

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

Klinik Şefi
Doç. Dr. A. Okan GÜRSEL

**FARENGEAL VE PALATİN TONSİLLERDE
HIZLI ÜREAZ TESTİ VE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZ YÖNTEMİYLE
HELICOBACTER PYLORI
KOLONİZASYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. EMİNE NUR DAĞTEKİN ERGÜR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2006

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

Klinik Şefi
Doç. Dr. A. Okan GÜRSEL

**FARENGEAL VE PALATİN TONSİLLERDE
HIZLI ÜREAZ TESTİ VE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZ YÖNTEMİYLE
HELICOBACTER PYLORI
KOLONİZASYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. EMİNE NUR DAĞTEKİN ERGÜR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2006

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca; engin tecrübesi, sınırsız sevgi ve hoşgörüsüyle yetişmemde büyük emeği olan klinik Őefimiz Doç. Dr. A. Okan Gürsel'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde büyük katkıları olan klinik Őef yardımcılarımız Op. Dr. Nihat Ayan ve Op. Dr. Orhan Sanisoğlu'na, başasistanlarımız Op. Dr. Bülent Yılmaz ve Op. Dr. Yusuf Eren'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yardıma ihtiyaç duyduğum zamanlarda yardımlarını esirgemeyen kliniğimiz uzmanlarından Op. Dr. Arzu Karaman Koç'a, Op. Dr. Ahmet Őirin'e, Op. Dr. Celalettin Demir'e teşekkür ederim.

Bu araştırmanın yapılmasında büyük emeği geçen Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Funda Eren ve teknisyenlerinden Naziye Özkan'a teşekkür ederim.

Bu dönem boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Sadece bu dönemde değil tüm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini esirgemeyen aileme sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sevgisini ve tezin hazırlanmasında desteğini hep yanımda bulduğum eşim Dr. Sadık Ergür'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
HELİCOBACTER PYLORİ’NİN TARİHÇESİ	2
HELİCOBACTER PYLORİ’NİN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	3
EPİDEMİYOLOJİ	4
BULAŞMA YOLLARI	4
PATOGENEZ	5
HELİCOBACTER PYLORİ’NİN TANISI	7
HELİCOBACTER PYLORİ’YE KARŞI OLUŞAN İMMÜN YANIT	13
HELİCOBACTER PYLORİ İLE İLİŞKİLİ GASTRİK HASTALIKLAR	13
H. PYLORİ’NİN TEDAVİSİ	19
KORUNMA VE AŞILAMA	19
HELİCOBACTER PYLORİ İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK DİĞER HASTALIKLAR	20
WALDEYER LENFATİK HALKASININ ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ	22
TONSİLLERİN İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİ	24
ORAL KAVİTEDE HELICOBACTER PYLORI KOLONİZASYONU	26
GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
BULGULAR	31
TARTIŞMA	35
SONUÇ	39
KAYNAKLAR	40

GİRİŞ ve AMAÇ

H. pylori; tüm dünyada yaygın olarak gözlenen, dünya nüfusunun yaklaşık olarak yarısını çocukluk yaşlarından itibaren enfekte eden, spiral şekilli, gram (-), 0.5-0.9x3 µm boyutlarında, hareketli bir mikroorganizmadır. Genel olarak çocukluk yıllarında kazanılan enfeksiyon akut gastrite neden olur ve bu da genellikle 2-3 haftada kronik forma dönüşür. Kronik enfeksiyon yıllar boyunca, gastrit, mide ve duodenum ülseri, mide kanseri gibi hastalıklara neden olabilecek değişiklikler oluşturabilir. Bu kadar yaygın olarak gözlenmesine ve birçok araştırmacı tarafından incelenmesine rağmen transmisyonu hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Yapılan araştırmalarda, transmisyonda 2 yol olabileceği savunulmuştur. Bunlar; fekal-oral ve oral-oral yollardır. Mikroorganizmanın dışkı, tükürük ve dental plaklarda saptanması bu yolları desteklemektedir (1, 2, 3, 4). 3.yol olarak önerilen gastro-oral yolda ise, gastroözofageal reflü ve kusma ile H. pylori'nin palatin ve farengeal tonsil dokularında kolonize olabileceği düşünülmektedir (5).

90'lı yıllarda bazı araştırmalarda H. pylori'nin dental plaklar ve tükürükte saptanması üzerine oral kavitenin potansiyel rezervuar olabileceği savunulmuştur. Bazı araştırmacılar bu bölgede bulunan H. pylori'nin tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabileceğini ve bu nedenle eradikasyon tedavisinin başarısız olabileceğini vurgulamışlardır (6, 7, 8). 1997'de Minocha ve ark. tonsillektomi operasyonu geçiren insanlarda gastrik H. pylori enfeksiyonu prevalansının tonsillektomi operasyonu geçirmeyenlere göre daha az olduğunu saptamışlardır. Palatin tonsillerin H. pylori için bir rezervuar görevi gördüğünü bildirmişlerdir (9). Bu konuda günümüze kadar farklı yöntemler kullanılarak birçok çalışma yapılmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir.

Bu araştırmadaki amacımız; kliniğimizde adenoidektomi ve/veya tonsillektomi operasyonu uygulanan çocuklarda, farengeal ve palatin tonsil dokularında, hızlı üreaz testi ve immünohistokimyasal analiz yöntemlerini kullanarak H. pylori kolonizasyonunun varlığını ve sıklığını araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

HELICOBACTER PYLORİ'NİN TARİHÇESİ

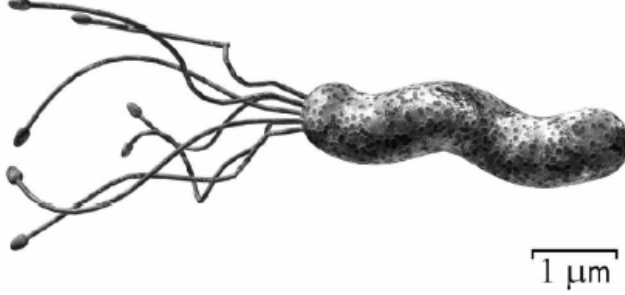
Helicobacter pylori (H. pylori) ilk olarak 1893 yılında Bizzozero tarafından köpek midesinde spiral bir mikroorganizma olarak gösterilmiştir. 1906'da Krienitz benzer bir bakteriyi mide kanserli bir hastanın midesinden izole etmiştir. Buna rağmen bilim 1982 yılına kadar mideyi asitli ortamından dolayı steril kabul etmiştir. 1983 yılında Warren ve Marshall Campylobacter benzeri spiral mikroorganizmaların insan midesinde kolonize olduğunu göstermiştir. H. pylori'nin kronik aktif gastrit, peptik ülser ve mide adenokarsinomu ile ilişkisi 1983 yılında anlaşılmıştır. 1989 yılında Goodwin ve ark. bu mikroorganizmayı Campylobacter genusundan tamamen ayırmıştır. Helikal yapısı ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edildiği için Helicobacter pylori adını vermişlerdir (1, 2).

1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık Enstitüsü, H. pylori'nin peptik ülser hastalığının başlıca nedeni olduğunu ve eradikasyonu için enfekte olan bireylerin tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir.

H. pylori gastrit ve peptik ülserin %30–50'sinden sorumlu tutulmaktadır. Gastrit ve peptik ülserin diğer nedenleri; genetik yatkınlık, çevresel faktörler, stres, artmış asit sekresyonu, mukozal direnç bozukluğudur. H. pylori enfeksiyonu olan hastaların hepsinde peptik ülser bulunmayabilir. Bu durum peptik ülser hastalığı olmayan kişilerin kanlarında anti-H. pylori antikorlarının bulunması ile ispatlanmıştır (1).

Günümüzde gastroduodenal bölgenin enflamatuvar ve neoplastik hastalıkları ile H. pylori arasında etiyolojik ilişki kurulmuştur.

HELICOBACTER PYLORI'NİN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ



Resim 1: *H. pylori*'nin üç boyutlu görünümü (2).

H. pylori, kısa sarmallı ve spiral şekilli bazen koksoid formunda, katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif, zorunlu mikroaerofil, 0.5–0.9x3 µm boyutlarında, gram negatif bir mikroorganizmadır. Tek uçtan çıkan 4–7 adet flajeli sayesinde hareket eder (resim 1). Bakterinin dış membranı örtü şeklinde devam ederek flajelleri de kaplar (1, 2). İdeal olarak 37 °C, %98 nemli ve %5–15 oksijen içeren karbondioksitli ortamda 4–7 günde ürer. *Campylobacter* cinsine çok benzediklerinden önceleri bu genusa ait olarak düşünülmüştür. Ancak birçok genotipik ve fenotipik özellikleri farklı olduğundan *Helicobacter* denmiştir.

H. pylori midede antruma yerleşerek yaşar ve mukus içerisinde koloniler yapar. Üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirip çevresinde bazik bir ortam oluşturmak suretiyle kendisini mide asidinin zararlı etkilerinden korur. *Helicobacter* genusu içinde sadece *H. pylori*'nin konakçısı insandır. *H. pylori* mukus tabakası içinde genellikle serbest olarak yaşamakla birlikte adhezin aracılığı ile endotel hücrelerine yapışabilir ve hücre içine endositoz ile girebilir. *H. pylori*'nin kronik aktif gastrit, peptik ülser, mide karsinomu ve mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun (MALT) lenfoması ile ilişkisi birçok araştırmada ortaya konmuştur (1).

Fenotipik düzeyde tüm *H. pylori*'ler aynı olmakla birlikte genotiplerinde bazı farklılıklar vardır. Bunlar ülser yapıcı etki ile de ilgilidir. Başlıcaları *VacA*, *cagA*, lipopolisakkaritlerdir (Tablo 1) (1).

EPİDEMİYOLOJİ

H. pylori enfeksiyonu dünyada oldukça yaygındır. Kötü hijyenik koşullar, düşük sosyoekonomik düzey ve kalabalık yaşam koşulları enfeksiyon oranını arttırmaktadır. Enfeksiyona yakalanma oranı ilerleyen yaşla beraber artmaktadır (1). Kadın ve erkeklerde aynı oranda gözlenir. Gelişmekte olan ülkelerde çocuk nüfusunun çoğu enfeksiyona yakalanmakta, spontan eradikasyon pek mümkün olmadığından hastalık prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir (10). Gelişmiş ülkelerde ise çocuk ve gençlerde enfeksiyon oranı düşük, erişkinlerde yüksektir, prevalansı 60 yaş üzerindeki topluluklarda %50'ye ulaşmaktadır. Bu ülkelerde rekürren enfeksiyonlar nadir olup ileri yaşlarda akut enfeksiyonun etkileri de azalmaktadır. Akut enfeksiyonlar çocuklarda genellikle pangastrit, nadiren de mide ülseri ve mide kanseri, erişkinde ise antral bölgede peptik ülser şeklinde gözlenir (1, 10). Ülkemizde yapılan araştırmalarda hastalığın prevalansının %46–78 oranında olduğu ve yaşla arttığı bildirilmiştir (10).

BULAŞMA YOLLARI

H. pylori'nin doğal kaynağı henüz bilinmemektedir. Bazı hayvanlarda H. pylori dışı türler bulunmasına rağmen H. pylori için doğal zoonotik bir rezervuara dair objektif deliller bulunamamıştır (11). Günümüzde H. Pylori'nin majör rezervuarının insan olduğu düşünülmektedir. Bulaşmada olası yollar fekal – oral ve oral – oral yollardır (10). H. pylori'nin dışkı, dental plak ve tükürükten izole edilmesi bu yollarla bulaşmayı desteklemektedir. Aile içi yakın temasla bulaş olabilir ancak seksüel aktivite ile ilişkisi gösterilememiştir (1). Endoskopi ile de bulaşma olabilir. Bu durum tedavi sonrası endoskopi ile kontrol edilen hastalarda enfeksiyonun yeniden oluşmasına neden olabilir. Bu yüzden hastaların tedavi sonrası değerlendirilmesinde üre solunum testi önerilmektedir. Endoskopi sonrası bulaşmayı engellemek için tek doz antibiyotik veya bizmut kullanılabilir (10). Mesleki risk grupları arasında gastroenterologlar, endoskopi personeli, diş hekimleri sayılmaktadır (1).

PATOGENEZ

H. pylori midede yaşamını sürdürmektedir. Bu kolonizasyonu sağlayan majör faktörler midenin mikroaerofilik yapısı, mukusta yaşama, spiral şekil, flajellalar ve üreaz aktivitesidir. Spiral şeklin yol açtığı motilite ve üreaz bunlardan en önemlileridir. Mukus içinde serbest yaşayabildiği gibi, bazen mukozal epitelyal hücrelere yapışabilir. Nöroendokrin hücrelere ve nötrofillere de tropizm gösterebilir. Epitel hücre yüzeyi ve intraepitelyal alanda; kan grubu antijenlerine, lewis A ve lewis B antijenlerine, siyalize proteinlere, bağ dokuda; laminin, vitronektin ve kollajene bağlanıp bu yapıların bütünlüğü bozar (10).

