



T.C

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**ADENOTONSİLLEKTOMİ YAPILAN ÇOCUKLARDA
HELİCOBACTER PYLORİ VARLIĞININ ADENOTONSİLLER
DOKUDA PCR, SERUMDA ELİSA YÖNTEMLERİYLE
ARAŞTIRILMASI VE SONUÇLARIN ÜRE NEFES TESTİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. SERDAR GÜLLÜ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. TUBA BAYINDIR

MALATYA

ŞUBAT 2016

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kulak Burun Boğaz Anabilimdalı'nda asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen başta tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Tuba Bayındır'a, anabilim dalı başkanımız çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Ahmet Kızılay'a, daha sonra kıymetli hocalarım sayın Prof. Dr. Erol Selimoğlu'na, sayın Prof. Dr. Erkan Karataş'a, sayın Doç. Dr. Yüksel Toplu'ya, sayın Doç. Dr. Elif Baysal'a ve asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalışma imkanı bulduğum sayın Prof. Dr. Tamer Erdem'e, sayın Prof. Dr. M. Tayyar Kalcıoğlu'na ve sayın Doç. Dr. Mustafa Akarçay'a, asistanlık yaşamım boyunca birlikte çalışma imkanı bulduğum asistan arkadaşlarıma, üzerimde emeği olan kıdemlilerime, özveri ile her an yanımda bulunan poliklinik, servis ve ameliyathane hemşire ve personellerine sonsuz teşekkür ederim.

Proje aşamasından tez yazım aşamasına kadar çok kıymetli zamanlarını ve katkılarını esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilimdalı'ndan değerli hocam sayın Prof. Dr. M. A. Selimoğlu ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilimdalı'ndan değerli hocam sayın Prof. Dr. Barış Otlı'ya ayrıca teşekkür etmek istiyorum.

Kulak burun boğaz servis sorumlu hemşiresi Nazire Bulam'a istatistik aşamasındaki değerli katkılarından dolayı ayrıca teşekkür ederim. Nükleer tıp teknisyeni Gonca Yıldırım'a yardımlarından dolayı teşekkür ederim. Eğitim hayatım boyunca beni yetiştiren tüm ilköğretim, ortaöğretim ve üniversite hocalarıma teşekkür etmek istiyorum.

Tüm hayatım boyunca maddi manevi desteğini benden esirgemeyen çok sevdiğim babama ve anneme, kardeşlerime ayrı ayrı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	İİ
KISALTMALAR.....	VI
TABLO İNDEKSİ.....	VII
ŞEKİL, GRAFİK VE RESİM İNDEKSİ.....	VIII
Şekiller	viii
Grafikler	viii
Resimler	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Mikrobiyolojik Özellikler.....	5
2.4. Sınıflandırma.....	6
2.5. Bulaş Yolları.....	7
2.6. Patogenez ve Virulans Faktörleri.....	7
2.7. Tanı	9

2.7.1 İnvaziv Testler	10
2.7.2. Non-invaziv Testler	12
2.8. <i>Helicobacter Pylori</i> 'nin Tedavisi	14
2.9. Korunma ve Aşılama	16
2.10. <i>Helicobacter Pylori</i> 'ye Karşı Oluşan İmmün Yanıt	16
2.10.1. Hümmoral yanıt	16
2.10.2. Hüccresel İmmün Yanıt	16
2.11. <i>Helicobacter Pylori</i> ile İlişkili Gastrik Hastalıklar	17
2.11.1. Gastrit	17
2.11.2. Duodenal Ülser	18
2.11.3. Mide Ülseri	18
2.11.4. Non-Ülser Dispepsi (Fonksiyonel Dispepsi).....	18
2.11.5. Mide Kanseri	19
2.11.6. MALT Lenfoma	19
2.12. <i>Helicobacter Pylori</i> ile İlişkili Olabilecek Diğer Hastalıklar	19
2.12.1. Ateroskleroz	20
2.12.2. İdiopatik Trombositopenik Purpura (ITP) ve Hematolojik Hastalıklar .	20
2.12.3. Demir Eksikliği Anemisi	20
2.12.4. Karın Ağrısı.....	20
2.12.5. Baş ve Boyun Malign ve Premalign Lezyonları	21
2.12.6. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları	21
2.12.7. Gastro Özofageal Reflü	21

2.13. Waldeyer Lenfatik Halkası	22
2.13.1. Farengeal Tonsil (Adenoid).....	22
2.13.2. Palatin Tonsiller (Tonsil).....	23
2.13.3. Tubal Tonsiller (Gerlach Bademciği)	24
2.13.4. Lingual Tonsil	24
2.13.5. Lateral Farengeal Bantlar (Passavant Kabartıları)	24
2.14. Tonsillerin İmmünolojik Özellikleri	24
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	26
3.1. Hasta Seçimi	26
3.2. Serolojik Testler	26
3.2.1. <i>Hp</i> immunoglobulin G (IgG) ELISA Testi	27
3.2.2. <i>Hp</i> immunoglobulin M (IgM) ELISA Testi	27
3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	28
3.4. Doku Örneklerinden <i>Hp</i> DNA İzolasyonu.....	28
3.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile <i>H.Pylori</i> Tespiti ve Virulans Genlerinin (CagA, CagE,) Araştırılması.....	29
3.6. Üre Nefes Testi (ÜNT)	30
3.7. Etik Kurul.....	32
3.8. İstatistik	32

4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ	49
8. ÖZET	50
9. SUMMARY	52
10. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

babA	Blood group antigen-binding adhesine gene
cagA	Cytotoxin associated gene A
cagE	Cytotoxin-associated gene product E
CLO	Campylobacter like organism
DNA	Deoksiribonükleik asit
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
GIS	Gastrointestinal sistem
GÖRH	Gastroözefajial Reflü Hastalığı
HLA	Human Lympoid Antigen
<i>Hp</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IARC	International Agency for Research on Cancer
IL	İnterlökin
iceA	Induced by contact with epithelium
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
mg	Miligram
ml	Mililitre
NSAID	Non steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NÜD	Non-ülser Dispepsi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPI	Proton pompa inhibitörü
RNA	Ribonükleik asit
ÜNT	Üre Nefes Testi
vacA	Vacuolating cytotoxin A

TABLO İNDEKSİ

Tablo 1: <i>Helicobacter pylori</i> 'nin virölans faktörleri ve etkileri	8
Tablo 2: Tanı Testleri.....	10
Tablo 3: Çocuklarda <i>Helicobacter pylori</i> eradikasyonunun birinci basamak tedavisi	15
Tablo 4: Kullanılan primer dizileri ve amplifikasyon koşullar	29
Tablo 5: PCR incelemesinde <i>Helicobacter pylori</i> varlığının cinsiyete göre dağılımı.	34
Tablo 6: <i>Hp</i> pozitifliği ve cinsiyet bakımından yaş ortalamaları	34
Tablo 7: PCR ile <i>Hp</i> pozitif olgularda saptanan virölans faktörleri.....	35
Tablo 8: ÜNT yapılan hastalar.....	37
Tablo 9: PCR incelemesi ve ÜNT karşılaştırılması.	39
Tablo 10: PCR, seroloji ve ÜNT incelemelerinde <i>H.pylori</i> 'nin dağılımı.	40
Tablo 11: Adenoid dokuda PCR sonuçları.....	45
Tablo 12: Tonsil dokusunda PCR sonuçları.....	45
Tablo 13: Adenotonsiller dokuda PCR sonuçları.....	46

ŞEKİL, GRAFİK ve RESİM İNDEKSİ

Şekiller

Şekil 1: <i>Helicobacter pylori</i> 'nin üç boyutlu görüntüsü.....	1
Şekil 2: <i>Helicobacter pylori</i> 'nin dünya genelindeki dağılımı	5
Şekil 3: Waldeyer Halkası.....	22

Grafikler

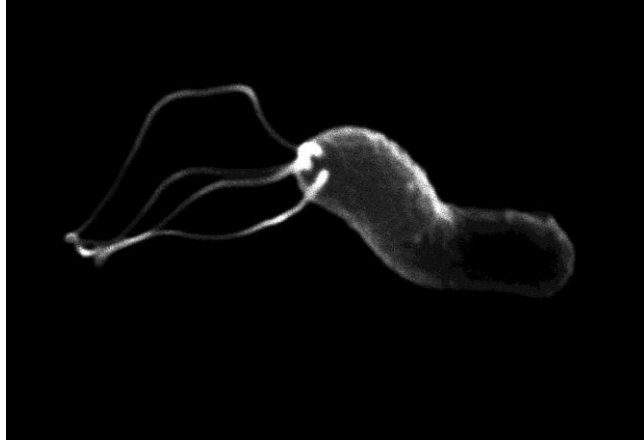
Grafik 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet bakımından dağılımı.....	33
Grafik 2: H.pylori varlığının cinsiyet bakımından dağılımı.....	34
Grafik 3: <i>Helicobakter</i> pozitif ve negatif hastalarda IgG sıklığı.....	39
Grafik 4: <i>Helicobakter</i> pozitif ve negatif hastalarda IgM sıklığı.....	40

Resimler

Resim 1: <i>Helicobacter pylori</i> tespiti için <i>glmM</i> geninin %1.5'luk agaroz jel elektroforezda gösterilmesi.....	28
Resim 2: C-14 ihtiva eden kapsül	30
Resim 3: Verilen nefesin kartuş sistemi ile toplanması ve üflemenin sona erdiğini gösteren CO2 toplama kartuşunun turuncudan sarıya dönmesi	31
Resim 4: Heliprobeanalyser	31
Resim 5: <i>Helicobacter pylori</i> 'nin virülansından sorumlu <i>CagE</i> geninin %1.5'luk agaroz jel elektroforezda gösterilmesi.....	35
Resim 6: <i>Helicobacter pylori</i> 'nin virülansından sorumlu <i>CagA</i> geninin %1.5'luk agaroz jel elektroforezda gösterilmesi.....	36

1. GİRİŞ ve AMAÇ

H.pylori (*Helikobacter pylori*) mide mukozasında kolonize olan gram negatif, spiralli, mikroaerofilik, 0.5-0.9x3 µm boyutlarında, hareketli bir bakteridir. bir ile altı arasında değişen flajellası sayesinde hareket edebilmektedir. *H.pylori* in-vitro dayanıksız bir mikroorganizmadır. Gün ışığı, düşük nem oranı gibi çevresel şartlara; hipoklorik asit, gluteraldehit, perasetik asit gibi dezenfektanlara maruziyet halinde kısa sürede inaktive olmaktadır (1). Üreaz, katalaz ve oksidaz pozitifdir. Mide asidinden hareketliliği ve üreaz enzimi sayesinde korunabilmektedir. Üreaz enzimi ile üreyi amonyum ve bikarbonata dönüştürmekte, böylece kendini etrafında koruyucu bir tabaka oluşturarak mide asidinden korumaktadır.



Şekil 1: *Helicobacter pylori*'nin üç boyutlu görüntüsü.

Tüm dünyada yaygın olarak bulunan *H.pylori* çocukluk çağından itibaren tüm yaşlarda kolonize olabilmektedir. Daha çok gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde bulunurken, gelişmiş ülkelerde azalan oranlarda bulunmaktadır. Aynı ülke içinde sosyoekonomik farklılık gösteren bölgelerde dahi farklı prevalanslarda bulunabilmektedir (2).

Literatürde birçok farklı çalışmada *H.pylori* ile gastrik hastalıklar arasında ilişki saptanmıştır. Gastrit, peptik ülser, peptik karsinoma ve MALT (mukoza ilişkili lenfoid doku) lenfoma ile ilişkisi gösterilmiştir. Gastrik ve ektragastrik birçok hastalıkla ilişkilendirilmesi nedeniyle yıllarca üzerinde birçok araştırma yapılmasına rağmen transmisyon yolları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Muhtemel transmisyon

yolları fekal-oral, oral-oral, gastro-oral (reflü ve kusma), ve iatrojenik (endoskopi) olarak kabul edilmektedir. (3, 4, 5, 6).

H.pylori tanısında invaziv ve non-invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Non-invaziv testler arasında üre nefes testi, serolojik testler ve stool testi yer alırken; biyopsi materyalinin mikrobiyolojik ve histolojik olarak incelenmesi, hızlı üreaz testi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) invaziv testler arasında yer almaktadır. Bu farklı yöntemlerin farklı spesivite ve sensitivite oranları mevcuttur. Ancak tüm yöntemler benzer oranlara sahiptir. Tek başına altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Farklı yöntemlerin kombine edilmesi ile sensitivite ve spesivite oranları artmaktadır.

H.pylori primer olarak mide mukozasında yaşamını sürdürmektedir. Farklı lokalizasyonlarda bulunup bulunmadığına dair birçok araştırma mevcuttur. Bazı çalışmalarda paranazal sinüsler, palatin tonsiller, adenoid dokular, dental plaklar, tükürük ve hatta orta kulak mukozasında bulunabileceği düşünülürken; diğer bazı çalışmalarda ise bu bölgelerde *H.pylori*'nin bulunamayacağı ya da sadece geçici olarak kolonize olabileceği savunulmaktadır.

1990'lı yıllarda bazı araştırmacılar *H.pylori*'nin tükürük ve dental plaklarda bulunması nedeniyle oral kavitenin *H.pylori* için ektragastrik bir rezervuar olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu nedenle *H.pylori* eradikasyon sonrası bu ektragastrik rezervuarlar aracılığıyla nükslerin oluşabileceğini savunmuşlardır (7, 8, 9). Minocha ve ark. tonsillektomi operasyonu geçiren insanlarda gastrik *H. pylori* enfeksiyonu prevalansının tonsillektomi operasyonu geçirmeyenlere göre daha az olduğunu saptamışlardır. Tonsillerin *H.pylori* için bir rezervuar görevi gördüğünü bildirmişlerdir (10).

Günümüzde *H.pylori*'nin ektragastrik kolonizasyonu tartışmalı bir konudur. Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde daha önce yapılan adenotonsiller dokularda *H.pylori* kolonizasyonunun tespitine yönelik çalışmayı geliştirmek, farklı tanı yöntemlerini kombine ederek bölgemizdeki adenotonsiller dokuda *H.pylori* prevalansını tespit etmektir. Adenoidektomi, tonsillektomi ve adenotonsillektomi yapılan hastalarda muhtemel ektragastrik kolonizasyonu adenotonsiller dokuda PCR yöntemiyle, serumda serolojik testlerle; mide kolonizasyonunun etkilenip etkilenmediğini kolay uygulanabilir ve non-invaziv üre nefes testiyle araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Spiralli mikroorganizmalar ilk defa 1890'lı yıllarda Bizzozero tarafından köpek midesinde, Salomon tarafından ise kedi ve fare midesinde farkedilmiştir (1, 11).

1900'lü yıllarda Krenitz mide kanserli hastaların ameliyat materyallerinde spiral şekilli bakterilere rastlamıştır.

1930'ların sonunda Doenges 242 kişinin otopsi materyallerini incelemiş ve spiralli bakterilere rastlamıştır. Bu bakterilerin prevalansını % 43 olarak saptamış, fakat mide hastalıkları ile ilişkisini yorumlayamamıştır (12).

Üreaz enzimi ilk defa 1924 te Luck ve Seth tarafından tanımlanmıştır. Mide dokusunda üreaz aktivitesinin korpusta lokalize olduğu ve bakteriyel kaynaklı olabileceğini 1950 li yıllarda Kernberg ve Davis göstermiştir (13).

1970'li yıllarda Steer ve Colin-Jones gastrik ülserli hastaların biyopsi örneklerinde mukoza altında spiral şeklinde bir bakteri tespit etmişler ve bu bakterinin ülser oluşumunda rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir (14).

1980'lerde Warren aktif gastriti bulunan 135 hastanın mide mukozasında kamplobakter benzeri spiralli bakteriler gözlemlemiştir. 1982 de Warren ve Mashall ilk kez besi yerinde antral biyopsi örneklerini ekerek bakteriyi üretmeyi başarmışlardır (15, 16).

Bu tarihe kadar bakteri üretilemediği için mide asitli ortamını nedeniyle steril kabul ediliyordu (13, 15).

Bakteri uzun süre kampilobakter türüne morfolojik benzerliğinden dolayı kamplobakter benzeri mikroorganizma-CLO (campylobacter-like organism) olarak anılmıştır. Daha çok midenin pilor bölümünde bulunduğu için campylobacter piloridis olarak adlandırılmıştır. 1989 yılında Goodwin bakterinin fonksiyonel ve enzimatik özelliklerinin kampilobakter cinsinden farklı olduğunu göstermiştir. Helikal şekilli olması ve en çok pilorda bölgesinde izole edilmesi nedeniyle *Helikobacter pylori* olarak isimlendirmiştir (17).

Gastrik kanser ve *H.pylori* ilişkisi ilk kez 1991 yılında gündeme gelmiştir. *H.pylori*' nin gastrik non-hodgkin lenfoma (NHL) ve MALT Lenfoma gelişimiyle ilişkisi bulunmuştur (1, 11).

1994'te National Institute of Health (NIH) *H.pylori*'nin peptik ülserli hastalarda en önemli etiyolojik etken olduğunu ve ülserli hastalarda eradike edilmesini önermiştir (18).

1994 yılında World Health Organisation'a (WHO) bağlı olan International Agency for Cancer Research, *H.pylori*'yi insanlarda karsinojen olarak kabul etmiştir.

1983 yılında *H.pylori*'yi ilk kez izole eden patolog Robin Warren ve mikrobiyolog Barry Marshall, çalışmalarını 1984 yılında Lancet dergisinde yayınlamışlardır. Yüzyılın en büyük keşiflerinden birisi olarak kabul edilen bu başarı, bu ikiliye 2005 yılında “ Fizyoloji ve Tıp ” alanında Nobel Ödülünü kazandırmıştır.

H.pylori'nin başta mide ve üst gastrointestinal sistem olmak üzere birçok hastalıkla ilişkisi araştırılmaya halen devam edilmektedir.

2.2. Epidemiyoloji

H.pylori enfeksiyonu bütün dünyada yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Gastrik hastalıklarla yakın ilişkisi bulunmaktadır. Ülserli olmayan dispepsili hastaların yarısında *H.pylori*'ye rastlanırken; duodenal ülserli hastalarda % 95, gastrik ülserli hastalarda % 70-80 oranlarında bulunduğu kabul edilmektedir.

Kalabalık yaşam, kötü hijyen koşulları, düşük sosyoekonomik düzey *H.pylori* enfeksiyonunu kolaylaştıran faktörler arasında yer almaktadır. Bu nedenle *H.pylori* enfeksiyonu gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkelere göre daha az oranda görülmektedir. Gelişmemiş ülkelerde çocuklarda çok daha erken yaşlarda temas gerçekleşmekte ve eradike edilmediğinden yaşla birlikte enfekte birey oranı artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde çocuklarda çok daha az oranda enfeksiyona rastlanırken yaşla birlikte enfekte birey oranı artarak % 50 düzeylerine gelmektedir (19). Aynı ülke içinde sosyoekonomik farklılık gösteren bölgelerde yaşlara göre farklı prevalanslar da bulunabilmektedir (20). Kadın ve erkeklerde ise prevalans açısından farklılık bildirilmemiştir.

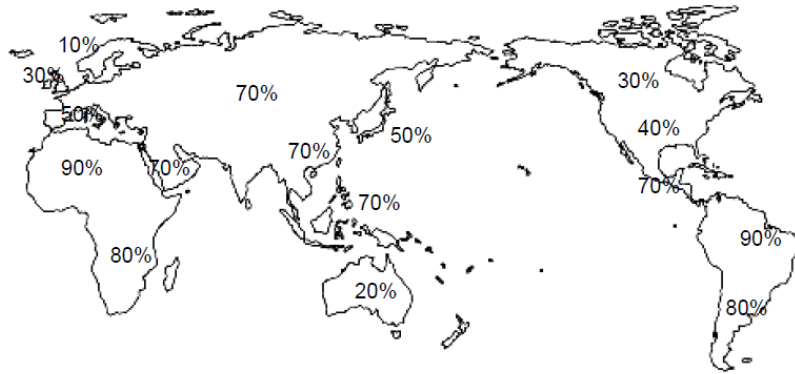
Muhtemel kontaminasyon yolları fekal-oral, oral-oral, gastro-oral ve iatrojenik olarak kabul edilmektedir. Enfekte kişilerin ailelerinde *H.pylori* enfeksiyonunun daha yüksek oranda bulunması ve Mitchell ve ark. yaptığı çalışmada endoskopi

personellerinde *H.pylori* infeksiyon riskinin arttığının bulunması kontaminasyonda insan-insan geçişinin de mümkün olabileceğini düşündürmektedir (21).

Aktif infeksiyon çocuklarda genellikle pangastrite neden olurken, nadiren ülser ve malignensilere rastlanır. İleri yaşlarda ise ülser ve malign hastalıklarla daha çok birliktelik mevcuttur.

Ülkemizde *H.pylori* prevalansı %46-78 olarak bulunmuştur ve yaşla birlikte artış göstermektedir (11, 20). Gelişmiş ülkelerde genel olarak 40 yaşın altındaki bireylerin % 20'si, 60 yaşın üstündeki bireylerin % 50'si *H.pylori* ile enfektir. Gelişmekte olan ülkelerde ise çocukların yaklaşık %50'si 5 yaşına kadar, % 70-90'ı 10 yaşına kadar, % 90-100'ü 50 yaş civarında enfekte olmaktadır ve bunların çoğunda da mide rahatsızlığına rastlanmaktadır (22, 23).

Ülkemizde Özden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *H.pylori* prevalansının 7-12 yaş grubunda % 79, 13-18 yaş grubunda % 83, 19-24 yaş grubunda % 75, 25-29 yaş grubunda % 96, 30-34 yaş grubunda % 91, 35-39 grubunda % 83, 40-65 yaş grubunda ise % 94 oranlarında olduğu saptanmıştır (20).



Şekil 2: *Helicobacter pylori*'nin dünya genelindeki dağılımı (24).

2.3. Mikrobiyolojik Özellikler

H.pylori spiral şekilli, flajellalı, zorunlu mikroaerofilik, katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif, gram negatif bir mikroorganizmadır. Bir ucundan çıkan 4-6 arasında değişen flagellaları sayesinde hareket edebilir ve bu mide asidinden korunmasında

önemli bir faktördür. Virulansda en önemli faktörlerden birisi de flajellalardır. Yapılan hayvan çalışmalarıda flajellaların kaybedilmesiyle bakterinin non-virulan olarak değerlendirildiği görülmektedir. Bakteri dışardan flajellaları da kapsayan bir membranla örtülüdür (2, 4).

İn-vitro koşullarda üremeleri için 30-40 derece ısı, % 98 nem , % 5-15 oksijen, hafif alkali, % 10 karbondioksitli ortama ihtiyaç duyarlar. Uygun koşullarda ortalama 4-7 günde ürerler. Uygun kanla zenginleştirilmiş besi yerlerinde düzgün, renksiz veya gri renkli, saydam koloniler oluştururlar. Biyopsi örneği mümkünse hemen ekilmelidir. Eğer mümkün değilse uygun taşıma besi yerlerine ekilmelidir. Nutrient broth, brucella broth, beyin-kalp infüzyon broth gibi bir taşıma besiyeri kullanılabilir. Oda ısısında 4-5 saat kadar saklanabilir.

H.pylori mikroaerofilik özellikte olduğu için oksijene ihtiyaç duyar. Oldukça zor koşullarda üretilmektedir. Brusella agar, müller-hinton, beyin –kalp infüzyon agar, Columbia agar, skirrow agar gibi besi yerlerine insan veya hayvan kanı ile zenginleştirilerek hazırlanan besiyerleri kullanılır. Besi yerlerinde diğer mikroorganizmaların üremesini engellemek amacıyla vankomisin, trimetoprim, kolistin, polimiksin B, nalidiksik asit eklenir (25). Doku kesitlerinde ve yaymada gümüş boyası, hematoxilen-eozin, giemsa ile görülür. Mukus altında, epitel hücre yüzeyinde ve lümende görülebilirler. Dokuda kıvrık görülürken, kültürde basil şeklinde görülürler.

2.4. Sınıflandırma

Doğada kontamine sularda; insan ve hayvan gastrointestinal dokularında bulunan bu bakterilerin 20 ye yakın türü tanımlanmıştır. Filogenetik açıdan arkebakterilere benzerler, fakat 16S rRNA yapıları ile ayrılırlar. Önceleri morfolojik açıdan kampilobakter cinsine de benzetilmişlerdir. Fakat genom ve fiziksel özellikleri bakımından farklı oldukları anlaşılmıştır (26).

Helicobacter türleri insanlar dışında hayvan gastrointestinal sisteminde de yaygındırlar. İnsanlarda görülen en sık tür *H.pylori*'dir. Bunun dışında insan midesinde yaşayan ve gastrite neden olabilen *Helicobacter heilmanni* ilk kez Dent ve ark. tarafından gösterilmiştir. *Helicobacter cinaedi* ve *Helicobacter fenneliae* homoseksüellerde proktite neden olabilen diğer *helicobacter* türleridir (27, 28).

2.5. Bulaş Yolları

H.pylori için insan bilinen tek kaynaktır (26). Diğer *helikobacter* türleri insan ve hayvan gastrointestinal sistemlerinde ve doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Uzun yıllardır tanımlanmış olmalarına rağmen kontaminasyonun nasıl olduğu kesin olarak ortaya konulamamıştır. Muhtemel kontaminasyon yolları fekal-oral, oral-oral, gastro-oral ve iatrojenik olarak kabul edilmektedir. Bulaşma yolunun kişiden kişiye direkt olarak veya kontamine sular ile olduğu yönündeki görüşler de giderek güçlenmektedir (26). Kişiden kişiye geçişin ise erken yaşlarda başladığı tahmin edilmektedir (29).

Enfekte kişilerin ailelerinde infeksiyon oranının daha yüksek bulunması insandan insana geçişin mümkün olduğunu düşündürmektedir. Eşler arasında geçiş olası görünmektedir, ancak henüz cinsel yolla bulaşmaya dair kanıt bulunmamaktadır (30, 31).

Oral kavitede; özellikle diş eti ve dental plaklarda *H.pylori*'nin gösterilmiş olması, oral-oral geçişte öpüşmenin rol alabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca oral kaviteden mideye geçiş de mümkün görünmektedir.

Endoskopi görevlilerinde *H.pylori*'nin daha çok infeksiyon oluşturması da oral-oral geçiş üzerine dikkatleri çekmektedir. İnsan ve hayvan gaitasında *H.pylori*'nin dormant ve spiral formlarının bulunması, özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde fekal-oral bulaşmanın olası olabileceğini düşündürmektedir. Bundan dolayı bulaşmanın gaita ile kontamine sular ve yiyecekler vasıtasıyla olabileceği de düşünülmektedir (32, 33).

Risk altındaki meslek grupları içine gastroenterologlar, diş hekimleri, endoskopi görevlileri sayılmaktadır (2). Bunlara kulak burun boğaz hekimlerini de katmak mümkündür.

2.6. Patogenez ve Virulans Faktörleri

H.pylori'nin midede kolonize olmasını sağlayan ve doku hasarına neden olan bir takım faktörler bulunmaktadır. Flajella, üreaz ve adezyon faktörleri kolonizasyonda; lipopolisakkaritler, lökosit aktive edici faktörler, Vag A, Cag A, OipA, HspA, HspB doku hasarında önemli faktörlerdir. Normalde insan mide asidi ve peristaltizm midede bakteri üremesini engellemektedir. *H.pylori*'nin flajellası ve üreaz aktivitesi midede yaşayabilmesinde en önemli iki faktördür. Flajellalar sayesinde düşük pH lı bölgeden

yüksek pH lı bölgeye hızlıca kaçabilmektedir. Üreaz aktivitesi sayesinde ise üreyi amonyak ve karbondioksit'e dönüştürerek çevresinde bazik bir koruyucu ortam oluşturmaktadır (34). Ancak sadece üreaz aktivitesi tek mekanizma değildir. Üreaz negatif bakterilerin de gastrik ülserli hastalarda izole edilmesi bunu desteklemektedir (35).

Tablo 1: *Helicobacter pylori*'nin virülans faktörleri ve etkileri (36).

Özellik	Etki
Flajella	Motiliteyi sağlar.
Spiral yapı	Mukus içindeki motilitenin etkinliğini sağlar.
Üreaz A/B	Gastrik asiditeyi tamponlayarak bakterinin yaşamını sürdürmesine yardımcı olur.
Vac A	Vakuolizasyon oluşturarak sitotoksinite yapar, duodenal ülser ve gastrik kanserle ilişkilidir.
Cag A	Sitotoksin oluşturur ve inflamasyonla ilişkilidir.
Cag E	sitokin salınımına katkıda bulunur.
BabA	Lewis doku –kan grubu antijenlerine bağlanarak mide epitel dokusuna tutunmada rol oynar.
Katalaz ve SOD	Fagositoz etkilerine ve toksik O ₂ radikallerinin etkisinden korur.
Proteaz ve Lipaz	Mukus tabakasının koruyucu etkisini azaltır.
Ice A1/A2	<i>IceA1</i> peptik ülserde, <i>IceA2</i> ise non-ülser dispepside etkilidir.
Hsp A ve B (Isı şok proteinleri)	Otoimmünitede rolleri vardır.
SabA/B	Adezyonda rolü vardır.
OipA	Adezyonda rolü vardır.

VacA (vacuolating cytotoxin gene A)

Bütün *H.pylori* suşları VacA genini taşımaktadır. Vac A, bakterinin en önemli ekzotoksininin kodlandığı gendir. Bu ekzotoksin ökaryotik hücrelerde vakuolizasyona, lizozom fonksiyonlarının bozulmasına ve hücrenin apoptozisine neden olmaktadır (37).

CagA (Cytotoxin associated gene A)

H.pylori suşlarının % 40'ında bulunmaktadır. Gastrik epitel hücreleri için kemotaktik faktörlerin uyarımını artırarak mukozal inflamasyonda rol aldıkları bilinmektedir. CagA geni bulunan suşların bulunmayanlara göre daha virulan oldukları, enfeksiyondaki enflamatuvar yanıtın daha şiddetli olduğu düşünülmektedir.

CagE (cytotoxin-associated gene product E)

Genomik patojenite adası (cag-PAI) ile ilişkili bir genidir. Enfekte olan hücrelerden sitokin salınımına katkıda bulunmaktadır.

BabA (blood group antigen-binding adhesine gene)

Epitel hücrelerinde kan grubu antijenleri ile bakteri adezinleri arasında bağlanmakla ilişkilidir. Üç tane alleli (babA1, babA2, babB) mevcuttur. Bunlardan yalnız babA2 bağlanmayla ve peptik ülser, mide kanseri gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (38).

IceA (induced by contact with epithelium)

Gastrik epitel ile teması uyarmaktadır. İki alleli (iceA1 ve iceA2) bulunmaktadır. iceA1 peptik ülserde etkili bulunurken, iceA2 ülserle seyretmeyen dispeptik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (36).

2.7. Tanı

Tanı testleri invaziv ve non-invaziv olmak üzere iki gruba ayrılır. İnvaziv testler biyopsi materyalinin mikrobiyolojik ve histolojik incelenmesi, hızlı üreaz testi ve polimeraz zincir reaksiyonunu içerir. Non-invaziv testler ise üre nefes testi, serolojik testler ve *H.pylori* dışkı antijen testidir.

Tablo 2: Tanı Testleri.

Serolojik test (ELİSA)	Serum, mide sıvısı, dışkı	Antikor titrasyonunu ölçer.
Üre nefes testi	Nefes	Basit, ucuzdur. Eradikasyon takibinde ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır.
Hızlı üreaz testi	biyopsi materyali	Hızlı sonuç verir.
Histopatolojik inceleme	biyopsi materyali	Basit, tekrarlanabilir, sonuçları güvenilirdir.
Kültür	biyopsi materyali, doku örneği, dışkı	Zaman alır, pahalıdır.
PCR	biyopsi materyali, doku örneği,	Pahalıdır, genellikle araştırma amaçlı kullanılır. Antibiyotik duyarlılık testleri yapılabilir.
Stool test	Dışkı	Basittir. Eradikasyon takibinde kullanılır.

2.7.1 İnvaziv Testler

2.7.1.1. Histopatolojik İnceleme

Antrumdan alınan biyopsi materyalinin Hematoksilen-Eozin, Giemza, Warthin-starry gibi boyama yöntemleri kullanılarak ışık mikroskobu altında *H.pylori*'nin tanınması esasına dayanmaktadır (2).Mide dokusundaki, inflamasyon, premalign değişikliklerin tespit edilmesinde önem arzetmektedir. *H.pylori* yüzey epiteline yakın, mukusta, genellikle kriptlerin derin kısımlarında bulunmaktadır.

2.7.1.2. İmmünohistokimyasal İnceleme

Bu yöntemde *H.pylori*'ye karşı monoklonal ve poliklonal floresan antikorlar kullanılır. Yüksek sensitivite ve spesiviteye sahip olmakla birlikte yüksek maliyeti vardır.

2.7.1.3.Kültür

H.pylori’ yi saptamada en yüksek standardizasyona sahip yöntemdir. *H.pylori* hakkında en detaylı bilgiyi verir. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmakla birlikte histopatolojik yöntemle karşılaştırıldığında daha zahmetli ve daha pahalı bir yöntemdir.

H.pylori’ nin in-vitro koşullarda üremesi için 30-40 derece ısı, % 98 nem , % 5-15 oksijen, hafif alkali, % 10 karbondioksitli ortama ihtiyaç duyar. Uygun koşullarda ortalama 4-7 günde ürer. Uygun kanla zenginleştirilmiş besi yerlerinde düzgün, renksiz veya gri renkli, saydam koloniler oluşturur. Biyopsi örneğinin olabildiğince hızlı ekilmesi gerekmektedir. Eğer mümkün değilse Nutrient Broth, Brucella Broth, Beyin-Kalp İnfüzyon Broth gibi bir taşıma besiyeri kullanılması gerekir. Oda ısısında 4-5 saat saklanır. Üreyen bakteriler Gram, Giemsa, Warthin-Starry yöntemleriyle boyanarak incelenirler. Üreaz, katalaz ve oksidaz reaksiyonları araştırılır. Ayrıca suşa ve hastaya özel antibiyotik duyarlılık testleri de yapılabilir.

2.7.1.4. Hızlı Üreaz Testi

Mide doku örneklerinde *H.pylori*’ nin sahip olduğu virulans faktörü olan üreaz enziminin varlığını araştırmaya yönelik bir testtir. Testte kullanılan besiyeri üre ihtiva eder. *H.pylori* üreaz enzimi varlığında üreyi hidrolize ederek, amonyak ve bikarbonat açığa çıkacaktır. Ortam ph’sı yükselerek alkali ph’ya dönüşüp fenol kırmızısı veya brom timol mavisi gibi bir renk indikatörü varlığında besiyerinde renk değişikliğine yol açarak besiyeri renginin sarıdan kırmızıya veya maviye dönüşümü gözlenecektir. Ucuz, pratik ve hızlı sonuç alınabilen bir yöntemdir.

2.7.1.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

İnvaziv ve non-invaziv teknikler içerisinde oldukça hızlı sonuç alınabilen ve daha yüksek sensitivite, spesifite oranlarına sahip bir testtir. Moleküler tanı yöntemleri *H.pylori* tespiti dışında virulans faktörlerinin araştırılması, doku polimorfizmi, antibiyotik direnci, reinfeksiyon tayini, kültürde üretilmeyen farklı formların incelenmesi gibi ek işlemlere de imkan sağlamaktadır. Spesifik olarak *H.pylori* DNA sının belirlenmesine yönelik bir yöntem olduğu için potansiyel olarak en yüksek sensitiviteye sahip olması beklenmektedir. Ancak yine de başarısı DNA ekstraksiyon

yöntemi, hedef gen bölgeleri ve bu bölgeleri tanıyan primerlerin seçimi gibi birtakım şartlara bağlıdır (39, 40). *H.pylori* 'ye ait hedef genler arasında 16S rRNA geni, random kromozom dizileri, 24 kDa tür spesifik protein kodlayan genler ve 26 kDa tip spesifik antijen geni, üreaz A (üreA), üreaz C (üreC) (phosphoglucosamine mutaz) ,glmM, geni kullanılmaktadır (41).

Moleküler tekniklerle mide dokusu dışında dışkı, tükürük, dental plaklar, aterom plakları, waldeyer halkası gibi ekstragastrik dokularda da patojen belirleme ve genotipik özelliklerin araştırılması yapılabilmektedir. Örnek almadaki hatalar, bakteriyel yükün azlığı ve inhibitör maddelerin varlığında yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmektedir. Ayrıca moleküler yöntemlerle canlı-ölü bakteri ayrımı yapılamamaktadır. Diğer yöntemlerde çelişkili sonuçlarla karşılaşıldığında moleküler yöntemler açıklayıcı bilgiler verebilmektedir.

H.pylori tespiti ve genotipik analizi için In-house-PCR, real-time PCR, multiplex PCR, PCR-AFLP, PCR-RFLP, RAPD gibi nükleik asit amplifikasyon yöntemleri; FISH, DNA dizi analizi ve DNA mikroarray teknikleri kullanılmaktadır. Kullanılan yöntem, örnek tipine, uygulama şartlarına ve uygulayıcı deneyimine göre sensitivite ve spesifite oranlarının değişebileceği unutulmamalıdır.

2.7.2. Non-invaziv Testler

2.7.2.1. Üre Nefes Testi (ÜNT)

H.pylori 'nin sahip olduğu üreaz enzimi insan hücrelerinde bulunmamaktadır. *H.pylori* üreaz aktivitesiyle üreyi amonyum ve karbondioksit dönüştürmektedir. ÜNT prensip bu karbondioksitin akciğerler yoluyla verilen havada tespit edilmesidir.

ÜNT de C-13 veya C-14 ile işaretli üre hastaya içirilir. *H.pylori* ve dolayısıyla üreaz enzimi sayesinde serbestleşen işaretli karbondioksit kan dolaşımına ve nihayet akciğerlere geçerek verilen havada ölçülür. Enfekte olmayan hastalarda üre metabolize olmayacağından idrarla atılır.

C-13 işaretli karbondioksit spektrofotometre ile ölçülmektedir. Sadece bazı merkezlerde bulunabilen, bakımı zor ve pahalı bir yöntem olması, test için hastaya yüksek miktarlarda üre bulunan soğuk yemek yedirilmesi dezavantajlarındandır.

C-14 işaretli karbondioksit ise beta sayıcılarla ölçülmektedir. C-14 ün radyoaktif olması ve yarı ömrünün uzun olması dışında dezantajı bulunmamaktadır. Ancak burada önemli olan radyonüklidin fiziksel yarı ömrü değil, biyolojik yarı ömrüdür. Yapılan araştırmalarda hastalarda C-14 ün % 88 inin idrarla, geri kalan kısmının ise akciğerlerden 72 saatte atıldığı gösterilmiştir (42).

ÜNT bazı durumlarda yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir. *H.pylori* haricinde üreaz aktivitesine sahip farklı bakteriler mevcuttur. Araştırmalarda orofarenkste bulunan üreaz aktivitesine bağlı olabileceği düşünülen erken dönemde toplanan nefes örneklerinde yanlış pozitif sonuçlar gözlenmiştir. Bazı durumlarda da yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Antibiyotik, bizmut tuzları, proton pompa inhibitörleri gibi ilaç kullanımı ve mide operasyonu geçirme öyküsü bulunan hastalarda testin sensitivitesi azalabilmektedir. (43).

Hamlet ve ark. ürenin mideye ulaşmadan metabolize olmasını engellemek amacıyla C-14 ü kapsül formunda uygulamışlardır. Yüz hasta ile yapılan bir çalışmada % 100 sensitivite ve spesifite elde etmişlerdir. Kapsül formunun orofarenkste ürenin metabolize olmasını engelleyerek yanlış pozitif sonuçları engellediği ve tek bir soluk ile % 99,8 güvenilir sonuç elde edilebileceğini bildirmişlerdir. (44).

ÜNT *H.pylori*’ nin hem tanısını koymada hem de eradikasyon başarısını değerlendirmede kullanılan güvenilir (% 90-95 sensitivite ve spesifite) ve non-invaziv bir testtir (45).

2.7.2.2. Dışkı Antijen Testleri (Stool Test)

Enzim immunoassay yöntemi kullanılarak dışkıda *H.pylori* antijeni varlığı araştırılır. Teşhis ve eradikasyon kontrolünde kullanılabilir. Monoklonal ve daha çok poliklonal antikorlar kullanılmaktadır. Taze dışkı mümkün olduğunca çabuk test edilmelidir. Eğer mümkün değilse 2-8 °C’de 3 gün kadar saklanabilmektedir. *H.pylori* antijeninin spesifik antikorla birleşmesi ve oluşan kompleksin kromatografik olarak ölçülmesi esasına dayanır. % 90-95 civarında yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir (46).

2.7.2.3. Serolojik Testler

Kanda *anti-Hp* antikorlarını tespit etmektedir. Testlerin sensitivitesi %88-95, spesifitesi %86-95'dir. IgM antikorları hastalığın başında kısa süreli yükselip kaybolmaktadır. IgA ve IgG antikor düzeyleri ise hastalığın başlangıcından bir süre sonra yükselmeye başlarlar ve uzun süre kanda pozitif olarak kalır. IgA ve IgG antikorları hastalık tedavi edilmedikçe kanda yüksek düzeylerde kalmaya devam ederler. Tedaviden sonra dahi 6-12 ay pozitif sonuç verebilmektedirler. Bu nedenlerden dolayı tedaviyi izlemde; tedavi öncesi ve sonrasındaki kan antikor düzeylerinin karşılaştırılması önerilmemektedir. Sadece tarama amaçlı yararlı bilgiler verebilmektedir. Bunun dışında antibiyotik ve antiasit gibi ilaç kullanımı diğer test sonuçlarını etkilemekle birlikte, serolojik testlerin sonuçlarını etkilememektedir (46).

2.7.2.4. İdrarda *Helicobakter Pylori* İncelemesi

İdrarda *anti-Hp* IgG antikorlarının aranması temeline dayanır. Uygulama kolaydır. Testin duyarlılığı yüksek özgüllüğü düşük bulunmuştur. Nedeninin total IgG'nin idrarda yüksek seviyelerde olması düşünülmektedir (47).

2.7.2.5. Tükrükte *Helicobakter Pylori* İncelenmesi

Tükrükte *anti-Hp* IgG antikorlarının aranması teşhiste yetersiz bulunmuştur (44a48). Hindistan'da yapılan histopatolojik incelemenin referans alındığı bir çalışmada sensitivite ve spesifite sırasıyla % 79 ve % 63 bulunmuştur (49).

2.8. *Helicobacter Pylori*'nin Tedavisi

H.pylori akut ve kronik dönemde çok ciddi gastrointestinal hastalıklara ve ekstragastrointestinal hastalıklar için potansiyel tehdit oluşturduğundan mutlaka tedavi edilmelidir. Çok yaygın ve potansiyel olarak bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığı olması tedavi edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ancak hastalığın çok yaygın olması ve çoğu zaman sessiz kalması nedeniyle kimlerin tedavi edileceği ve hastaların nasıl tespit edileceği hala tartışma konusudur. Genel görüş semptomatik hastaların uygun yöntemlerle belirlenip, *H.pylori* saptanan hastaların tedavi edilmesi yönündedir.

H.pylori ilk tanımlandığında tüm suşları penisilin, sefalosporin, gentamisin ve bizmut tuzlarına tam duyarlı; metronidazol veya tinidazole %80 duyarlı idi (24). Tek ilaç tedavide yeterli iken günümüzde gelişen antibiyotik direnci nedeniyle çoklu tedaviler gerekmektedir. Antibiyotikler, asit baskılayıcı ilaçlar ve bizmut bileşiklerinin kombinasyonu gerekmektedir. Çoklu ilaç tedavilerine rağmen artan oranlarda antibiyotik direnci nedeniyle başarısız sonuçlar alınabilmektedir. Bu nedenle klasik tedavi rejimleri dışında ardışık tedavi ve direnç durumuna yönelik tedaviler gündeme gelmektedir.

Klasik tedavide üçlü ve dörtlü rejimler bulunmaktadır. Klaritromisin, amoksisilin ve asit baskılayıcı bir ilaç üçlü tedaviyi oluşturmaktadır. Bunlara bir antisekretuar ajanın eklenmesi ise dörtlü tedaviyi oluşturmaktadır. Bu tedavilerin 7 veya 14 gün devam ettirilmesi önerilmektedir.

Ardışık tedavide ise 5 gün PPI ve amoksisilin, takip eden 5 gün ise PPI ve diğer antibiyotik seçeneklerinden biri veya ikisi ile toplamda 10 günlük tedavi önerilmektedir. Ardışık tedavinin klasik tedaviye göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Park'ın 348 hasta ile yaptığı çalışmasında ardışık tedavinin klasik tedaviye göre *H.pylori* eradikasyonunda daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ardışık tedavinin ilk basamak tedavide rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (50).

Tamamlayıcı tedavide ise tedavi rejimlerine probiyotik eklenmesiyle başarı oranında % 10 a varan artışlar bildirilmesine rağmen henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır (51).

Tablo 3: Çocuklarda *Helicobacter pylori* eradikasyonunun birinci basamak tedavisi (52).

• PPI (1–2 mg/ kg /gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün) Günde iki kez 10-14 gün
• PPI (1–2 mg/kg/gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) + klaritromisin (20 mg/kg/gün) Günde iki kez 10-14 gün
• Bismut (8 mg/kg/gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün) Günde iki kez 10-14 gün
• PPI (1–2 mg/kg/gün) + amoksisilin (50 mg/kg/gün) 5 gün süreyle, ardından 5 gün PPI (1–2 mg/kg/gün) + klaritromisin (20 mg/kg/gün) + metronidazol (20 mg/kg/gün)

Tedaviden 4–6 hafta sonra dışkı antijen testi veya üre nefes testi ile tedavinin başarılı olup olmadığı değerlendirilebilir (53).

2.9. Korunma ve Aşılama

Tam olarak korunma mümkün görünmese de hijyen kurallarına dikkat edilmesi, sigara ve alkol tüketiminin azaltılması, kalabalık ailelerde aynı kaptan yemek yenmemesi, temiz su kullanımının artırılması ile sosyoekonomik düzey iyileştirilerek maruziyet azaltılabilecektir. *H.pylori* aşısı için çalışmaların devam ettiği bilinmesine rağmen günümüzde henüz uygulamaya giren bir aşı bulunmamaktadır. *H.pylori* bugüne kadar bilinen iki akut gastrit epidemiyeye neden olmuştur. Etkilenen kişilerde etkenin gastroendoskopi esnasında bulaştığı bildirilmiştir. Bu nedenle korunma amacıyla gastroendoskopide kullanılan aletlerin sterilizasyonuna özen gösterilmesi gerektiği vurgulanmıştır (2).

2.10. *Helicobacter Pylori*'ye Karşı Oluşan İmmün Yanıt

2.10.1. Hümmoral yanıt

H.pylori 'nin mide dokusuna yerleşmesiyle konak immün sisteminde bir takım savunma mekanizmaları devreye girer. Bakteriye özgü olmayan savunma mekanizmaları oral kaviteden itibaren başlar. Lizozim, laktoferrin, mukus, sindirim enzimleri gibi bileşenleri kapsar. *H.pylori* midede mukus altında, epitel bağlantı noktalarına yapışır ve immün mekanizmaları tetikler. Polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar aktive olarak IL1, 6, 8, TNF beta gibi mediatörler salgılanır. Sırasıyla IgM, IgA ve IgG antikor yanıtları oluşur. IgM ilk olarak salınır ve birkaç ay sonra kaybolur. IgA mukozal savunma sisteminin bir parçasıdır. IgG ise kompleman fiksasyon ve aktivasyonunda rol alır. IgA ve IgG daha uzun süre kalır (2).

2.10.2. Hüccresel İmmün Yanıt

Mukozada lamina propria tabakasında ve epitel hücrelerinde T lenfositler bulunmaktadır. *H.pylori* varlığında başta T lenfositler olmak üzere tüm sitokinlerin miktarında artış gözlenir. Enfeksiyon başlangıçta kontrol altına alınamazsa kronik

sürece gidiş başlar. Epitel hasarı, enflamasyonun genişlemesiyle kronik gastrit ve atrofik gastrite giden süreç gözlenir. Enfeksiyonun kontrol altına alınamamasında muhtemel mekanizma bakterinin sahip olduğu süperoksit dismutaz ve katalaz enzimleridir. Süperoksit dismutaz süperoksidi hidrojene, katalaz H₂O₂'yi O₂ ve H₂O'ya dönüştürür. Böylece immün sistem hücrelerinin fagositik vakuolleriyle öldürülmekten korunabilmektedir (2, 54).

2.11. *Helicobacter Pylori* ile İlişkili Gastrik Hastalıklar

2.11.1. Gastrit

Gastrit gastrik mukozanın inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Akut gastrit, irritan maddelerce (NSAİ, alkol, safra vs.) gastrik mukozanın irritasyonunun sonucu oluşur. Histolojik incelemede hafif bulgular mevcuttur. Ancak *H.pylori* akut enfeksiyonunda histolojik olarak belirgin bir enflamasyonla birlikte nadiren tanınan bir klinik mevcuttur (54). Semptomlar yaklaşık 3 günden 2 haftaya kadar sürer. Karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, ishal gibi non-spesifik semptomların varlığı nedeniyle diğer hastalıklarla sık karışır. Başlangıçta şiddetli akut nötrofilik gastrit gelişir, bakteri visküz mukus tabakayı geçerek epitel hücrelerinin membranına yerleşir ve çoğalır. İmmün yanıt hastaların çoğunda akut evrede *H. pylori*'yi ortadan kaldıramaz. Böylece enfeksiyon kronik hale geçer, bu durum ömür boyu sürer ve genellikle asemptomatiktir (54). Kronik gastritin altında çoğu zaman *H.pylori* yatar ve aslında tedavi edilebilir bir enfeksiyon hastalığıdır (55). *H.pylori* gastriti öncelikle midenin antrum bölümüne yerleşir. Zamanla korpus bölümüne ilerler ve pangastrite yol açar. *H pylori* ile ilişkili kronik gastritin histopatolojik özellikleri; yüzey epitelinde dejenerasyon, glandüler atrofi, plazma hücreleri, monosit ve lenfositlerden oluşan enflamatuvar hücre infiltrasyonudur (56). Kronik *H. pylori* enfeksiyonunun gastrik asit sekresyonu üzerindeki sonuçları değişkendir. Bir tarafta hipergastrinemi ve gastrik asit hipersekresyonu, diğer tarafta hipoklorhidri veya aklorhidriye kadar uzanan değişkenliktedir. Kronik antral gastrit; antral G hücrelerinin hiperfonksiyonuna, uygun olmayan hipergastrinemiye, asit hipersekresyonuna ve potansiyel duodenal ülser hastalığına neden olur. Pangastrit veya korpus gastritinde ise *H. pylori* enfeksiyonu asit sekresyonu yapan parietal hücreleri hasara uğratarak hipo veya aklorhidri ve gastrik atrofi oluşturur (55).

2.11.2. Duodenal Ülser

Duodenal ülser hastalarının neredeyse tamamında *H. pylori* enfeksiyonu vardır. *H. pylori* ile ilişkili olan duodenal ülser patogeneğinde G hücrelerinden gastrin sekresyonu artışı sonucunda hipergastrinemi gelişir. Midenin fundus bölümünden ve duodenumun Brunner bezlerinden salgılanan pepsin, pepsinojen 1 ve pepsinojen 2 düzeyleri artar. Gastrinin ve pepsinojenin artışı mide asit sekresyonunu artırır. Duodenum asiditesi artarak pH düşer. Bu durum duodenumda gastrik metaplaziye neden olmaktadır. Metaplazi bu bölgelere *H.pylori* kolonizasyonunu kolaylaştırarak, sonucunda duodenit gelişimine yol açar. Bu süreçte genetik, çevresel faktörler ve konağın immün yanıtı gibi faktörlere de bağlı olarak duodenal ülser gelişir. Yapılan çalışmalarda asit baskılayıcı tedavi yanında verilen antibiyotik tedavisinin ülser iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. *H.pylori* enfeksiyonu eradike edilen ülser hastalarında nüks oranlarının düşük olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar *H.pylori* 'nin duodenal ülser patogeneğindeki güçlü yerini ortaya koymaktadır (54, 55).

2.11.3. Mide Ülseri

Mide ülserinde *H. pylori* 'ye duodenal ülsere oranla daha az oranda (% 50–80) rastlanmaktadır (54). *H.pylori* ile ilişkili gastrik ülseri olan hastalarda değişik derecelerde gastrik atrofi ve intestinal metaplazinin eşlik ettiği kronik gastrit tablosu vardır (55).

2.11.4. Non-Ülser Dispepsi (Fonksiyonel Dispepsi)

Abdominal ağrı, yemek sonrası dolgunluk, gaz, bulantı ve/veya kusma, retrosternal yanma gibi dispeptik semptomların en az 3 haftadır olmasına rağmen endoskopik, radyolojik olarak herhangi bir patolojinin bulunamaması halidir. Bu hastalarda *H.pylori* ' sıklığı yüksek oranda pozitif bulunmuştur (4). Fonksiyonel dispepsi çok yaygın olmasına rağmen hastanın hikayesine göre ayırt edilemez. Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte hastaların %50'den fazlasının gastrik boşalma zamanı uzamıştır. Sıklıkla antasit ilaçlara veya H₂ reseptör antagonistlerine yanıt verir (55).

2.11.5. Mide Kanseri

Mide kanserinin sık görüldüğü bölgelerde *H.pylori* insidansının da yüksek olması, ikisi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle araştırmacılar bu ilişkiyi ortaya koymaya yönelik çalışmalara yönelmişlerdir. *H.pylori* enfeksiyonu nedeniyle midede oluşan uzun süreli inflamasyon, gastrik mukozayı karsinojenlere karşı savunmasız bırakması, parietal hücre hasarı sonucu hipo veya akorhidri sonucu gastrik atrofi gelişmesine neden olmaktadır. Gastrik atrofinde metaplazi ve nihayetinde mide kanserine yol açabileceği savunulmuştur (55). *H.pylori*'nin epitel hücrelerinde proliferasyona neden olduğu, eradikasyon sonrasında proliferasyonun kaybolduğu ortaya konmuştur. *H.pylori* kadar mide kanseri gelişiminde çevresel karsinojenler, nitritler, beslenme alışkanlıkları ve yetersizliği, genetik gibi birçok faktör etkilidir (4).

2.11.6. MALT Lenfoma

Mide dokusu lenfoid dokudan zengindir. Mukoza ile ilişkili lenfomalarının çoğu B lenfositlerinden kaynaklanır. Bu malignite mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması olarak adlandırılır. *H.pylori* kolonizasyonu T hücrelerini uyararak kronik inflamasyona neden olmaktadır. T hücre uyarılması B lenfositlerini etkileyerek tümöral değişimine neden olabilmektedir. *H. pylori* enfeksiyonunun bu tümör tipiyle yakın ilişkisi vardır. Retrospektif biyopsi araştırmalarında MALT lenfomanın %90'ının *H. pylori* ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Klinik ve semptomolojik olarak gastrik ülserlere benzer bir tabloya yol açar. Dispepsiden kusma ve gastrointestinal kanamaya kadar değişebilen semptomları olabilir. Kilo kaybı ve abdominal kitle daha çok yüksek dereceli tiplerinde gözlenir. Son araştırmalarda, ileri olmayan evrelerde *H. pylori* eradikasyonunun tümör histolojisinde düzelme sağladığı gösterilmiştir (54, 56, 57).

2.12. *Helicobacter Pylori* ile İlişkili Olabilecek Diğer Hastalıklar

H. pylori midede yaşamasına rağmen sistemik enflamatuvar yanıt oluşturmaktadır. Bu sistemik yanıt ekstragastrik dokularda da etkilere neden olabilmektedir. Bu da bazı hastalıklarda rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca

ekstragastrik dokularda kolonize olup olmadığı halen araştırılmaya devam etmektedir. Bunun yanında tedavisinde kullanılan antibiyotik gibi ilaçlarda sistemik etkiye sahiptirler.

2.12.1. Ateroskleroz

Yapılan birkaç araştırmada uyumsuz sonuçlarla karşılaşılmasına rağmen özellikle CagA pozitif olan türlerle ateroskleroz arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur (58).

2.12.2. İdiopatik Trombositopenik Purpura (ITP) ve Hematolojik Hastalıklar

Yapılan araştırmalarda *H.pylori* ve hematolojik hastalıklar arasında ilişki saptanamamıştır. Ancak hematolojik hastalığı bulunan hastaların bir kısmında *H.pylori* eradikasyonu sonrasında hematolojik iyileşme gözlenmiştir. İdiopatik trombositopenik purpuralı hastalarda *H.pylori* eradikasyon tedavisi sonrasında trombosit sayılarında artış gözlenmiştir. Ancak daha geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (58).

2.12.3. Demir Eksikliği Anemisi

H. pylori'nin demirle etkileşimi veya mide dokusunundaki etkileri nedeniyle demir eksikliği anemisi görülebilir. Mide atrofisi veya aklorhidri-hipoklorhidri nedeniyle demir emilimini azaltarak demir eksikliği anemisine neden olabilmektedir. Yapılan bazı araştırmalarda *H.pylori* tedavisi sonucunda demir depolarının da normale geldiği gösterilmiştir (58, 59). Yine midenin özellikle korpusunun tutulduğu *H.pylori* infeksiyonlarında intrinsik faktör sekresyonu azalarak B12 vitamin eksikliği görülebilmektedir (58).

2.12.4. Karın Ağrısı

Yapılan araştırmalarda tekrarlayan karın ağrısı ve *H.pylori* birlikteliğine sık rastlansa da kesin bir ilişki ortaya konulamamıştır (60).

2.12.5. Baş ve Boyun Malign ve Premalign Lezyonları

Baş-boyunda *H.pylori*'nin malign ve benign hastalıklardaki rolü de halen araştırılma aşamasındadır. Bazı araştırmacılar direk oral yolla veya gastro-oral yolla üst aerodijestif traktın *H.pylori*'ye maruz kaldığını ve bu bölge hastalıklarında *H.pylori*'nin rol alabileceğini düşünmektedirler. Çeşitli araştırmalarda farklı metodlar kullanılarak değişik sonuçlar bildirilmiştir. Rubin ve ark. larenks kanserli ve şiddetli displazili hastalarda yüksek seropozitifite bildirirken, Akbayır ve arkadaşları herhangi bir seropozitiflik bildirmemişlerdir. (61, 62, 63).

2.12.6. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

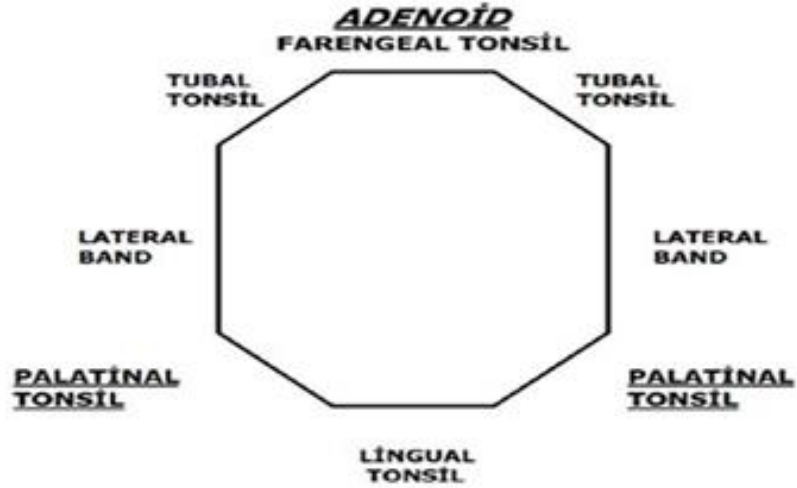
Yapılan birçok araştırmada farklı sonuçlar bulunmaktadır. Kronik rinosinüzit, nazal polipozis ve efüzyonlu otitlerde etiyolojideki rolü halen araştırma konusudur. Belirli oranlarda bu dokularda *H.pylori* saptansa da etiyolojideki rolü ve bu dokularda ekstragastrik rezervuar olarak bulunup bulunmadığı kesinliğe kavuşmamıştır (64, 65, 66, 67, 68). Pitkaranta ve ark. 20 hasta ile yaptıkları çalışmalarında adenoid ve orta kulak sıvılarında kültür ile, kan ve dışkı örneklerinde serolojik olarak *H.pylori* araştırmışlardır. Kan ve dışkı örneklerinde 4 (%20) hastada pozitiflik saptarken, dokularda hiç pozitif sonuç elde edememişlerdir (69).

2.12.7. Gastro Özofageal Reflü

H.pylori ve gastroözofageal reflü ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bazı araştırmacılar *H.pylori*'nin reflü gelişiminde rolü olmadığını savunurken, diğerleri reflü gelişiminde kolaylaştırıcı olduğu veya mevcut semptomlarda artışa neden olabileceğini savunmaktadırlar. *H.pylori*'nin reflüyü gastrik asit sekresyonunu azaltarak engelleyebileceği veya azaltabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda reflü hastalığı bulunan kişilerde *H.pylori* prevelansının düşük olması bu görüşü desteklemektedir (70, 71). Buna karşın reflü tedavisi yapılan hastalarda tedavi sonrasında *H.pylori* enfeksiyonu varlığının veya yokluğunun reflü semptomlarının iyileşmesi açısından fark yaratmadığı gösterilmiştir (70). Levine ve ark. 119 çocuk ve adolesan ile yaptıkları

çalışmayla *H. pylori* eradikasyonunun reflü semptomlarını arttırmadığını yönünde bulgulara ulaşmışlardır (72).

2.13. Waldeyer Lenfatik Halkası



Şekil 3: Waldeyer Halkası

Waldeyer tarafından ilk defa 1884'te tanımlanan bu halkayı oluşturan yapılar faringeal tonsil, palatin tonsiller, tubal tonsiller, lingual tonsil, lateral faringeal bantlar ve submukozal lenfoid foliküllerdir.

2.13.1. Faringeal Tonsil (Adenoid)

Nazofarenks arka duvarında orta hatta bulunur. Adenoid doku adı ile de anılır. Doğumda itibaren büyüyerek 6-7. yaşlarda en büyük hacmine ulaşır, puberteden sonra giderek küçülür. Postnatal ilk haftalardan itibaren bakteri kolonizasyonu oluşur. Adenoid doku nazofarenksteki mikroorganizmalara karşı devamlı bir rezervuar oluşturması yanında devamlı bir immünite de sağlar. Silyalı psödostratifiye kolumnar, stratifiye skuamöz ve transizyonel epitel olmak üzere üç tip yüzey epiteli ile örtülüdür. Epitel antijen sunan hücreleri içerir. Adenoid derin oluklarla lobüllere ayrılmıştır. Lenfatikleri retrofaringeal, faringomaksillar ve üst derin servikal lenf nodlarına drene olur. Arteryel beslenmesi asenden faringeal arter, maksiller arterin faringeal dalı, fasiyal arterin asenden palatin ve tonsiller dalı ve pterigoid kanal arteri tarafından

sağlanır. Venöz drenaj farengeal pleksusa, fasiyel vene ve sonunda internal juguler vene olmaktadır. İnervasyonu glossofarengeal ve vagus sinirlerinden sağlanmaktadır. Bu nedenle adenoidektomi sonrası kulağa ve boğaza yansıyan ağrılar olabilmektedir (73,74) . Farengeal tonsil, tekrarlayan otit, sinüzit oluşumunda hem kitle etkisi hem de içerdiği mikroflora ile rol oynayabilmektedir. Florasında H. influenza, S. pneumonia, S. aureus gibi bakteriler bulunur. İçerdiği mast hücrelerinden enfeksiyon, travma, alerji gibi durumlarda salınan histamin ve diğer immün mediatörler vasküler permeabilityi artırıp ödeme neden olurlar. (39, 40).

2.13.2. Palatin Tonsiller (Tonsil)

Orofarenkste her iki tarafta palatoglossal ve palatofarengeal kasların oluşturduğu ön ve arka plikaların arasındaki bölgelerde yer alırlar. 5–6 yaşlarına doğru hipertrofiye uğrar, pubertede en büyük hacmine ulaşır, sonra yaş ilerledikçe yavaşça küçülmeye başlar. Orofarenkse bakan yüzeyi serbest olup dendritik hücreler ve makrofajları içeren stratifiye skuamöz epitelle örtülüdür. Tonsil içine doğru girintiler oluşturarak 10–20 adet kripta oluşturur. Farengobaziller fasya tarafından oluşturulan kapsül tonsili dıştan sarar. Üst kutbun bir kısmı küçük çocuklarda yumuşak damakla örtülüdür. Tonsil alt kutupta dil kökündeki lingual tonsille devam eder. İki oluşum arasındaki lenfatik doku infratonsiller lenf nodu olarak adlandırılır. Kanlanması internal ve eksternal karotis arter dallarından olmaktadır. İnternal karotisten çok az, esas olarak eksternal karotis arterden kanlanmaktadır. Venöz drenaj peritonsiller pleksustan lingual ve fasiyel venlerle internal juguler vene olmaktadır. İnervasyonu ise nervus maksillarisin dalı olan n. palatinus minör ve n. glossofaringeustan sağlanmaktadır. Kulağın duyuşal inervasyonunu sağlayan n. timpanikus n. glossofaringeusun dalı olduğundan tonsillektomi sonrasında ve tonsil enfeksiyonlarında yansıyan kulak ağrısı görülebilmektedir. Lenfatikleri üst derin servikal lenf nodlarına, posterior üçgen ve spinal aksesuar zincirdeki lenf nodlarına drene olur (75, 76). Üst derin servikal lenf nodlarından özellikle de jugulodigastrik lenf noduna drene olurlar. Tonsillitlerde ilk bu lenf nodları tutulduğundan tonsiller lenf nodu da denmektedir (77).

2.13.3. Tubal Tonsiller (Gerlach Bademciği)

Adenoid dokunun lateral uzantılarının devamı olarak kabul edilmektedir. 1870 yılında Rudinger tarafından tarif edilmiştir. Her iki torus tubariusları örten mukozanın altında bulunur. Kapsülsüz olup östaki borusu ve rosenmüller fossasının lenfatiklerini içerir. Psödostratifiye kolumnar epitelle örtülüdür (73).

2.13.4. Lingual Tonsil

Dilin arka kısmında sirküler şekilde sıralanmış lenfoid kitlelerdir. Önde sirkumvallat papillaların oluşturduğu sulcus terminalis, arkada vallekula ile sınırlıdır. Parenkimi kriptalarla belirgin olarak ayrılmıştır. Yüzeyi kolumnar silyalı epitelle döşelidir. Diğer Waldeyer halkası yapılarından puberte sonrası bir miktar hiperplaziye uğramasıyla ayrılır. 4.-5. dekat aktif hale geçerler. Tonsillektomi sonrasında kompensatuar olarak hipertrofiye olabilmektedir. Arteryel beslenmesi lingual arterden sağlanmaktadır. Venöz drenaj lingual venden internal juguler vene olmaktadır. Lenfatikleri suprahoid, derin servikal ve submandibuler lenf nodlarına drene olur (73).

2.13.5. Lateral Farengeal Bantlar (Passavant Kabartıları)

Bilateral östaki borusu ağzı ile arka plika arasında yer alan, subepitelyal lenfoid doku içeren, şerit şeklinde mukozal kabartılardır. Yutma sırasında nazofarenks ile orofarenks arasındaki istmusun kapanmasına yardımcı olmaktadır. Farenjitlerde hiperplaziye uğrarlar (75, 76).

2.14. Tonsillerin İmmünolojik Özellikleri

Ağız ve burun yoluyla alınan patojenlere karşı ilk savunma yeri palatin tonsillerdir. Muköz membranlarda ‘Mukoza ile ilişkili lenfoid doku’ (MALT) denilen bir immün mekanizma mevcuttur. Bu sistemin üst solunum yolundaki elemanına ‘nazofarenks ile ilişkili lenfoid doku’ (NALT) adı verilmektedir. Palatin tonsillerin ağızdan alınan patojenlere karşı lokal ve sistemik bir immünite oluşturduğu ve sistemik immün sistemden bağımsız olarak immünolojik hafıza geliştirdiği yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (78). Tonsiller histolojik olarak dört kompartmandan oluşur. Bunlar, kriptik epitel, ona paralel olarak yerleşen ve foliküler germinal merkez, bunları

taç şeklinde çevreleyen mantle zone ve bunların arasında çok sayıda T lenfositlerin bulunduğu interfoliküler bölgelerdir. Kriptler antijenlerin yakalanmasında önemli olması yanında oluşturdıkları derinlik sayesinde yüzey alanını da genişletmektedirler. Kript epiteli antijenin yakalanmasını takiben immün cevabın başlatılmasında anahtar rolü oynar. Foliküler germinal merkezdeki hücrelerin çoğunu B lenfositler oluştururken interfoliküler alandakilerin çoğunluğunu yardımcı T lenfositler oluşturur (67a78). Tonsil dokusuyla karşılaşan antijenler ilk olarak kript epitelinde bulunan M hücreleri tarafından yakalanırlar. M hücreleri ve diğer antijen sunucu hücreler antijenlerle birlikte kript epitelini geçtikten sonra interfoliküler bölge veya lenfoid foliküllere ulaşırlar. Burada antijenleri aktif T lenfositlere sunarlar. Böylece antijen spesifik T hücre bağımlı immün cevabın oluşmasını sağlarlar. T lenfositlerinin proliferasyonu ile çeşitli sitokinler salınarak B lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu ile T lenfosit diferansiasyonu gerçekleşir. Sonuç olarak primer lenfoid foliküllerde germinal merkezler oluşur ve sekonder lenfoid folikül haline gelirler. Bu bölgelerde B lenfositlerin maturasyonu, proliferasyonu ve immüoglobülin izotip değişimi sonucu hafıza ve plazma hücrelerine dönüşümleri gerçekleşir. Tonsiller antijen spesifik primer T hücre cevabı dışında sekonder immün cevap da oluşturabilmektedir. Sekonder immün cevap sırasında masif interfoliküler plazma hücre reaksiyonu oluşur. Normal tonsillerde fizyolojik inflamasyon denilen sürekli bir lenfoid hücre uyarımı vardır. Bu lenfoid hücre uyarımının normalin üstüne çıkması sonucu tonsillit tablosu ortaya çıkar. Tonsillektomi sonrası hem humoral hem de sellüler parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenirken altı ay sonunda bu değerlerin normale döndüğü tespit edilmiştir (78).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Pediatrik Gastroenteroloji Kliniklerinde Ocak 2011-Ağustos 2015 tarihleri arasında prospektif olarak planlandı. Adenoid ve/veya tonsil dokularında serolojik ve moleküler mikrobiyolojik yöntemlerle *Helicobacter pylori* kolonizasyonu ve adenoidektomi ve tonsillektomi yapılan hastalarda ise üre nefes testi ile gastrik kolonizasyonun varlığı araştırıldı. Horlama, ağzı açık uyuma, kronik veya rekürren tonsillit atakları geçiren, uyku problemleri şikayetleriyle kliniğimize başvuran toplam 124 hasta çalışmaya dahil edildi. Son 1 ay içinde bismut bileşikleri ve antibiyotik; son 1 hafta içinde mide ilacı (PPI, antasitler, H2 reseptör blokerleri) kullanmış olan hastalar, ek sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 57'si kız ve 67'si erkek ve yaşları 3-18 arasında değişmekteydi (ortalama yaşları 8,4).

Adenoidektomi endikasyonu olarak uykuda apne olması ve endoskopik muayenede adenoid dokunun koanayı % 70 ve üzeri oranda doldurması alındı. Tonsillektomi endikasyonları ise grade 3-4 hipertrofiyle birlikte olan veya olmayan, bir yıl içerisinde 6 kez tonsillit atağı geçiren hastalar alındı. Hastalardan 91 tanesine adenoidektomi, 6 tanesine tonsillektomi, 27 tanesine adenotonsillektomi operasyonu yapıldı. Bütün hastalar genel anestezi altında operasyona alındı.

3.2. Serolojik Testler

Çalışmaya dahil edilen 124 hastanın 110'undan operasyon öncesinde 5 mL periferik venöz kan alındı. Alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak çalışılncaya kadar -80 °C' de saklandı. Örneklerden *Hp* immunoglobulin G (IgG) ve immunoglobulin M (IgM) tespiti için hazır kit (DIA.PRO Diagnostic Bioprobes Srl, Italy) kullanıldı. Her iki yöntemde üretici firmanın önerilerine göre gerçekleştirildi. Uygulanan yöntemler özetle;

3.2.1. *Hp* immunoglobulin G (IgG) ELISA Testi

1. Çalışmaya başlamadan önce toplanan serum örnekleri 1:101 oranında sulandırıldı. Bu amaçla kit içerisinde çıkan “Sample Diluent”den 1000 µl alınarak üzerine 10 µl serum örneği eklenerek vortekslendi.
2. Kontrollerden (calibrator 1: 0 arbU/ml, calibrator 2: 5 arbU/ml ve calibrator6: 100 arbU/ml) ve sulandırılmış hasta örneklerinden herbir ELISA pleyti kuyucuğuna 100 µl eklendi.
3. ELISA pleytinin üzeri kapatılıp +37°C’de 60 dakika inkübasyon yapıldıktan sonra kuyucuklar önerilen şekilde yıkandı.
4. Herbir kuyucuğa 100 µl “Enzyme Conjugate” eklenerek +37°C’de 60 dakika inkübasyon yapıldı.
5. İnkübasyon sonunda yıkanan kuyucuklara 100 µl Chromogen/Substrate karışımından eklenerek pleytler karanlık bir ortamda oda ısısında 20 dakika inkübe edildi.
6. Son olarak kuyucuklara 100 µl Sulphuric Acid eklenerek reaksiyon durduruldu ve pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapıldı.
7. Ölçümler sonucu 450 nm dalga boyunda Calibrator 5’in değeri, eşik değer olarak kabul edilerek bunun üzerindeki ölçümler pozitif olarak değerlendirildi.

3.2.2. *Hp* immunoglobulin M (IgM) ELISA Testi

1. Çalışmaya başlamadan önce toplanan serum örnekleri 1:101 oranında sulandırıldı. Bu amaçla kit içerisinde çıkan “Sample Diluent”den 1000 µl alınarak üzerine 10 µl serum örneği eklenerek vortekslendi.
2. Herbir kuyucuğa (A1 blank hariç) 50 µl Neutralizing Reagent eklendi.
3. Sulandırılmış serum örneklerinden, negatif (çift olarak), pozitif ve kalibratör (çift olarak) kontrollerden kuyucuklara 100 µl eklendi.
4. ELISA pleytinin üzeri kapatılıp +37°C’de 60 dakika inkübasyon yapıldıktan sonra kuyucuklar önerilen şekilde yıkandı.
5. Herbir kuyucuğa 100 µl “Enzyme Conjugate” eklenerek +37°C’de 60 dakika inkübasyon yapıldı.

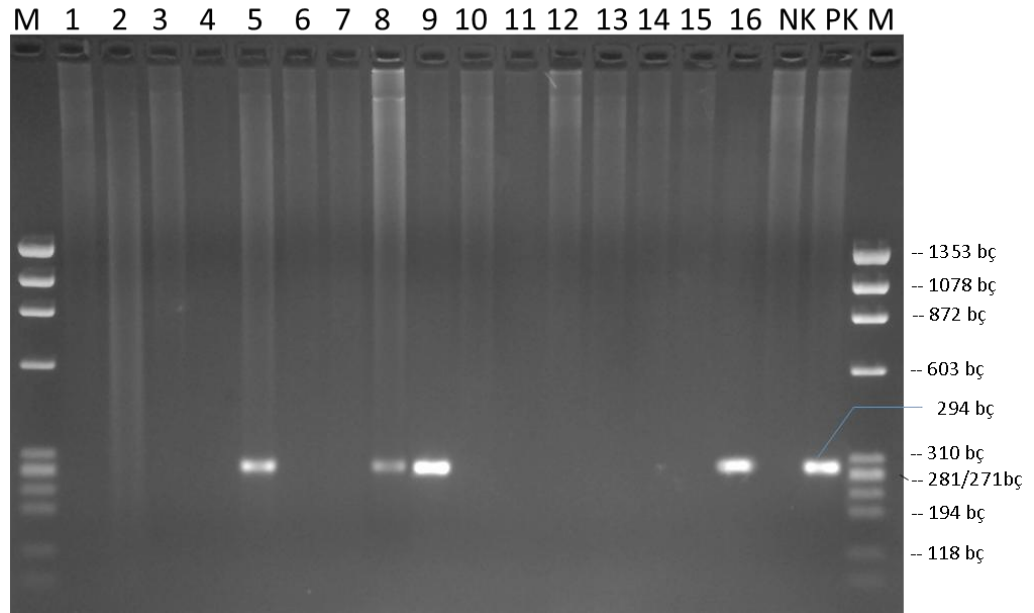
6. İnkübasyon sonunda yıkanan kuyucuklara 100 µl Chromogen/Substrate karışımından eklenerek pleytler karanlık bir ortamda oda ısısında 20 dakika inkübe edildi.

7. Son olarak kuyucuklara 100 µl Sulphuric Acid eklenerek reaksiyon durduruldu ve pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapıldı.

8. Ölçümler sonucu eşik-değer; negatif kuyucuklardan alınan ölçüm değerini ortalamasına 0.250 eklenerek tespit edildi.

3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Doku örneklerinde *H.pylori* ve virulans faktörü araştırmak amacıyla kullanılan phosphoglucamine mutase gene (glmM) ve cytotoxin-associated gene (cagA) İn-house PCR yöntemiyle çalışıldı.



Resim 1: *Helicobacter pylori* tespiti için *glmM* geninin %1.5'luk agaroz jel elektroforezda gösterilmesi.

5, 8 ve 9. örnekler pozitif (294 bç) NK: Negatif kontrol.PK: Pozitif kontrol M: Moleküler ağırlık standardı (DNA Molecular Weight Marker IX, Roche)

3.4. Doku Örneklerinden *Hp* DNA İzolasyonu

Adenoid ve tonsil doku örnekleri mekanik olarak steril bistüri yardımıyla parçalandı ve bir gece doku parçalama tamponunda (Qiagen-Hilden, Germany) inkübe

edildi. Tamamen homojenize olan örneklerinden QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen-Hilden, Germany) ile bakteriyel DNA izolasyonu yapıldı.

3.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile *H.Pylori* Tespiti ve Virulans Genlerinin (CagA, CagE,) Araştırılması

Doku örneklerinden *Hp DNA'sı* ve virülans genlerinin tespiti için uygun primer çiftleri kullanılarak (Tablo 4) in-house PCR yapıldı. *Helicobacter pylori* varlığının tespitinde hedef gen olarak *phosphoglucosamine mutase (glmM)* geni seçildi. Virulans genlerinden; cagA ve cagE genlerinin tespiti için seçilen primerler ve bu primerlerin bağlanma ısıları Tablo 4'de verilmiştir. Toplam 25µl amplifikasyon karışımı içerisine; 12,5µl TopTaq DNA PCR Master Mix (QIAGEN, Hilden, Germany), 1 µl çoğaltılacak gen bölgesine spesifik primer çiftlerinden (10 pmol/µl), 8µl DNAaz RNAaz free saf su ve 2,5µl kalıp DNA eklendi ve termal döngü cihazında (GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems/ USA)) Tablo'da verilen sıcaklıklarda amplifikasyonları yapıldı. Reaksiyon sonrası elde edilen amplifikasyon ürünleri; %1,5 konsantrasyonda hazırlanan agaroz jele (AppliChem Agarose low EEO) yüklenerek yaklaşık 2 saat kadar 100 voltta elektroforeze tabi tutuldu. Elektroforez sonrasında agaroz jel, 5 µg/ml etidyum bromür ile 20 dakika kadar boyandı ve oluşan bantlar jel görüntüleme sisteminde (Gel logic 2200 imaging system (ayrım gücü: 1708x1280 pixel, Kodak Company, NY, USA) görüntülendi.

Tablo 4: Kullanılan primer dizileri ve amplifikasyon koşullar (38, 79).

Gen	Primer dizisi (5' → 3')	PCR ürünü (bp)	PCR koşulları
<i>glmM</i>	AAGCTTTTAGGGGTGTTAGGGGTTT AAGCTTACTTTCTAACACTAACGC	294	93 °C, 1 dk; 55 °C, 1 dk; 72 °C, 1 dk (35 siklus)
<i>cagA</i>	ATAATGCTAAATTAGACAACCTTGAGCGA TTAGAATAATCAACAAACATCACGCCAT	298	94 °C, 1 dk; 60 °C, 1 dk; 72 °C, 1 dk (45 siklus)
<i>cagE</i>	TTGAAAACCTTCAAGGATAGGATAGAGC GCCTAGCGTAATATCACCATTACCC	508	94 °C, 1 dk; 53 °C, 45 s; 72 °C, 45 s (35 siklus)

3.6. Üre Nefes Testi (ÜNT)

Kliniğimizde Ocak 2011- Ağustos 2015 tarihleri arasında adenoidektomi, tonsillektomi veya adenotonsillektomi yapılan 46 hastaya postoperatif C-14 HELIPROBE ÜNT uygulandı. Hastalara son 1 ay içinde bismut bileşikler ve antibiyotik; son 1 hafta içinde mide ilacı (PPI, antasitler, H2 reseptör blokerleri) kullanmamış olmaları gerektiği söylendi. Hastalar 6 saat açlığı takiben teste alındı.

HELIPROBE C-14 ÜNT

Heliprobe sistemi C-14 üre nefes testini pratik, hızlı, non-invaziv bir şekilde yapılabilmesini sağlamaktadır. Heliprobe sistemi içinde:

1) Kapsül (HELICAP)



Resim 2: C-14 ihtiva eden kapsül

2) CO2 toplama kartuşu (HELIPROBE-BREATH CARD)



Resim 3: Verilen nefesin kartuş sistemi ile toplanması ve üfleminin sona erdiğini gösteren CO2 toplama kartuşunun turuncudan sarıya dönmesi

3) Sayım sistemi (HELIPROBE-ANALYSER) bulunmaktadır.



Resim 4: Heliprobeanalyser

C-14 ÜNT'nin Yapılışı

- 1) Hastanın açlık süresi ve ilaç kullanımı değerlendirilir.
- 2) Hastaya 14C-Üre içeren kapsül 50 ml su ile ağızdan verilir.
- 3) 10-30 dakika beklenir.
- 4) Hastanın nefesi kartuş sistemi ile toplanır. Hasta endikatör membranı turuncudan sarı renge dönünceye kadar üfler. İşlem sırasında nefes almak veya konuşmak için ağız kartuştan çekilebilir.
- 5) Kartuş Heliprobeanalyser içine yerleştirilir ve aktivitesi sayılır.
- 6) Sonuç üretici firmanın önerdiği şekilde gösterilir:
“Grade 0” (< 25) : Negatif,
“Grade 1” (25 - 50) : Kuşkulu,
“Grade 2” (> 50) : Pozitif.

3.7. Etik Kurul

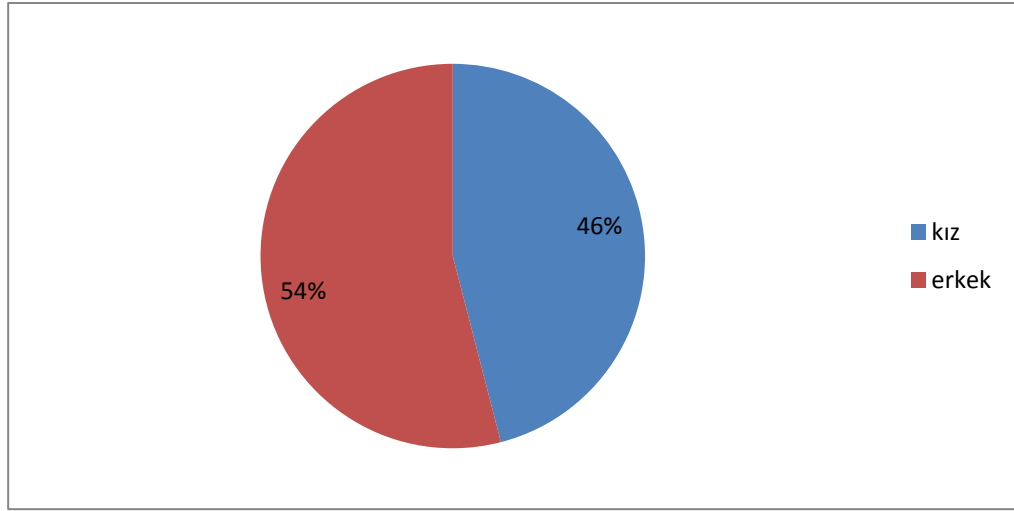
İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje biriminden proje desteği sağlandı. Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 15/07/2015 tarih ve 2015/119 karar sayılı yazısı ile etik kurul onayı alındı.

3.8. İstatistik

Veriler bilgisayar ortamında SPSS (statistical package for social sciens) 17.0 programına girildi. Yapılan Kolmogorov-Smirnov testinde veriler normal dağılıma uygundu ($p>0.05$). İstatistiksel analizlerde Ki-kare, Fisher Kesin Ki-kare testi ve Student t testi yapıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 124 hastanın 57'si kız, 67'si erkekti (Grafik 1). Hastalardan 118 adenid, 32 sağ tonsil, 31 sol tonsil dokusunda PCR yöntemiyle *Hp* araştırıldı. Yapılan PCR analizinde 63 tonsil dokusundan 2 sağ, 5 sol, 1 bilateral olmak üzere toplam 9 (% 14,2) tonsil dokusunda *Hp* DNA pozitif bulundu. 118 adenoid doku örneğinden 25 tanesinde *Hp* DNA pozitif (% 21,1) olarak bulundu. Adenoid ve tonsil dokusunun her ikisinin de pozitif olduğu hasta yoktu. Toplam 181 adenoid ve tonsil dokusundan toplam 34 (% 18,7) tanesinde *Hp* DNA pozitif bulundu.

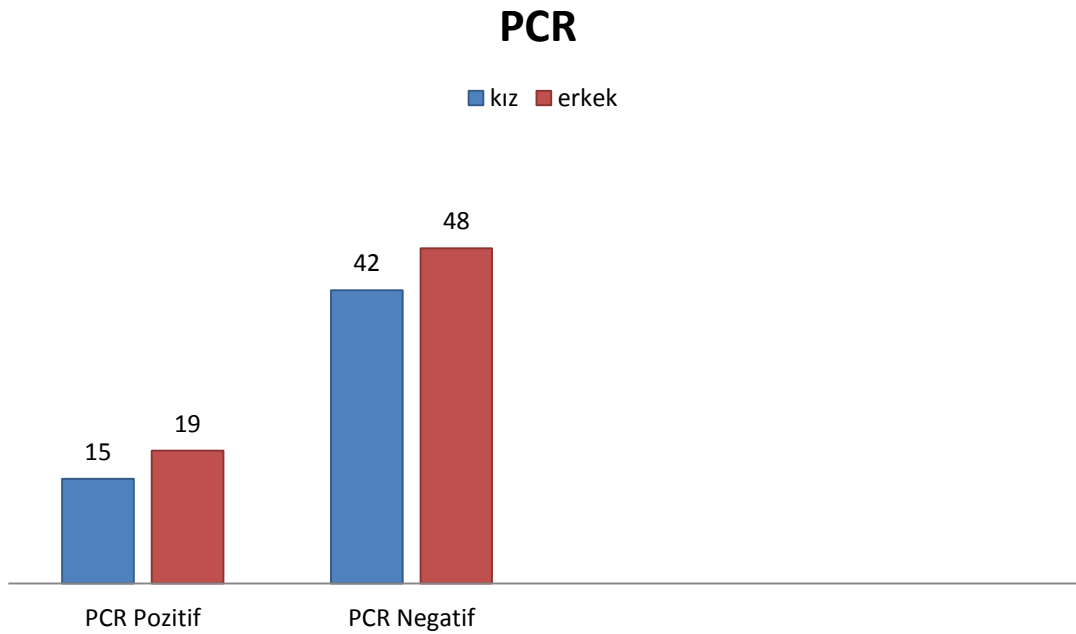


Grafik 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet bakımından dağılımı.

PCR incelemesi pozitif olan 34 (%27,4) hastanın 15'i (% 44,1) kız, 19'u (%55,9) erkek idi. 57 kız hastanın 15'i (% 26,3), 67 erkek hastanın 19'u (%28,4) *Hp* pozitif idi (Tablo 5). PCR incelemesinde *helicobakter* pozitif olan grup ile *helicobakter* negatif olan grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 5: PCR incelemesinde *Helicobacter pylori* varlığının cinsiyete göre dağılımı.

		PCR pozitif n (%)	PCR negatif n (%)	Toplam n (%)
Cinsiyet	Erkek	19 (55,9)	48 (53,3)	67 (54)
	Kız	15 (44,1)	42 (46,7)	57 (46)
Toplam		34 (27,4)	90(72,6)	124(100)



Grafik 2: *H.pylori* varlığının cinsiyet bakımından dağılımı.

H.pylori pozitif olanlar ile *H.pylori* negatif olan bireyler arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Cinsiyete göre yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 6: *Hp* pozitifliği ve cinsiyet bakımından yaş ortalamaları

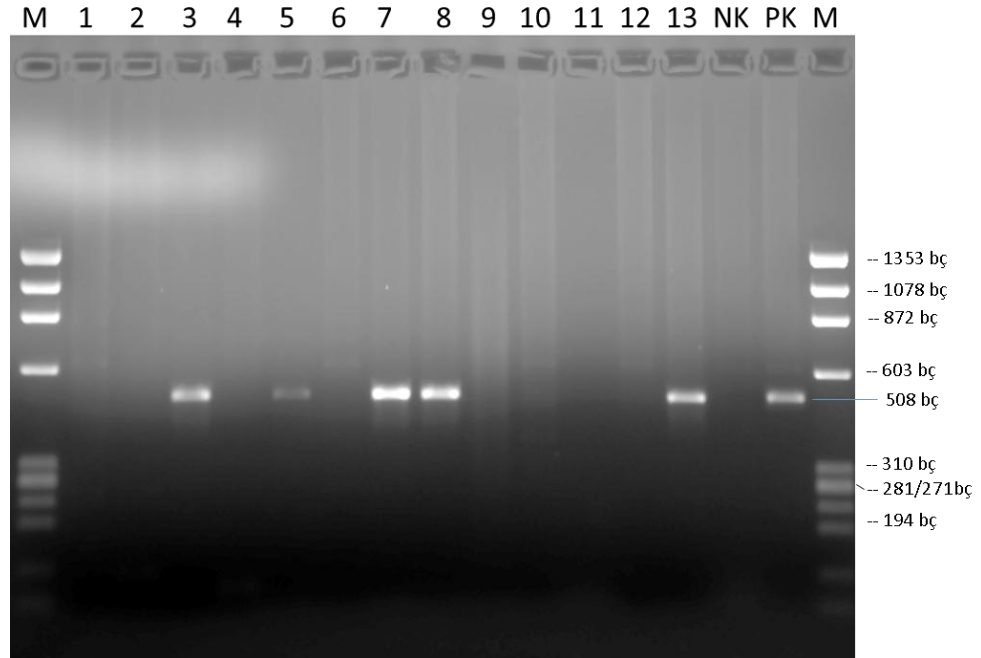
		AO±SS	Test değeri	p değeri
PCR	Pozitif (n=90)	8,48±3,47	-	0,87
	Negatif (n=34)	8,38±3,13	0,16	
Cinsiyet	Erkek (n=67)	7,78±3,12	-	0,02
	Kız (n=57)	9,15±3,20	2,26	

PCR: polimeraz zincir reaksiyonu. AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma.

PCR ile *Hp* pozitif saptanan 34 hastada virölans faktörlerinden *cagA*, *cagE* araştırıldı. Hastaların %64,7'sinde *cagA*, %29,4'ünde *cagE* pozitif saptandı (Tablo 7, Resim 5-6).

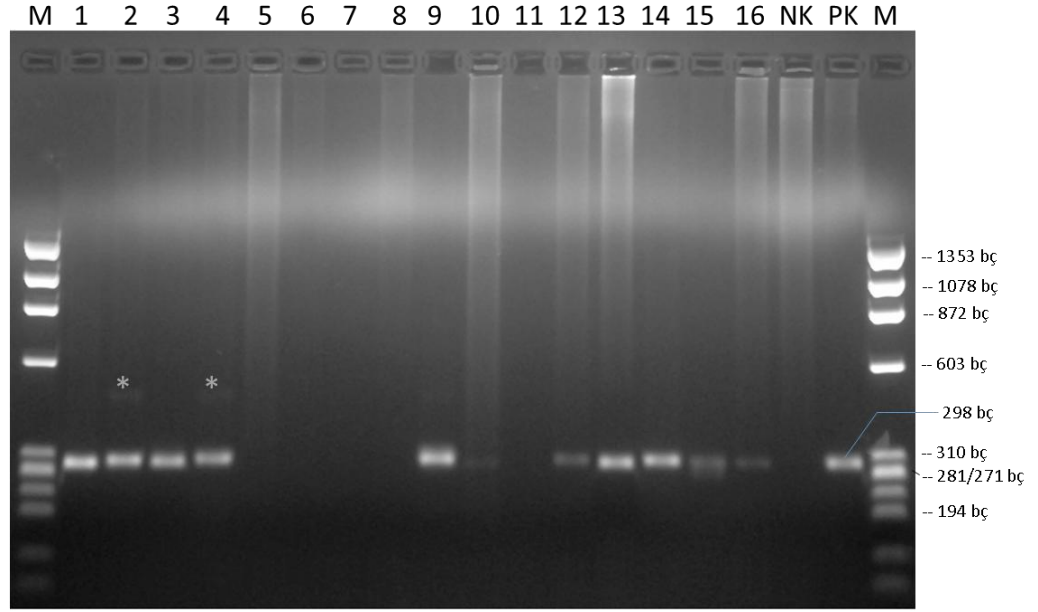
Tablo 7: PCR ile *Hp* pozitif olgularda saptanan virölans faktörleri.

Virölans Faktörleri	Pozitif n (%)	Negatif n (%)
<i>cagA</i>	22 (64,7)	12 (35,3)
<i>cagE</i>	10(29,4)	24 (70,6)



Resim 5: *Helicobacter pylori*'nin virölansından sorumlu *CagE* geninin %1.5'luk agaroz jel elektroforezda gösterilmesi.

3, 5, 7, 8 ve 13. örnekler pozitif (508 bç) NK: Negatif kontrol. PK: Pozitif kontrol M: Moleküler ağırlık standardı (DNA Molecular Weight Marker IX, Roche)



Resim 6: *Helicobacter pylori*'nin virölansından sorumlu *CagA* geninin %1.5'luk agaroz jel elektroforezda gösterilmesi.

1-4, 9, 10 ve 12-16. örnekler pozitif (298 bç) NK: Negatif kontrol.PK: Pozitif kontrol M: Moleküler ağırlık standardı (DNA Molecular Weight Marker IX, Roche) * Özgül olmayan bantlar.

Postoperatif toplam 46 hastaya ÜNT yapıldı. Bu hastaların 18'inde (%39,1) PCR incelemesinde *Hp* DNA pozitif idi. 18 hastanın 5 (% 27,8) tanesinde ÜNT pozitif saptanırken, 13 (%72,2) tanesinde negatif saptandı. 46 hastanın 28'inde ise PCR incelemesi negatif idi. 28 hastanın 11(%39,3) tanesinde ÜNT pozitif iken, 17(%60,7) tanesinde negatifti (Tablo 7-8). PCR negatif olan grupta oransal olarak farklılık bulunsa da, PCR incelemesinde *H.pylori* pozitif olan grup ile *H.pylori* negatif olan grup arasında, ÜNT pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 8: ÜNT yapılan hastalar.

Hastalar	Cinsiyet	Yaş	Sağ tonsil	Sol tonsil	Adenoid	ÜNT
1	K	17	a	b	c	0
2	K	16			c	511
3	E	18			c	0
4	K	10	a	b	c	202
5	E	8			c	50
6	E	13	a	b	c	217
7	K	7	a	b		219
8	K	9			c	0
9	K	8			c	0
10	E	12			c	0
11	K	13			c	285
12	E	6			c	0
13	K	3			c	0
14	K	6			c	0
15	E	8	a	b		0
16	K	7			c	505
17	K	9	a	b	c	0
18	E	8	a	b	c	272
19	E	11			c	0
20	E	5			c	0
21	E	7	a	b	c	0
22	E	7	a	b	c	0
23	K	5			c	0

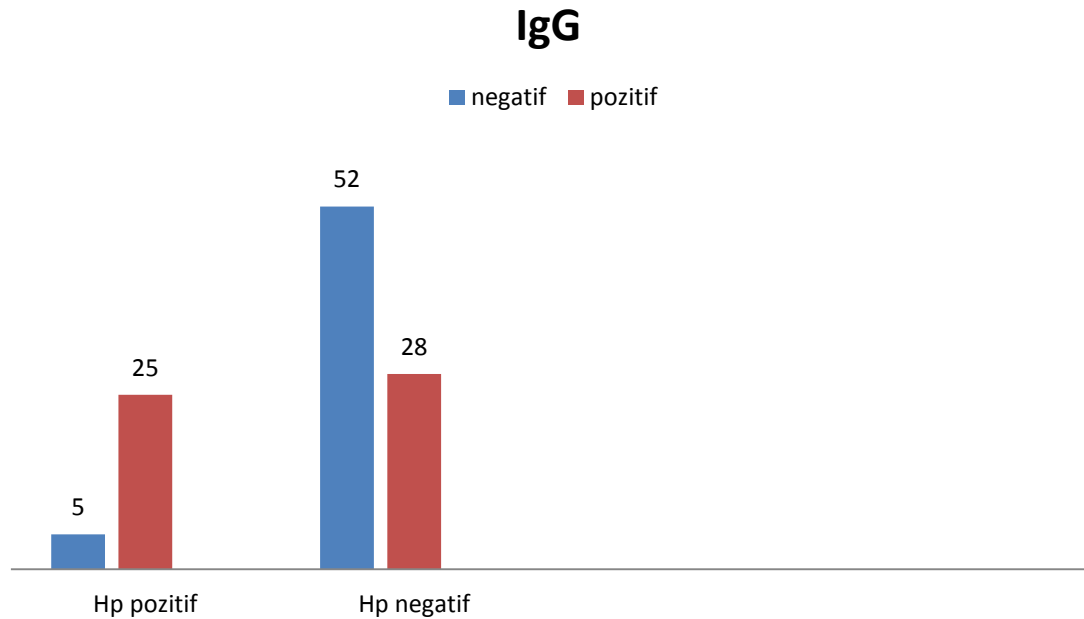
Hastalar	Cinsiyet	Yaş	Sağ tonsil	Sol tonsil	Adenoid	ÜNT
24	E	6			c	0
25	E	7	a	b		0
26	K	9	a	b		56
27	K	11			c	0
28	K	7			c	56
29	K	10			c	0
30	K	7			c	478
31	K	10	a	b	c	0
32	K	14			c	233
33	E	5			c	0
34	K	10			c	52
35	K	7			c	0
36	E	6			c	57
37	K	8			c	57
38	K	13	a	b	c	0
39	E	4			c	0
40	E	11	a	b	c	234
41	K	7	a	b	c	0
42	E	3	a		c	14
43	K	7			c	15
44	E	3			c	0
45	K	17	a	b		0
46	E	3			c	0

E: erkek, K: kız. ÜNT: üre nefes testi. Pozitif sonuçlar renkli gösterilmiştir.

Tablo 9: PCR incelemesi ve ÜNT karşılaştırılması.

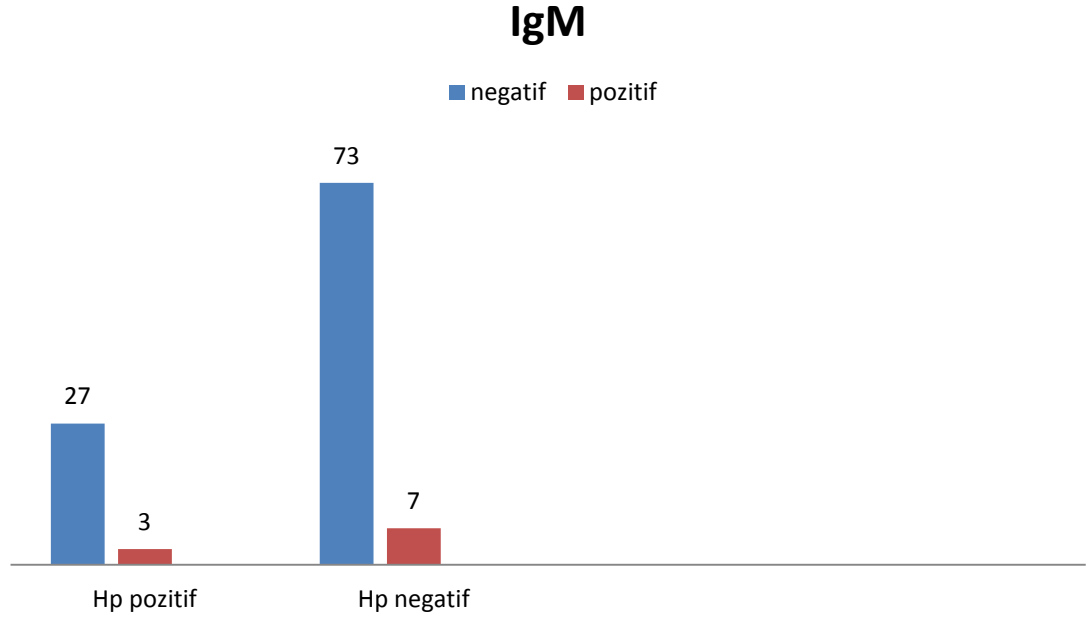
	ÜNT pozitif n(%)	ÜNT negatif n(%)	Toplam n(%)
PCR pozitif	5 (27,8)	13 (72,2)	18 (100)
PCR negatif	11 (39,3)	17 (60,7)	28 (100)
Toplam	16 (34,8)	30 (65,2)	46 (100)

Çalışmamızda 110 hastadan preoperatif periferik venöz kan alındı. Bu hastalardan 53'ünde (%48,2) IgG pozitif, 10'ünde (%9,1) IgM pozitif olarak bulundu. *Hp* pozitif hastalarda IgG görülme sıklığı %83,3 iken *Hp* negatif hastalarda IgG görülme sıklığı %35 bulunmuştur. *Helicobakter* pozitif ve negatif hastalarda IgG pozitifliği ve IgG negatifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$), (Grafik 3).



Grafik 3: *Helicobakter* pozitif ve negatif hastalarda IgG sıklığı.

Helicobakter pozitif ve negatif hastalarda IgM pozitifliği ve IgM negatifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Grafik 4).



Grafik 4: *Helicobakter* pozitif ve negatif hastalarda IgM sıklığı.

Tüm incelemelerle hastalarımızda elde edilen sonuçlar tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: PCR, seroloji ve ÜNT incelemelerinde *H.pylori*’nin dağılımı.

		Hp pozitif n (%)	Hp negatif n (%)	Toplam n (%)
PCR		34 (27,4)	90 (72,6)	124(100)
Seroloji	IgG	53 (48,2)	57(51,8)	110(100)
	IgM	10(9,1)	100(90,9)	110(100)
ÜNT		16 (34,8)	30 (65,2)	46(100)

5. TARTIŞMA

H. pylori 1983 yılında ilk kez kültürde üretilmiştir. Warren ve Marshall bu buluşları ile 2005 yılında “Fizyoloji ve Tıp“ alanında Nobel ödülüne layık görülmüşlerdir. Otoriteler tarafından yüzyılın buluşu olarak gösterilmiştir. Bu tarihten sonra *H.pylori* ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. *H.pylori* insanlarda görülen en sık enfeksiyonlardan bir tanesidir. Dünya genelinde her yaşta görülen yaygın bir bakteridir. Gastrit, ülser, mide kanseri, MALT lenfoma gibi mide hastalıklarıyla yakından ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

1997 yılında Minocha ve ark.’nın çalışmasında tonsillektomi hikayesi olan hastalarda *H.pylori* enfeksiyonunun daha az görüldüğünü gözlemlemişlerdir. Çalışmalarında 109 hastanın mide doku örneklerini hızlı üreaz testi ile araştırmışlardır. *H.pylori* pozitif ve negatif olarak gruplandıkları hastaları yaş, cinsiyet, ırk, sigara içimi, tonsillektomi öyküsü gibi özellikleri yönünden değerlendirmişlerdir. *H. pylori* negatif grupta tonsillektomi oranını %30,6, pozitif grupta %5,4 olarak bulmuşlardır. İki grup arasında tonsillektomi öyküsü ve beyaz ırk açısından anlamlı sonuçlara ulaşmışlardır (10). Bu çalışmadan sonra mide dokusu dışında da *H.pylori* varlığı ile ilgili araştırmalar hız kazanmıştır. Adenotonsiller doku gibi diğer üst gastrointestinal ve aerodijestif trakt gibi dokularda *H.pylori*’nin kolonize olup olamayacağı, bu sahaların hastalıklarında etiyolojik faktör olarak rolünün incelendiği sayısız çalışma yayınlanmıştır. Literatürde adenotonsiller dokuda *H. pylori* araştırılmasında çok çeşitli sonuçlar görülmektedir. Sonuçlardan da anlaşıldığı üzere gastrointestinal etkileri iyi bilinmesine rağmen ektragastrik etkileri halen tartışılmaya devam etmektedir.

Minocha’ nın aksine Uygur – Bayramiçli ve ark., *H. pylori* negatif ve pozitif olarak grupladıkları hastalarda; tonsillektomi oranını negatif grupta %4,2, pozitif grupta ise % 7,27 bulmuşlardır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İki grup arasındaki mevcut farkın genetik ve çevresel faktörlerle açıklanabileceğini savunmuşlardır (80).

Bir grup araştırmacı *H.pylori*’nin adenotonsiller dokuda ektragastrik rezervuar olarak bulunabileceğini savunan çalışmalar yayınlamışlardır.

Abdel-Monem ve ark., adenotonsillektomi operasyonu yaptıkları 20 hastada hızlı üreaz testi, serolojik test ve PCR ile *H.pylori* araştırmışlardır. PCR metoduyla

hastaların % 16,6 sında, hızlı üreaz testinde 16 (%53,3) spesimende, serolojide 4 (%20) hastada *H.pylori* IgG pozitif sonuç bulmuşlardır. Bu çalışma sonucunda kronik adenotonsillitli çocuklarda *H.pylori*'nin bir ekstragastrik rezarvuar olabileceği görüşünü bildirmişlerdir (106).

Çırak ve ark., ise 23 hastanın adenoid ve tonsil dokusunda PCR metoduyla *H.pylori* varlığını araştırmışlardır. Bu hastaların 7 (%30) tanesinde adenoid ve/veya tonsil dokusunda pozitif sonuç elde etmişlerdir. CagA geni 5 hastada pozitif bulunmuştur (6).

Bitar ve ark., 25 adenoid dokusu ile yaptıkları çalışmalarında, rapid üreaz testi ile 21 adenoid doku pozitif (%84), histopatolojik incelemede 17 dokuda pozitif (%68), 4 dokuda ise (%16) *H.pylori-like organizmayı* pozitif bulmuşlar, ancak nested-PCR ile tüm hastaları *H.pylori* açısından negatif bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonucunda adenoid dokuda geçici *H.pylori* pozitifliğinden söz edilebileceği bildirilmiştir (81).

Bayındır ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise kronik adenotonsillit tanısıyla adenotonsillektomi yapılan 64 hastanın toplam 84 dokusunda PCR yöntemiyle 5'i adenoid, 2'si tonsil olmak üzere toplam 7 dokuda *H.pylori* DNA pozitif (%10.9) bulunmuştur. Hastalardan alınan serum örneklerinden yapılan serolojik incelemede ise 57 hastada *H.pylori* IgG pozitif (%89) saptanmıştır. Bu sonuçlarla özellikle endemik bölgelerde *H.pylori*'nin kronik adenotonsillit patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (82).

Çalışmamızda PCR yöntemiyle adenotonsiller dokuda hp DNA sıklığını % 18,7 bulunmuştur. Aynı bölgede benzer hasta grubunda yapılan daha önceki çalışmada ise bu oran %10,9 bulunmuştur. Biz bu farklılığı hasta sayısının fazlalığına bağlamaktayız. Serolojik incelemede ise %48,2 oranında IgG pozitif, %9,1 oranında IgM pozitif olarak bulunmuştur.

Ünver ve ark.'nın sadece hızlı üreaz testini kullanarak yaptığı çalışmada 19 hastanın adenoid ve tonsil doku örneklerinde % 58 oranında pozitif sonuca ulaşmışlar (83).

Jabbari ve ark.'nın adenotonsillektomi yapılan 285 çocukta histopatolojik, serolojik ve rapid üreaz test ile *H.pylori* varlığını araştırdıkları çalışmalarında histopatolojik olarak 113 hastada (%39), serolojik olarak 15 hastada, rapid üreaz test ile 40 hastada (%14) *H.pylori* açısından pozitif sonuç elde etmişlerdir. Bu sonuçlarla

adenotonsiller dokunun *H.pylori* için muhtemel bir ekstra-gastrik rezervuar olabileceği sonucuna varmışlardır (84).

Bizim çalışmamızda da yukarıdaki araştırmalara benzer sonuçlar alındı. Çalışmamıza dahil edilen 124 hastadan 181 adenotonsil dokusu PCR metoduyla *H.pylori* varlığı açısından incelendi. Bu dokulardan toplam 34 (% 18.7) tanesinde *Hp* DNA pozitif bulundu. Hastalardan alınan serum örneklerinden yapılan serolojik incelemede ise 110 hastadan 53'ünde (%48,2) IgG pozitif, 10'ünde (%9,1) IgM pozitif olarak bulundu.

Diğer taraftan bazı araştırmacılar *H.pylori'nin* adenotonsiller dokuda bulunmadığı veya ancak geçici bir kolonizasyondan bahsedilebileceği konusunda sonuçlar yayınlamışlardır.

Vayısoğlu ve ark., 91 çocukta yaptıkları immunhistokimyasal incelemede pozitif sonuca ulaşamamışlar, kronik adenotonsillitli hastalarda *H.pylori'* nin kolonize olmadığı sonucuna varmışlardır (85).

Vilarinho ve ark., 62 çocuk hastadan alınan 55 adenoid, 46 tonsil dokusunda (toplam 101) yaptıkları incelemede immunohistokimyasal olarak sadece 2 dokuda *H.pylori* için pozitif sonuç, PCR yöntemiyle tüm hastalarda negatif sonuç elde etmişlerdir. Bu sonuçlarla adenotonsiller dokuda *H.pylori'nin* bulunmadığını bildirmişlerdir (86).

Oshowo ve ark., 208 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada gastroendoskopi ile antral biyopsiler almışlar. Aynı zamanda tükürük ve dental plak örnekleri, dil, ağız ve boğazdan sürüntü örnekleri almışlar. Tüm dokularda hızlı üreaz testi, kültür ve histolojik değerlendirme uygulamışlar. Mide örnekleri pozitif bulunan hastaların 15 tanesinde dental plaklarda da organizma saptamışlardır. Oral kolonizasyonunun tekrarlayan enfeksiyonlarda önemli bir faktör olmadığını söylemişlerdir(87).

Bernander ve ark., 94 hasta üzerinde yaptıkları araştırmalarında 52 hastanın mide biyopsi örneklerinde kültür pozitifliği olmasına rağmen bunların hiçbirinde dental plaklarda organizmaya rastlamamışlardır (88).

Uygur – Bayramiçli ve ark., 27 hastanın tonsil dokularından aldıkları örnekleri histolojik ve immünohistokimyasal olarak incelemişler ve herhangi bir pozitif sonuca varamamışlar (89).

Di Bonaventura ve ark., 72 dispepsili hastanın gastrik biyopsi örneklerine kültür, hızlı üreaz testi ve histolojik inceleme; tonsil sürüntülerinde ise kültür yapmışlar. Gastrik biyopsi örneklerinde %58,3 oranında pozitiflik saptanırken, tonsil sürüntülerinde *H.pylori* saptanamamıştır. Bunun kültür için yetersiz sayıda *H. pylori* olmasına, çevresel inhibitörlerin varlığına veya kültürde üretilmeyen koksoid formların varlığına bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (90).

Di Bonaventura ve ark.'nın bir başka araştırmasında, 75 hastayı dispeptik yakınmaları olup gastroendoskopi uygulanan ve kronik tonsilliti olup dispeptik yakınması olmayanlar şeklinde iki gruba ayırmışlardır. Her iki gruba PCR ve 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, fakat rezervuar olamayacağı sonucuna varmışlardır (5).

Yılmaz ve ark., tonsillektomi uyguladıkları çocuk hastaların serum, dışkı ve tonsil doku örneklerini incelemişler. Dışkı örneklerinde %50 oranında stool antijen (*H.pylori* SA), serum örneklerinde % 56 oranında *anti-Hp* IgG pozitifliği saptarken; tonsil dokusunda hızlı üreaz testinde pozitif sonuç elde edememişlerdir (3).

Skinner ve ark., 50 hasta ile yaptıkları araştırmalarında serumunda %28 oranında *anti-Hp* IgG pozitif sonuç bulmuşlar. Ancak tonsil örneklerinin immünohistokimyasal yöntem ve hızlı üreaz testi ile incelenmesinde negatif test sonuçları elde etmişlerdir (91).

Yapılan literatür taramasında farklı metodlarla farklı sayıda hasta gruplarında farklı sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Çalışmalara bakıldığında adenotonsiller dokuda *H.pylori* araştırılması için üç metod kullanılmıştır. Bunlar hızlı üreaz testi, PCR ve immünohistokimyasal incelemelerdir. Birçok araştırmacı hızlı üreaz testini tercih etse de hızlı üreaz testinin duyarlılığının mide dokusu dışında azaldığı vurgulanmıştır. Bunun nedeni ise yüksek yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar elde edilmesidir. Mide dışında bulunan üreaz aktivitesine sahip başka mikroorganizmalar yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Mide dokusu dışında *H.pylori* dokuda daha seyrek bulunabileceği düşünüldüğünde elde edilen yanlış negatif sonuçlar çok da şaşırtıcı olmayacaktır. Diğer birçok araştırmacı PCR metodunu tercih etmişlerdir. PCR, pahalı

bir metod olması dışında oldukça yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Mide dokusu dışında kullanılabilecek en iyi yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir.

Tablo 11: Adenoid dokuda PCR sonuçları.

<i>Yazar</i>	<i>Örnek sayısı(n)</i>	<i>Pozitif sonuç yüzdesi(%)</i>
Farhadi (92)	40	15
Çırak (6)	10	30
Abdel-monem (106)	10	20
Vilarinho (86)	55	0
Hussey (93)	78	0
Bitar (81)	25	0
Bitar (94)	18	0
Fancy (95)	45	22.2
Yılmaz (96)	42	47.6
Yılmaz (68)	38	2.6
Park (97)	62	14.5
<i>Çalışmamız</i>	<i>118</i>	<i>21.1</i>

Literatürde adenoid dokuda PCR metoduyla yapılan çalışmalarda %0-47 arasında sonuçlar görülmektedir. Bizim çalışmamızda da PCR metodu kullanılarak 124 hastadan 118 adenoid doku elde edildi. Bu 118 adenoid doku örneğinden 25'inde *Hp* DNA pozitif (% 21,1) olarak bulundu.

Tablo 12: Tonsil dokusunda PCR sonuçları.

<i>Yazar</i>	<i>Örnek sayısı (n)</i>	<i>Pozitif sonuç yüzdesi(%)</i>
Çırak (6)	22	18.2
Abdel-monem (106)	20	15
Najafipour (98)	103	19.4
Farivar (99)	103	21.4
Nartova (100)	89	80.9
Di bonaventura (5)	72	0
<i>Çalışmamız</i>	<i>63</i>	<i>14.2</i>

Literatürde sadece tonsil dokusu ile yapılan çalışmalarda % 0-80,9 gibi farklı sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Bu farklılığın birçok nedeni olabilir. Çalışma yapılan

bölgenin *H.pylori* prevelansı, örnek almadaki hatalar, kullanılan yöntem, seçilen hasta sayısı, uygulayıcının deneyimi, seçilen primerler gibi birçok faktör sonuçlara etki etmektedir. Çalışmamıza katılan 124 hastadan 32'si sağ tonsil, 31'i sol tonsil olmak üzere toplam 63 tonsil dokusu PCR yöntemi ile incelendiğinde 2'si sağ, 5'i sol ve 1 hastada bilateral olmak üzere toplam 9 (% 14,2) tonsil dokusu *Hp* DNA pozitif bulundu.

Tablo 13: Adenotonsiller dokuda PCR sonuçları.

Yazar	Örnek sayısı (n)	Pozitif sonuç yüzdesi(%)
Bulut (101)	71	24.6
Eyigor (102)	47	0
Bayındır (82)	84	10.9
Abdel-monem (106)	30	16.6
<i>Çalışmamız</i>	<i>181</i>	<i>18.7</i>

Sonuç olarak çalışmamıza katılan 124 hastadan alınan 118'i adenid, 32'si sağ tonsil, 31'i sol tonsil olmak üzere toplam 181 adenoid ve tonsil dokusundan 34'ünde (% 18,7) PCR yöntemiyle *Hp* DNA pozitif bulundu. Bu sonuç ile *H.pylori*'nin adenotonsiller dokuda ektragastrik bir rezervuar olarak bulunabileceğini düşünmekteyiz. Bu rezervuar oral-oral ve oro-gastrik geçişte rol oynayabilir. Ancak çalışmamız sonucunda, bir ektragastrik rezervuar olan adenotonsiller dokunun uzaklaştırılmasının mide kolonizasyonuna kaydadeğer bir etkisinin olmayabileceğini düşünmekteyiz.

Üre nefes testi basit, ucuz, non-invaziv, yüksek spesifite ve sensiviteye sahip bir testtir. Özellikle C14 üre nefes testi, ürenin kapsülle korunması nedeniyle üst gastrointestinal sistemde metabolize olmaması sayesinde sadece mide dokusuna spesifiktir. Böylece üst gastrointestinal traktaki üreaz aktivitesi nedeniyle oluşan yanlış pozitif sonuçlardan etkilenmemektedir. Tarama ve eradikasyon tedavisinin kontrolünde çok kullanışlıdır.

Yapılan bir çalışmada üre nefes testi sonuçlarına göre Afrika ve Hindistan'da çocukların % 80'inin 20 yaşına kadar enfekte olduğu; İtalyada bu oranın % 29, Belçika'da ise sadece % 4 olduğu görülmüştür. Ülkemizde Ertem ve ark. ise 3-12 yaş grubu 327 çocukta yaptıkları çalışmada üre nefes testi ile % 49,5 oranında pozitiflik

bulmuşlardır (103). Bizim çalışmamızda bu oran % 34,7 idi. Ülkemizi geliştirmekte olan ülkeler içinde düşündüğümüzde bu oran mevcut çalışmayla uyumlu bulunmuştur.

Postoperatif toplam 46 hastaya ÜNT yapıldı. Bu hastalar PCR incelemesinde *Hp* DNA varlığına göre karşılaştırıldı. PCR incelemesinde *Hp* DNA pozitif olan 18 hastanın 5 (% 27,8) tanesinde ÜNT pozitif saptanırken, PCR incelemesi negatif olan 28 hastanın 11(%39,3) tanesinde ÜNT pozitif saptandı. PCR negatif olan grupta oransal olarak farklılık bulunsa da, *H.pylori* pozitif olan grup ile *H.pylori* negatif olan grup arasında, ÜNT pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Minocha ve ark., 109 hastanın mide doku örneklerini hızlı üreaz testi ile araştırmışlar. *H. Pylori* pozitif ve negatif olarak gruplandıkları hastaları yaş, cinsiyet, ırk, sigara içimi, tonsillektomi öyküsü gibi özellikleri yönünden değerlendirmişler. *H. pylori* negatif grupta tonsillektomi oranını %30,6, pozitif grupta %5,4 olarak bulmuşlardır. İki grup arasında tonsillektomi öyküsü ve beyaz ırk açısından anlamlı sonuçlara ulaşmışlardır (10).

Minocha'nın aksine Uygur – Bayramiçli ve ark. *H.pylori* negatif ve pozitif olarak grupladıkları hastalarda; tonsillektomi oranını negatif grupta %4,2, pozitif grupta ise % 7,27 bulmuşlardır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır. İki grup arasındaki mevcut farkın genetik ve çevresel faktörlerle açıklanabileceğini savunmuşlardır (80).

Bizim çalışmamızda adenotonsiller dokuda *H.pylori* bulunan hastalar ve bulunmayan hastalar, mide dokusu kolonizasyonu açısından benzer bulunmuştur. Minocha'ya göre tonsillektomi öyküsü olan olgularda mide kolonizasyonu azaltacaktır. Çalışmasında tonsillektomili grupta anlamlı olarak *H.pylori* enfeksiyonunu düşük bulunmuştur. Uygur-Bayramiçli' nin çalışmasında ise *H.pylori* negatif ve pozitif gruplarda tonsillektomi öyküsü açısından fark bulunmamıştır.

Bizim sonuçlarımız ikinci çalışma ile paralellik göstermektedir. Bunun nedeni hasta gruplarının genetik ve çevresel faktörlerin farklılığına bağlanabilir. Ayrıca ekstragastrik rezervuar olarak adenotonsiller doku dışında Waldeyer halkasının diğer elemanları, dental plaklar, sinüsler, hatta orta kulak potansiyel olarak düşünülebilir. Bu potansiyel rezervuarlardan sadece bir kısmının ortadan kaldırılmasının mide kolonizasyonuna etkisi gözle görülür olmayabilecektir.

Ülkemizde yapılan serolojik çalışmalarda farklı prevalans değerleri bulunmuştur. Gürakan ve ark. yaşları 5-14 olan semptomatik çocuklarda %52,5, kontrol grubunda %42,7 oranında seropozitivite saptamışlardır (104). Selimoğlu ve ark. ise 6-17 yaş grubunda 466 çocuğu değerlendirdikleri çalışmada %64 seropozitivite tespit edilmiştir (105). Gelişmekte olan ülkelerde hp prevelansı genellikle % 70-90, gelişmiş ülkelerde %25-50 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalar gözönüne alındığında ülkemiz hp prevelansı açısından gelişmekte olan ve gelişmiş ülkeler arasında değerlendirilebilir.

Bölgemizde yapılan çalışmalarda Karabiber ve ark. 6-18 yaşında 159 semptomatik hastada *Hp* sıklığını kültür ile %32,1, histopatoloji ile %40,9 ve PCR ile % 61,6 olarak tespit etmişlerdir (). Bayındır ve ark. ise 57 hasta ile yapılan çalışmada *H.pylori* IgG pozitifliğini (%89) olarak saptamışlardır (82a82).

Çalışmamızda serolojik incelemede %48,2 IgG pozitif, %9,1 IgM pozitif olarak bulunmuştur. Seroprevelanstaki bu farklılık hasta sayılarının farklılığına bağlı olabilir. Serolojik çalışmalar, özellikle epidemiyolojik çalışmalarda ve eradikasyon tedavisi kontrolünde önerilmektedir. Yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalarla endemik olan bölgemizin gerçek *Hp* sıklığı belirlenebilecektir.

6. SONUÇ

Çalışmamız Ocak 2011-Ağustos 2015 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Pediatrik Gastroenteroloji Klinikleri'nde prospektif olarak planlandı. *H.pylori*'nin adenoid ve/veya tonsil dokularında kolonize olup olamayacağını değerlendirmek, adenoidektomi ve tonsillektomi yapılan hastalarda serolojik ve moleküler yöntemlerle (PCR) *H.pylori* tespit edilen hastalarla tespit edilmeyen hastaların gastrik kolonizasyonunun üre nefes testi ile değerlendirilmesi amaçlandı. Horlama, ağzı açık uyuma, kronik veya rekürren tonsillit atakları geçiren, uyku problemleri şikayetleriyle kliniğimize başvuran ve cerrahi kararı alınan hastalar çalışmaya alındı. Yaşları 3-18 arasında değişen ve ortalama yaşları 8.4 olan, 57'si kız ve 67'si erkek olmak üzere toplam 124 hastadan 118 adenid, 32 sağ tonsil, 31 sol tonsil dokusu elde edildi. PCR analizinde 63 tonsil dokusundan 2 sağ, 5 sol, bir bilateral olmak üzere toplam 9 (% 14,2) tonsil dokusunda *Hp* DNA pozitif bulundu. Adenoid incelemesinde ise 118 adenoid doku örneğinden 25'inde *Hp* DNA pozitif (% 21,1) olarak bulundu. Adenoid ve tonsil dokusunun her ikisinin de pozitif olduğu hasta yoktu. Toplam 181 adenoid ve tonsil dokusundan 34 (% 18,7) tanesinde *Hp* DNA pozitif bulundu.

PCR ile *Hp* pozitif saptanan 34 hastada virülans faktörlerinden *cagA*, *cagE* araştırıldı. Hastaların %64,7'sinde *cagA*, %29,4'ünde *cagE* pozitif saptandı.

Çalışmamızda toplam 46 hastaya postoperatif ÜNT testi yapıldı. Bu 46 hastanın 18'i (%39,1) PCR pozitif idi. Pozitif olan 18 hastanın 5'inde (% 27,8) ÜNT pozitif iken, 13'ünde (%72,2) negatifti. PCR negatif olan 28 hastanın 11'inde (%39,3) ÜNT pozitif iken, 17'sinde (%60.7) negatifti. PCR negatif olan grupta oransal olarak farklılık bulunsa da, PCR incelemesinde *helikobakter* pozitif olan grup ile *helikobakter* negatif olan grup arasında, ÜNT pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda 110 hastadan preoperatif periferik venöz kan alındı. Bu hastalardan 53'ünde (%48,2) IgG pozitif, 10'ünde (%9,1) IgM pozitif olarak bulundu. *Hp* pozitif hastalarda IgG görülme sıklığı %83,3 iken *Hp* negatif hastalarda IgG görülme sıklığı %35 bulunmuştur.

8. ÖZET

ADENOTONSİLLEKTOMİ YAPILAN ÇOCUKLARDA *H.PYLORI* VARLIĞININ ADENOTONSİLLER DOKUDA PCR, SERUMDA ELİZA YÖNTEMLERİYLE ARAŞTIRILMASI VE SONUÇLARIN ÜRE NEFES TESTİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

H.pylori (*Helikobacter pylori*) mide mukozasında kolonize olan gram negatif, mikraerofilik, 0,5-0,9x3 µm boyutlarında, hareketli bir bakteridir. Tüm dünyada yaygın olarak bulunan *H.pylori* çocukluk çağından itibaren tüm yaşlarda kolonize olabilmektedir. Daha çok gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde bulunurken, gelişmiş ülkelerde azalan oranlarda bulunmaktadır. Kontaminasyonun nasıl olduğu kesin olarak ortaya konulamamıştır. Muhtemel kontaminasyon yolları fekal-oral, oral-oral, gastro-oral ve iatrojenik olarak kabul edilmektedir.

Literatürde birçok farklı çalışmada gastrit, peptik ülser, peptik karsinoma ve MALT (mukoza ilişkili lenfoid doku) lenfoma ile ilişkisi gösterilmiştir. Ateroskleroz, İTP, demir eksikliği anemisi, GÖRH gibi GİS dışı hastalıklarla ilişkisi ve ektragastrik kolonizasyonu ise halen araştırılmaya devam eden tartışmalı bir konudur.

Bu çalışma ile farklı tanı yöntemlerini kombine ederek bölgemizdeki adenotonsiller dokuda *H.pylori* prevelansını tespit etmeyi amaçladık. Adenoidektomi, tonsillektomi ve adenotonsillektomi yapılan hastalarda muhtemel ektragastrik kolonizasyonu adenotonsiller dokuda PCR yöntemiyle, serumda serolojik testlerle; postoperatif mide kolonizasyonun etkilenip etkilenmediğini ucuz, kolay uygulanabilir ve non-invaziv bir yöntem olan üre nefes testiyle araştırdık.

Çalışmamız Ocak 2011-Ağustos 2015 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Klinik Mikrobiyoloji Departmanı ve Pediatrik Gastroenteroloji kliniklerinde prospektif olarak planlandı. Horlama, ağzı açık uyuma, kronik veya rekürren tonsillit atakları geçiren, uyku problemleri şikayetleriyle kliniğimize başvuran ve cerrahi kararı alınan çocuk hastalar çalışmaya dahil edildi. Yaşları 3-18 (ort. 8,4) arasında olan, 57'si (% 46) kız ve 67'si (%54) erkek olmak üzere toplam 124 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 91 tanesine adenoidektomi, 6 tanesine tonsillektomi, 25 tanesine adenotonsillektomi operasyonu yapıldı.

Hastalardan alınan 118 adenoid, 63 tonsil doku materyalleri PCR yöntemiyle *Hp* varlığı yönünden araştırıldı. Yapılan PCR analizinde 63 tonsil dokusundan 9 (% 14,2), 118 adenoid dokudan 25 tanesinde *Hp* DNA pozitif (% 21,1) olarak bulundu. Toplam 181 adenoid ve tonsil dokusundan toplam 34 (% 18,7) tanesinde *Hp* DNA pozitif bulundu.

Çalışmamızda toplam 46 hastaya postoperatif ÜNT testi yapıldı. Bu 46 hastanın 18'inde (%39,1) *Hp* DNA pozitif idi. Pozitif olan 18 hastanın 5'inde (% 27,8) ÜNT pozitif iken negatif olan 28 hastanın 11'inde (%39,3) ÜNT pozitif idi. PCR negatif olan grupta oransal olarak farklılık bulunsa da, PCR incelemesinde *helikobakter* pozitif olan grup ile *helikobakter* negatif olan grup arasında, ÜNT pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuç olarak çalışmamızda, *H.pylori* için endemik olan bölgemizde *H.pylori* prevelansını adenotonsiller dokuda % 18,7 olarak tespit ettik. *H.pylori*'nin adenotonsiller dokuda ektragastrik bir rezervuar olarak bulunabileceğini düşünmekteyiz. Bu rezervuar oral-oral ve oro-gastrik geçişte rol oynayabilir. Ancak bir ektragastrik rezervuar olan adenotonsiller dokunun uzaklaştırılmasının mide

kolonizasyonuna etkisi olmadığı sonucuna ulaştık. Sonuçlarımızın genelleştirilebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, adenotonsiller doku, ekstragastrik rezervuar, üre nefes testi.

9. SUMMARY

INVESTIGATION THE PERSISTENCE OF *H.PYLORI* IN THE PEDIATRIC POPULATION UNDERWENT ADENOTONSILLECTOMY WITH PCR AT ADENOTONSILLER TISSUE AND WITH ELISA PROCEDURE AT SERUM AND COMPARING OF RESULTS WITH UREA BREATH TEST.

H. pylori (*Helicobacter pylori*) is a gram negative, helical, microaerophilic, 0,5-0,9x3 µm in size, motile bacteria that colonized within the gastric mucosa. *H. pylori* commonly found all over the world may colonize in all ages from childhood. It can be found much more in developing and undeveloped countries than developed countries. It can not be revealed exactly how the contamination is occurred. Possible contamination ways are accepted as fecal-oral, oral-oral, gastro-oral and iatrogenic.

Reviewing the literature, in extensive researches, relationship between *h.pylori* and gastritis, peptic ulcer, peptic carcinoma and MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma was shown. The relationship between non-gastrointestinal disorders such as GERD, Atherosclerosis, ITP, iron-deficiency anemia and extragastric colonization is still a controversial issue that continues to be investigated.

We aimed to determine the prevalence of *H. pylori* in adenotonsillar tissue by combining different methods of diagnosis with this study. We tried to reveal possible extragastric colonization in adenotonsillar tissue in patients underwent adenoidectomy, tonsillectomy and adenotonsillectomy by PCR and serological tests with serum. Urea breath test which is an easy and non-invasive method is applied to detect possible postoperative gastric colonization changes.

Our research was carried out prospectively between Jan. 2011 and Aug.2015 in Inonu University Otorhinolaryngology department, Clinic Microbiology department and Pediatric Gastroenterology department. The patients applied us with snoring, open mouth sleeping, chronic or recurrent tonsillitis, sleep disturbances were admitted to our study. One hundred twenty four patients were included in our study. Ages were between 3-18 (mean 8,4), 57 (% 46) of 124 patients were female and 67 (%54) were male. Ninety one patients were underwent adenoidectomy, 6 of them had tonsillectomy and 25 patients had adenotonsillectomy.

One hundred eighteen adenoids and 63 tonsils materials were investigated by PCR for the presence of *Hp*. In the PCR analysis, 9 (14,2%) of 63 tonsils and 25 (21,1%) of 118 adenoid tissue were found positive with *Hp DNA*. Thirty four from a total of 181 (18,7%) adenoid and tonsillar tissue were found positive with *Hp DNA*.

In our study 46 patients were applied with Urea Breath Test. *Hp DNA* was found positive in 18 (%39,1) patients from a total of 46 patients. Five (% 27,8) from 18 *Hp DNA* positive patients and 11 (%39,3) from *Hp DNA* negative patients had positive Urea Breath Test result.

However there was proportionally difference in the group with negative PCR, In PCR analysis, there was no statistically significant difference in terms of UNT positivity between the *helicobacter* positive group with negative group.

In conclusion, in our region, which is endemic to the *H. pylori*, We found the prevalence of *H. pylori* as %18.7 in adenotonsillar tissue. We believe *H. pylori* can be found in adenotonsillar tissue as an extragastric reservoir. This reservoir may play a role in the transition oral-oral and orogastric way. However, we found that removing of

adenotonsillar tissue which is an extragastric reservoirs had any effect on colonization of stomach. Our results should be supported by further studies in order to develop.

Key words: *helicobacter pylori*, adenotonsillar tissue, ekstragastric rezervoir, urea breath test.

10. KAYNAKLAR

1. Dunn B E, Cohen H, Blaser M J. *Helicobacter pylori*. Clinical microbiology Reviews 1997;720-741.
2. Altındış M, Özdemir M. *Helicobacter pylori* ve tanısı. Kocatepe Tıp Dergisi 2003;2:1-12
3. 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.
4. Marshall B. H.*pylori* 20 years on. Clin Med. 2002 Mar-Apr; 2(2):147-52.3.
5. 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.
6. Cirak MY, Ozdek A, Yilmaz 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Bingöl R. *Helicobacter pylori* Mikrobiyolojisi. 9. Türk Klinik ve Mikrobiyoloji enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999, Antalya; Kongre Kitabı, s. 51-55.

12. Doenges J. L. 1939. Spirochetes in the gastric glands of macacus rhesus and of man without related diseases. Arch. Pathol. 27:469-477.
13. Dooley CP. Background and historical considerations of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology Clin. North Am.1993;22(1):1-19.
14. Steer H. W. Colin-Jones D. G. 1975. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. Gut 16: 590-597.
15. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet, 1984:1311-1314
16. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1:1273-75.
17. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin. North Am 1993-22(1):15-19.
18. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement February 7-9, 1994
19. Everhart J E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology Clinics of North America 2000; 29:559-579.
20. Özden A, Dumlu, Dönderci Ö, Çetinkaya H, Soylu K, ve ark. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiyojisi. Gastroenteroloji 1992;cilt 3,say) 4: 664- 668.)
21. Mitchell HM, Lee A,Carrick J.Increased incidence of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologists: further evidence to support person to person transmission of *Campylobacter pylori*. Scand J Gastroenterology.1989; 24:396.
22. Chey W D. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: 14C-Urea Breath test. Gastroenterology Clinics of North America 2000; 29: 895-903.
23. Graham D Y, Klein P D. Accurate Diagnosis of *Helicobacter pylori*: 13CUrea breath test. Gastroenterology Clinics of North America 2000; 29: 885-895.
24. Schmidt H-MA. The role of *Helicobacter pylori* virulence and host genetic factors in gastroduodenal disease. New South Wales: University of New South Wales; 2010.
25. A.Özden. İşte *Helicobacter pylori*, Gastrit, peptik ülser. Türk Gastroenteroloji Derneği Yayını. 1996.
26. Köksal F. H.pylori. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. nfeksiyon hastalıkları) ve klinik mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002; 1643- 1647.

27. Trevisani L, Sartori S, Galvani F, Rossi M R, Ruma M, Caselli M. Two unusual techniques for diagnosing *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology International* 1997; 10(4):58-60.
28. Windsor H M, O'Rourke. Bacteriology and taxonomy of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29(3): 633-649.
29. Thomas, Epidemiology of *Helicobacter pylori* infections, *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 1 (1994), pp. 6–13.
30. Bilgehan H. Sert vücutlu sarmal hareketli, gram olumsuz bakteriler. *Klinik Mikrobiyoloji kitabı*. Barış Yayınları, İzmir, 10.baskı. 2000: 143-144. 46
31. Sandıkçı M. Gastrit, peptik ülser ve *H.pylori*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi kitabında*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 2002: 787-789.
32. Blaser J.Martin: *H.pylori* and related organisms. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds). *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice infections disease*. Newyork Churchill, Livingstone; 5.baskı). 2000: 2228-2241.
33. Brea ML, Alarcon T, Megraud F. *H.pylori* infeksiyonlarında tanı. *Current Opinion in Gastroenterology*. 1997; 13: 13-19.
34. Toracchio S, Marzio L. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated in central Italy during the years 1998-2002. *Digestive and Liver Disease* 2003; 35: 541-545
35. Goodman K.J. Transmission of *Helicobacter pylori* among sibling, *Lancet* 2000; 355:358–362.
36. Backert S, Mimuro H, Israel DA, Jr RMP. Virulence factor of *Helicobacter pylori*. In: Sutton P, Mitchell HM, editors. *Helicobacter pylori in the 21st Century*. Cippenham: CAB International; 2010. p. 212-247.
37. Podzorski RP, Podzorski DS, Wuerth A, Tolia V. Analysis of the *vacA*, *cagA*, *cagE*, *iceA*, and *babA2* genes in *Helicobacter pylori* from sixty-one pediatric patients from the Midwestern United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46(2):83-8.
38. Chomvarin C, Namwat W, Chaicumpar K, Mairiang P, Sangchan A, Sriipa B, Tor-Udom S, Vilaichone RK..Prevalence of *Helicobacter pylori vacA*, *cagA*, *cagE*, *iceA* and *babA2* genotypes inThai dyspeptic patients. *Int J Infect Dis*. 2008 Jan;12(1):30-6.

39. Lu J-J, Perng C-L, Shyu R-Y, Chen C-H, Lou O, Sonny K, Chong F, Lee C-H. Comparison of Five PCR Methods for Detection of *Helicobacter pylori* DNA in Gastric Tissues. *Journal Of Clinical Microbiology*, Vol. 37, No. 3 Mar. 1999, p. 772–774.
40. Lage AP, Godfroid E, Fauconnier A. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by PCR. *J Clin. Microbiol* 1995; 33: 2752-2756.
41. Casazza S, Tunesi G, Marinaro E, Caruso F, Canepa M, Michetti P, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in 201 stomach biopsies using the polymerase chain reaction, histological staining (H&E/Giemsa) and immunohistochemistry. *Pathologica* 1997; 89: 405-11.
42. Öztürk E, Yeşilova Z, Ilgan S, Arslan N, Erdil A, Celasun B, Özgüven M ; A new, practical, low-dose ¹⁴C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: clinical validation and comparison with the standard method : 1 May 2003 / Accepted: 10 May 2003 / Published online: 5 September 2003.
43. Cutler AF. Testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Am J Med*. 1996;100: 35-41.
44. Hamlet AK, Erlandsson KI, Olbe L, Svennerholm AM, Backman VE, Pettersson AB; A simple, rapid, and highly reliable capsule-based ¹⁴C urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol*. 1995 Nov;30(11):1058-63.
45. Veldhuyzen van Zanten SJ, Tytgat KM, Hollingsworth J, Jalali S, Rshid FA, Bowen BM, Goldie J, Goodacre RL, Riddell RH, Hunt RH. ¹⁴C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 1990 Apr;85(4):399-403.
46. Ertekin V. *Helikobakter pilöri enfeksiyonu tanısında kullanılan testler*. In: Yakıncı C, Selimoğlu MA, editors. *Çocuk Hastalarda Tanı Testleri*. Adana: Nobel Kitabevi; 2011. p. 206-209.
47. Makristathis A, Hirschl AM, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004; 9 Suppl 1: 7-14.
48. Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2005; 10 Suppl 1: 5-13.

49. Krishnaswamy RT, David CM, Govindaiah S, Krishnaprasad RB, Jogigowda SC. Salivary IgG assay to detect *Helicobacter pylori* infection in an Indian adult population. *Indian J Dent Res*. 2012 Sep-Oct;23(5):694-5.
50. Park HG, Jung MK, Jung JT, Kwon JG, Kim EY, Seo HE, Lee JH, Yang CH, Kim ES, Cho KB, Park KS, Lee SH, Kim KO, Jeon SW. Randomised clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naïve patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jan;35(1):56-65.
51. Hussey S, Jones NL. *Helicobacter pylori* in childhood. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. Fourth ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 293-308.
52. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranet S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(2):230-43.
53. 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.
54. Kadanalı A, Özkurt Z. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu: Epidemiyoloji, patogenezi ve ilişkili hastalıkları. *Klinik Dergisi* 2004; 17(3): 146-50
55. Metz CD, Walsh HJ: Gastrointestinal 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
56. 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.
57. 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
58. Nilsson HO, Pietroiusti A, Gabrielli M, Zocco MA, Gasbarrini G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and Extragastrointestinal Diseases – Other *Helicobacters* *Helicobacter*. 2005;10 Suppl 1: 54-65.

59. Crone J, Gold BD. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter*. 2004; 9 Suppl 1: 49-56.
60. Elitsur Y, Yahav J. *Helicobacter pylori* Infection in Pediatrics. *Helicobacter* 2005; 9 Suppl 1: 47-53.
61. 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.
62. 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.
63. Malatya HM, Nyren O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2003; 8 Suppl 1: 8-12.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Richter JE. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2004;53:310-11.

71. Loffeld RJ, Van der Putten AB. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional epidemiological study. *Neth J Med*. 2004 Jun;62(6):188-91.
72. 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.
73. Kaya S. