

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. K.B.B. KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ: DOÇ. DR. HÜSEYİN DERE

**TONSİL VE ADENOİD DOKUSU YÜZEYEL – DERİN
FLORASININ VE BETA LAKTAMAZ
ÜRETİMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. IŞIL AYDEMİR

TEZ DANIŞMANI
OP. DR. İBRAHİM ÖZCAN

ANKARA 2005

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum sayın hocam Doç. Dr. Hüseyin Dere'ye teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Yetişmemde emeği geçen Şef Yardımcılarımıza, Başasistanlarımıza, Uzmanlarımıza ve tüm Kulak Burun Boğaz Kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Op. Dr. İbrahim Özcan'a teşekkür ederim.

Ayrıca tezimdeki katkıları nedeniyle Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Klinik Şefi Neriman Balaban'a, Uzm. Dr. İpek Mumcuoğlu'na ve tüm mikrobiyoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bugünlere getiren, her zaman yanımda olan sevgili annem ve babama, tüm asistanlığım boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	IV
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	V
ÖZET.....	VI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. MATERYAL VE METOD.....	21
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ.....	40
7. KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR

BLÜB	: Beta-laktamaz üreten bakteriler
B. melaninogenicus	: Bacteroides melaninogenicus
C. diphtheriae	: Corynebacterium diphtheriae
EBV	: Epstein Barr virüs
EMB	: Eosin Methylene Blue besi yeri
GABHS	: Grup A Beta Hemolitik Streptokok
GBBHS	: Grup B Beta Hemolitik Streptokok
HAEM	: Haemophilus besi yeri
HSV	: Herpes simplex virüs
H. influenza	: Haemophilus influenza
H. parainfluenza	: Haemophilus parainfluenza
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
M. catarrhalis	: Moraxella catarrhalis
M Hücreleri	: Membran hücreleri
NANB BHS	: Non A Non B Beta Hemolitik Streptokok
P. aeruginosa	: Pseudomonas aeruginosa
RSV	: Respiratuar sinsityal virus
S. aureus	: Staphylococcus aureus
S. epidermidis	: Staphylococcus epidermidis
S. mitior	: Streptococcus mitior
S. mutans	: Streptococcus mutans
S. sanguis	: Streptococcus sanguis
S. saprophyticus	: Staphylococcus saprophyticus
S. pneumonia	: Streptococcus pneumonia
S. viridans	: Streptococcus viridans
TMP-SMX	: Trimetoprim-sülfometoksazol

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLO 1: Tonsil ve adenoid dokusunda üretilen aerob mikroorganizmaların yüzdeleri

TABLO 2: Tonsil ve adenoid dokusunda üretilen aerob mikroorganizmaların ve beta-laktamaz üreten bakterilerin sayıları ile beta-laktamaz üreten bakterilerin yüzdeleri

TABLO 3: Tonsil ve adenoid derin kültürlerinde üretilen anaerob mikroorganizmalar ve beta-laktamaz üreten bakterilerin sayı ve yüzdeleri

TABLO 4: Tonsil ve adenoid yüzeyel ve derin kültürlerinde üreyen ortalama mikroorganizma sayıları

ŞEKİL 1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

ŞEKİL 2: Hastaların yaşa göre dağılımı

ŞEKİL 3: Aerob bakteriler ve beta-laktamaz üretim oranları

ŞEKİL 4: Çikolata agar ve HAEM besi yerinin H. influenza ve H. parainfluenza üretiminin karşılaştırılması

ÖZET

Adenoidektomi ve tonsillektomi obstrüksiyon veya rekürren enfeksiyon nedeniyle en sık yapılan çocukluk çağı KBB operasyonları arasında yer alır (81). Sağlıklı bireylerde enfeksiyonlara karşı koruyucu bir rol üstlenen tonsil ve adenoidler; kronik enfeksiyon durumlarında patojen mikroorganizmalar için birer rezervuar görevi görebilmektedir (9,17,79).

Çalışmamızda Şubat 2004 ile Haziran 2005 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. K.B.B Kliniği'nde rekürren tonsillit ve/veya obstrüktif semptomlar nedeniyle adenotonsillektomi yapılan 91 pediatrik hastanın tonsil ve adenoid yüzeyel ve derin florası incelenmiş ve beta-laktamaz üretimi karşılaştırılmıştır.

Tonsil içinde ve dışında üreyen aerob mikroorganizma sayısı ve tipleri benzer olarak bulunmuştur. Adenoid dışında, içine göre daha fazla üreme saptanmıştır. Ayrıca adenoid yüzeyel ve derin florası karşılaştırıldığında *Streptococcus viridans*, *Neisseria* suşları, *Haemophilus influenza* ve *Haemophilus parainfluenzae*'nin yüzeyde derine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla ürediği saptanmıştır.

Adenoid ve tonsil yüzeyel kültürlerinde üreyen aerob mikroorganizma sayısı benzer olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Adenoid ve tonsil derin kültürlerinde üreyen aerob mikroorganizma sayısı karşılaştırıldığında tonsil merkezinde anlamlı oranda daha fazla mikroorganizma ürediği saptanmıştır.

Adenoid ve tonsil derin kültürlerinde üreyen anaerob mikroorganizmaların sayıları benzer olarak bulunmuştur.

Haemophilus influenza ve Haemophilus parainfluenza üretimi açısından HAEM besi yerinde çikolata agara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla üreme saptanmıştır.

Tonsil ve adenoidde Staphylococcus aureusda % 100, koagülaz negatif stafilokoklarda % 56, Neisseria suşlarında % 53, Haemophilus influenzada %47, Haemophilus parainfluenzada % 42, Streptococcus pneumoniae % 37, Streptococcus viridanus % 9 oranında beta-laktamaz direnci saptanmıştır.

Çalışmaya alınan tüm hastalardan beta-laktamaz üreten bakteriler izole edilmiş ve Staphylococcus aureus ile diğer beta-laktamaz üreten bakterilerin birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum Staphylococcus aureusun beta-laktamaz direnç genlerini diğer mikroorganizmalara transfer ettiğini düşündürmüştür.

Çalışmadan elde edilen bulgular doğrultusunda; rekürren tonsillitlerin etyolojisinde beta-laktamaz üreten bakterilerin sıklıkla yer aldığı ve Grup A Beta hemolitik streptokoklara yönelik penisilin tedavisinin etkisiz olabileceği, bu nedenle rekürren tonsillitlerin medikal tedavisinde beta-laktamaza dirençli antibiyotiklerin kullanımının uygun olabileceği düşünülmüştür.

GİRİŞ

Lingual tonsil ve Gerlach lenfoid dokusu ile birlikte Waldeyer lenfatik halkasını oluşturan palatin tonsil ve adenoid dokuları solunum ve sindirim sisteminin giriş kapısında yer alır. Mikroorganizmalara karşı vücudun ilk savunma bariyerini oluşturan bu dokuların kendileri de birer enfeksiyon odağı olabilmektedir.

Rekürren tonsillit çocukluk çağının en sık karşılaşılan hastalıklarından biridir. Bu hastalara çok çeşitli antimikrobiyal tedaviler uygulanmaktadır. Ancak bu tedaviler çoğu zaman başarısız olmakta ve cerrahi endikasyonu doğmaktadır. Günümüzde rekürren tonsillitli olgularda rutinde uyguladığımız tonsil yüzey kültürü çoğu kez enfeksiyonun gerçek etkenini yansıtmamakta, bu durum kronik tonsillit tedavisinde yüzey kültürüne göre seçilen antibiyotiklerin güvenilirliğine gölge düşürmektedir (22,24,29,30,60,77,78).

Kronik tonsillitlerde, etken mikroorganizmalar, genellikle streptokokların hakim olduğu mikst bir floradır. Ancak günümüzde Grup A Beta Hemolitik Streptokok (GABHS) dışında diğer organizmalar da kronik tonsillite neden olabilmektedir. Özellikle son yıllarda mikroflorada Staphylococcus aureus ve Haemophilus influenza gibi beta-laktamaz üreten bakterilerin (BLÜB) hakimiyeti sonucu penisilin direnci sık görülmektedir (9,20). Çeşitli araştırmacılar tarafından antibiyoterapinin başarısız olmasında dirençli mikroorganizmaların göz önüne alınmamasının rolü olabileceği ileri sürülmektedir (9,20,38).

Bu çalışmada tonsil ve adenoidin yüzey ve derininde yer alan mikroorganizmaları saptamak, yüzey kültürlerinin derinde yer alan mikroorganizmaları yansıtmama düzeyi ve patojen mikroorganizmalarda beta-laktamaz üretimini tespit etmek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

PALATİN TONSİL

Anatomi

Palatin tonsil, farengeal tonsil, lingual tonsil, Gerlach tonsili ve lateral farengeal bandlar Waldeyer lenfatik halkasını oluştururlar. Palatin tonsil Waldeyer lenfatik halkasının en büyük yapısıdır. Çift, genelde simetrik ve orofarenks lateral duvarına yapışık solid lenfoid doku oluşumudur (6).

Tonsiller, arkus palatoglossus ve arkus palatofarengeusun oluşturduğu fossa tonsillaride yer alır. Tonsil yatağını superior konstriktör kas ve palatofarengeal kas oluşturur. Derinde tonsil alt bölümüne tutunan palatofarengeal kas lifleri triangüler ligamenti (retrotonsiller veya transvers plika) oluşturur (39).

Trianguler plika, arkus palatoglossusun hemen arkasında yer alan ve tonsil kapsülü ile devam eden, mukoza ve bağ dokusundan oluşan bir tabakadır. Tonsilin medial yüzeyine yapışık olabilir veya buradan anterior tonsiller fossa ile ayrılabilir. Normal olguların %40'ında tonsil üst kutbunda yarım ay şeklinde bir plika ve supratonsiller fossa bulunur (39).

Palatin tonsil; farengeal ve lingual tonsillerin aksine, ince bir kapsülle çevrelenir. Tonsil kapsülü farengeobaziller fasyanın, tonsilin derinde kalan bölümünü örten ve tonsil içine sinir ve kan damarlarını taşıyan, septalar halinde uzanan farklılaşmış bir parçasıdır. Bu nedenle tonsil, kapsülünden kolayca ayrılmaz. Ancak kapsül farengeal kasları örten gevşek bir areoler dokuya bağlıdır ve bu da tonsil kapsülünün peritonsiller boşlukta kas dokusundan kolayca sıyrılmasına olanak sağlar (35,39).

Tonsilin arterleri, eksternal karotid arterin fasial, lingual, asendan farengeal ve internal maksiller dallarından gelir ve genellikle alt kutuptan girerler. Alt kutupta tipik olarak üç arter bulunur. Bunlar; dorsal lingual arterin tonsiller dalı,

ve fasial arterin tonsiller dalı ve asendan palatin dalıdır. Üst kutupta ise asendan farengeal arter ve maksiller arterin dalı olan minör palatin arter yer alır (27,35).

Tonsilin venöz drenajını büyük ölçüde lingual venin tonsiller dalı sağlar. Aksesuar tonsiller venler farengeal pleksusa drene olurlar ve daha sonra internal juguler vene dökülürler. (27,39)

Tonsilin serbest yüzeyi, tonsiller kriptlerin köken aldığı mukoza ile kaplıdır. Kriptler, tonsilin yüzeyinden derindeki lenfoid dokuya kadar uzanan kör uçlu epitelyal tübüllerdir. Bu kriptlerin ağzı çok dar olabilir, bu da drenajı bozarak enfeksiyona ve halitozise neden olabilir (35,39).

Tonsilin innervasyonu N. glossopharyngeusun tonsiller dalı ve minör palatin sinirin desendan dalı tarafından sağlanır (35).

Klasik bilgilere göre tonsilin afferent lenfatığı bulunmaz. Efferent lenfatikleri ise submandibuler, yüzeyel servikal ve üst derin servikal lenf nodlarına drene olur (39).

Embriyoloji

Palatin tonsil, embriyolojik hayatın 14. haftasında belirmeye başlar. Farengeal poşun lateral bölümü, büyük oranda absorbe olur ve poşun dorsal kalıntıları palatin tonsilin epitelini oluşturur. Tonsiller pililler, 2. ve 3. brankial arklardan köken alır. Yüzey epitelinin bağ dokusu içerisine çökmesiyle kriptler embriyolojik hayatın 3.-6. haftaları boyunca belirginleşir. Kapsül 5. ayda şekillenir, tonsil 6. ayda olgunlaşmış haliyle ortaya çıkar (33,82).

