.

97. Pichichero ME, Casey JR, Block SL, Guttendorf R, Flanner H, Markowitz D, Clausen S. Pharmacodynamic Analysis and Clinical Trial of Amoxicillin Sprinkle Administered Once Daily for 7 Days Compared to Penicillin V Potassium Administered Four Times Daily for 10 Days in the Treatment of Tonsillopharyngitis Due to *Streptococcus pyogenes* in Children. *Antimicrob Agents and chemother* 2008;52(7):2512–2520.

98. Pichichero ME. Group A beta-hemolytic streptococcal infections. *Pediatr Rev* 1998;19(9):291-302.

99. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998;155(2):264-271.

100. Snellman LW, Stang HJ, Stang JM, Johnson DR, Kaplan EL. Duration of positive

throat cultures for group A streptococci after initiation of antibiotic therapy. *Pediatrics* 1993;91(6):1166-1170.

101. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;119(11):1541-1551.

102. Brandt ER, Good MF. Vaccine strategies to prevent rheumatic fever. *Immunol Res* 1999;19(1):89-103.

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

104. Ünüvar E. Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu olan çocuğun değerlendirilmesi. *Çocuk Enf Derg* 2007;1(özel Sayı):43-45.

105. Kvestad E, Kvaerner KJ, Roysamb E, et al. Recurrent otitis media and tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(9):1561-1568.

106. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16(4):278-283.

107. Charles W. Cummings. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 4th ed, Mosby Elsevier Press, 2005: 4135-4161.

108. Kielmovitch IH, Keleti G, Bluestone CD, et al. Microbiology of obstructive tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:721-724.

109. Kuhn JJ, Brook I, Waters CL, et al. Quantitative bacteriology of tonsils removed from children with tonsillitis hypertrophy and recurrent tonsillitis with and without hypertrophy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:646-652.

110. Brodsky L, Moore L, Stanievich J. The role of Haemophilus influenza in the pathogenesis of tonsillar hypertrophy in children. *Laryngoscope* 1988; 98:1055-1060.

111. Sclafani, Anthony P., et al. "Treatment of symptomatic chronic adenotonsillar hypertrophy with amoxicillin/clavulanate potassium: short-and long-term results." *Pediatrics* 101.4 (1998): 675-681.

112. Don Debra, Goldstein NA, Crockett DM, Ward SD. Antimicrobial therapy for children with adenotonsillar hypertrophy and obstructive sleep apnea: a prospective randomized trial comparing azithromycin vs placebo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133: 562-568.

113. Dogruer ZN, Unal M, Eskandari G, Pata YS, Akbas Y, Cevik T, Cimen MYB: Malondialdehyde and antioxidant enzymes in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy. *Clinical Biochemistry* 2004; 37:718-721.
114. Kıroğlu 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* 2005: article in press.
115. Saçkesen C, Kalaycı Ö: Waldeyer halkasının alerjik enflamasyondaki rolü. Kaya S(ed): *Tonsil. Bilimsel Tıp Yayınevi*, 2005, s.50-53.
116. Goldbart AD, Veling MC, Goldman JL, Li RC, Brittan KR, Gozal D: Glucocorticoid receptor subunit expression in adenotonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea. *Pediatric Research* 2005; 57:232-236.
117. Baugh, Reginald F., et al. "Clinical practice guideline: tonsillectomy in children." *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* 144.1_suppl (2011): S1-S30.
118. Deutsch, Ellen S. "Tonsillectomy and adenoidectomy: changing indications." *Pediatric Clinics of North America* 43.6 (1996): 1319-1338.
119. Derkay, Craig S. "Pediatric otolaryngology procedures in the United States: 1977–1987." *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 25.1-3 (1993): 1-12.
120. Capper, R., and R. J. Canter. "Is there agreement among general practitioners, paediatricians and otolaryngologists about the management of children with recurrent tonsillitis?." *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 26.5 (2001): 371-378.
121. Jeong, Jin Hyeok, et al. "Bacteriologic comparison of tonsil core in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy." *The Laryngoscope* 117.12 (2007): 2146-2151.
122. Brook, Itzhak. "The role of anaerobic bacteria in tonsillitis." *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 69.1 (2005): 9-19.
123. I. Brook, P. Yocum, E.M. Friedman, Aerobic and anaerobic flora recovered from tonsils of children with recurrent tonsillitis, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 90 (1981) 261-263.
124. I. Brook, P. Yocum, Comparison of the microbiology of Group A streptococcal and non-Group A streptococcal tonsillitis, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 97 (1988) 243-246.

125. I. Brook, P. Yocum, Bacteriology of chronic tonsillitis in young adults, *Arch. Otolaryngol.* 110 (1984) 803-805.
126. I. Brook, Aerobic and anaerobic bacteriology of peritonsillar abscess in children, *Acta. Paediatr. Scand.* 70 (1981) 831-838.
127. I. Brook, Microbiology of retropharyngeal abscesses in children, *Am. J. Dis. Child.* 141 (1987) 202-204.
128. A.F. Stammers, Vincent's infection: observation and conclusions regarding the aetiology and treatment of 1017 civilian cases, *Br. Dent. J.* 76 (1944) 147-152.
129. S. Davidson, C. Kaplinsky, M. Frand, J. Rotem, Treatment of infectious mononucleosis with metronidazole in the pediatric age group, *Scand. J. Infect. Dis.* 14 (1982) 103-104.
130. S.A. Helstrom, P.A. Mandl, T. Ripa, Treatment of anginose mononucleosis with metronidazole, *Scand. J. Infect. Dis.* 10 (1978) 7-9.
131. C.J. McDonald, W.M. Tierney, S.L. Hui, A controlled trial of erythromycin in adults with non streptococcal pharyngitis, *J. Infect. Dis.* 152 (1985) 1093-1094.
132. J.H. Merenstein, K.D. Rogers, Streptococcal pharyngitis: early treatment and management by nurse practitioners, *JAMA* 227 (1974) 1278—1282.
133. A. Putto, Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal, *Pediatrics* 80 (1987) 6—12.
134. I. Brook, Medical treatment of non-streptococcal recurrent tonsillitis, *Am. J. Otolaryngol.* 10 (1989) 227-233.
135. Brook, Itzhak, and Perry A. Foote. "Microbiology of "normal" tonsils." *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 99.12 (1990): 980-983.
136. Holst, A. Stjernquist-Desatnik, E. "Tonsillar microbial flora: comparison of recurrent tonsillitis and normal tonsils." *Acta oto-laryngologica* 119.1 (1999): 102-106.
137. Proenca-Modena, Jose Luiz, et al. "High rates of detection of respiratory viruses in tonsillar tissues from children with chronic adenotonsillar disease." *PLoS One* 7.8 (2012): e42136.
138. Faden, Howard, et al. "The ubiquity of asymptomatic respiratory viral infections in the tonsils and adenoids of children and their impact on airway obstruction." *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 90 (2016): 128-132.

8.ÖZGEÇMİŞ

KİMLİK BİLGİLERİ

Adı-Soyadı: Meltem Tendoğan Avcı

Unvan: Araş. Gör. Dr

Doğum Yeri:Kayseri

Doğum Tarihi: 10/10/1989

E-Mail:tendoganmeltem@hotmail.com

EĞİTİM DURUMU

İlkokul:Gürdođanlar İlköğretim Okulu

Ortaokul: Gürdođanlar İlköđretim Okulu

Lise:Baki Ayşe Simitçiođlu Anadolu Lisesi

Üniversite:Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (2006-2012)

Uzmanlık Eğitimi: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD (2012-)

YÜRÜTTÜĐÜ GÖREVLER:

Pratisyen Hekim(2012): Bitlis Mutki Toplum Sağlığı Merkezi

Araş. Gör. Dr.(2012-Devam): Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD

Yabancı Dili: İngilizce