H. pylori gastrointestinal sistemde sadece gastrik epitel hücrelerini etkiler, intestinal epitelini etkilemez. Kolonizasyonunda gastrik enflamasyon oluşur. Lamina propria mononükleer hücrelerde artış gözlenir. H. pylori doku envazyonu yapmaz. Lezyonlar bakterinin ekstrasellüler ürünlerine karşı oluşan doku reaksiyonuna bağlıdır (10).

H. pylori salgıladığı üreaz enzimiyle CO₂ ve NH₄ oluşturur. Bu ürünler bakteriyi mide asidinden korur, mide epitelini için toksiktir. NH₄ hücreler arası tutunmayı azaltır ve H. pylori'nin sitotoksinlerinin etkisini artırır, nötrofillerin başlattığı mukozal hasarı potansiyalize eder. Ayrıca gastritin kronikleşmesini ve ülser oluşumunu provake eder (1). H. pylori enfeksiyonu serum gastrinini yükseltir. Hayvan araştırmalarında yüksek serum gastrin düzeyinin amonyağa bağlı olabileceği ortaya konmuştur (10).

H. pylori suşlarının %80'inde CagA geni ile kodlanan sitotoksin bulunmaktadır. Gen bölgelerinin kodladığı proteinler epitelde tirozin fosforilasyonunu indükleyerek enflamatuvar cevabı başlatan tirozin kinazı aktive ederler. Bu gen sadece VacA geni varlığında bulunur (10).

H. pylori'nin patojen olma niteliğini etkileyen diğer önemli faktör VacA geni ile kodlanan vakuol yapıcı sitotoksindir. VacA geni tüm H. pylori suşlarında olmasına rağmen bakterilerin sadece %65'inde aktif sitotoksin proteini üretir. Enfekte kişilerde bu toksine karşı nötralizan antikolar genellikle bulunur (10).

H. pylori'nin antijen çeşitliliği peptik ülser, kronik gastrit, gastrik kanser ve malt lenfomada birbirinden farklıdır. Farklı antijenler midede T hücre aracılı immün yanıtı uyarır. Örneğin CagA peptik ülserde dominant görünmektedir (12).

Özellik	Etki
Spiral şekil	Mukus içinde motiliteyi sağlar.
Flajel	Hareketin etkin oluşunu sağlar.
Lipopolisakkaritler (BabA)	GM3 gangliozid ve Lewis B antijenlerine bağlanarak gastrik mukus sekrete eden hücrelerde selektif kolonizasyonu sağlar.
Üreaz A ve B	Gastrik ortamda yaşam sürdürme
Katalaz	Gasrik ortamda ve muhtemelen fagositik vakuollerde H ₂ O ₂ 'den korunarak yaşama.
Fosfolipaz A ve B	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukus ıslaklığının artışı
Proteaz	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukusun eriyebilirliğinin artışı.
Vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A)	Epitel hücrelerinin hasarı
Düşük molekül ağırlıklı kemoatraktif proteinler (porinler)	Nötrofil ve mononükleer hücreleri H. pylori'ye çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökinlerin salınması
Sitotoksin ile ilişkili gen (Cag A)	Sitotoksin oluşumu ve peptik ülserle ilişkili olduğu düşünülüyor.
Isı şok proteinleri (HspA ve B)	Otoimmünitede rol oynar.

HELICOBACTER PYLORI'NİN TANISI

Tanı için kullanılan testler iki grupta incelenir. Envaziv testler; biyopsi materyalinin histolojik ve mikrobiyolojik incelemeleri, hızlı üreaz testi ve polimeraz zincir reaksiyonunu içerir. Non–envaziv testler ise üre nefes testi, serolojik testler ve H. pylori dışkı antijen testidir (Tablo 2) (1).

Tablo 2

H. pylori tanısında kullanılan testler

Metot	Örnek	Yorum
Hızlı serolojik	Serum	Var yada yok şeklinde 10 dk. da sonuç
Laboratuarda yapılan serolojik testler (ELISA)	Serum Mide sıvısı dışkı	Antikor titrasyonunu gösterir.
Üre nefes testi	Nefes	C ₁₃ 'te radyasyon yok, pahalıdır. C ₁₄ daha ucuzdur.
Biyopside üreaz testi (CLO test)	Mide	20 dk.da sonuç alınabilir ama biyopsi gerekir.
Histoloji (Giemsa, Hematoksilen–eozin, immünohistokimyasal analiz).	Mide mukozası	Basit ve oldukça kesindir, tekrarlanabilir.
Kültür (biyopsi)	Mide mukozası	Uzun sürer, pahalıdır.
Kültür (dışkı)	Dışkı	Antibiyotik duyarlılık testleri için araştırma amaçlı.
PCR	Dışkı, mide biyopsi örneği, mide suyu, diş taşları.	Araştırma amaçlıdır.
HpSA (H. pylori dışkı antijen testi)	Dışkı	Dışkıda H. pylori antijenini saptayan ELISA testidir.

Envaziv Testler

Hızlı üreaz testi: Endoskopi sırasında alınan antral biyopsi örnekleri üzerinde uygulanan bu test ucuz ve kolay bir tekniktir. Test kitinde bulunan üre, H. pylori'nin üreaz aktivitesiyle amonyak ve bikarbonata parçalanır. Ortamın pH'sinin artışı kitteki pH indikatörü sayesinde renk değişikliği oluşturur. Pozitif sonuçlar genellikle ilk bir saat içinde oluşur, bazılarında ise yirmidört saat beklenir (13). Campylobacter like organism (CLO) test geliştirilen ilk ticari hızlı üreaz testidir. Duyarlılık ve özgüllüğü %90'dan fazladır. Yersinia enterocolitica ve Proteus vulgaris gibi üreaz aktivitesine sahip olan diğer bakteriler bu testte genellikle oniki saat içinde pozitif sonuç verir, H. pylori için gereken süre ise bir saattir (1). Günümüzde hızlı üreaz testinin Pyloritek ve Hpfast gibi farklı formları geliştirilmiştir.

Histopatolojik inceleme: Antrumdan alınan biyopsi materyalinin Hematoksilen – Eozin, Giemsa, Warthin – Starry gibi boyama yöntemleriyle boyanıp ışık mikroskopunda H. Pylori'nin taranması temeline dayanır (1, 13). Bir araştırmada gastrik kanserli hastalarda Warthin – Starry boyama polimeraz zincir reaksiyonuna göre daha duyarlı bulunmuştur (14). Bu incelemeyle gastroduodenal patolojinin düzeyi ve premalign değişiklikler de saptanabilir.

Bir başka histopatolojik inceleme yöntemi olan immünohistokimyasal boyamada ise H. Pylori'ye karşı monoklonal veya poliklonal floresan antikorlar kullanılır. Oldukça duyarlı ve özgül bir yöntemdir fakat maliyeti yüksektir (13). Bir araştırmada immünohistokimyasal boyama referans kabul edilerek hızlı üreaz testi ve giemsa boyama ile histopatolojik inceleme karşılaştırılmıştır. Hızlı üreaz testinin duyarlılığı %73, özgüllüğü %100, doğruluğu %85 bulunurken, giemsa boyama ile histopatolojik incelemenin duyarlılığı %91, özgüllüğü %100, doğruluğu %95 bulunmuştur. Hızlı üreaz testi ve giemsa boyama kombinasyonunun en hızlı, ucuz, ve en doğru teşhisi sağladığı iddia edilmiştir (15).

Kültür: Kültürde patojenin tanımlanması enfeksiyonu saptamada en yüksek standardizasyona sahip yöntemdir. Suja ve hastaya özel antibiyogram olanağı sağlar. Histopatolojik incelemeye göre daha zor ve pahalıdır. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Patojen hakkında en kapsamlı bilgiyi sağlar (16). H. pylori oksijene duyarlı olduğundan transport ve ekim aşamaları hızlı olmalıdır. En fazla dört saat +4 °C’de bekleyebilir. Seçici ve seçici olmayan besiyerlerinde, mikroaerofilik ortamda 3–10 günde üretilmektedir. Kullanılacak besi yeri beyin–kalp infüzyon agar veya Columbia agar gibi zengin olmalı ve kan yada serumla zenginleştirilmelidir. Üreyen bakteriler Gram, Giemsa veya Warthin – Starry yöntemleriyle boyanır. Bakterilerin üreaz, katalaz, oksidaz reaksiyonları araştırılır. Ayrıca antimikrobiyal duyarlılık testleri de uygulanabilir (13).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR): Bakteriye özgü 16S ribozomal RNA’nın amplifikasyonu temeline dayanır. Oldukça duyarlı ve özgüldür. Bu yöntemle CagA ve VacA genleri, bu genlerin birliktelik gösterdiği hastalıklar ve antibiyotik direnci araştırılabilir. Gastrik olmayan sıvılarda ve dışkıda H. pylori DNA’sının saptanması ile non invaziv olarak tanı konulabilir (1). Yanlış negatif sonucun olası sebepleri; spesmende bulunan bileşikler ile oluşturulan inhibisyon ve az sayıda bakteri bulunmasıdır. Single step PCR, nested PCR, biprobe FRET, real–time PCR gibi tiplerinin birbirinden farklı özellikleri vardır (14). Real–time PCR biyopsi materyallerinde H. Pylori taranmasında ve aynı zamanda klaritromisin duyarlılığı araştırılmasında en doğru sonuçları veren yöntemdir. Diğer geleneksel PCR yöntemlerine göre kısa çalışma zamanı, yüksek özgüllük ve kontaminasyon riskinin düşüklüğü gibi avantajları vardır (16).

Non–envaziv Testler:

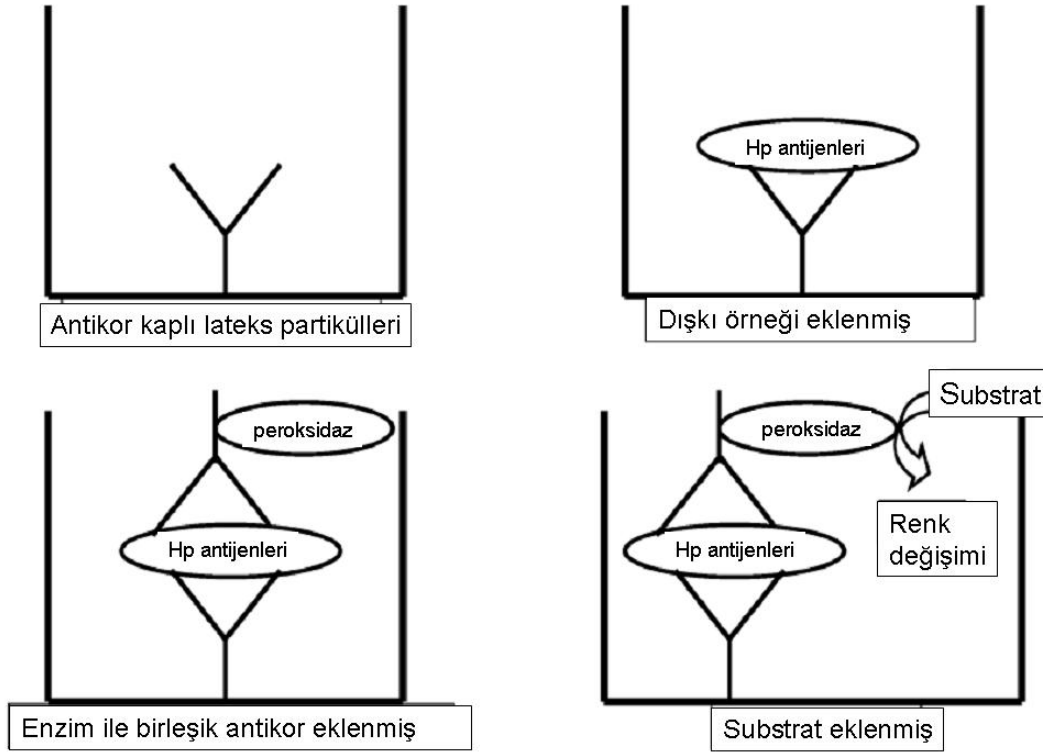
Direkt ve indirekt testler olarak iki farklı gruba ayrılır (Tablo 3). Direkt testlerde H. Pylori varlığının direkt kanıtı olan antijeni dışkıda aranır. İndirekt testlerde ise enfeksiyon varlığı H. pylori’ye karşı oluşan antikorlar veya nefeste işaretli CO₂ gibi indirekt kanıtlarla aranır (17).

Tablo 3

Non envaziv testler

Direkt testler	İndirekt testler	
Dışkı antijen testleri	Üre nefes testi	İmmünolojik testler
		Kan
		İdrar
		Tükürük

Dışkı antijen testleri: Son birkaç yıldır enzim immünoassay yöntemiyle dışkı örneklerinde H. pylori antijeni varlığının taranması mümkün olmuştur. Enfeksiyonun teşhisinde ilk olarak ve tedavi sonrası eradikasyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Poliklonal test yaygın olarak kullanılır, monoklonal test ise yeni tanımlanmış bir testtir. Taze dışkı örneği mümkün olduğunca çabuk test edilmelidir. Örnek, test hemen yapılamayacaksa 2–8°C’de 3 gün yada –20 ile –80°C arasında test yapılana kadar saklanabilir. Yöntem dışkı örneğindeki H. pylori antijeninin bu antijene spesifik antikorla kaplı kolloidal lateks partikülleri ile reaksiyona girmesi ve oluşan kompleksin reaksiyon bölgesine kromatografik göçüne dayanır (Şekil 1). 1999 – 2001 arasında 3419 hastada poliklonal antikor testi ile yapılan araştırmalarda duyarlılık ve özgüllük %93.2 bulunmuştur. Bu araştırmalarda dışkı testinin üre nefes testi gibi tarama testi olarak kullanılabileceği savunulmuştur. Avrupa H. Pylori Çalışma Grubu da aynı öneriyi sunmuştur. Monoklonal antikor testiyle yapılan araştırmalar çok sınırlıdır. Tedavi öncesi duyarlılık %96, özgüllük %88 bulunmuştur. Cesaretlendirici sonuçlara rağmen test üzerinde daha çok araştırma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (1, 17).



Şekil 1: Dışkı antijen testinin mekanizması (17).

Üre nefes testi: *H. pylori* güçlü üreaz aktivitesine sahiptir. Test bu temele dayanır. ^{14}C veya ^{13}C ile işaretlenmiş üre test yemeğine katılarak hastaya verilir. Üre mide mukozasından emilir ve *H. pylori* ile karşılaşır, üreaz üreyi amonyak ve işaretli CO_2 'ye parçalar. Birkaç dakika içinde işaretli CO_2 nefeste belirir. Hasta yemeği yedikten sonra CO_2 toplayıcı ajana 20 dakikadan fazla nefes verir. Kullanılan madde ^{14}C ise sintilasyon sayacı ile, ^{13}C ise kütle spektrometresi ile ölçüm yapılarak *H. pylori* saptanır. ^{14}C ucuz ve radyoaktiftir, ^{13}C 'ün radyoaktivitesi yoktur fakat pahalıdır. Duyarlılığı ve özgüllüğü %90–95'tir. Mide cerrahisi geçirenlerde ve proton pompa inhibitörü veya ranitidin kullananlarda güvenilir olmadığı bildirilmiştir (17). Üre nefes testi, 2004 yılında Avrupa'da çocuk ve genç erişkinler üzerinde yapılan çok merkezli bir araştırmada *H. pylori* teşhisinde en iyi non–envaziv test olarak bildirilmiştir. Testin duyarlılığı %96 özgüllüğü %97 oranında saptanmıştır (18).

İmmünolojik testler: Serum, idrar ve tükürükte yapılabilir.

1. Serum incelemeleri: Anti H. pylori IgG antikorlarının aranması temeline dayanır. Epidemiyolojik araştırmalarda ve tedavinin izlenmesinde yararlıdır fakat aktif enfeksiyon ile bakteriyel daha önceki karşılaşmayı ayırt edemez. Antikor düzeyleri uzun süre kanda bulunur. Tedavi edilmiş hastalarda bu persistan antikorlar yanlış pozitif değerlendirmelere yol açabilir. Bu yüzden tedavi öncesi ve sonrası alınan serum örnekleri aynı anda kantitatif olarak değerlendirilirse eradikasyonun başarılı olup olmadığı değerlendirilebilir. Günümüzde kullanımda olan birçok seroloji kitinin çoğunun duyarlılığı %100'e, özgülüğü ise %95'e ulaşmaktadır (1, 17).

CagA ve VacA serolojik olarak değerlendirilebilen önemli iki patolojik belirteçtir. CagA pozitif olan H. pylori suşlarının oluşturduğu enflamatuar reaksiyon daha şiddetlidir. CagA varlığında gastrik atrofi, intestinal metaplazi, duodenal ülser ve mide kanseri riski yüksektir. VacA ise düşük pH'da aktive olur, asit ve pepsine dirençlidir, gastrik epitel hasarı yapar (17).

Serolojik testler genelde kitler arası doğruluk değerlerinin değişkenliği nedeniyle kötü bir üne sahiptir. 2004 yılında Avrupa'da ocuk ve genç erişkinler üzerinde yapılan çok merkezli bir araştırmada duyarlılık sıralamasında ikinci olmuştur. Yaş arttıka duyarlılığın da arttığı gözlenmiştir (18).

2. İdrar incelemeleri: İdrarda anti H. pylori IgG antikorlarının aranması temeline dayanır. URINELISA ve RAPIRUN olmak üzere iki tipi vardır. Kullanımı kolaydır. Araştırmalarda genellikle duyarlılığı yüksek özgülüğü düşük bulunmuştur. Yazarlar bu düşüküğü total IgG'nin idrarda yüksek seviyelerde olmasına bağlamaktadırlar (16).

3. Tükürük incelemeleri: Tükürükte Anti H. pylori IgG antikorlarının aranması H. pylori teşhisinde oldukça yetersiz bulunmuştur (14).

HELICOBACTER PYLORI'YE KARŞI OLUŞAN İMMÜN YANIT

Humoral İmmün Yanıt

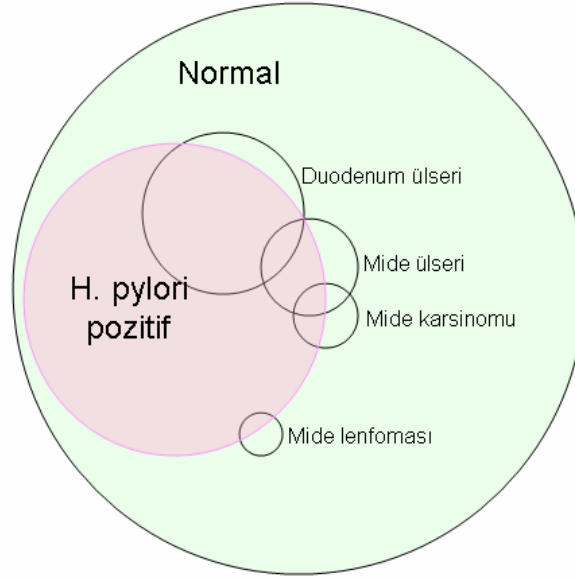
H. pylori konakta spesifik ve nonspesifik bir dizi yanıt oluşmasına sebep olur. Nonspesifik savunma mekanizmaları mukus, sindirim enzimleri, lizozim, laktoferrin ve oral kavite ile midedeki diğer antimikrobial bileşenlerdir. H. pylori mide mukozasına ulaştınca epitel hücrelerinin bağlantı yerlerine yapışır. Polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar aktive olur. IL₁, IL₆, IL₈ ve TNF beta salgınır. H. pylori'ye karşı ilk antikor yanıtı IgM, sonrakiler ise IgA ve IgG şeklindedir. IgM birkaç ayda kaybolur. IgA ise lokal yanıtın bir parçasıdır ve daha uzun süre kalır. IgA bakterinin mide epiteline yapışmasını engeller. IgG ise kompleman fiksasyonu ve aktivasyonunda rol oynar (1).

Hücrel İmmün Yanıt

Mide mukozasının lamina propria kısmında ve epitel hücrelerin içinde dağılmış T lenfositler bulunur. H. pylori enfeksiyonunda büyük bölümü yardımcı T hücreleri olmak üzere tüm sitokinlerin yapımı artar. Aktive T lenfositler kronik enflamasyonun genişlemesine neden olur. Enflamasyon kontrol altına alınamazsa epitel hasarı devam eder ve atrofik gastrit gelişir. Bu inflamatuvar yanıt H. pylori'yi eradike etmede etkisizdir. Bunun nedeni H. pylori'nin süperoksid dismutaz ve katalaz üreterek kendini nötrofillerin fagositik vakuelleriyle yok edilmekten koruması olabilir. SOD süperoksidi hidrojene çevirir, katalaz da H₂O₂'yi O₂ ve H₂O'ya parçalar (1, 10).

HELICOBACTER PYLORI İLE İLİŞKİLİ GASTRİK HASTALIKLAR

Gastrik hastalıkların çoğu toplumun H. pylori ile enfekte olan %30'unda gözlenmektedir (Şekil 2). Özellikle malt lenfoma midede en sık görülen lenfoma türü olup H. pylori enfeksiyonu ile ilişkisi oldukça kuvvetlidir ve enfeksiyon eradike edildiğinde tam iyileşme sağlanmaktadır (2).



Şekil 2: H. pylori ile ilişkili gastrik hastalıklar (2).

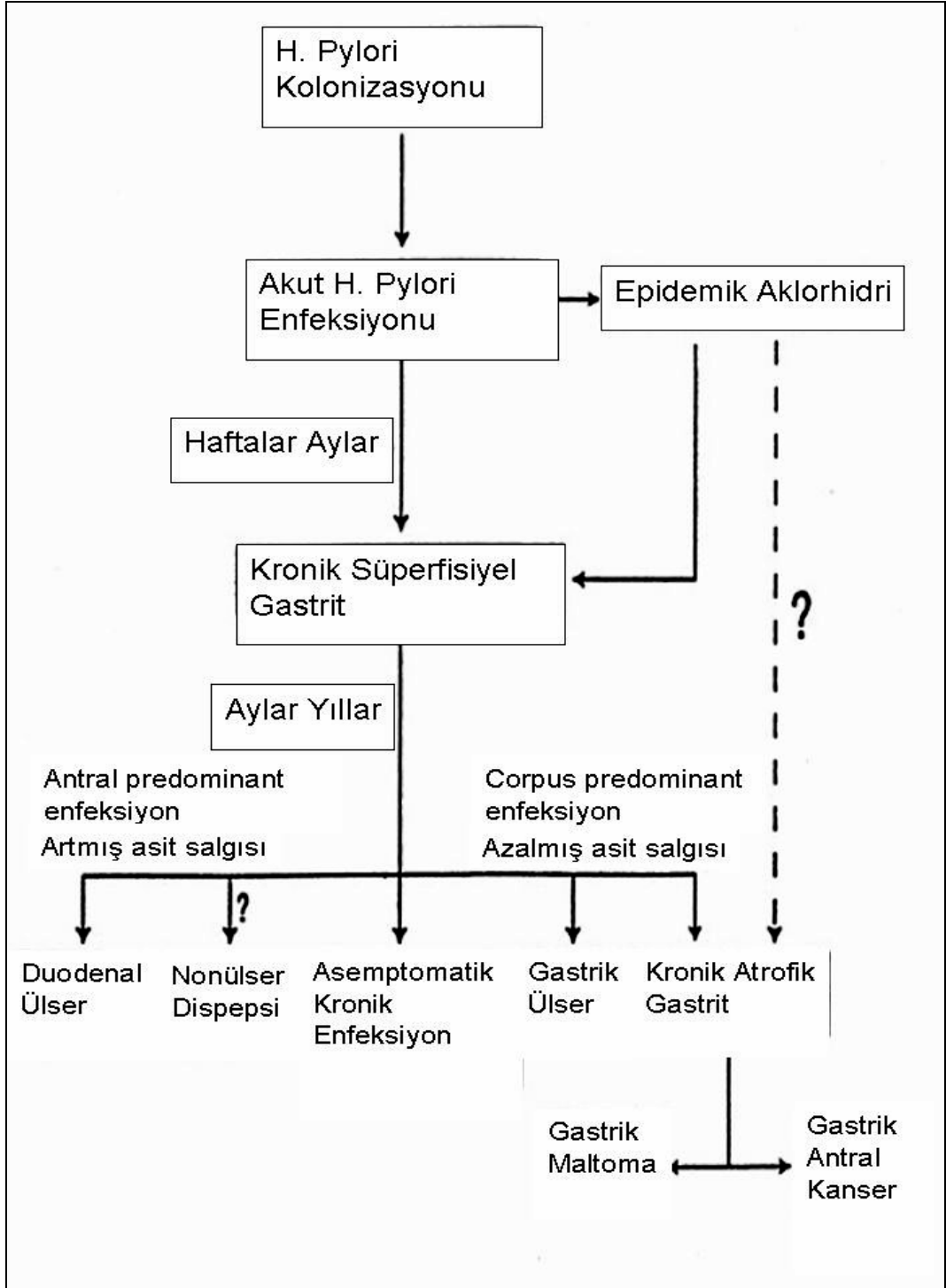
Gastrit

Gastrik veya duodenal ülserli hastalarda genellikle gastrit te bulunur. Gastrit en iyi gastrik mukozanın kronik inflamasyonu olarak tanımlanır. Bu yüzden histolojik bir teşhistir. Akut gastrit; bazı zararlı maddelerce (NSAİ, alkol, safra vs.) gastrik mukozanın irritasyonunun sonucudur ve histolojik olarak ılımlıdır. Ancak H. pylori'nin akut enfeksiyonunda histolojik olarak belirgin bir enflamasyon vardır ve klinik olarak nadiren tanınabilir (19). Semptomlar genellikle 3–14 gün sürer. Karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, ishal gibi semptomların varlığı nedeniyle çoğu hasta besin zehirlenmesi olarak değerlendirilir. Enfeksiyonu takip eden günlerde şiddetli akut nötrofilik gastrit gelişir, bakteri visköz mukus tabakayı delerek epitel hücrelerinin membranına yerleşir ve çoğalır. Barry J. Marshall gönüllü denek bulamayınca H. pylori kültürünü içerek kendi kendini enfekte etmiş, beş gün kadar kendini iyi hissetmiştir. Sonrasında bulantı ve kusma semptomları gelişmiş, ondört gün sonra hastalık kendiliğinden düzelmiştir fakat 8. gün yapılan kültür ve histolojik incelemede ağır akut gastrit ve çok sayıda H. pylori saptanmıştır (1, 10).

İmmün yanıt hastaların çoğunda akut evrenin devamında H. pylori'yi ortadan kaldırmaya yeterli olmaz. Artık gastrit kronik hale geçmiştir, bu durum genellikle ömür boyu devam eder ve genellikle asemptomatiktir (1, 10).

Kronik gastritin nedeni hemen her zaman H. pylori enfeksiyonudur ve enfeksiyon tedavisi ile kaybolur (19). H. pylori gastriti öncelikle midenin antrum bölümünde yerleşir. Zamanla korpus bölümüne ilerler ve pangastrit yapar. H pylori ile ilişkili kronik gastritin temel histopatolojik özellikleri; yüzey epitelinde dejenerasyon, glandüler atrofi, plazma hücreleri, monosit ve lenfositlerden oluşan enflamatuvar hücre enfiltrasyonudur (1, 20).

Kronik H. pylori enfeksiyonunun gastrik asit sekresyonu üzerindeki sonuçları değişkendir. Enfeksiyon, bir uçta hipergastrinemi ve gastrik asit hipersekresyonundan, diğer uçta hipoklorhidri veya aklorhidriye kadar uzanan bir dizi değişikliğe neden olabilir. Antral gastritte en fazla etki somatostatin salgılayan D hücreleri üzerindedir, luminal asidin antral gastrin salınımı üzerindeki feedback inhibisyonu azalır. Oluşan hipergastrinemi, parietal hücrelerin aşırı uyarılmasına ve ılımlı asit hipersekresyonuna neden olur. Kronik H. pylori enfeksiyonu olan hastalarda yemeyle uyarılan gastrin salınımı da fazladır. Sonuç olarak kronik antral gastrit; antral G hücrelerinin hiperfonksiyonuna, uygun olmayan hipergastrinemiye, asit hipersekresyonuna ve potansiyel duodenal ülser hastalığına neden olur. Pangastrit veya corpus gastritinde ise H. pylori enfeksiyonu asit sekresyonu yapan bölgeleri etkileyerek sonunda hipo veya aklorhidri ve gastrik atrofi oluşturur (şekil 3) (19).



Şekil 3: H. pylori'nin gastrik kolonizasyonunun potansiyel sonuçları (19).

Duodenal Ülser

Duodenal ülser hastalarının %90'ından fazlasında H. pylori enfeksiyonu vardır. H. pylori ile ilişkili olan duodenal ülser patogenezinde sırasıyla; H. pylori'nin uyarıcı etkisiyle G hücrelerinden gastrin sekresyonu artar ve hipergastrinemi gelişir. Midenin fundus bölümünden ve duodenumun Brunner bezlerinden salgılanan pepsin ve kandaki elemanları olan pepsinojen 1 ve pepsinojen 2 düzeyleri artar. Gastrinin ve pepsinojenin artışı mide asit sekresyonunu artırır. Mide asidi artınca duodenuma aşırı asit yükü oluşur. Bu durum duodenumda gastrik metaplazi odakları oluşturur. H. pylori bu odaklara yerleşerek kolonize olur ve duodenit gelişir. Duodenit geliştikten sonra genetik, çevresel faktörler ve konağın immün yanıtı gibi kolaylaştırıcı faktörlerle duodenal ülser gelişir. Araştırmalarda asit baskılayıcı tedavilere antibiyotik eklenmesinin ülser iyileşmesini hızlandırdığı ve H. pylori eradikasyonu sağlandığında daha az nüks görüldüğü bulunmuştur. Bu da H. pylori'nin duodenal ülser patogenezindeki rolünü kesin olarak açıklamaktadır (şekil 3) (1, 10, 19).

Mide Ülseri

Mide ülseri H. pylori'ye duodenal ülserle göre daha az oranda bağlıdır (% 50–80) (10). H. pylori ile indüklenen gastrik ülseri olan hastalarda değişik derecelerde gastrik atrofi ve intestinal metaplazinin eşlik ettiği kronik gastrit tablosu vardır (şekil 3) (19).

Non Ülser Dispepsi (fonksiyonel dispepsi)

Üç hafta veya daha uzun süredir dispeptik semptomlar olmasına rağmen endoskopik, radyolojik veya biyokimyasal olarak herhangi bir patolojinin bulunmaması halidir. Abdominal ağrı, yemek sonrası dolgunluk, gaz, bulantı ve kusma, retrosternal yanma semptomlarından biri veya birkaçı birlikte görülebilir. H. pylori sıklığı yüksek oranda pozitif bulunmuştur (1). Bu hastalık en az peptik ülser kadar yaygın olup hastanın hikayesine göre ayırt edilemez. Sebebi tam olarak bilinmemektedir. Hastaların %50'den fazlasının gastrik boşalma zamanı uzamıştır. Sıklıkla antasit ilaçlara veya H₂ reseptör antagonistlerine yanıt verir (şekil 3) (19).

Mide Kanseri

Gastrik adenokarsinomun yüksek oranda gözleendiği bölgelerde H. pylori insidansının yüksek olduğu gözlenmiştir. Birkaç araştırmacı özellikle çocuklukta kazanılmış enfeksiyona sekonder gelişen uzun süreli gastrik inflamasyonun gastrik mukozayı çevresel karsinojenlerin etkilerine açık hale getirdiği fikrini savunmuşlardır (21). Kronik H. pylori enfeksiyonu midede asit salgılayan bölgeleri etkileyerek hipo veya aklorhidri ve gastrik atrofi oluşturur. Mukozal koruyucu faktörlerin kaybına bağlı olarak gastrik ülserasyon gelişir. Uzun süreli gastrik atrofi midede intestinal metaplazi ve mide kanserine yol açabilir (şekil 3) (19). H. pylori enfeksiyonunun mide epitel hücrelerinin proliferasyonunu belirgin olarak artırdığı, H. pylori eradikasyonu sonrasında ise bu proliferasyonun normale döndüğü gözlenmiştir. Mide kanseri oluşumunda H. pylori kadar çevresel iritan maddeler, nitritler ve beslenme yetersizliğinin de rolü vardır (1).

MALT Lenfoma

Mide lenfomalarının çoğu B lenfositlerinden kaynaklanır ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması olarak adlandırılır. H. pylori enfeksiyonunun bu tümör tipiyle yakın ilişkisi vardır. Enfeksiyonun neden olduğu kronik T hücresi stimülasyonu, B lenfosit kaynaklı tümörleri oluşturan sitokin üretimine neden olur. Retrospektif biyopsi araştırmalarında MALT lenfomasının %90'ının H. pylori ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Klinik olarak mide ülserine benzer. Semptomlar dispepsiden kusma ve gastrointestinal kanamaya kadar değişebilir. Kilo kaybı ve abdominal kitle daha çok yüksek dereceli tiplerinde gözlenir. Son araştırmalarda, ileri olmayan evrelerde H. pylori eradikasyonunun tümör histolojisinde düzelme sağladığı gösterilmiştir (şekil 3) (10, 20, 22).

H. PYLORI'NİN TEDAVİSİ

H. pylori enfeksiyonu, uzun dönemde peptik ülser, gastrik kanser gibi bazı ciddi hastalık riskleri taşıdığından ve bulaşıcı olduğundan mutlaka tedavi edilmelidir. Günümüzde tartışmalar kime test yapılacağı konusundadır. Çoğu görüşler dispepsili hastaların test edilmesi ve enfekte hastaların tedavi edilmesi yönündedir. Enfeksiyon tedavi edilmeyince peptik ülser gelişeceği düşünülür. Non ülser dispepside çoğu hasta semptomatik olarak H. pylori tedavisinden fayda görmez. Kimin tedaviden fayda göreceğini önceden ayırt eden bir metod olmadığından çoğu klinisyen test ve tedavi metodunu seçer (23).

H. pylori'nin standart üçlü tedavisi şudur; bizmut bileşiği veya proton pompa inhibitörü (lansoprazol 30 mg. günde iki defa veya omeprazol 20 mg. günde iki defa) + klaritromisin 1000 mg (2 eşit dozda) + amoksisilin 2000 mg (2 eşit dozda) En iyi sonuçlar 14 günlük tedavi süresiyle alınmıştır (%95 iyileşme oranı) (19).Tedaviden 4–6 hafta sonra dışkı antijen testi veya üre nefes testi ile tedavinin başarılı olup olmadığı değerlendirilir (23).

KORUNMA VE AŞILAMA

H. pylori eradikasyonu için gelecekte en çok üzerinde durulacak konu aşısıdır. Hayvan deneyleri tamamlanmak üzere olup yakın zamanda etkili bir aşının kullanıma geçeceği söylenmektedir. İlk tanımlanan protektif antijenler ısı şok proteinlerinden HspA ve vakuol yapıcı sitotoksin olan VacA'dır (1).

H. pylori'den korunma ve hastalığın kontrol yöntemleri günümüzde hala tam olarak açığa kavuşmamıştır. H. pylori bugüne kadar iki kez akut gastrit epidemisine neden olmuştur. Etkilenen kişilerde hipoklorhidri saptanmıştır, etkeni gastroskopi sırasında aldıkları bildirilmiştir. Bu nedenle en azından korunma amacıyla gastroskopide kullanılan aletlerin sterilizasyonuna özen gösterilmesi gerekliliği oldukça açıktır (1).

HELICOBACTER PYLORİ İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK DİĞER HASTALIKLAR

H. pylori enfeksiyonu midede tanımlanmasına rağmen konakta güçlü sistemik bir immün yanıt oluşmasını sağlar. Bu yanıtın istenmeyen etkilerinin gastrointestinal sistem dışındaki diğer bölgelerin bazı hastalıklarında rolünün bulunması olasılık dahilindedir. Eradikasyon tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin de eşlik eden diğer enfeksiyonlar üzerinde rolü olabilir ve/veya immünomodülatör etkiye sahip olabilirler.

Ateroskleroz

Birkaç araştırmada H. pylori ve kardiyovasküler hastalıkları bağlayan olası patofizyolojik değişiklikler bulunmuştur. Yayınlanmış vaka-kontrol araştırmalarında uyumsuz sonuçlar bulunmasına rağmen CagA pozitif olan türlerle ateroskleroz arasında belirgin bir birliktelik bulunmuştur (24).

İdiopatik Trombositopenik Purpura (ITP) ve Bazı Hematolojik Hastalıklar

Birçok araştırmada H. pylori ile hematolojik hastalıklar arasında olası bir birliktelik bulunamamasına rağmen H. pylori eradikasyon tedavisi ile bu hastalıkların yarısında uzun süreli iyileşme sağlanmıştır. ITP'de eradikasyon tedavisi sonrası trombositemi oluşmuştur. Yine de ITP ile H. pylori arasında birliktelik olup olmadığını ispatlamak için geniş, randomize kontrollü araştırmalar yapılması gereklidir.

Demir eksikliği anemisi ile H. pylori arasında birliktelik söz konusu olabilir. Mikroorganizmanın direkt olarak demirle etkileşerek veya mide atrofisi ve hipoklorhidri etkisiyle demir emilimini bozarak demir eksikliğine neden olabilir. Birkaç araştırmada H. pylori eradikasyonu sonrasında demir depolarının normalleştiği gözlenmiştir (24, 25).

Midenin korpus kısmının tutulduğu gastrit vakalarında kobalamin absorpsiyonu için gereken intrinsik faktörün sekresyonu azaldığından B₁₂ vitamin eksikliği gelişebilir (24).

Tekrarlayan Karın Ağrısı

H. pylori ile tekrarlayan karın ağrısı arasındaki ilişki, tekrarlayan karın ağrısının klinik olarak veya ölçülebilir bir değerle ispatlanamaması nedeniyle hala değişkendir. Araştırmalarda tekrarlayan karın ağrısı ile H. pylori enfeksiyonu birlikteliği oldukça yüksek bulunmuştur (26).

Baş ve Boyunun Malign ve Premalign Lezyonları

Rubin ve ark. üst aerodijestif yolun oral yolla veya gastroözofageal reflü yoluyla direkt olarak H. pylori'ye maruz kaldığını savunmuşlardır. Larenks kanserli veya şiddetli displazili olan olgularda H. pylori seropozitifliğinin arttığını gözlemlemişlerdir (27, 28). Buna karşın Akbayır ve ark. ise baş boyun kanserli hastalarda H. pylori seropozitifliğiyle hiç karşılaşmamışlardır (29).