Histoloji

Lenfatik follikül, lenfatiklerin düzenli bir biçimde bir araya gelerek oluşturduğu yapılardır. Her follikülün orta bölümü mitozla çoğalarak çevreye yerleşen küçük lenfositlerin kaynağını oluşturan büyük lenfositleri içerir. Çoğalan hücrelerin bulunduğu bu merkeze germinal merkez denir (1).

Tonsilin yüzeyel tabakası, yenidoğanda silialı hücrelerden, erişkinde ise nonkeratinize stratifiye epitel hücrelerinden oluşur (1). Tonsilde lobüler bir yapı sağlayan, septalardan çıkan retiküler bağ dokusu bütün organ içine dağılır. Bu ağısı yapının içinde yer alan lenfoid folliküller, subepitelyal yada parakapsüler folliküller şeklinde toplanan lenfositlerden oluşmuştur (61,82). Doğuşta palatin tonsillerin germinal merkezi yoktur. Germinal merkezlerin oluşumu özellikle erken yaş dönemindeki sağlıklı çocuklarda antijenik stimülasyona bağlıdır (31). Palatin tonsil yaklaşık olarak 15 yaşa kadar aktif olup postpubertal dönemde stroma genişler, 30 yaşından sonra stromada fibröz doku artışı ve lenfatik folliküllerde yağlı transformasyon meydana gelir (59).

ADENOİD DOKU (FARENGEAL TONSİL)

Anatomi

Çocuklarda ve bazen de erişkinlerde nazofarenksin tavanı ve farengeal resesin duvarları önemli miktarda lenfoid doku ihtiva eder ve bu da farengeal tonsili (adenoid) oluşturur.

Adenoid dokunun büyüklüğü kişiden kişiye farklılıklar gösterir ve nazofarenks posterior duvarına ve aşağıda östaki ağzına kadar uzanır. Östaki tüpünün duvarında bulunan lenfoid dokuya "Gerlach tonsili" denir.

Adenoidin arterleri, eksternal karotid arterden gelen fasial arterin asendan palatin dalı, asendan farengeal arter, internal maksiler arterin farengeal dalı ve tiroservikal trunkusun asendan servikal dalıdır (51).

Adenoidin venöz drenajı, farengeal pleksus aracılığıyla internal juguler vene olur (27)

Lenfatik drenaj önce retrofarengeal lenf nodlarına daha sonra derin juguler nodlara olur.

Sensorial innervasyon N. glossofarengeus ve N. vagusun nazofarengeal dalları tarafından sağlanır (6).

Embriyoloji

Adenoid doku embriyogenezin 3. ve 7. ayları arasında oluşur. Gebeliğin 12. haftasında subepitelyal lenfosit infiltrasyonu şeklinde ortaya çıkar. Doğumda mevcut olan adenoid doku hayatın ilk birkaç haftası içinde bakterilerle kolonize olur. (6,50)

Histoloji

Adenoid doku, üç tip yüzey epiteli içerir: Silyalı pseudostratifiye kolumnar, stratifiye skuamoz ve tranzisyonel. Kronik olarak enfekte veya büyümüş adenoid dokusunda antijen sunumunda ve işlenmesinde rol alan skuamoz epitelde artış ve mukosiliyer aktivitede rol alan respiratuar epitelde azalma söz konusudur (6).

Adenoidlerin üzerinde yarık şeklinde girintiler vardır ancak bunlar gerçek kript değildir. Adenoid dokunun palatin ve lingual tonsillerin aksine derine uzanan epitelyal kriptler içermemesinin nedeni kapsülün bulunmayışıdır (35).

PALATİN TONSİLLERİN VE ADENOİD DOKUNUN İMMÜN YANITTAKİ ROLÜ

Tonsil ve adenoid dokuları, solunum ve sindirim sisteminin giriş kapısında yer alır. Bu nedenle solunan hava ve yenilen gıdalardaki antijenlerin vücutla ilk teması burada olur (62). Tonsil ve adenoidler solunum havasını süzme ve gıdayı mikroorganizmalardan arıtma gibi işlevlerden çok bireyin yaşadığı çevrede bulunan yabancı antijenik materyalleri lenf foliküllerine taşıyarak vücudun savunma sistemlerinin yeni antikorlar üretmesini sağlarlar (23,42,62).

Tonsillerin yapısı, lenf nodlarına benzer ve korteks, parakortikal alan ve medulladan oluşur. Primer folliküllerde ve germinal merkezlerde B hücre hakimiyeti vardır. Kortekste, interfolliküler alanlarda ve medullanın parakortikal bölgelerinde ise T lenfositler lokalize olmuştur. İç medulla daha yoğun olarak lenfositler, mononükleer fagositler ve plazma hücrelerini içerir (71). Genel olarak tonsiller B hücrelerinin hakim olduğu bir organdır. Tonsilde immünglobulin üreten hücrelerin sayısında 2. dekata kadar artış, bu yaştan sonra ise belirgin azalma görülür. T hücreleri ise büyüme süreciyle artar. Bunun sonucunda yaşla birlikte tonsil dokusundaki T/B oranı artar (83).

Üst aerodijestif traktus, skuamöz veya respiratuar epitel ve bunun üzerinde bulunan müköz tabaka ile kaplıdır. Ancak bu zayıf bir bariyer oluşturur. Bu bölgede esas bağıışıklığı sağlayan sekretuar IgA'dır (68). Sekretuar IgA yabancı antijenlerin vücuda girişini önler, aside dayanıklı olup sindirime dirençlidir.

Tonsiller, yabancı antijenik materyali direkt olarak taşıır ve lenfoid folliküllerine iletir. Tonsilde bulunan 10-30 kadar kript antijenik materyali yakalayarak lenfoid folliküllere nakleder. Retiküler kript epitelinde en kenarda membran hücreleri (M hücreleri) ve antijen sunucu hücreler bulunur. Bu hücreler antijeni alıp lenfoid hücrelere iletir. Daha sonra antijen sunan hücrelerle T ve B lenfositlerin iletişime geçmesi ve antijenin tanınması ile antijen spesifik immünglobulin sentezi başlar (23,62).

Tonsillerin major immün fonksiyonu; folliküllerde antijen spesifik B hücrelerinin sentezidir. B hücreleri daha sonra tonsil içerisinde veya majör ve minör tükrük bezleri gibi çevre yapılara göç sonrasında spesifik sekretuar IgA üretirler (37). Tükürükte bol bulunan IgA'nın koruyucu mukus tabakasındaki olumlu etkisi de tonsilde üretilen IgA'ya bağlıdır. Lenf nodları ile karşılaştırıldığında palatin tonsillerde IgA yapımı çok fazladır. Ayrıca B hücreleri tarafından IgG, IgM, IgE yapıldığı da gösterilmiştir (34). Tonsilde aktif immünglobulin transportu olmamakla birlikte IgA, IgG ve az miktarda

IgM; hücrelerin arasından farenks lümenine ve ekstrasellüler mesafeye sızarlar (65).

Tonsillerin en aktif olduğu dönem 4-10 yaş arasındır. Daha sonra involüsyon başlar. Yaşın ilerlemesiyle folliküler bölge küçülür, retiküler kript epiteli daralır. Bunun sonucunda B hücre popülasyonu azalır. Ancak yaşlılarda bile sağlam tonsil dokusunun önemli ölçüde B hücre aktivitesi gösterdiği bilinmektedir. Rekürren tonsillitlerde ise durum farklıdır. İnflamasyonla birlikte retiküler kript epitelinin antijen taşıma fonksiyonları önemli ölçüde azalır, çünkü M hücreleri dökülür ve yerine skuamöz epitel geçer. Bunun sonucunda da germinal merkezler ve ektrafolliküler bölgelerde B hücre yoğunluğu ve B hücrelerinde antikor yapımı azalır (41).

Palatin tonsilden farklı olarak adenoid doku solunum yolu epiteli ile kaplıdır. Dolayısıyla adenoid doku yüzeyel korunma için daha farklı savunma mekanizmaları kullanır. Sekretuar IgA translokasyon sistemi, mukosiliyer transport bunlara örnek olarak verilebilir. Adenoidin kriptleri de tonsile göre daha belirgin ve vertikal yarıklar şeklindedir (31).

Adenoidde bulunan immün reaktif hücreler, 4 farklı bölgede yoğunlaşmıştır. Bunlar retiküler kript epiteli, ektrafolliküler alan, lenfoid follikülün örtücü tabakası ve germinal merkezidir. Retiküler kript epiteli nazofarenks lümenindeki antijenlerin transportundan sorumlu olan özelleşmiş M hücrelerine sahiptir. Ektrafolliküler alanda T lenfositler, lenfoid folliküllerde değişik olgunlaşma safhasındaki B lenfositler, örtücü tabakada ise sentrositler, immünoblastlar ve plazmositoid hücreler bulunur (7,32).

Antijenler, M hücreleri tarafından alındıktan sonra tuboveziküler sistemle içeri taşınırlar. M hücreleri, antijenin lenfositlerle ilişkiye girmesini kolaylaştırır. Antijeni sunan ve işleyen hücreler yoluyla antijen ektrafolliküler alandaki T lenfositlere sunulur. Daha sonra germinal merkezlere alınarak B hücre cevabını başlatır (32).

Adenoidin enfeksiyona en sık verdiği cevap, lenfoid dokunun hiperplastik değişimidir. Bu da germinal merkezlerin sayısı ve büyüklüğündeki artış ile gerçekleşir. Hipertrofi sonucunda adenoidin lokal ve sistemik immün etkinliği azalır. Buna hipertrofik adenoidlerde görülen skuamoz metaplazi sonucu antijen yakalama ve antikor üretme sistemleri arasındaki dengesizliğin yol açtığı düşünülmektedir (31).

Adenotonsillektominin hastanın immün fonksiyonuna etkileri halen bir tartışma konusudur. Adenoidektomi sonrası polio aşısına karşı nazofarengeal IgA üretiminin azaldığına veya tonsillektomi sonrası Hodgkin lenfoma insidansında artış olduğuna dair yayınlar mevcut olup epidemiyolojik bilgiler ışığında bu yayınlar klinik olarak önemsiz ve bilimsel temelden yoksundur. Bu nedenle genel immün denetim organları olarak çıkarılmaları sonrasında spesifik yan etki saptanmamıştır. Fakat immün fonksiyonlarının önemi aşikar olup kolayca göz ardı edilemez. Bu nedenle adenotonsillektomi endikasyonu iyi belirlenmelidir (6).

NORMAL BOĞAZ VE NAZOFARENKS FLORASI

Boğaz ve nazofarenks polimikrobial floranın bulunduğu bölgelerdir. Zaman zaman patojen bakteriler, kısa veya uzun süre hastalık oluşturmaksızın geçici florada yer alabilmektedir. Uygun koşullar ortaya çıktığında; örneğin virüs enfeksiyonları, antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle kalıcı flora dengesinin bozulması, savunma mekanizmasının aksaması gibi olaylardan sonra geçici florada bulunan bakterilerin enfeksiyonları ortaya çıkabilir.

Mikroorganizmaların mukozaya yerleşip enfeksiyon yapabilmeleri için mukoza epitel hücrelerindeki reseptörlere tutunmaları gerekir. Normalde kalıcı flora bakterileri bu reseptörleri işgal etmiş oldukları için koruyucu özellik gösterirler (4).

Boğaz ve nazofarenks enfeksiyonlarında en önemli bakteriler Streptococcus pyogenes ve Corynebacterium diphtheriae ve daha az oranda Staphylococcus aureus'tur. Bunların dışında çoğu kez hastalık oluşturmaksızın bulunabilen ancak hastalıklarına da rastlanan başlıca bakteriler Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Fusobacterium nucleatum, Trepanema vincenti ve Candida albicans'tır. Orofarenks florasında bulunan diğer mikroorganizmalar alfa ve nonhemolitik streptokoklar, nonpatojen neisseria türleri, Moraxella catarrhalis, difteroidler, koagülaz negatif stafilokoklar, enterik gram negatif basiller ve anaerob bakteriler şeklindedir (4,5,14).

Normal tonsil çekirdeği, streptococcus türleri ve staphylococcus türleri gibi aeroblar ile prevotella türleri ve porphyromonas türleri gibi anaerobları içeren polimikrobial flora sahiptir (58).

Doğumdan sonraki ilk haftada bakteri florası gelişen adenoid öncelikle aerob bakterilerle kolonize olur. Aeroblar oksijene bağımlı ve virülansı daha yüksek bakterilerdir. Bu başlangıç kolonizasyonu sonrasında doku oksijen konsantrasyonu azalır. Uzamış bakteriyel enfeksiyonlara bağlı yapısal değişiklikler dokudaki anaerob şartları artırır. Sonuç olarak endojen anaerobik flora gelişir (58).

Bernstein ve ark. (2) nazofarenks florasında bulunan yüksek orandaki alfa hemolitik streptokokların, patojenlerin adenoidlere kolonizasyonunu inhibe ettiğini bildirmiştir. Birçok çalışmada alfa hemolitik streptokokların, peptostreptokokların ve prevotella cinslerinin in vitro ortamda patojenik S. pneumoniae, GABHS ve S. aureus kolonizasyonunu baskıladıkları belirtilmiştir (45).

TONSİL VE ADENOİD DOKUSUNDA BULUNAN PATOJEN MİKROORGANİZMALAR

Streptokoklar

Fakültatif anaerob mikroorganizmalardır. Stafilokoklardan en kolay ayırt edici özellikleri katalazın (-) olmasıdır. Kanlı agardaki hemoliz özelliklerine göre üç gruba ayrılırlar (Brown sınıflaması)(52);

1. Alfa hemolitik:

- Streptococcus viridans
- Streptococcus pneumoniae

Koloni çevresinde yeşil renkli hemoliz zonu vardır. Zon içinde tam bir hemoliz yoktur, yer yer sağlam eritrositlere rastlanır.

2. Beta hemolitik:

- Streptococcus pyogenes (GABHS)
- Streptococcus agalactiae (grup B beta hemolitik streptokoklar)
- C,D ve G grubu streptokoklar

Koloni çevresinde tam, şeffaf renkli hemoliz zonu vardır, eritrosit bulunmaz.

3. Gama hemolitik (nonhemolitik): Kanlı agarda koloni etrafında herhangi bir hemoliz yapmayan streptokoklardır.

Hücre duvarı karbohidratları (C polisakkaridi) esas alınarak yapılan Lancefield sınıflamasına göre streptokoklar A,B,C,...V harfleri ile sınıflandırılmıştır (52).

GABHS'lar: Diğerlerinden basitrasine duyarlı olması ile ayırt edilir. A,B ve C grubu streptokoklar hyalüronik asit yapılı kapsüle sahiptir. Hyalüronik asit insan bağ dokusunda da bulunur, immünojenik değildir, fagositozdan korur. Bunun altında hücre duvarının dışına bir saç gibi uzanan fimbriaların uç kısmını oluşturan M proteini bulunur, M proteini önemli bir virülans faktörüdür. Fagositozdan korunmada etkilidir, komplemanın bakteriye yapışmasını önler,

bakterinin tip spesifikliğini belirler. M proteini bulundurmayan suşlar hastalığa yol açmazlar (5).

GABHS'ların başlıca virülans faktörleri:

- M proteini
- Lipoteik asit
- Kapsül polisakkaridi
- Streptolizinler
- Streptokinaz
- DNAaz
- Hyalüronidaz
- Eritrojenik toksin

B grubu beta hemolitik streptokoklar (GBBHS): Streptococcus agalactiae adı verilen bu grup, streptokok genel özelliklerini gösterirler. Kanlı besi yerinde A grubu streptokoklardan daha büyük, morumsu renkte koloniler ve koloniler etrafında dar bir hemoliz yaparlar. Siyalik asit yapısında kapsüle sahiptirler (26).

Non A non B (NANB) grubu streptokoklar: Erişkinlerde çocuklara göre iki kat daha fazla izole edilirler. NANB grubu streptokokların patojenitesi tanımlanmış ve birçok respiratuar enfeksiyonlarda izole edilmişlerdir. Bununla birlikte NANB grubu streptokokların boğaz enfeksiyonlarındaki rolü halen net değildir.

Viridans streptokoklar (S. mitior, S. mutans, S. sanguis): Çoğu alfa hemolitik, bazıları non hemolitik. Viridans grubu (oral) streptokoklar insanda normal ağız florasının % 30-60'ını oluştururlar. Diş yüzeyi, diş eti aralıkları, diş kökü kanalı, damak, dil ve farenks mukozalarında bulunurlar. Enfeksiyon yapabilmeleri için, bulundukları yerden ayrılmalrı ve organizmanın direncinin kırılması gerekir. Bu grup diş kökü enfeksiyonları ve subakut bakteriyel endokarditin en sık etkenidir.

Streptococcus pneumoniae: Bazı özellikleri nedeniyle diğer streptokoklardan ayrı olarak sınıflandırılırlar. Gram pozitif diplokoklar halinde bulunurlar, bazen zincir yaparlar. Diğer streptokokların aksine kapsülleri karbonhidrat (C karbonhidratı) yapısındadır. Kapsül önemli bir virülans faktörüdür, kapsülsüz suşlar hastalığa yol açmazlar. İnsan organizmasında akut enfeksiyonlarda erken dönemde konsantrasyonu artan C-reaktif protein pnömokokların C karbonhidratı ile reaksiyon verir.

Peptostreptokoklar: gram pozitif, ikişerli, tetrad şeklinde düzensiz kümeler, veya zincir görünümünde anaerob koklardır. Peptokokların ve peptostreptokokların izolasyonları oldukça güçtür. Özellikle hastalık materyalinden yapılan doğrudan boyalı preparatlarda Gram pozitif kokların görülmesine karşın aerob kültürlerde üreme olmaması ve anaerob kültürlerde şüpheli gram pozitif kokların bulunması peptokok ve peptostreptokokların varlığını gösterir (52).

Stafilokoklar (*Micrococcus* spp)

Stafilokoklar; hareketsiz, sporsuz, düzensiz kümeler oluşturan, fakültatif anaerob, katalaz pozitif, gram-pozitif koklardır. *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* önemli türleridir.

S. aureus' un virülans faktörleri:

1. Enzimler

- Koagülaz
- Hyaluronidaz
- Stafilokinaz
- Nükleaz
- Penisiliniz

2. Toksinler

- Beta hemolizin,
- Lökosidin,

- Enterotoksin,
- Toksik şok sendrom toksini,
- Haşlanmış deri sendromu toksini

Stafilokoklar insan vücudunda deri, nazofarenks ve burun florasında bulunurlar. *S. aureus* koagülaz pozitif tek türdür. *S. aureus* aynı zamanda beta-laktamaz üreterek GABHS'ları penisiline karşı korur (9,18,20,24). *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus* koagülaz negatif stafilokoklardır. Daha çok fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar (52).

Haemophilus suşları

Gram negatif, hareketsiz, kapsüllü küçük, pleomorfik kokobasillerdir. Kapsül virülans ile yakından ilgilidir, bakteriyi fagositozdan korur. Ayrıca IgA1 proteaz enzimi ile sekretuar IgA'nın koruyucu etkisini ortadan kaldırır. Kapsülüne göre a'dan f'ye kadar altı antijenik serotipe ayrılmıştır. *H. influenza* tip b tüm invaziv *H. influenza* türlerinin % 95'ini oluşturur.

H. influenza çocuklarda daha sık olmak üzere akut tonsillit, epiglottit, otitis media ve sinüzit etkenidir (56).

Moraxella catarrhalis

Üst solunum yollarının normal florasında bulunan gram negatif diplokoktur. Otitis media'da çocuklarda nazofarengeal kolonizasyon oranı yüksektir. Beta-laktamaz pozitif olup klinik izolatlarda penisilin direnci % 85 civarındadır (57).

Neisseria suşları

Kapsüllü, gram negatif, katalaz ve oksidaz pozitif diplokoklardır. Polisakkarid kapsülün antijenik özelliklerine göre 13 serogruba ayrılırlar. Salgıladıkları IgA1 proteaz enzimi ile sekretuar IgA'nın koruyucu etkisini ortadan kaldırır. Sadece insanlarda patojenite gösteren bu bakterilerin doğal

ortamı nazofarenkstir. Sağlıklı nazofarenks taşıyıcıları epidemilerde damlacık enfeksiyonu şeklinde yayılımdan sorumludur (69).

Corynebacterium diphtheriae

Aerob, hareketsiz, gram pozitif sporsuz basillerdir. Damlacık enfeksiyonu ile sağlıklı kişilere bulaşan bakteri mukozal yüzeylere tutunur ve ekzotoksin üretir. Farenkste erken eksudatif farengotonsillit ve kaldırıldığında kanayan kalın bir membran ile karakterizedir. Ayrıca larengeal, nazal ve trakeobronşial hastalığa da neden olabilir (36).

Difteroid basiller

Gram pozitif, pleomorfik basillerdir. Orofarenks, nazofarenks ve burunda normal flora bakterisi olarak bulunurlar. Difteriyi taklit eden ve eksudasyonla seyreden farengeal enfeksiyonlara ve peritonsiller abseye yol açabilirler. Farenjit ve tonsillit etkeni olan difteroid basiller çoğunlukla penisiline dirençlidirler (36).

Bacteroides suşları

Kapsüllü, anaerob, gram negatif basillerdir. Beta-laktamaz üretimi nedeniyle penisilinlere ve 1. kuşak sefalosporinlere direnç gösterirler. Bacteroides suşları arasında oral florada yer alan önemli patojenler Bacteroides melaninogenicus (Prevotella melaninogenicus), Porphyromonas gingivalis, Porphyromonas asaccharolytica'dır. Polimikrobial periodontal hastalıklara, akut nekrotizan farenjite ve Ludwig anjinine yol açabilirler (43).

TONSİL VE ADENOİDLERİN KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ

Akut Tonsillit

Çocukluk çağında en sık görülen hastalıklardandır (76). Viral veya bakteriyel etkenlerle oluşabilir (6). Viral etkenler içinde sıklıkla adenovirüsler, rinovirüs, parainfluenza, coronavirüs, herpes simpleks virüs (HSV), ebstein barr virüs (EBV), echovirüs ve respiratuar sinsityal virüs (RSV) bulunur (76). Bakteriyel etkenlerden en sık izole edileni GABHS'dır. Diğer etkenler arasında S. aureus, S. pneumonia, M. catarrhalis, H. influenza ve çeşitli anaerob bakteriler yer alır (73).

Hastalarda boğaz ağrısı, 39°C'ye kadar yükselebilen ateş, inflamasyonun farengeal kasları tutmasıyla disfaji, baş ağrısı, eklem ağrıları ya da kırgınlık gibi sistemik yakınmalar olabilir. Kulağa vuran ağrı veya akut otitis media gelişebilir.

Akut tonsillitin tanısı muayene ile konur. Muayenede eksudatif ya da eritematöz tonsiller ve hassas servikal lenfadenit bulunur. Eksuda tonsil yüzeyinde peteşiyal tarzda veya tonsil yüzeyini kaplayan membran şeklinde olabilir. Parankimal ülserasyonlar gelişmesine karşın eksuda genellikle alttaki dokuya yapışık değildir. Birden çok ve küçük noktalar şeklinde olduğunda folliküler tonsillit olarak adlandırılır (76). Tanısal olarak en sık kullanılan test boğaz kültürüdür. Fakat yüzeysel boğaz kültürlerinin derin dokuda yerleşen patojen mikroorganizmaları belirlemede yetersiz olabileceğine dair yayınlar vardır (63,72,78,80).

Akut tonsillitin tedavisinde amaç enfeksiyonun yok edilmesi ve semptomların tedavisidir. Yatak istirahati, yeterli sıvı alımı önerilir. Analjezik, antipiretik ve bakteriyel tonsillit düşünülen hastalarda antibiyotik tedavisi verilir. Antibiyotik verilmeyenlerde genellikle hastalık bir haftada kendini sınırlar; ancak iyileşmeyi hızlandırmak ve akut tonsillit sonrası gelişebilecek akut glomerülonefrit, akut eklem romatizması, peritonsiller abse gibi

komplikasyonları önlemek için antibiyoterapi gereklidir. İlk tercih olarak penisilin grubu antibiyotikler oral veya parenteral yolla verilir. Penisilin akut eklem romatizmasını engellediği ispat edilen tek antibiyotik olup en az 10 günlük tedavi verilmelidir. Penisilin alerjisi olanlarda eritromisin verilebilir (76).

Rekürren Tonsillit

Son bir yıl içinde 4-7 akut tonsillit atağı, ardışık iki yılda her yıl için 5 akut atak ya da ardışık üç yılda her yıl için 3 akut atak olarak tanımlanır (87).

Kronik Tonsillit

Tekrarlayan akut veya subklinik enfeksiyonlardan sonra oluşan tonsillerin kronik inflamasyondur. Akut tonsillit sırasında lenfoid folliküller içinde oluşan ufak bir abse odağı, eğer yeterli süre ve dozda uygun antibiyotik tedavisi verilmemişse, fibröz doku kapsülü içerisinde devam edebilir ve günler ya da haftalar sonra diğer bir tonsillit atağına neden olabilir. Kriptler içindeki inflamatuvar döküntüler de subklinik enfeksiyona yol açarak akut tonsillit atakları meydana getirir.

Kronik tonsillite yol açan mikroorganizmalar akut enfeksiyonlardaki gibi sıklıkla gram (+) bakterilerdir. Bu bakteriler içinde GABHS kronik tonsillitlerde en çok görülen patojen organizma olarak tanımlanmıştır. İkinci sırayı ise stafilokoklar almaktadır. H. influenza ve penisiline dirençli alfa hemolitik streptokoklar stafilokoklardan sonra en sık görülen organizmadır. Ayrıca çeşitli anaeroblar, diğer bakteri ve virüsler de tonsillerden izole edilmiştir (28,76).

Kronik tonsillit, 6-15 yaş arasında sık olmakla beraber her yaşta görülebilir. Hastalar çoğunlukla tekrarlayan boğaz ağrılarından yakınır. Ateşli epizodlar, eklem ağrıları ve halsizlik, solunum yolları enfeksiyonlarına eğilim gibi sistemik yakınmalar, disfaji, halitozis, ağızda kötü tat hissi, çene altında şişlik yakınmaları olabilir.

Kronik tonsillit tanısı öykü ve muayene ile konur. Muayenede tonsiller değişik büyüklükte görülür. Tonsil kriptleri kazeöz döküntüler veya pürülan materyalle tıkanmıştır. Tonsil kriptlerindeki destrüksiyonla parankimal hiperplaziye uğramış, kriptik, basmakla içinden püty gelen hipertrofik tonsiller sıklıkla gözlenebildiği gibi, yineleyen enfeksiyonlar veya skara bağlı fibrotik tonsiller de gözlenebilir. Genellikle servikal lenfadenopati mevcuttur (76).

Kronik tonsillitlerin kesin tedavisi tonsillektomidir. Akut ataklar sırasında etkenin bakteriyel olduğu düşünülüyorsa antibiyotik tedavisi verilir. İlk tercih edilen antibiyotik penisilin grubudur. Ancak son yıllarda GABHS enfeksiyonunun standart penisilin tedavisi sonrası mikroorganizma hassasiyetinde değişiklik olmaksızın %20-40 oranında rekürrens saptanmıştır (9). Bunun nedeni rekürren ve kronik tonsillitte tekrarlanan penisilin tedavileri sonucunda tonsiller mikroflorada BLÜB'in lehine değişiklikler olmasıdır. BLÜB'lerin penisilini parçalayarak hem kendilerini hem de GABHS'ları koruduğu bildirilmiştir. Bu nedenle rekürren veya kronik tonsillitlerin medikal tedavisinde BLÜB'lere de etkili olan amoksisilin-klavulonik asit ve klindamisin gibi antibiyotiklerin kullanımı önerilmektedir (9,12,13,16,17,40,55,61).

Akut Adenoidit

Adenoidler, sıklıkla tonsil ve lateral farengeal duvardaki lenfatik dokuları etkileyen boğaz enfeksiyonları sırasında tutulur. Akut adenoiditin jeneralize viral üst solunum yolu enfeksiyonlarından veya bakteriyel rinosinüzitten ayrırcı tanısı oldukça zordur (6). Hastalığın gelişmesinde rinovirüs, adenovirüs, influenza gibi viral etkenlerle GABHS gibi bakteriyel etkenler rol oynar. Yapılan çeşitli çalışmalarda tonsil enfeksiyonunda rol oynayan mikroorganizmaların adenoiditlere de neden olduğu gösterilmiştir. Hastalarda klinik olarak ateş, halsizlik baş ağrısı, disfaji, nazal obstrüksiyon, pürülan rinore, otalji ve işitme azlığı olabilir. Akut enfeksiyona eşlik eden ve enfeksiyonun tedavisi ile düzelen gürültülü horlama akut adenoidite işaret eder (6).

Muayenede farengeal lenfoid dokularda ödem ve eritem, bakteriyel enfeksiyonlarda pürülan drenaj vardır. Sevikal lenfadenopatiler sıklıkla viral etkenler rol oynadığından tedavi öncelikle semptomatiktir. Bakteriyel enfeksiyonlarda penisilin grubu antibiyotikler tercih edilir (76).

Rekürren Akut Adenoidit

Altı aylık zaman periodu içerisinde 4 veya daha fazla akut adenoidit atağı varlığı rekürren akut adenoidit olarak tanımlanır. Eğer ataklar arasında çocuk asemptomatikse ve reaktif hava yolu hastalığı veya rekürren otitis media gibi bir komorbidite mevcutsa antimikrobiyal profilaksi düşünülebilir. Rekürren akut sinüzit ve rekürren akut adenoiditin klinik bulgular doğrultusunda ayırıcı tanısı çok güç olabilir. Hastalık kaynağı olabilecek sinüslerin değerlendirilmesinde radyolojik tetkikler faydalı olabilir (6).

Kronik Adenoidit

Kronik enfeksiyonlara bağlı olarak büyüyen adenoidler, gürültülü ağız solunumuna, yutma sorunlarına ve apnelere neden olur. Hipertrofik adenoidlere veya geçirilen sık enfeksiyonlara bağlı olarak tuba östaki ağzında tıkanıklık ve dolayısıyla, orta kulak enfeksiyonları ya da posterior paranasal sinüs ostiumlarının tıkanması sonucu sinüslerde havalanma bozukluğu ortaya çıkar. Kronik sinüzit neden olduğu kronik inflamasyon ve postnazal akıntı nedeniyle, adenoid dokuda devamlı irritasyona ve hipertrofiye neden olabilir. Allerjik reaksiyonlar da, nazofarenkteki lenfoid dokuların hipertrofisine yol açabilir. Kronik ağız solunumu nedeniyle adenoid yüz olarak tanımlanan karakteristik bir yüz görünümü gelişebilir. Bu çocuklarda ince burun, hipoplazik maksilla, dar üst alveolus ve yüksek palatal ark vardır. Dudaklar açık ve alt dişler öne doğrudur, nazolabial oluk kaybolmuştur (76).

Kronik olarak enfekte adenoid dokusunda bazı majör mikrobiyolojik kaymalar olur. Bu, anaerob oranının yükselmesi, anaerobların virülansının

artması, aerob ve anaeroblarda beta-laktamaz üretimi ile meydana gelir (58). Normal floranın patojen mikroorganizmalara dönüşümünde mukosiliyer fonksiyonlardaki değişimler sorumlu tutulmaktadır. Mukosiliyer fonksiyonları etkileyen faktörler arasında; viral enfeksiyonlar, alerji, düzensiz antibiyotik kullanımı, lokal ve sistemik immün yetmezlik rol almaktadır (74). Kocatürk ve arkadaşlarının (45) yaptıkları çalışmada kronik adenoiditli hastalarda adenoid derin kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmalar sırasıyla S. aureus, alfa hemolitik streptokoklar, GABHS ve H. influenza olarak bulunmuştur. Adenoid derin kültürlerinde %41 oranında BLÜB saptanmıştır. BLÜB enfeksiyon bölgesinde penisilin antibiyotikleri etkisiz hala getirerek, hem kendilerini, hem de GABHS'ları penisilin etkisine karşı korumaktadır. Yine beta-laktamaz üreten Bacteroides türlerinin, in vitro olarak penisilin GABHS'lara karşı minimum inhibitör konsantrasyonunu 8500 kat artırdığı bilinmektedir.

Son yıllarda kronik adenoiditin medikal tedavisinde BLÜB'lere karşı daha etkili olan klindamisin ve amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonunun kullanımı önerilmektedir (45). Ancak kronik adenoiditin esas tedavisi adenoidektomidir.

TONSİLLEKTOMİ VE ADENOİDEKTOMİ ENDİKASYONLARI

Tonsillektomi endikasyonları

Tonsillektomi endikasyonlarında önceleri en sık neden, sık geçirilen enfeksiyonlar iken son zamanlarda antibiyotiklerin gelişmesiyle hava yolu obstrüksiyonu ve obstrüktif uyku apnesi daha ön plana çıkmıştır (46). Kliniğe göre tonsillektomi endikasyonları değişmekle birlikte genel olarak:

1. Aynı yıl içerisinde 7 veya daha fazla akut atak, ardışık iki yılda her yıl için 5 akut atak ya da ardışık üç yılda her yıl için 3 akut atak,

2. Üst hava yolu obstrüksiyonuna neden olan hipertrofi (obstrüktif uyku apnesi sendromu),
3. Peritonsiller abse,
4. Tonsilde malignite şüphesi bulunması,
5. Solunum ve yemek yemeye engel olacak ölçüde tonsil hipertrofisi,
6. Tonsillite bağlı sık febril konvülsiyonlar,
7. Difteri taşıyıcılığı durumlarında tonsillektomi önerilir (27,76).

Adenoidektomi endikasyonları

Cerrahi tedavi sadece medikal tedavi ile başarı sağlanamadığı durumlarda düşünülmelidir. Genelde adenoidektomi endikasyonları üç ana gruba ayrılır (6):

1. Obstrüksiyon

- Kronik nazal obstrüksiyonla birlikte olan veya ağız solunumunu zorunlu kılan adenoid hiperplazisi
- Uyku apnesi ve/veya uyku bozuklukları
- Gelişme geriliği
- Kor pulmonale
- Yutma güçlüğü
- Konuşma bozuklukları
- Daralmış üst hava yolu ile sonuçlanan ağır orofasial/dental anomaliler

2. Enfeksiyon

- Rekürren/kronik adenoidit
- Rekürren/kronik effüzyonlu otitis media
- Kronik otitis media

3. Neoplazi

- Benign veya malign şüpheli neoplaziler

MATERYAL VE METOD

HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma Şubat 2004 ile Haziran 2005 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. K.B.B Kliniği'nde rekürren tonsillit ve obstrüktif semptomlar nedeniyle adenotonsillektomi yapılan 91 pediatrik hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın amacına uygun olarak hastanın rekürren tonsillit ve obstrüktif şikayetlerinin varlığı, rekürren tonsillit atak sayısı, en son antibiyotik kullandığı tarih ve son 3 ay içerisinde kullandığı antibiyotiğin cinsi gibi kriterler dikkate alınarak hastanın özgeçmişi değerlendirilmiştir. Hiçbir hasta ameliyattan önceki bir hafta içerisinde antibiyotik kullanmamıştır.

ÖRNEKLERİN ALINMASI VE MİKROBİYOLOJİK İNCELEME

Hastaların tonsil ve adenoid dış yüzeylerinden genel anestezi altında, operasyona başlamadan önce sürüntü örneği alınmıştır. Daha sonra, çıkartılan adenoid ve tonsil dokuları önce steril salin solüsyonuna konarak 30 saniye bekletilmiş, daha sonra ise steril bir kaba alınmıştır. Steril forsepsle tutularak alevde ısıtılmış bisturi ile ikiye bölünmüş, iç bölgelerinden sürüntü ile aerob ve anaerob kültürler alınmıştır. Aerob kültürler 15 dakikadan daha kısa sürede laboratuara ulaştırılarak bekletilmeden ekilmiştir. Anaerob kültürler ise operasyon odasında alınıp alınmaz ekilerek Genbaganaer paketlerinde laboratuara gönderilmiştir. Hazırlanan aerob kültürler 35°C'de %10 CO₂'li etüvde 48 saat inkübe edildikten sonra değerlendirilmiştir. Çikolata agar, %5 koyun kanlı ve Eosin Methylene Blue (EMB) agarda büyüyen tüm kolonilere Gram boyama yapılmış ve konvansiyonel yöntemlerle isimlendirilmiştir. Gram

boyamada gram pozitif kok morfolojisindeki bakterilere katalaz ve koagülaz testleri yapılmış; katalaz ve koagülaz pozitif olanlar *S. aureus*; katalaz pozitif koagülaz negatif olanlar KNS; katalaz ve oksidaz pozitif, basitrasine duyarlı gram pozitif koklar *Micrococcus* suşları olarak değerlendirilmiştir. Yine gram boyamada gram pozitif kok morfolojisinde olan ancak katalaz testi negatif olan kolonilere basitrasine, trimetoprim-sülfometoksazol (TMP-SMX), optokin, safrada erime, eskülin, % 6,5 NaCl'de üreme gibi duyarlılık testleri yapılmış, buna göre basitrasine duyarlı, TMP-SMX'e dirençli olanlar GABHS, basitrasine dirençli, TMP-SMX'e duyarlı olanlar NANB beta hemolitik streptokok olarak değerlendirilmiştir. Optokine duyarlı ve safrada eriyen suşlar *S. pneumonia* olarak isimlendirilmiştir. Kültürlerde *Haemophilus* suşlarının üremesini arttırmak amacıyla HAEM besi yerine de ekim yapılmış, HAEM besi yerinde (BioMerieux / France) görülen bütün koloniler Gram yöntemi ile boyanmıştır. Yapılan boyamalarda gram negatif kokobasil ve küçük çomak morfolojisinde görülen bakteriler Mueller-Hinton agara pasajlanarak X, V ve X+V faktöre ihtiyaçları açısından 48 saat 35°C'de %10 CO₂'li etüvde inkübe edilip değerlendirilmiştir. Hastaların tonsil ve adenoid dış ve iç yüzey bölgesinden alınan sürüntüler %5 kanlı, çikolata, EMB agar ve HAEM besi yerine (BioMerieux / France) aerobik olarak 35°C'de %10 CO₂'li ortamda inkübe edilmiş ve konvansiyonel metodlarla değerlendirilmiştir. *Haemophilus* suşlarının değerlendirilmesinde apiNH (BioMerieux / France) kiti kullanılmıştır. Gram boyamada gram pozitif, Çin harflerine benzer morfolojide basiller katalaz testi yapılmış, katalaz pozitif olanlar apiCORYNE kiti ile değerlendirilerek difteroid basiller isimlendirilmiştir. Gram boyamada gram negatif diplokok morfolojisindeki suşlara oksidaz ve katalaz testleri yapılmış, oksidaz ve katalaz pozitif suşlar apiNH kiti ile değerlendirilerek *Neisseria* suşları isimlendirilmiştir. Gram boyamada gram negatif basil morfolojisindeki suşlar ID32E (BioMerieux / France) kiti ile değerlendirilerek *P. aeruginosa* isimlendirilmiştir. Gram boyamada maya görünümündeki mikroorganizmalara 2

saat 37°C'de tavşan serumunda inkübe edilerek germ tüp testi uygulanmış ve ID32C (BioMerieux / France) kiti ile değerlendirilerek Candida albicans olarak isimlendirilmiştir. Tonsil ve adenoid dış ve iç yüzey bölgesinden alınan anaerobik sürüntüler anaerobik kanlı agara operasyon odasında ekilmiş ve Genbaganaer paketlerinde 37°C'de (BioMerieux / France) 48-96 saat inkübe edilmiş ve üreyen anaerob bakteriler VITEK ANI (BioMerieux / France) sistemi ile isimlendirilmiştir.

BIYOİSTATİSTİK HESAPLAMALAR

İstatistikler, Windows için yazılmış SPSS 10.0 programı ile McNemar, Wilcoxon ve Kruskal-Wallis testleri kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 91 pediatrik hastanın 54'ü erkek, 37'si kız (Şekil 1) olup, hastaların yaşları 3-13 arasında (ortalama 6,6) değişmekte idi (Şekil 2).

Mikroorganizma bazında McNemar testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede;

- tonsil yüzey kültürlerinde *S. viridans* derine göre daha fazla üremiştir ($p < 0.05$).
- tonsil yüzey kültürlerinde beta-laktamaz pozitif *Neisseria* suşları derine göre daha fazla üremiştir ($p < 0.05$).
- Tonsil derin kültürlerinde KNS yüzeyden daha fazla üremiştir ($p < 0.05$).

Diğer mikroorganizmalar ele alındığında tonsil yüzey ve derin kültürlerinde üreme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P > 0.05$).

- Adenoid yüzey kültürlerinde *S. viridans* derine göre daha fazla üremiştir ($p < 0.05$).
- Adenoid yüzey kültürlerinde beta-laktamaz pozitif *S. viridans* derine göre daha fazla üremiştir ($p < 0.05$).
- Adenoid yüzey kültürlerinde *Neisseria* suşları derine göre daha fazla üremiştir ($p < 0.05$).
- Adenoid yüzey kültürlerinde beta-laktamaz pozitif *Neisseria* suşları derine göre daha fazla üremiştir ($p < 0.05$).
- Adenoid yüzey kültürlerinde *H. influenza* derine göre daha fazla üremiştir ($p < 0.05$).
- Adenoid yüzey kültürlerinde beta-laktamaz pozitif *H. influenza* derine göre daha fazla üremiştir ($p < 0.05$).

- Adenoid yüzey kültürlerinde H. parainfluenza derine göre daha fazla üremiştir ($p < 0.05$).

Diğer mikroorganizmalar ele alındığında adenoid yüzey ve derin kültürlerinde üreme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tonsil yüzey kültürlerinde en sık üreyen aerob mikroorganizmalar; S. viridans % 30.6, Neisseria suşları % 23.2 ve H. influenza % 11 iken; tonsil derin kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmalar; S. viridans % 29.3, Neisseria suşları % 19.7, H. influenza % 15.7 olarak saptanmıştır.

Wilcoxon testi ile tonsil derininde ve yüzeyinde üreyen mikroorganizma sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Adenoid yüzey kültürlerinde en sık üreyen aerob mikroorganizmalar; S. viridans % 26.9, Neisseria suşları % 22.9, H. influenza % 16.8 iken; adenoid derin kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmalar; S. viridans % 22.8, Neisseria suşları % 21, KNS % 14.8 olarak saptanmıştır.

Wilcoxon testi ile adenoid derininde ve yüzeyinde üreyen aerob mikroorganizma sayısı karşılaştırıldığında adenoid yüzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla mikroorganizma ürediği saptanmıştır ($p < 0.05$).

Adenoid ve tonsil yüzeyel kültürlerinde üreyen aerob mikroorganizma sayısı benzer olup anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Adenoid ve tonsil derin kültürlerinde üreyen aerob mikroorganizma sayısı karşılaştırıldığında ise tonsil derininde anlamlı oranda daha fazla mikroorganizma ürediği saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tonsil ve adenoid yüzey ve derin kültürlerinde üretilen aerob mikroorganizmaların yüzdeleri Tablo 1'de verilmiştir.

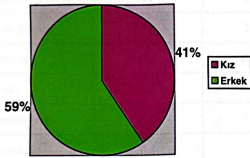
Tablo 2'de tonsil ve adenoid yüzey ve derin kültürlerinde üretilen aerob mikroorganizmalar ve BLÜB'in sayısı ile BLÜB'in yüzdeleri verilmiştir.

Adenoid ve tonsil derin kültürlerinde üreyen anaerob mikroorganizma sayısı benzer olarak bulunmuştur.

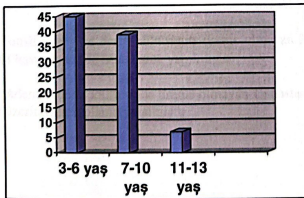
Tablo 3'de tonsil ve adenoid derin kültürlerinde üretilen anaerob izolatların sayısı ve BLÜB'in yüzdeleri verilmiştir.

Tonsil ve adenoid yüzeyi ve derininde üreyen ortalama bakteri sayısı Tablo 4'de belirtilmiştir.

Şekil 1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı



Şekil 2: Hastaların yaşa göre dağılımı



Tablo 1: Tonsil ve adenoid dokusunda üretilen aerob mikroorganizmaların yüzdeleri

Aerob Bakteriler	Tonsil yüzeyel* %	Tonsil derin* %	Adenoid yüzeyel %	Adenoid derin** %
<i>S. pneumoniae</i>	2.7	3	5.5	5.6
<i>S. viridans</i>	30.6	29.3	26.9	22.8
GABHS	2.7	6.1	2.9	4.3
NANB BHS	0.4	0.9	0.4	1.2
KNS	8.9	10.5	9.6	14.8
<i>S. aureus</i>	6.6	6.1	3.9	8
<i>H. influenza</i>	11	15.7	16.8	13
<i>H. parainfluenza</i>	5.6	2.6	6	3.1
<i>Neisseria spp.</i>	23.3	19.7	22.9	21
Difteroid	4	3.5	3.5	5
<i>Micrococcus spp.</i>	1.1	1.3	0.4	-
<i>M. catarrhalis</i>	0.4	-	0.4	-
<i>Candida albicans</i>	1.5	0.8	0.4	-
<i>Candida Nonalbicans</i>	0.4	-	-	-
<i>Bacillus spp</i>	0.4	-	-	0.6
<i>P. aeruginosa</i>	0.4	0.9	0.4	0.6
TOPLAM	100	100	100	100

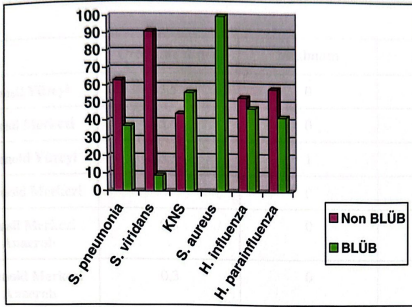
* Tonsil yüzey ve derin kültüründe üreme olmayan 3 hasta hesaplama dışı bırakılmış, toplam 88 hasta üzerinde hesaplama yapılmıştır.

** Adenoid derin kültüründe üreme olmayan 15 hasta hesaplama dışı bırakılmış, toplam 76 hasta üzerinde hesaplama yapılmıştır.

Tablo 2: Tonsil ve adenoid dokusunda üretilen aerob mikroorganizmaların ve BLÜB'in sayıları ile BLÜB'in yüzdeleri

Aerob Bakteriler	Tonsil yüzeyel*		Tonsil derin*		Adenoid yüzeyel		Adenoid derin**	
	Sayı/β-laktamaz	%	Sayı/β-laktamaz	%	Sayı/β-laktamaz	%	Sayı/β-laktamaz	%
<i>S. pneumoniae</i>	7/3	42.8	7/3	42.85	15/6	40	9/2	22.2
<i>S. viridans</i>	83/8	9.6	67/7	10.4	75/9	12	37/1	2.7
GABHS	7/0	-	14/0	-	8/0	-	7/0	-
NANB BHS	1/0	-	2/0	-	1/0	-	2/0	-
KNS	24/16	66.6	24/8	33.3	27/15	55.5	24/16	66.6
<i>S. aureus</i>	18/18	100	14/14	100	11/11	100	13/13	100
<i>H. influenza</i>	30/16	53.3	36/16	44.4	47/23	48.9	21/9	42.85
<i>H. parainfluenza</i>	15/6	40	6/2	33.3	17/6	35.3	5/3	60
<i>Neisseria spp.</i>	63/33	52.4	45/23	51.1	64/33	51.5	34/19	55.8
<i>Difteroid</i>	11/4	36.3	8/2	33.3	11/3	27.2	8/1	12.5
<i>Micrococcus spp.</i>	3/1	33.3	3/0	-	1/0	-	-	-
<i>M. catarrhalis</i>	1/1	100	-	-	1/1	100	-	-
<i>Candida albicans</i>	4/0	-	2/0	-	1/0	-	-	-
TOPLAM	267/106	-	228/75	-	279/107	-	160/64	-

Şekil 3: Aerob bakteriler ve beta-laktamaz üretim oranları



Tablo 3: Tonsil ve adenoid derin kültürlerinde üretilen anaerob mikroorganizmalar ve BLÜB yüzdeleri

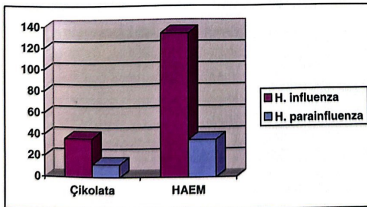
Anaerob Bakteriler	Tonsil derin		Adenoid derin	
	Sayı/ β -laktamaz	%	Sayı/ β -laktamaz	%
<i>Peptostreptococcus</i>	10/0	-	8/0	-
<i>Actinomyces odontylus</i>	2/0	-	1/0	-
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	1/0	-	1/0	-
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	6/0	-	5/1	20
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	1/0	-	2/0	-
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	-	-	1/0	-
<i>Bacteroides spp.</i>	2/1	50	2/2	100
<i>Bacteroides eggerthii</i>	-	-	1/1	100
<i>Veillonella parvula</i>	5/0	-	5/0	-
TOPLAM	27/1	-	26/4	-

Tablo 4: Tonsil ve adenoid yüzey ve derin kültürlerinde üreyen ortalama mikroorganizma sayıları

	Ortalama değer	Minimum	Maksimum
Tonsil Yüzeyi	5.5	0	11
Tonsil Merkezi	5.6	0	14
Adenoid Yüzeyi	5.5	1	10
Adenoid Merkezi	4	0	12
Tonsil Merkezi Anaerob	0.3	0	2
Adenoid Merkezi Anaerob	0.3	0	2

H. influenza ve H. parainfluenza üretimi açısından çikolata agar ve HAEM besi yeri McNemar testi ile karşılaştırılmış HAEM besi yerinde anlamlı oranda fazla üreme saptanmıştır ($p<0.05$). Çikolata agar ve HAEM besi yerinin karşılaştırması şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 4: Çikolata agar ve HAEM besi yerinin H. influenza ve H. parainfluenza üretiminin karşılaştırılması



Preoperatif antibiyotik kullanmayan hastalar, beta-laktam antibiyotik kullanan hastalar ve beta-laktamaza dirençli antibiyotik kullanan hastalar beta-laktamazlı mikroorganizma üreme sıklığı açısından karşılaştırılmış; preoperatif antibiyotik kullanmayanlarda beta-laktamazlı mikroorganizma sayısı diğerlerine göre daha az olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Benzer şekilde kullanılan antibiyotik çeşidi ile beta-laktamazlı mikroorganizma üreme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

S. aureus ile diğer BLÜB'in birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Adenoidektomi ve tonsillektomi rekürren enfeksiyon veya obstrüksiyon nedeniyle en sık yapılan çocukluk çağı KBB operasyonları arasında yer alır (82). Lingual tonsil ve Gerlach lenfoid dokusu ile birlikte Waldeyer halkasını oluşturan ve sağlıklı bireylerde enfeksiyonlara karşı koruyucu bir rol üstlenen tonsil ve adenoidler; kronik enfeksiyon durumlarında patojen mikroorganizmalar için birer rezervuar görevi görebilirler (9,17,80).

Tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi tonsillitlerin medikal tedavisinde de ajan patojenin bilinmesi, antibiyotik seçimi için önemlidir. Günümüzdeki rutin uygulama, tonsil yüzeyinden yapılan sürüntü kültürüdür (44,55,72). Tonsil yüzey kültürü, çoğu kez enfeksiyonun gerçek etkenini yansıtmamaktadır (22,24,29,30,60,77,78). Tonsil yüzeyi, oral sekresyonun içerdiği bakteriyel flora ile sürekli temas ettiğinden, yüzey kültüründe üreyen organizmalar, tonsilleri enfekte eden asıl etken olmayıp, yüzeyde kolonize olan mikroorganizmalar olabilirler. Bu durum, kronik tonsillit tedavisinde yüzey kültürüne göre seçilen antibiyotiklerin güvenilirliğine gölge düşürmektedir. Yüzey kültürü sonucunda uygulanan tedaviler, etken patojenin eradikasyonunda yetersiz kalarak, enfeksiyonun kronikleşmesine ve tonsillektomi endikasyonu konulmasına neden olabilmektedir (55, 81).

Tonsil yüzey ve derin doku kültürleri arasındaki farklılık değişik oranlarda bildirilmektedir. Özek ve arkadaşları (60) 150 vakalılık serilerinde her iki kültür sonuçlarının vakaların % 41,4'ünde farklı olduğunu bildirmişlerdir. Rosen ve ark. (63) rekürren tonsillit tanısı alan hastaların % 48'inde bu farklılığa dikkat çekerken, Brook ve ark. (22) rekürren tonsillitli hastalardan elde edilen aerob izolatların % 30'unda yüzeyel ve derin tonsil dokusu arasında farklılık olduğunu belirtmektedir. Uppal ve ark. (80) %32,8 vakada, Surow ve ark (72) % 52,6 vakada, İnci ve ark. (38) % 62 vakada Gaffney ve ark. (78) % 66 vakada, Ünal

ve ark. (81) % 70 vakada, tonsil yüzey kültürlerinin derin doku kültürlerini yansıtmadığını bildirmişlerdir.

Gaffney ve arkadaşları (30) 77 hastada adenoid yüzey ve derin kültürlerini karşılaştırmış ve % 37.7 vakada adenoid yüzey ve derin kültürleri arasında farklılık saptamışlardır.

Karşıt görüşler de mevcut olup Kielmovitch ve arkadaşlarının (44) yaptığı çalışmada tonsil yüzey ve derin florası arasında kalitatif bir fark bulunmamıştır. Mitchelmore ve arkadaşlarının (55) 50 hasta üzerinde yaptığı çalışmada tonsil yüzeyi ve derininden elde edilen izolatların total sayısı, her iki bölgede aerob ve anaerob bakterilerin üreme oranı ve üreyen bakterilerin tipleri benzer olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da tonsil yüzeyi ve derininden elde edilen izolatların total sayısı, tonsil yüzeyi ve derininde aerob bakterilerin üreme oranı ve üreyen bakterilerin tipleri benzer olarak bulunmuştur. Bu nedenle tonsil yüzey kültürlerinin derin florayı yansıttığı düşünülebilir ancak mikroorganizmalar tek tek değerlendirildiğinde tonsil yüzey kültürlerinde; *S. viridans* ve beta-laktamaz pozitif *Neisseria* suşları derine göre daha fazla üremiş ($p<0.05$), tonsil derin kültürlerinde ise KNS yüzeyden daha fazla üremiştir ($p<0.05$). Diğer mikroorganizmalar ele alındığında tonsil yüzey ve derin kültürlerinde üreme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Adenoid yüzey ve derin kültürleri kalitatif olarak benzer bulunmuştur. Kantitatif olarak adenoid yüzey kültürlerinde derin kültürlerle oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla üreme saptanmıştır ($p<0.001$). Bunun nedeni adenoid derininden kültür almanın güçlüğü olabilir.

Kronik tonsillitlerde etken mikroorganizmalar, genellikle streptokokların predominant olduğu mikst bir floradır. Ancak günümüzde GABHS dışında diğer organizmalar da kronik tonsillite neden olabilmektedir.

Uppal ve ark. (80) kronik tonsillitli 64 hasta üzerinde yaptığı çalışmada tonsil yüzeyinde en sık GABHS (% 39), % 36 oranında S. aureus, tonsil derin kültürlerinde ise % 51.6 oranında S. aureus, % 34.3 GABHS saptanmıştır. Surow ve ark. (72) tonsil yüzeyinde en sık S. aureus ve 2. sıklıkta GABHS, nadir olarak H. influenza'ya (% 2) rastlamış, tonsil derin kültürlerinde ise en sık S. Aureus, 2. sıklıkta H. influenza ve bunları takiben GABHS izole etmişlerdir. Ünal ve ark. (81) çalışmasında tonsil yüzeyinde % 91.25 Neisseria suşları, % 90 pnömokok ve % 35 S. viridans, tonsil derin kültürlerinde % 70 Neisseria suşları, % 63.75 S. pneumonia ve % 32.5 S. aureus üremiştir. İnci ve ark. (38) tonsil yüzeyinde en sık S. aureus (%57.8), 2. sıklıkta GABHS (%26.3) ve H. influenza (% 21); derin kültürde ise %52 S. aureus, % 26 H. influenza ve % 20 GABHS'ı izole etmiştir.

Bizim çalışmamızda ise tonsil yüzey kültürlerinde en sık üreyen aerob mikroorganizmalar; S. viridans % 30.6, Neisseria suşları % 23.2, H. influenza % 11 ve KNS % 8.9 iken; tonsil derin kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmalar; S. viridans % 29.3, Neisseria suşları % 19.7, H. influenza % 15.7, KNS % 10.5 olarak saptanmıştır.

Adenoid yüzey kültürlerinde en sık; S. viridans % 26.9, Neisseria suşları % 22.9, H. influenza % 16.8, KNS % 9.6, derinde ise en sık; S. viridans % 22.8, Neisseria suşları % 21, KNS % 14.8 ve H. influenza % 13 oranında üremiştir.

Çalışmamızda adenoid ve tonsil yüzeyinde üreyen mikroorganizmalar kalitatif ve kantitatif olarak benzer olup, adenoid ve tonsil derin kültürleri karşılaştırıldığında tonsil derin kültürlerinde üreyen bakteri sayısı daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$).

Literatürde rekürren adenotonsillitlerde Haemophilus suşlarının üreme oranı % 2 ile % 96 arasında değişmektedir (53). Bu farklılığın nedeni floradaki değişiklikler, rekürren penisilin tedavisi alan hastalarda BLÜB oranlarında artış veya izolatların ekim ve üretim tekniklerindeki farklılıklar olabilir. Bu çalışmada

H. influenza ve H. parainfluenza üretimi açısından çikolata agar ve HAEM besi yeri karşılaştırılmış, HAEM besi yerinde anlamlı oranda fazla üreme saptanmıştır ($p<0.05$). Bu nedenle Haemophilus suşları ile kolonize olduğu düşünülen ve rekürren adenotonsillitli hastalarda HAEM besi yerinin kullanılması uygun olacaktır.

Akut ve kronik tonsillitlerde anaerob mikroorganizma oranının giderek artması, tonsillit gelişiminde anaerobların etkisini göstermektedir (49).

Brook ve ark. (17) adenotonsillektomi yapılan 25 hastanın tonsil ve adenoid derin doku florasını incelemiş, tonsil ve adenoid derin dokusunda benzer anaerob mikroorganizmaların ürediğini bildirmişlerdir. Buna göre her iki dokuda da en sık izole edilen anaerob bakteriler Prevotella suşları, Bacteroides fragilis, Fusobacterium suşları, peptostreptokoklar ve Veillonella parvula'dır.

Yapılan bir çalışmada, normal çocuklarda ve rekürren tonsillit öyküsü olanlarda tonsil merkezinde benzer anaerob organizmalar izole edilmiş, ancak rekürren tonsillit öyküsü olan çocuklarda kapsüllü ve beta-laktamaz üreten Bacteroides suşları saptanmıştır. Dominant anaerob organizmalar olarak Bacteroides suşları, Fusobacterium suşları ve peptostreptokoklar bildirilmiştir (14).

Kielmovitch ve ark. (44) yaptığı çalışmada tonsil yüzeyinde merkeze göre daha fazla anaerob bakteri izole edilmiş olup her iki bölgede de en fazla beta-laktamaz üreten Bacteroides suşları görülmüştür.

Mitchellmore ve ark. (55) çalışmasında hastaların % 98'inde anaerob bakteriler saptanmış olup tonsil merkezinde en sık görülenler; peptostreptokoklar ve gram pozitif anaerob kokobasillerdir.

Buna karşın Timon ve ark. (77) tonsil merkezinden zorunlu anaerob bakterileri eser miktarda izole etmişlerdir. Gaffney ve ark. (30) yaptığı çalışmada adeonid yüzey sürüntüsü ve derin doku kültürlerinde anaerobların total bakteri içeriğinin %1'den azını oluşturduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda tonsil ve adenoid derin kültürlerinde anaerob mikroorganizma üremesi araştırılmış ve üretilen anaerob izolatların aerob izolatlara göre az olduğu dikkati çekmiştir. Bunun nedeni uyguladığımız teknik nedeniyle anaerob kanlı agarın haricinde, çok küçük miktarlardaki anaerobların çoğalmasını sağlayan zenginleştirilmiş sıvı besi yeri kullanmayışımız ve inkübasyon süresinin yetersizliği olabilir. Literatürde çok daha yüksek oranlarda anaerob saptanabildiği gibi (7,13,17,19), bizim çalışmamızda olduğu gibi daha düşük oranlar da izlenmektedir (24,30,54,64,75). En sık izole edilen anaerob mikroorganizma diğer çalışmalara benzer olarak peptostreptokoktur (14,17,55). Adenoid ve tonsil derin kültürlerinde üreyen anaerob mikroorganizmaların sayısı benzer olarak bulunmuştur.

Penisilin tedavisine dirençli rekürren tonsillit, tüm yaş gruplarında önemli bir medikal problemidir. Rekürren tonsillitli streptokokların eradike edilememesi akut romatizmal ateşe ve nadiren glomerülofritte yok açmaktadır (9).

Kronik tonsilitlerde rekürrensin muhtemel nedenleri; boğazın mikrobiyolojik florasındaki değişiklikler ile penisiline dirençli bakteri türlerinin gelişmesi, sorumlu patojene yönelik spesifik antibiyotik tedavisi uygulanamaması, hastanın çevreden re-enfekte olması, geçmişteki hatalı antibiyotik tedavilerine bağlı olarak antikor cevabının baskılanmasıdır (9,25,70). İlk penisilin tedavisinden sonra başarısızlık oranı %25'e ve tekrarlayan kültürlerinden sonra başarısızlık oranı % 42'ye kadar ulaşmıştır. Bunu açıklamak için çeşitli görüşler ileri sürülmüştür. Uygunsuz tedaviye başlanması ve tedavinin yarıda kesilmesi, gereksiz antibiyotik kullanımı ile konak immünitesinin baskılanması, beta-hemolitik streptokokların penisiline dirençli L formu oluşturmaları, orofarenkste ve tonsil florasında bulunan *S. aureus*, *H. influenza* ve *bacteroides* suşları gibi BLÜB'in antibiyotikleri inaktive ederek GABHS'ları penisilinden korumaları, *S. aureus*'un plazmid transferi yaparak

penisilin direnç genlerini diğer bakterilere geçirmesi, penisilin tedavisinin başarısızlığına neden olmaktadır (9,20).

BLÜB'in penisiline duyarlı mikroorganizmaları koruduğu ilk kez 1968'de Simon ve Sukai (67) tarafından kanıtlanmıştır. Penisilin tedavisine cevap vermeyen ve farenslerinde beta-laktamaz üreten *S. aureus* taşıyan 12 hastanın incelenmesi sonucu saf kültürde beta hemolitik streptokokların çok düşük konsantrasyonda penisilin G ile inhibe olduğu halde, stafilokoklarla kombine kültürde inhibitör konsantrasyonun 200 kat arttığı saptanmıştır.

Kundsın ve Miller (48) penisilin tedavisinin başarısız olduğu hastalarda daha yüksek *S. aureus* taşıyıcılık oranları saptamışlardır.

Brook ve ark. yaptıkları çeşitli çalışmalar sonucunda beta-laktamaz üreten *S. aureus*un önceden beta-laktamaz aktivitesi olmayan mikroorganizmalarda beta-laktamaz direnci gelişiminde rol oynadığını bildirmişlerdir (10,11,20). Bizim çalışmamızda da *S. aureus*un diğer BLÜB ile birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Scheifele ve arkadaşlarının (66) çalışmalarında sağlıklı çocuklardan alınan boğaz kültürlerinin %76'sında beta-laktamaz üreten *H. parainfluenza* üretilmiştir.

Bernstein ve ark (3) penisilin tedavisi sonrası penisilini parçalayan florada artış olduğunu ileri sürmüştür. Tedavi öncesi % 15 hastada BLÜB mevcut iken tedavi sonrası bu oranın % 45'e kadar yükseldiği gözlenmiştir. Brook ve ark (15) 17 çocukta 7-10 günlük penisilin tedavisi sonrası BLÜB oranını araştırmış, tedavi öncesi hiç BLÜB saptanmazken tedavi sonrası hastaların % 29.4'ünde beta-laktamaz üreten *B. melaninogenicus* izole edilmiştir. BLÜB'in ev halkı arasında transferi, tekrarlayan penisilin tedavileri alan 12 hastada çalışılmış; bu hastaların 8'inde beta-laktamaz üreten *B. melaninogenicus* izole edilmiştir. Benzer suşlar bu çocukların ailelerinde de %53.8 oranında saptanmıştır (15).

Bizim çalışmamızda tüm hastalarda BLÜB izole edilmiştir. Bunun nedeni rekürren adenotonsillitlerde tekrarlayan, yaygın multipl antibiyotik kullanımı

olabilir. Çalışmamızda preoperatif antibiyotik kullanmayan hastalar, beta-laktam antibiyotik kullanan hastalar ve beta-laktamaza dirençli antibiyotik kullanan hastalar, BLÜB üreme sıklığı açısından karşılaştırılmış; preoperatif antibiyotik kullanmayanlarda BLÜB sayısı diğerlerine göre daha az olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni preoperatif antibiyotik kullanmayan hastaların sayısının diğerlerine göre çok düşük olması olabilir. Yine kullanılan antibiyotik çeşidi ile BLÜB üreme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu ise hastaların anamnezinde önceden çok çeşitli antibiyotiklerin kullanımına bağlı olabilir.

Brook ve ark. (21) 50 hastanın tonsil derin kültürlerinde *S. aureus*'ta % 100, *B. fragilis*'de % 100, *B. melaninogenicus*'da % 32, *B. oralis*'de % 42 ve *H. influenza* tip b'de % 17 oranında beta-laktamaz üretimi bildirmişlerdir.

Tuner ve Nord (79) rekürren tonsillitlerde tonsil yüzey kültürlerini incelemiş, üreyen *Bacteroides* suşlarının % 43.6'sında ve tüm *S. aureus*larda beta-laktamaz aktivitesi ve tonsil derin kültürlerinde % 73 oranında BLÜB saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda da literatürdekine benzer veriler saptanmıştır (21,79). Tonsil ve adenoidde *S. aureus*da % 100, KNS'da % 56, *Neisseria* suşlarında % 53, *H. influenza*da % 47, *H. parainfluenza*da % 42, *S. pneumoniae*da % 37, *S. viridanus*ta % 9 oranında beta-laktamaz pozitifliği saptanmıştır (Şekil 1). Kiehmovitch ve ark. (44) bulguları ile benzer olarak anaerob bakterilerden yalnızca *Bacteroides* suşlarında beta-laktamaz üretimi saptanmıştır. Tonsil derininde *Bacteroides* üreyen 2 hastadan birinde ve adenoid derininde *Bacteroides* üreyen 3 hastanın hepsinde beta-laktamaz pozitifliği bulunmuştur (Tablo 3). Bu da literatürde son zamanlarda üzerinde durulan, GABHS'lara bağlı tonsillitlerin tedavisinde başarısızlık nedeni olarak *S. Aureus*, *H. İnfluenza* ve *Bacteroides* suşlarının GABHS'ları penisilinden korumaları ve *S. Aureus*un plazmid transferi yoluyla penisilin direncini arttırması teorilerini

desteklemektedir (9,20). Bizim çalışmamızda saptadığımız *S. aureus* ile diğer BLÜB'in istatistiksel olarak anlamlı birlikteliği de bu teorileri desteklemektedir.

Bu çalışma ve benzeri diğer çalışmaların devamında hızla artan beta-laktamaz direncinin ve direnç mekanizmalarının araştırılarak uygun örneklerle desteklenmesi uygun olacaktır.

SONUÇ

Çalışmamızda kronik adenotonsillit nedeniyle adenotonsillektomi yapılan 91 pediatrik hastanın tonsil ve adenoid yüzeyel ve derin florası incelendi ve floranın beta-laktamaz üretimi karşılaştırıldı.

- ✓ Tonsil içinde ve dışında üreyen aerob mikroorganizma sayıları ve tipleri benzer olarak bulundu ($p>0.05$).
- ✓ Adenoid içinde ve dışında üreyen aerob mikroorganizma sayısı karşılaştırıldığında adenoid dışında istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla üreme saptandı ($p<0.05$). Ayrıca adenoid yüzeyel florasında *S. viridans*, *Neisseria* suşları, *H. influenza* ve *H. parainfluenza*nın derine göre anlamlı oranda fazla ürettiği saptandı ($p<0.05$).
- ✓ Adenoid ve tonsil yüzeyel kültürlerinde üreyen aerob mikroorganizma sayısı benzer olup anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).
- ✓ Adenoid ve tonsil derin kültürlerinde üreyen aerob mikroorganizma sayısı karşılaştırıldığında tonsil merkezinde istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla mikroorganizma ürettiği saptandı ($p<0.05$).
- ✓ Tonsil ve adenoid derin kültürlerinde aerob izolatlar göre daha az anaerob mikroorganizma ürettiği izlendi. Adenoid ve tonsil derin kültürlerinde üreyen anaerob mikroorganizmaların sayısı benzer olarak bulundu.
- ✓ *H. influenza* ve *H. parainfluenza* üretimi açısından çikolata agar ve HAEM besi yeri karşılaştırıldığında HAEM besi yerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla üreme saptandı ($p<0.05$).
- ✓ Tonsil ve adenoidde *S. aureus*da % 100, koagülaz negatif stafilokoklarda % 56, *Neisseria* suşlarında % 53, *H. influenza*da % 47, *H. parainfluenza*da % 42, *S. pneumoniae*da % 37, *S. viridans*ta % 9 oranında beta-laktamaz pozitifliği saptandı.

- ✓ Preoperatif antibiyotik kullanmayan hastalar, beta-laktam antibiyotik kullanan ve beta-laktamaza dirençli antibiyotik kullanan hastalar beta-laktamaz üreten bakterilerin üreme sıklığı açısından karşılaştırıldığında preoperatif antibiyotik kullanmayanlarda üreyen beta-laktamaz üreten bakteri sayısı diğerlerine göre daha az olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
- ✓ Çalışmaya alınan tüm hastalardan beta-laktamaz üreten bakteriler izole edildi. *S. aureus* ile diğer beta-laktamaz üreten bakterilerin birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Sonuç olarak tüm hastalarda beta-laktamaz üreten bakterilerin saptanması, rekürren tonsillitlerin etyolojisinde bu patojenlerin sıklıkla yer aldığını ve Grup A Beta Hemolitik Streptokoklara yönelik penisilin tedavisinin etkisiz olduğunu göstermektedir. Bu da; tonsil ve adenoid enfeksiyonların kronikleşmesine ve cerrahi tedavi gereksinimine yol açmaktadır. Ayrıca *S. aureus*un diğer beta-laktamaz üreten bakterilerle birlikteliği; *S. aureus*un beta-laktamaz direncini diğer mikroorganizmalara geçirdiğine dair görüşleri desteklemektedir. Bu nedenle rekürren tonsillitlerin medikal tedavisinde beta-laktamaza dirençli antibiyotiklerin kullanımının uygun olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Ballenger JJ: Anatomy of the oral cavity and pharynx: physiologic and surgical aspects. In Ballenger JJ (ed): Diseases of Nose, Throat, Ear, Head and Neck. 14th ed. Philadelphia. Lea & Febiger. 1991; 259-271.
2. Bernstein JM: Mucosal immunology of the upper respiratory tract. *Respiration* 1992;59 (suppl) 3:3-13.
3. Bernstein SH, Stillerman M, Allerhand J: Demonstration of penicilin inhibition by pharyngeal microflora in patients treated for streptococcal pharyngitis. *J Lab Clin Med* 1964; 63: 14-22.
4. Bilgehan H: Boğaz, nazofarenks ve burun infeksiyonlarının mikrobiyolojik incelemesi. *Klinik mikrobiyolojik tanı*. 2. baskı. İzmir, 1995; 329.
5. Bisno AL: Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991; 325: 783.
6. Brodsky L: Tonsillitis, tonsillectomy and adenoidectomy. Bailey BJ (ed): *Head and neck surgery-Otolaryngology*. 2nd edition, Philadelphia J.B. Lippincott, 1997;1:833-847.
7. Brodsky L, Koch R: Bacteriology and immunology of normal and diseased adenoids in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:821-829.
8. Brook I: Aerobic and anaerobic bacteriology of adenoids in children: a comparison between patients with chronic adenotonsillitis and adenoid hypertrophy. *Laryngoscope* 1981; 91:377-382
9. Brook I: The role of beta-lactamase producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection. *Reviews of Infectious Diseases* 1984; 6(5): 601-607.

10. Brook I: Direct and indirect pathogenicity of *Branhamella catarrhalis*. *Drugs* 1986; 31 (suppl 3): 97-102
11. Brook I: Infections caused by beta-lactamase producing *Fusobacterium* spp. In children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 532-533
12. Brook I: Treatment of patients with acute recurrent tonsillitis due to group A beta hemolytic streptococci: A prospective randomized study comparing penicillin and amoxycillin-clavulanate potassium. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 227-233.
13. Brook I, Foote PA Jr: Comparison of the microbiology of recurrent tonsillitis between children and adults. *Laryngoscope* 1986; 96: 1385-1388.
14. Brook I, Foote P: Microbiology of the tonsils and adenoids. *Arch Otolaryngol* 1989; 115: 528-530.
15. Brook I, Gober AE: Emergence of beta-lactamase producing aerobic and anaerobic bacteria in the oropharynx of children following penicillin. *Clin Ped (Phila)* 1984; 23: 338-339.
16. Brook I, Hirokawa R: Treatment of patients with a history of recurrent tonsillitis due to group A beta hemolytic streptococci: A prospective randomized study comparing penicillin, erythromycin and clindamycin. *Clin Pediatr* 1985; 24: 331-336.
17. Brook I, Shah K: Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 844-848.
18. Brook I, Yocum P: Comparison of the microbiology of group A and non-group A streptococcal tonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988; 97: 243-246.
19. Brook I, Yocum P: Bacteriology of chronic tonsillitis in young adults. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1984; 110: 803-805

20. Brook I, Yocum P, Foote PA Jr: Changes in the core tonsillar bacteriology of recurrent tonsillitis: 1977-1993. *Clin Inf Dis* 1995; 21: 171-176.
21. Brook I, Yocum P, Friedman EM: Aerobic and anaerobic bacteria in tonsils of children with recurrent tonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90: 261-263.
22. Brook I, Yocum P, Shah K: Surface vs core tonsillar aerobic and anaerobic flora in recurrent tonsillitis. *JAMA* 1980; 224: 1696-1698.
23. Çalangu S, Eraksoy H, Özsüt H: Enfeksiyon hastalıkları 90/91. İstanbul, Yüce Yayınları, 1990; 43-48.
24. DeDio RM, Lawrence WCT, McGowan KL, Wetmore RF, Handler SD, Potsic WP: Microbiology of the tonsils and adenoids in a pediatric population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 763-765.
25. Dündar A: Çocuklarda rekürren tonsillit ve farenjitler. Uludağ '98 KBB günleri. *Ped Otolarengoloji özet kitabı* 1998; 76-84.
26. Edwards MS, Baker CJ: *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus), in *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th edition, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone 1995; 1835.
27. Eibling DE: The oral cavity, pharynx and esophagus. In Lee KJ (ed) *Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 8.th edition, McGraw-Hill, 2003; 442-443.
28. Finegold SM: Role of anaerobic bacteria in infections of the tonsils and adenoids *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1991;154:30-33.
29. Gaffney RJ, Freeman DJ, Walsh MA, Cafferkey MT: Differences in tonsil core bacteriology in adults and children: a prospective study of 262 patients. *Resp Med* 1991; 85: 383-388.

30. Gaffney RJ, Timon CI, Freeman DF, Walsh MA, Cafferkey MT: Bacteriology of tonsil and adenoid and sampling techniques of adenoidal bacteriology. *Respir Med* 1993; 87: 303-308.
31. Ganbo T, Hisamatsu K: Mucosal dysfunction & damage induced by Platelet Activating Factor (PAF). *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1990; 110: 427-436.
32. Gates GA, Avery CA, Copper JC, Pridoha TJ: Chronic secretory otitis media: Effects of surgical management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98 (suppl 138): 2-25.
33. Goerringer GC, Vidic B: The embryogenesis and anatomy of Waldeyer's ring. *The Otolaryngol Clin North Am.* 1987; 20(2): 207-217.
34. Harbans L, Sachdeva R, Mehta HR: Serum immunoglobulins in patients with chronic tonsillitis. *The Journal of Laryngology and Otology.* 1984; 98: 1213-1216.
35. Hollinshead WH: Anatomy for surgeons: The head and neck. 2nd edition, Harper & Row Publishers inc, 1973; 440-452.
36. Holmes RK: Diptheriae, other corynebacterial infections and anthrax. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 14th edition, McGraw-Hill, 1998; 892-898.
37. Houck JR, Rhodes RD: Immunology and allergy. In Lee KJ (ed) *Essential Otolaryngology Head & Neck surgery.* 8th edition, McGraw-Hill, 2003; 261.
38. İnci E, Kakakullukçu B, Aygün G, Özdoğan A: Rekürren tonsillit nedeni ile tonsillektomi yapılan çocuklarda tonsil yüzeyel ve derin mikroflorası. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2002; 40 (4): 247-251.

39. Janfaza P, Fabian RL: Farinks. In Janfaza P, Nadol JB JR, Galla RJ, Fabian RL, Montgomery WW(eds): The Surgical Anatomy of The Head and Neck. Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 367-381.
40. Kaplan EL, Johnson DR: Eradication of group A streptococci from the upper respiratory tract by amoxicillin with clavulanate after oral penicilin V treatment failure. J Pediatr 1988; 113: 400-403.
41. Karakaya M: Rekürren tonsillitlerde tonsil içi ve tonsil yüzeyi arasındaki mikrobiyolojik floranın karşılaştırılması ve immünolojik değişiklikler. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2002; 16-18.
42. Karasalihoğlu A, Sarıkahya İ: Vücut savunmasında tonsilla palatinanın rolü ve tonsillektomi endikasyonlarında bugünkü gelişmeler. Türk Otolaringoloji Derneği XVII. Ulusal Kongresi Adana 1983.
43. Kasper DL: Infections due to mixed anaerobic organisms. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition, McGraw-Hill, 1998; 992-993.
44. Kielmovitch IH, Keleti G, Bluestone CD: Microbiology of obstructive tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 115: 721-724.
45. Kocatürk S, Demiray T, İncesulu A, Kandıralı E, Erkam Ü, Mert A: Kronik adenotonsillitli olgularda adenoid ve tonsil merkez kültürlerinin karşılaştırılması. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi. 2003; 10(3): 105-109.
46. Koch JR, Brodsky L: Effect of spesific bacteria on lymphocyte proliferation in diseased and nondiseased tonsils. Laryngoscope 1993;103: 1020-1026.

47. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Jr. W: Color Atlas & Text Book Of Diagnostic Microbiology. 4th edition, JB Lippincott Co, Philadelphia, 1992; 123.
48. Kundsın RB, Miller JM: Significance of the Staphylococcus aureus carrier state in the treatment of disease due to group A streptococci. N Engl J Med 1964; 271: 1395-1397.
49. Külekçi G: Anaerob Haber Çapa-İstanbul 1999; 5: 2-4.
50. Lee KJ, Farrior JB: Embryology of clefts and pouches. In Lee KJ (ed) Essential Otolaryngology Head & Neck surgery. 8th edition, McGraw-Hill, 2003; 239.
51. Lee KJ, Latorre RJ: Highlights and pearls. In Lee KJ (ed) Essential Otolaryngology Head & Neck surgery. 8th edition, McGraw-Hill, 2003; 1082-1083.
52. Lewinson W, Jawetz E: Medical Microbiology & Immunology. 4th edition, Appleton & Lange, Connecticut, 1996; 324-336.
53. Lindroos R: Bacteriology of the tonsil core in recurrent tonsillitis and tonsillar hyperplasia-a short review. Acta Otolaryngol 2000; Suppl 543: 206-208
54. Maw RA, Speller DCE: Are the tonsils and adenoids a reservoir of infection in otitis media with effusion?. Clin Otolaryngol 1985; 10: 265-269
55. Mitchelmore IJ, Reilly PG, Hay AJ, Tabaqchali S: Tonsil surface and core cultures in recurrent tonsillitis: Prevalence of anaerobes and beta-lactamase producing organisms. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13 (7): 542-548.
56. Murphy TF, Kasper DL: Infections due to Haemophilus influenza, other Haemophilus species, the HACEK group and other gram negative bacilli. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL,

- Longo DL (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition, McGraw-Hill, 1998; 924-927.
57. Musher DM: Moraxella (Branhamella) catarrhalis, other Moraxella species and Kingella. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition, McGraw-Hill, 1998; 922-923.
58. Nord CE: The role of anaerobic bacteria in recurrent episodes of sinusitis and tonsillitis. Clin Inf Dis. 1995; 20: 1512-1524.
59. Ömür M, Dadaş B: Klinik Baş Boyun Anatomisi. Ulusal Tıp Kitabevi. İstanbul 1996;1: 86.
60. Özek O, Eğılmez S, Ang O, Savaş I: A bacteriological study of chronic tonsillitis. Acta Otolaryngol 1967; 63: 455-461.
61. Randolph MF, Redys JJ, Hibbard EW: Streptococcal pharyngitis: Streptococcal recurrence rates following therapy with penicilin or with clindamycin (7-chlorolincmoycin). Del Med J 1970; 42: 87-92.
62. Richtsmeier WJ, Shikhani AH: The physiology and immunology of pharyngeal lymphoid tissue. The Otolaryngol Clin North Am. 1987; 20(2): 219-228.
63. Rosen G, Samuel J, Vered I: Surface tonsillar microflora versus deep tonsillar microflora in recurrent acute tonsillitis. J Laryngol Otol 1977; 11: 911-913.
64. Ruokonen J, Sandelin K, Makinen J: Adenoids and otitis media with effusion. Ann Otol Rhinol Laryngol 1979; 88:266-271
65. Scadding GK. Immunology of the tonsil: a review J R Soc Med 1990; 83: 104-107.
66. Scheifele DW, Fussel SJ: Frequency of ampicillin resistant Haemophilus parainfluenza in children. J Infect Dis 1981;143: 495-498.

67. Simon HJ, Sukai W: Staphylococcal antagonism to penicilin-G therapy of hemolytic streptococcal pharyngeal infection: effect of oxacillin. *Pediatrics* 1968; 31: 463-469.
68. Smith RS, Serman NA, Newcomb RW: Synthesis and secretion of immunoglobulins including IgA, by human tonsil and adenoid tissue cultured in vitro. *Int Arch Allergy* 1974; 46: 785-801.
69. Solberg CO: Meningococcal infections. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition, McGraw-Hill, 1998; 910-914.
70. Soylu L, Özşahinoğlu C, Aydoğan LB: Tonsil ve adenoid dokusunun inflamatuvar hastalıkları ve tonsillektomi. *Arşiv I* 1992; 157-165.
71. Stites PD, Terr IA: *Basic And Clinical Immunology*. 7th edition, Appleton & Lange, East Norwalk 1991; 245-248.
72. Surow JB, Handler SD, Telian SA, Fleisher GR, Baranak CC: Bacteriology of tonsil surface and core in children. *Laryngoscope* 1989; 99: 261-266.
73. Suzuki K, Baba S, Soyano K, Kinoshita H: Experimental and clinical studies of causative bacteria in tonsillitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1988; Suppl. 454: 185-191.
74. Şapçı T, İspir F, Bora N, Karavuş A, Gökdemir Ö, Akbulut UG: Adenoid büyüklüğü ve mikrobiyolojisi ile effüzyonlu otitis media ilişkisi. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1998; 6(3): 109-112.
75. Teele DW, Healy GB, Tally FP: Persistent effusions of the middle ear. Culture for anaerobic bacteria. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89 (Suppl A): 102-103
76. Tekat A: Oral kavite ve farenks enfeksiyonları. In Çelik O (ed): *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. İstanbul, Turgut Yayınları, 2002; 547-551.

77. Timon CI, Cafferkey M, Walsh M: Infection of Waldeyer's ring value of pernasal retropharyngeal swabs. *The Journal of Otolaryngology* 1991; 20 (4): 279-282.
78. Timon CI, McAllister VA, Walsh MA, Cafferkey MT: Changes in tonsil bacteriology of recurrent acute tonsillitis: 1980 vs 1989. *Respir Med* 1990; 84: 395-400.
79. Tuner K, Nord CE: The role of beta-lactamase producing *Bacteroides* in recurrent tonsillitis. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1983; 95: 191-192.
80. Uppal K, Bais AS: Tonsillar microflora, superficial surface versus deep. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 175-177.
81. Ünal A, Kürkçüoğlu S, Aslan A, Işıldak İ, Nalça Y: Kronik rekürren tonsillit olgularında yüzeysel ve derin tonsil florası. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1998;6 (1): 33-36.
82. Wiatrak BJ, Woolley AL: Pharyngitis and adenotonsillar disease. Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE (eds): *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 2nd edition, Mosby Year Book, Inc. 1993; 2795-2801.
83. Yamanaka N, Matsuyama H, Harabuchi Y, Kataura A: Distribution of lymphoid cells in tonsillar compartments in relation to infection and age. *Acta Otolaryngol* (Stockh). 1992;112: 118-137.