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

H. pylori'nin üst solunum yolu enfeksiyonlarındaki olası rolü birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Araştırmalarda kronik effüzyonlu otit, kronik rinosinüzit ve nazal polipoziste H. pylori'nin rolü bulunabileceği ve bunun kesin olarak kanıtlanması için ilave araştırmaların gerektiği sonucuna varılmıştır (30, 31, 32, 33, 34). Pitkaranta ve ark. adenoidektomi ve timpanostomi operasyonu yapılan yirmi hastanın dördünde (%20) kan ve dışkıda H. pylori testlerini pozitif bulmuşlardır fakat doku örneklerinde ve orta kulaktan alınan sıvı örneklerinin kültürü sonucunda hiç H. pylori'ye rastlamamışlardır (35).

Gastro Özofageal Reflü

H. pylori enfeksiyonu gastro özofageal reflü hastalığı olan kişilerde daha düşük prevalansta saptanmıştır. H. pylori enfeksiyonunun reflü özofajit gelişimini engellediği, bu koruyucu etkinin gastrik asit sekresyonundaki azalma ile sağlandığı iddia edilmektedir. Fakat bu iddia tam olarak ispatlanamamıştır. Bu konudaki tartışmalar halen sürmektedir (36, 37). Gastro özofageal reflü hastalığının tedavisi proton pompa inhibitörleri ile yapılmaktadır. H. pylori enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında tedavi sonrası semptomların iyileşmesi açısından fark gözlenmemiştir (36). Levine ve ark. 119 çocuk ve adolesan üzerinde yaptıkları prospektif araştırmada, H. pylori eradikasyonunun gastroözofageal reflü semptomlarını arttırmadığını ortaya koymuşlardır (38).

WALDEYER LENFATİK HALKASININ ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Waldeyer tarafından ilk defa 1884'te tanımlanan bu oluşumu nazofarenks ve orofarenkste yer alan lenfoid dokular oluşturur. Bunlar farengeal tonsil, palatin tonsiller, tubal tonsiller, lingual tonsil, lateral farengeal bantlar ve submukozal lenfoid foliküllerdir.

Farengeal Tonsil

Nazofarenks arka duvarında ortada bulunur. Adenoid adı ile de bilinir. Doğumda mevcuttur, postnatal ilk yıllarda büyüyerek 6–7. yaşlarda en büyük hacmine ulaşır, puberteden sonra giderek atrofiye uğrar. Postnatal ilk haftalardan itibaren bakteri kolonizasyonu oluşmaya başlar. Farengeal tonsil nazofarenksteki mikroorganizmalara karşı devamlı bir immün cevap hazırlar. Silyalı psödostratifiye kolumnar, stratifiye skuamöz ve transizyonel epitel olmak üzere üç tip yüzey epiteli ile örtülüdür. Epitel tabakası antijenlerle bunları sunan hücreleri içerir. Farengeal tonsil derin oluklarla lobüllere ayrılmıştır. Lenfatikleri retrofarengeal ve üst derin servikal lenf nodlarına drene olur.

Farengial tonsil, tekrarlayan otit, sinüzit oluşumunda hem kitle etkisi hem de içerdiği mikroflora ile rol oynar. Florasında H. influenza, S. pneumonia, S. aureus gibi bakteriler bulunur. İçerdiği mast hücrelerinden enfeksiyon, travma, alerji gibi durumlarda salınan histamin ve diğer immün mediatörler çevre dokularda vasküler permeabiliteyi artırıp ödeme neden olurlar. Bu durumda tuba etkilenir ve burun tıkanıklığı yaparak orofasyal gelişme bozulur (39, 40).

Palatin Tonsiller

Orofarenkste her iki tarafta palatoglossal ve palatofarengial kasların oluşturduğu ön ve arka plikaların arasındaki bölgelerde yer alırlar. 5–6 yaşlara doğru hipertrofiye uğrar, pubertede en büyük hacmine ulaşır, sonra yaş ilerledikçe yavaşça küçülmeye başlar. Medial yüzeyi serbest olup dendritik hücreler ve makrofajları içeren stratifiye skuamöz epitelle örtülüdür. Bu epitel derinlere doğru inerek 10–20 adet kripta oluşturur. Tonsilin dış kısmında farengobaziller fasya tarafından oluşturulan kapsül bulunur. Kapsül gevşek fibröz bir doku aracılığıyla süperior konstriktör adaleye komşudur. Üst kutbun 1/3'ü küçük çocuklarda yumuşak damakla örtülüdür. Tonsil alt kutupta dil kökündeki lingual tonsille devam eder. İki oluşum arasındaki bölgeyi dolduran, histolojik olarak lingual tonsile benzerlik gösteren lenfatik doku infratonsiller lenf nodu olarak adlandırılır. Lenfatikleri üst derin servikal lenf nodlarına, posterior üçgen ve spinal aksesuar zincirdeki lenf nodlarına drene olur (39, 40).

Tubal Tonsiller

Farengial tonsilin lateral uzantılarından oluşur. Her iki östaki borusunun ostiumlarının arka kısmında bulunur. Kapsülsüz olup östaki borusu ve rosenmüller fossasının lenfatiklerini içerir. Psödostratifiye kolumnar epitelle örtülüdür.

Lingual Tonsil

Dilin arka 1/3'ünde sirküler şekilde sıralanmış lenfoid kitlelerdir. Önde sirkumvallat papillaların oluşturduğu sulcus terminalis, arkada vallekula ile sınırlıdır. Parenkimi kriptalarla belirgin olarak ayrılmıştır. Yüzeyi non keratinize çok katlı yassı epitelle döşelidir. Waldeyer halkasının diğer elemanlarından farklı olarak puberte sonrası yaş ilerledikçe bir miktar hiperplaziye uğrar. 40–50 yaşından sonra aktif hale geçerler, lenf foliküllerinin sayısı artan yaşla beraber azalır, kriptaların sayısı ise çoğalır. Lenfatikleri suprahoid, derin servikal ve submandibuler lenf nodlarına drene olur.

Lateral Farengeal Bantlar

Her iki yanda östaki borusu ağız ile arka plika arasında yer alan, subepitelyal lenfoid doku içeren, şerit şeklinde mukozal kabartılardır. Yutma sırasında nazofarenks ile orofarenks arasındaki istmusun kapanmasına yardımcı olurlar. Farenks enfeksiyonlarında hiperplaziye uğrarlar (39, 40).

TONSİLLERİN İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİ

İnsan vücudu hem ağız hem de burun yoluyla çoğunluğu zararsız olan antijenlere sürekli maruz kalmaktadır. Tehlike oluşturabilecek antijenlerin hızlı ve etkili bir şekilde elimine edilerek kalıcı bağışıklık oluşması gerekmektedir. Bunun için müköz membranlarda 'Mukoza ile ilişkili lenfoid doku' (MALT) denilen, anatomik ve fonksiyonel olarak bağımsız bir immün sistem gelişmiştir. Bu sistem hem antijenin yakalanmasını hem de efektör ve hafıza immün cevabın oluşmasını sağlar. Bu sistemin üst solunum yolundaki elemanına 'nazofarenks ile ilişkili lenfoid doku' (NALT) denmektedir. Yapılan araştırmalarda bu bölge patojenlere karşı lokal ve sistemik cevabın indüklendiği ve sistemik immün sistemden bağımsız olarak immünolojik hafızanın geliştiği bir bölge olarak tanımlanmıştır (41).

Tonsiller histolojik olarak dört mikrokompartmentten oluşur. Bunlar, kript epiteli, ona paralel olarak yerleşen ve foliküler germinal merkez, bunları taç şeklinde çevreleyen mantle zone ve bunların arasında daha çok T lenfositlerin bulunduğu interfoliküler bölgeler. Kriptler antijenlerin yakalanması için en uygun yapılar olup tonsillerin yüzey alanını da artırırlar. Kript epiteli antijenin yakalanmasını takiben immün cevabın başlatılmasında anahtar rolü oynar. T ve B lenfositlerin sayısı hemen hemen birbirine eşittir. Foliküler germinal merkezdeki hücrelerin çoğunu B lenfositler oluştururken interfoliküler alandakilerin çoğunluğunu yardımcı T lenfositler oluşturur (41).

Orofarengeal kaviteye giren antijenler kript epitelindeki M hücreleri tarafından yakalanarak immün cevabın ilk basamağı başlatılmış olur. M hücreleri, makrofajlar, B lenfositler ve dendritik hücreler antijenlerle birlikte kript epitelini geçtikten sonra interfoliküler bölge veya lenfoid foliküllere ulaşırlar. Burada antijenleri aktif T lenfositlere sunarak antijen spesifik T hücre bağımlı immün cevabın oluşmasını sağlarlar. T lenfositlerinin proliferasyonu ile çeşitli sitokinler salınarak B lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu ile T lenfosit diferansiyasyonu gerçekleşir. T ve B lenfositlerinin aktivasyonu ve birbirleriyle etkileşimleri sonucunda primer lenfoid foliküllerde germinal merkezler oluşur ve sekonder lenfoid folikül haline gelirler. Bu bölgelerde B lenfositlerin maturasyonu, proliferasyonu ve immünglobülin izotip değişimi sonucu hafıza ve plazma hücrelerine dönüşümleri gerçekleşir (41).

Tonsiller antijen spesifik primer T hücre cevabı dışında sekonder immün cevap da oluşturabilmektedir. Sekonder immün cevap sırasında masif interfoliküler plazma hücre reaksiyonu olurken çok az miktarda germinal merkez reaksiyonu olur (41).

Sağlıklı palatin tonsilde sürekli bir lenfoid hücre uyarımı vardır ve bu fizyolojik inflamasyon olarak bilinir. Tonsilde patojenlerin aktivite ve çoğalması, aktive lenfositlerin koruyucu potansiyelini aşarsa ‘tonsillit’ halinden bahsedilmektedir. Tonsillektomi sonrası hem humoral hem de sellüler parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenirken altı ay içinde bu değerlerin normale döndüğü tespit edilmiştir (41).

ORAL KAVİTEDE HELICOBACTER PYLORI KOLONİZASYONU

H. pylori insan midesinde kolonize olduğu kanıtlanmış olan gram negatif bir bakteridir. H. pylori'nin tüm özellikleri, transmisyonu, birliktelik gösterdiği hastalıklar, rezervuarları ve tedavisi 80'li yıllardan itibaren birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Oldukça yaygın olarak gözlenen kronik bakteriyel bir enfeksiyon olmasına ve dünya nüfusunun yarısında bulunmasına rağmen, transmisyonu ve doğal rezervuarları halen tam olarak bilinmemektedir. Transmisyonda olası üç yol mevcuttur: Oral– oral, fekal– oral, gastro– oral (5, 42).

Bazı araştırmacılar oral kavitenin (tonsiller, dental plaklar, tükürük, dişeti) sistemik enfeksiyonlar için bir rezervuar olduğunu, bu durumun tekrarlayan enfeksiyonlarla eradikasyon tedavisinin başarısız olmasına neden olabileceğini ve midedeki yerleşime yönelik lokal tedavilerin bu bölgelere etkili olmadığını savunmuşlardır (6, 7, 8). Ünver ve ark. 19 hastanın farengal ve palatin tonsil doku örneklerinde hızlı üreaz testini uygulamışlar ve % 57,89'unda pozitif bulmuşlardır (42). Minocha ve ark. 109 hasta ile yaptıkları araştırmalarında antral biyopsi örneklerini hızlı üreaz testiyle değerlendirmişlerdir. Hastaları H. pylori pozitif ve negatif olarak iki gruba ayırmış ve grupları yaş, cinsiyet, ırk, sigara, tonsillektomi ve appendektomi öyküsü açısından sorgulamışlardır. H. pylori negatif grupta tonsillektomi oranı %30,6 iken pozitif grupta %5,4 olarak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bu anlamlı fark beyaz ırk ve tonsillektomi dışındaki parametrelerde bulunamamıştır (9). Uygur – Bayramiçli ve ark. ise, tonsillektomi oranını H. pylori negatif grupta %4,2, pozitif grupta ise % 7,27 bulmuşlardır. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmayıp iki araştırma arasındaki bu farkın etnik, çevresel ve ekonomik faktörlerdeki farklılıklara dayanabileceği sonucuna varılmıştır (43).

Çırak ve ark. polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniklerini kullanarak 23 hastanın 7'sinde (%30) farengeal ve palatin tonsil dokularının birinde veya her ikisinde H. pylori DNA'sını pozitif bulmuşlardır. Bu 7 hastadan 5'inde H. pylori CagA geni de pozitif bulunmuştur (5).

Oral kavitede H. pylori kolonizasyonu konusunda olumsuz görüşler de mevcuttur. Oshowo ve ark. 208 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada gastroskopi öncesinde tükürük ve dental plak örnekleri, dil, ağız ve boğazdan sürüntüler, gastroskopi sırasında antral biyopsiler almışlardır. Bütün materyallere hızlı üreaz testi, kültür ve histolojik değerlendirme uygulamıştır. Midesinde organizma saptanan hastaların sadece 15'inde dental plaklarda da organizma saptamışlardır. Oral kolonizasyonu nadir bir olay olarak tanımlanmış, bununda tekrarlayan enfeksiyonlarda önemli bir faktör olmadığı sonucuna varmışlardır (44). Bernander ve ark. 94 hasta üzerinde yaptıkları araştırmalarında 52 hastanın gastrik biyopsilerinde kültür pozitif olmasına rağmen bunların hiçbirinde dental plaklarda H. pylori'ye rastlamamışlardır (45).

Uygur – Bayramiçli ve ark. 27 hastanın her iki palatin tonsilinden aldıkları örnekleri hem histolojik hem de immünohistokimyasal olarak incelemişlerdir. Histolojik ve immünohistokimyasal incelemelerde H. pylori pozitif bulunamamıştır (46). Di Bonaventura ve ark. 72 dispepsili hastanın gastrik biyopsi örneklerinde kültür, hızlı üreaz testi ve histolojik incelemeyle, palatin tonsil sürüntülerinde ise kültür metoduyla H. pylori'yi aramışlardır. Gastrik biyopsi örneklerinde %58,3 oranında pozitiflik saptanırken, palatin tonsil sürüntülerinde saptanamamıştır. Bunun kültür için yetersiz sayıda H. pylori olmasına, çevresel inhibitörlerin varlığına veya kültürde üretilmeyen fakat yaşayan koksoid formların varlığına bağlı olabileceği düşünülmüşlerdir (47). Aynı grup başka araştırmalarında, hastaları dispeptik yakınmaları olup gastroskopi uygulanan ve kronik tonsilliti olup dispeptik yakınması olmayan olarak iki gruba ayırmışlardır. 75 hastayı araştırmaya dahil etmişlerdir. 1. grupta gastrik biyopsi örneklerini ve palatin tonsil sürüntülerini, 2. grupta palatin tonsil sürüntülerini ve biopsi örneklerini PCR ile değerlendirmişler ve her iki gruba da üre nefes testi

uygulamışlardır. Üre nefes testiyle 1.grupta %57, 2. grupta %45 H. pylori pozitifliği bulmalarına rağmen her iki grubun palatin tonsil örneklerinin hiçbirinde PCR ile pozitif sonuç elde edememişlerdir. H. pylori'nin palatin tonsillerde geçici olarak yerleşebileceği, bu dokunun rezervuar veya barınak olamayacağı kanısına varmışlardır (3).

Yılmaz ve ark. tonsillektomi uygulanan çocukların serumlarında anti H. pylori IgG (anti HpIgG), dışkılarında H. pylori antijeni (HpSA) ve palatin tonsil örneklerinde hızlı üreaz testiyle H. pylori araştırmışlardır. Hastaların %50'sinde HpSA ve % 56'sında anti HpIgG pozitif bulunmasına rağmen, hızlı üreaz testi pozitifliği saptamamışlardır (4). Skinner ve ark. 50 hastanın serumunda anti HpIgG ve palatin tonsil örneklerinde immünohistokimyasal analiz metoduyla ve hızlı üreaz testiyle H. pylori taramışlardır. %28 hastada anti HpIgG pozitif bulunmasına rağmen, diğer testlerde hiç pozitif sonuç elde edememişlerdir (48). Bitar ve ark. farengal tonsil örneklerini hızlı üreaz testi, histolojik inceleme ve nested PCR ile yöntemleri ile değerlendirmişlerdir. Hızlı üreaz testi hastaların %84'ünde pozitif bulunmasına rağmen nested PCR hiçbirinde pozitif bulunmamıştır. Bu bulguların H. pylori'nin oral kavitede geçici kolonizasyonunu desteklediğini bildirmişlerdir (49).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma haziran 2005– ağustos 2005 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz kliniğinde prospektif olarak planlandı. *H. pylori*'nin farengal ve/veya palatin tonsil dokularında kolonize olup olamayacağını değerlendirmek amacıyla, kronik veya rekürren tonsillit atakları, horlama, ağzı açık uyuma, uykuda nefes alamayıp uyanma gibi şikayetlerle polikliniğimize başvuran, yaşları 5–13 arasında değişen, 18'i erkek ve 7'si kız olmak üzere toplam 25 çocuk araştırmaya dahil edildi. Midede ekşime, yanma, regürgitasyon, göğüste yanma gibi dispeptik şikayetleri olup olmadığı, antibiyotik, antiasit, H₂ reseptör blokleri ve bizmut bileşiklerinden herhangi birini kullanıp kullanmadıkları, kullandıysa en son ne zaman ve hangi ilacı kullandıkları sorgulandı. Hastaların hiçbirinin dispeptik şikayetleri yoktu ve bununla ilgili herhangi bir ilaç kullanmamışlardı. Son bir ay içinde tonsillit atağı nedeniyle antibiyotik kullanan 5 hasta araştırmaya dahil edilmedi.

20 hastadan 17'sine adenoidektomi ve tonsillektomi, 2'sine adenoidektomi ve tonsillektomi ile birlikte bilateral ventilasyon tüpü ve 1'ine adenoidektomi ve bilateral ventilasyon tüpü aplikasyonu uygulandı. Operasyonların hepsi genel anestezi eşliğinde yapıldı. Operasyonun hemen sonrasında farengal ve palatin tonsil spesmenleri steril izotonik serumla yıkandı, her spesmeden steril bistüri ile yaklaşık 2 mm çapında doku örneği alınarak hızlı üreaz testi kitine yerleştirildi, spesmenlerin kalan kısımları formol içeren şişelere konarak immünohistokimyasal değerlendirme için +4 °C'de değerlendirme anına kadar saklandı.

Hızlı üreaz testi kitini üreten firmanın verdiği bilgiler doğrultusunda kitler kullanım anına kadar +4 °C'de saklandı, pozitif kontrol ile doğruluğu test edildi. Farengal ve palatin tonsillerden alınan doku örnekleri ayrı kitlerin içine yerleştirildikten sonra oda sıcaklığında muhafaza edildi. Renk değişikliği 30. ve 60. dakikalarda, sonrasında 4. ve 24. saatlerde kontrol edildi, renk sarı veya sarı–yeşil ise test negatif, koyu yeşil veya mavi ise pozitif kabul edildi. 24. saatten sonraki renk değişiklikleri pozitif olarak kabul edilmedi.

İmmünohistokimyasal analiz ile *Helicobacter pylori*'yi göstermek için streptavidin biotin peroksidaz (Str.ABC/HRP) yöntemi uygulandı. Formolle fikse olan parafine gömülü spesmenlerden, APES kaplı lamlara 4µm kalınlığında kesitler alındı ve 37 °C' de 1 gece deparafinize edildi. Ardından kesitler üç ayrı ksilende 5'er dakika ve iki ayrı alkolde 10'ar dakika bekletilerek hidrate edildi. Sonrasında endojen peroksidaz aktivitesini baskılamak için %3 H₂O₂ (metanol)'de 20 dakika bekletildi. Maskelenen antijenleri açığa çıkarmak için mikrodalga fırında 160 W güçte 15 dakika Citrate Buffer (pH 6.0) ile muamele edildi. Oda ısısında soğutulan lamlar TBS ile yıkandı. Non spesifik boyanmayı engellemek için lamlara Ultra V Block (UltraVision Detection System; TR-015-HD; Lab Vision) damlatıldı ve 5 dakika bekletildi. Ardından 1/1000 konsantrasyonundaki (Ab-1; RB-1875-P; Lab Vision) damlatılarak oda ısısında 30 dakika inkübe edildi. İki ayrı TBS ile yıkanan kesitlere sırasıyla biotinlenmiş sekonder antikor ve streptavidine peroxidase (UltraVision Detection System; TR-015-HD; Lab Vision) uygulanarak 10'ar dakika bekletildi. Son aşamada kromojen olarak AEC kullanıldı, Mayer Hematoksilen ile yapılan zıt boyamanın ardından lamlar sulu kapama maddesi ile kapatıldı ve lamlar ışık mikroskobunda incelenerek farengial ve palatin tonsil dokularının yüzeyinde *H. pylori* olup olmadığı araştırıldı. Kontrol olarak *H. pylori* gastriti olan bir hastanın antral mukozasından alınan biyopsi materyalleri de aynı işlemlere tabi tutularak ışık mikroskobunda incelendi ve *H. pylori* pozitif olduğu görüldü.

BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen hasta sayısı 20 olup bunların 15'i (%75) erkek, 5'i (%25) kızdı. Hastaların yaş ortalaması 8,2 (5-13) idi. 17'sine adenoidektomi ve tonsillektomi, 2'sine adenoidektomi ve tonsillektomi ile birlikte bilateral ventilasyon tüpü aplikasyonu, 1'ine adenoidektomi ve bilateral ventilasyon tüpü aplikasyonu uygulandı. Hastaların sayısı, yaşı, cinsiyeti, operasyon türü, hızlı üreaz testi ve immünohistokimyasal inceleme sonuçları tablo 4'te gösterilmiştir.

Hızlı üreaz testi sonuçlarında; 24 saat öncesinde sadece tablo 4'teki 18 no'lu hastada hem palatin hem de farengeal tonsil doku örneklerinde pozitif sonuç elde edildi. Resim 2'de pozitif ve resim 3'te negatif hızlı üreaz testi gösterilmiştir.

İmmünohistokimyasal analiz sonuçlarında; 4 hastada *H. pylori* pozitifliği gözlemlendi. 7 ve 8 no'lu hastalarda farengeal tonsil doku örneğinde, 11 ve 19 no'lu hastalarda ise palatin tonsil doku örneğinde pozitif sonuç elde edildi (Tablo 4). Resim 4'te immünohistokimyasal analiz ile palatin tonsil dokusunda izlenen *H. pylori*; pozitif vaka, resim 5'te mide antrum mukozasında izlenen *H. pylori*; pozitif kontrol olarak gösterilmiştir.

Hızlı üreaz testinde hem farengeal hem de palatin tonsil doku örneklerinde pozitif sonuç elde edilen 18 no'lu hastada immünohistokimyasal analiz ile pozitif sonuç elde edilemedi.

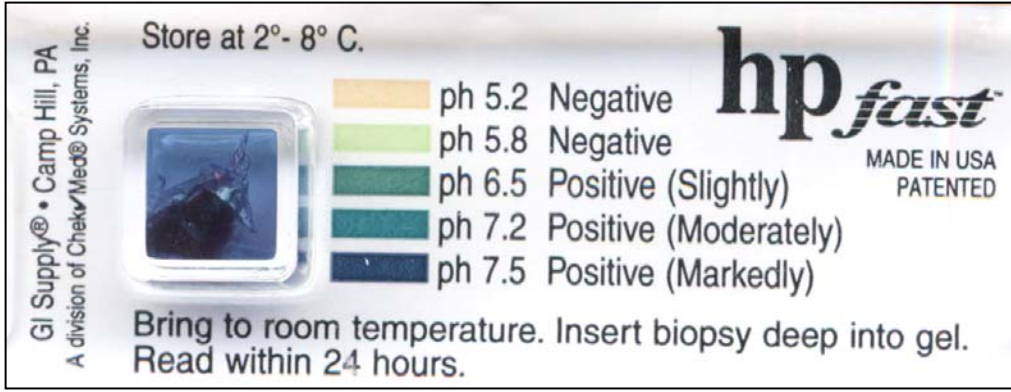
İmmünohistokimyasal analiz referans test olarak alınıp hızlı üreaz testinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri, yalancı pozitif ve yalancı negatif oranları ve doğruluğu hesaplandı. Her iki testte aynı anda pozitif sonuç elde edilen olgu olmadığı için duyarlılık, pozitif prediktif değer ve yalancı negatif oranı hesaplanamadı. Hızlı üreaz testinin özgüllüğü %94, negatif prediktif değeri %79, doğruluğu %75, yalancı pozitif oranı %6 olarak bulundu.

Tablo 4

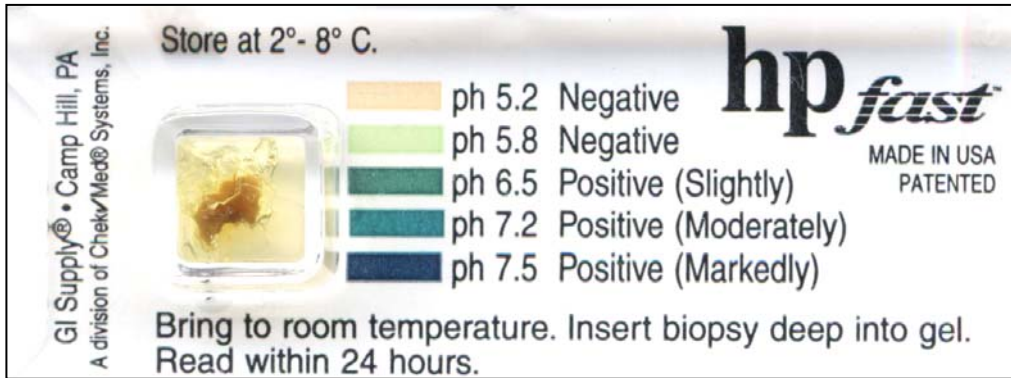
Araştırmaya dahil edilen hastaların özellikleri ve test sonuçları

N	C	OY	OT	HÜT	İHK-FT	İHK-PT
1	K	8	ATVT	(-)	(-)	(-)
2	E	5	AT	(-)	(-)	(-)
3	E	9	AT	(-)	(-)	(-)
4	E	10	AT	(-)	(-)	(-)
5	K	8	AT	(-)	(-)	(-)
6	K	8	AVT	(-)	(-)	(-)
7	E	7	AT	(-)	(+)	(-)
8	E	8	AT	(-)	(+)	(-)
9	E	8	ATVT	(-)	(-)	(-)
10	K	9	AT	(-)	(-)	(-)
11	E	10	AT	(-)	(-)	(+)
12	E	13	AT	(-)	(-)	(-)
13	K	8	AT	(-)	(-)	(-)
14	E	6	AT	(-)	(-)	(-)
15	E	11	AT	(-)	(-)	(-)
16	E	6	AT	(-)	(-)	(-)
17	E	7	AT	(-)	(-)	(-)
18	E	8	AT	(+)	(-)	(-)
19	E	10	AT	(-)	(-)	(+)
20	E	6	AT	(-)	(-)	(-)

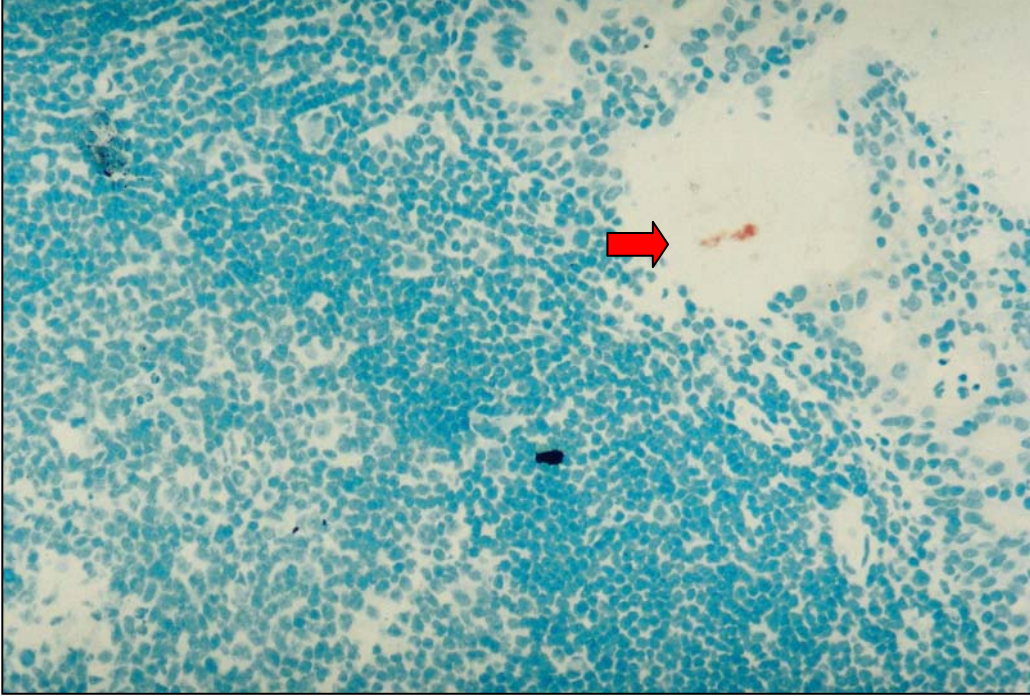
N, hasta numarası; C, cinsiyeti; K, kız; E, erkek; OY, operasyon yaşı; OT, operasyon türü; ATVT, adenoidektomi ve tonsillektomi ile birlikte bilateral ventilasyon tüpü aplikasyonu; AT, adenoidektomi ve tonsillektomi; AVT, adenoidektomi ile birlikte bilateral ventilasyon tüpü apikasyonu; HÜT, hızlı üreaz testi; İHK-FT, farengal tonsil dokusunun immünohistokimyasal analizi; İHK-PT, palatin tonsil dokusunun immüno histokimyasal analizi; (-), negatif test sonucu; (+), pozitif test sonucu.



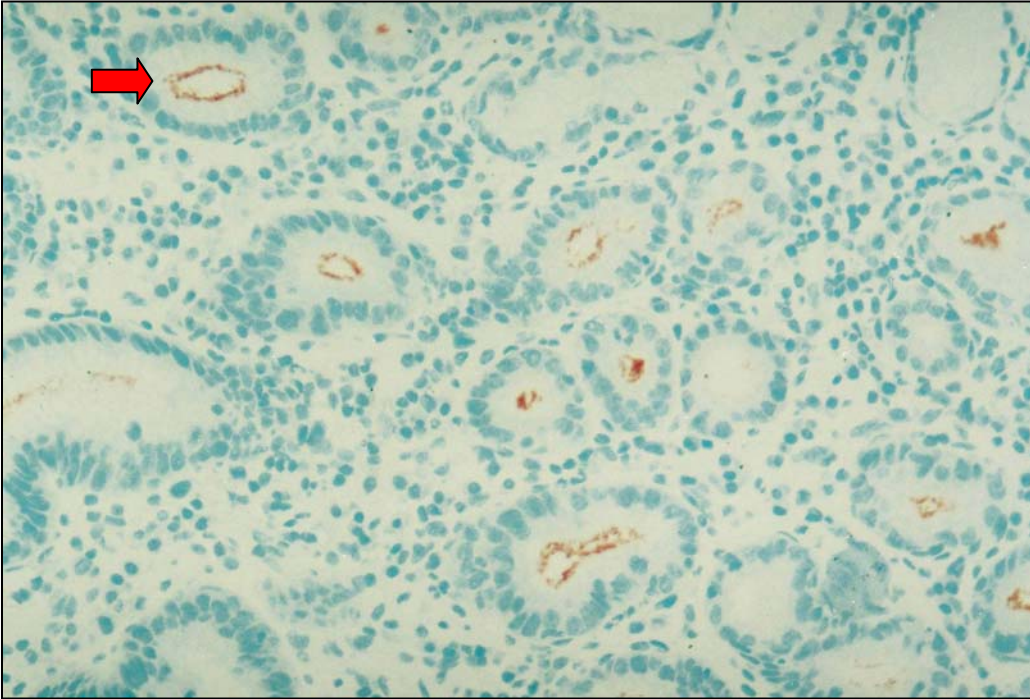
Resim 2. Palatin tonsil dokusu ile yapılmış pozitif hızlı üreaz testi



Resim 3. Palatin tonsil dokusu ile yapılmış negatif hızlı üreaz testi



Resim 4. Palatin tonsil dokusunda yüzey epiteli içinde immünohistokimyasal analiz yöntemi ile *H. pylori* pozitifliği ok ile işaret edilmiştir (AEC x 100).



Resim 5. Mide antrum mukozasında immünohistokimyasal analiz yöntemi ile *H. pylori* pozitifliği ok ile işaret edilmiştir. (AEC x 200)

TARTIŞMA

H. pylori'nin insan midesinde kolonize olduğu kanıtlanmasına karşın oral kavitedeki kolonizasyonu hakkında yapılan araştırmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Rezervuar olarak araştırılan bölgeler; palatin ve farengeal tonsiller, dental plaklar ve dişetidir. Araştırmamızda kliniğimizde adenoidektomi ve/veya tonsillektomi operasyonu geçiren hastalarda, H. pylori'nin palatin ve farengeal tonsil dokularında kolonize olup olmadığını hızlı üreaz testi ve immünohistokimyasal analiz yöntemlerini kullanarak araştırdık.

Araştırmamız 20 hastayı içeren prospektif bir çalışmaydı. Hızlı üreaz testi ile hastaların sadece 1'inde 24 saat öncesinde pozitif sonuç elde ettik. Kullandığımız hızlı üreaz testini üreten firmanın verdiği bilgiler doğrultusunda 24 saat sonrasında gözlenen pozitif sonuçlar pozitif sayılmadı.

Ünver ve ark. 19 hastanın farengeal ve palatin tonsil doku örneklerinde hızlı üreaz testi uygulamışlar ve %58'inde pozitif bulmuşlardır. Fakat sonucu başka bir yöntemle doğrulamamışlardır (42). Bu araştırmadaki pozitif hasta sayısının yüksekliği oral kavitede bulunabilen bazı üreaz pozitif bakterilere, proteus türleri, klebsiella pneumonia, bağlanabilir (4, 5, 49).

Yılmaz ve ark. tonsillektomi uygulanan çocuklarda kanda anti H. pylori IgG (anti HpIgG), dışkıda H. pylori antijeni (HpSA) ve palatin tonsil örneklerinde hızlı üreaz testiyle H. pylori varlığını araştırmışlardır. Hastaların %50'sinde HpSA ve % 56'sında anti HpIgG pozitif bulmalarına rağmen, hızlı üreaz testi pozitifliği hiç saptayamamışlardır (4).

Skinner ve ark. 50 hastanın kanında anti HpIgG'yi ve tonsillektomi örneklerinde hızlı üreaz testiyle H. pylori'yi taramışlardır. %28 hastada anti HpIgG pozitif bulunmasına rağmen, diğer testte hiç pozitif sonuç elde edememişlerdir (48).

Bitar ve ark. adenoidektomi uygulanan 25 hastada örnekleri hızlı üreaz testi, histolojik inceleme ve nested PCR ile değerlendirmişlerdir. Hızlı üreaz testiyle %84 hastada pozitif sonuç elde etmişler fakat aynı hastalarda nested PCR ile hiç pozitif sonuç elde edememişlerdir. Mide dışı asidik olmayan bölgelerde özellikle de oral kavite gibi mikroorganizmalardan zengin olan bir bölgede hızlı üreaz testinden mide biyopsilerindeki gibi yüksek duyarlılık ve özgüllük beklenmemesi gerektiğini savunmuşlardır (49).

Araştırmamızda H. pylori aranmasında birçok çalışmada referans test olarak kabul edilen immünohistokimyasal analiz metodunu da kullandık (streptavidin biotin peroxidase: Str.ABC/HRP). 4 hastanın spesimeninde H. pylori saptadık. Bunların 2'si farengeal diğer 2'si palatin tonsil dokusu idi. Dokulardaki H. pylori sayısı oldukça az olduğundan yoğunluk hesabını yapamadık.

Uygur-Bayramiçli ve ark. tonsillektomi örneklerinde histolojik boyama yöntemleriyle ve immünohistokimyasal analiz metodu ile H. pylori'yi araştırmışlardır. Her iki yöntemde de pozitif sonuç elde edememişlerdir. İmmünohistokimyasal analiz metodunu yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir metod olarak tanımlamış ve bu sonuca göre palatin tonsillerin H. pylori için rezervuar olarak kabul edilmesinin güç olacağını bildirmişlerdir (46).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri de çeşitli araştırmalarda farengeal ve palatin tonsil dokularında H. pylori aranmasında kullanılmıştır. Çırak ve ark. PCR yöntemiyle 23 hastanın 7'sinde (%30) farengeal ve palatin tonsil dokularının birinde veya her ikisinde H. pylori DNA'sını pozitif bulmuşlardır. Bu 7 hastadan 5'inde H. pylori CagA genini de pozitif bulmuşlardır. Farengeal ve palatin tonsilin geçici veya kalıcı kolonizasyonuna bakılmaksızın H. pylori için ekolojik bir niş oluşturduğunu ve oral-oral bulaşın H. pylori yayılımında rolü olabileceğini belirtmişlerdir (5).

Di Bonaventura ve ark. dispeptik yakınmaları olup gastroskopi uygulanan ve kronik tonsilliti olup dispeptik yakınması olmayan olarak iki gruba ayrılan 75 hastada 1. grupta gastrik biyopsi ve palatin tonsil sürüntülerini, 2. grupta da palatin tonsil sürüntüleri ve palatin tonsil biopsilerini PCR analiziyle değerlendirmiş ve her iki gruba da üre nefes testi uygulamışlardır. Üre nefes testiyle 1. grupta %57, 2. grupta %45 H. pylori pozitifliği bulunmasına rağmen her iki grubun palatin tonsil örneklerinin hiçbirinde PCR ile pozitif sonuç elde edilememiştir. Bitar ve ark. adenoidektomi uygulanan 25 hastada örnekleri hızlı üreaz testi ve histolojik incelemenin yanısıra nested PCR ile değerlendirmiştir. Hızlı üreaz testini %84 hastada pozitif bulmalarına rağmen nested PCR'ı hiçbirinde pozitif bulamamışlardır. Bu iki araştırmada da reflü ile H. pylori'nin oral kaviteye gelebileceği, bu bölgedeki dokularda geçici olarak bulunabileceği, kalıcı olarak yerleşemeyeceği savunulmuştur (3, 49).

Berloto ve ark. da yaptıkları bir çalışmada H. pylori'nin oral kavitede geçici olarak bulunduğunu göstermişlerdir. H. pylori ile enfekte olduğu bilinen 10 hastanın tükürük örneklerinde PCR yöntemiyle günlük olarak H. pylori taramışlar ve aynı bireyde günden güne değişik sonuçlar elde etmişlerdir (50).

Araştırmamızda immünohistokimyasal analizle pozitif sonuç elde edilen olgularda hızlı üreaz testiyle pozitif sonuç elde edilemedi. Bu sonuç H. pylori'nin dokularda dağınık olarak yerleşmesine, az sayıda bulunmasına, dolayısıyla üreaz aktivitesinin az olmasına bağlı olabilir. Benzer şekilde Tokunaga ve ark. da gastrik biyopsi örneklerinde hızlı üreaz testi, kültür ve immünohistokimyasal analiz yöntemlerini kullanarak H. pylori'yi araştırmışlardır. Araştırılan bölgede immünohistokimyasal analiz yöntemiyle düşük yoğunlukta H. pylori varlığı saptandığında üreaz aktivitesi de azaldığından aynı hasta grubuna uygulanan hızlı üreaz testinin duyarlılığının da anlamlı derecede düştüğünü bildirmişlerdir (51). Tokunaga ve ark. aynı konudaki başka bir araştırmalarında hızlı üreaz testi, giemsa boyama ile histopatolojik inceleme ve immünohistokimyasal analiz yöntemlerini kullanarak ve immünohistokimyasal analiz yöntemini referans kabul ederek diğer iki yöntemi karşılaştırmışlardır. İlimli enfeksiyonlarda az sayıda

H. pylori bulunmasının yanında, H. pylori'nin koksoid formlara dönüşmesinin de üreaz aktivitesinin azalmasına neden olabileceği görüşünü öne sürmüşlerdir. Hızlı üreaz testinin duyarlılığını %73, özgüllüğünü %100, doğruluğunu %85, buna karşın giemsa boyama ile histopatolojik incelemenin duyarlılığını %91, özgüllüğünü %100, doğruluğunu %95 bulmuşlardır. Sonuç olarak hızlı üreaz testinin orta dereceli ve ağır enfeksiyonlarda duyarlılık ve özgüllüğünü yüksek bulmuşlardır. İlimli enfeksiyonlarda ise yanlış negatif sonuçlarının olabileceğini ve hızlı üreaz testinin giemsa boyamayla kombinasyonunun en hızlı, en ucuz, ve en doğru teşhisi sağladığını bildirmişlerdir (15).

SONUÇ

H. pylori; tüm dünyada yaygın olarak gözlenen, dünya nüfusunun yaklaşık olarak yarısını çocukluk yaşlarından itibaren enfekte eden gram negatif bir mikroorganizmadır. Kronik enfeksiyonu yıllar boyunca, gastrit, mide ve duodenum ülseri, mide kanseri gibi hastalıklara neden olabilecek değişiklikler oluşturabilir. Bazı araştırmacılar oral kavitenin H. pylori'nin potansiyel rezervuarı olabileceğini vurgulamışlardır.

Farengial ve palatin tonsil dokuları da oral kavitede rezervuar olarak araştırılan bölgelerdendir. Biz de araştırmamızda adenoidektomi ve tonsillektomi spesimenlerinde H. pylori varlığını ve sıklığını değerlendirdik. Hızlı üreaz testiyle 20 hastadan 1'inin farengial ve palatin tonsil doku örneklerinde, immünohistokimyasal analiz yöntemiyle ise 2 hastanın farengial, 2 hastanın da palatin tonsil örneklerinde H. pylori tespit ettik. İmmünohistokimyasal analiz yöntemini referans test olarak alıp hızlı üreaz testinin özgüllüğünü %94, negatif prediktif değerini %79, doğruluğunu %75, yalancı pozitif oranını %6 olarak bulduk.

Sonuç olarak; H. pylori'nin geçici veya kalıcı olmasına bakılmaksızın farengial ve palatin tonsil dokularında kolonize olabileceğini düşünmekteyiz. Bu kolonizasyon oral- oral geçişte ve H. pylori'nin eradikasyon sonrası tekrarlayan mide enfeksiyonlarında rol oynayabilir. Bu görüşlerimizin ispatlanabilmesi için daha kapsamlı araştırmalar yapılması gereklidir. Hızlı üreaz testinin, H. pylori'nin mideye göre daha az sayıda bulunduğu düşünülen mide dışı lokalizasyonlarda varlığının araştırılmasında yeterince güvenilir olmadığı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Altındaş M, Özdemir M. Helicobacter pylori ve tanısı. Kocatepe Tıp Dergisi 2003; 2: 1-12
2. Marshall B. H. pylori 20 years on. Clin Med. 2002 Mar-Apr; 2(2): 147-52.
3. Di Bonaventura G, Neri M, Neri G, Catamo G, Piccolomini R. Do tonsils represent an extragastric reservoir for Helicobacter pylori infection. J Infect. 2001 Apr;42(3):221-2.
4. Yılmaz M, Kara CO, Kaleli I, Demir M, Tumkaya F, Buke AS, Topuz B. Are tonsils a reservoir for Helicobacter pylori infection in children? Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2004 Mar;68(3):307-10.
5. Cirak MY, Ozdek A, Yılmaz D, Bayiz U, Samim E, Turet S. Detection of Helicobacter pylori and its CagA gene in tonsil and adenoid tissues by PCR. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Nov;129(11):1225-9.
6. Krajden S, Fuksa M, Anderson J, Kempston J, Boccia A, Petrea C, Babida C, Karmali M, Penner JL. Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for Campylobacter pylori. J Clin Microbiol. 1989 Jun;27(6):1397-8.
7. Desai HG, Gill HH, Shankaran K, Mehta PR, Prabhu SR. Dental plaque: a permanent reservoir of Helicobacter pylori? Scand J Gastroenterol. 1991 Nov;26(11):1205-8 (abstract).
8. Nguyen AM, Engstrand L, Genta RM, Graham DY, el-Zaatari FA. Detection of Helicobacter pylori in dental plaque by reverse transcription-polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 1993 Apr;31(4):783-7 (abstract).
9. Minocha A, Raczkowski CA, Richards RJ. Is a history of tonsillectomy associated with a decreased risk of Helicobacter pylori infection? J Clin Gastroenterol. 1997 Dec;25(4):580-2.
10. Kadanalı A, Özkurt Z. Helicobacter pylori infeksiyonu: Epidemiyoloji, patogenez ve ilişkili hastalıkları. Klimik Dergisi 2004; 17(3): 146-50
11. Everhart J E. Recent developments in the epidemiology of H. pylori. Gastroenterology clinics of North America 2000; 29: 559-79

12. D'Elios MM, Amedei A, Del Prete G. Helicobacter pylori antigen-specific T- cell responses at gastric level in chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer and low-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Microbes and Infection* 2003; 5: 723-30
13. Akyön Y. Helicobacter pylori: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35(4): 182-86.
14. Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter*. 2005; 10 Suppl 1: 5-13.
15. Tokunaga Y, Shirahase H, Yamamoto E, Inao R, Hamaguchi S, Kanaji K, Kitaoka A, Yagi T, Tokuka A, Ohsumi K. Modified rapid urease test for Helicobacter pylori detection in relation to an immunohistochemical stain. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Jun;15(6):617-21.
16. Makristathis A, Hirschl AM, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2004; 9 Suppl 1: 7-14.
17. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Vaira D. Non-invasive techniques for the diagnosis of H. pylori infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 489-96.
18. Megraud F. European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori. Comparison of non-invasive tests to detect Helicobacter pylori infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr*. 2005 Feb; 146(2): 198-203.
19. Metz CD, Walsh HJ: Gastroduodenal ulcer disease and gastritis. In; Humes HD, DuPont HL, Gardner LB, eds.: *Kelley's Textbook of Internal Medicine*, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2000, ch 107, pp 824-44
20. Marshall B, Windsor H. The relation of Helicobacter pylori to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention. *Med Clin North Am*. 2005 Mar; 89(2): 313-44.
21. Mulholland MW: Gastric neoplasms. In; Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, eds.: *Greenfield's Surgery: Scientific Principles and Practice*, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2006, ch 48, pp 723-63
22. Del Valle J: Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. In; Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, eds.: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edition, New York: Mc Graw Hill, 2005., ch 274, pp 1746-807

23. Graham DY: Infection caused by *Helicobacter pylori*. In; Humes HD, DuPont HL, Gardner LB, eds.: *Kelley's Textbook of Internal Medicine*, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2000., ch 284, pp 2012-20.
24. Nilsson HO, Pietroiusti A, Gabrielli M, Zocco MA, Gasbarrini G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and Extragastric Diseases – Other *Helicobacters* *Helicobacter*. 2005;10 Suppl 1: 54-65.
25. Crone J, Gold BD. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter*. 2004; 9 Suppl 1: 49-56.
26. Elitsur Y, Yahav J. *Helicobacter pylori* Infection in Pediatrics. *Helicobacter* 2005; 9 Suppl 1: 47-53.
27. Malaty HM, Nyren O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2003; 8 Suppl 1: 8-12.
28. Rubin JS, Benjamin E, Prior A, Lavy J. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in malignant and premalignant conditions of the head and neck. *J Laryngol Otol*. 2003 Feb; 117(2): 118-21.
29. Akbayır N, Basak T, Seven H, Sungun A, Erdem L. Investigation of *Helicobacter pylori* colonization in laryngeal neoplasia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005 Mar; 262(3): 170-2. Epub 2004 Apr 30.
30. Ozdek A, Cirak MY, Samim E, Bayiz U, Safak MA, Turet S A possible role of *Helicobacter pylori* in chronic rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope* 2003 Apr;113(4):679-82.
31. Yilmaz MD, Aktepe O, Cetinkol Y, Altuntas A. Does *Helicobacter pylori* have role in development of otitis media with effusion? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005 Jun;69(6):745-9. Epub 2005 Feb 16.
32. Karlidag T, Bulut Y, Keles E, Kaygusuz I, Yalcin S, Ozdarendeli A. Detection of *Helicobacter pylori* in children with otitis media with effusion: a preliminary report. *Laryngoscope*. 2005 Jul;115(7):1262-5.
33. Koc C, Arikan OK, Atasoy P, Aksoy A. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with nasal polyps: a preliminary report. *Laryngoscope*. 2004 Nov;114(11):1941-4.
34. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2003 Sep;113(9):1557-63.

35. Pitkaranta A, Kolho KL, Rautelin H. Helicobacter pylori in children who are prone to upper respiratory tract infections. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Mar;131(3):256-8.
36. Richter JE. Effect of Helicobacter pylori eradication on the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Gut 2004;53;310-11.
37. Loffeld RJ, Van der Putten AB. Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease: a cross-sectional epidemiological study. Neth J Med. 2004 Jun;62(6):188-91.
38. Levine A, Milo T, Broide E. Influence of Helicobacter pylori eradication on gastroesophageal reflux symptoms and epigastric pain in children and adolescents. Pediatrics. 2004 Jan;113(1 Pt 1):54-8.
39. Şeftalioğlu A: Tonsillerin Gelişmesi. Kaya S, (editör). Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005: bölüm 1, sayfa 13-8.
40. Kaya S: Waldeyer lenfatik yapılarının anatomisi. Kaya S, (editör). Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005: bölüm 2, sayfa 19-37.
41. Turul T, Sanal Ö: Nazofarenks assosiye lenfoid dokusu ve immün cevap. Kaya S, (editör). Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005: bölüm 3, sayfa 38-49.
42. Unver S, Kubilay U, Sezen OS, Coskuner T. Investigation of Helicobacter pylori colonization in adenotonsillectomy specimens by means of the CLO test. Laryngoscope. 2001 Dec;111(12):2183-6.
43. Uygur-Bayramicli O, Kilic D, Yavuzer D, Telatar B, Kavakli B. Helicobacter pylori colonization and immunological disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Mar;13(3):301-2.
44. Oshowo A, Tunio M, Gillam D, Botha AJ, Holton J, Boulos P, Hobsley M. Oral colonization is unlikely to play an important role in Helicobacter pylori infection. Br J Surg. 1998 Jun;85(6):850-2 (abstract).
45. Bernander S, Dalen J, Gastrin B, Hedenborg L, Lamke LO, Ohrn R. Absence of Helicobacter pylori in dental plaques in Helicobacter pylori positive dyspeptic patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1993 Apr;12(4):282-5 (abstract).
46. Uygur-Bayramicli O, Yavuzer D, Dabak R, Aydin S, Kurt N. Helicobacter pylori colonization on tonsil tissue. Am J Gastroenterol. 2002 Sep;97(9):2470-1.

47. Di Bonaventura G, Catamo G, Neri M, Neri G, Piccolomini R. Absence of *Helicobacter pylori* in tonsillar swabs from dyspeptic patients. *J Med Microbiol*. 2000 Apr;49(4):349-53.
48. Skinner LJ, Winter DC, Curran AJ, Barnes C, Kennedy S, Maguire AJ, Charles DA, Timon CI, Burns HP. *Helicobacter pylori* and tonsillectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2001 Dec;26(6):505-9.
49. Bitar MA, Soweid A, Mahfouz R, Zaatari G, Fuleihan N. Is *Helicobacter pylori* really present in the adenoids of children? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005 May 29; [Epub ahead of print].
50. Berloco P, Cavallini A, Di Leo A, Russo F. Saliva samples not a reliable tool for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001 20: 68-75.
51. Tokunaga Y, Shirahase H, Yamamoto E, Gouda Y, Kanaji K, Ohsumi K. Semiquantitative evaluation for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in relation to histological changes. *Am. J. Gastroenterol*. 1998; 93 26-9.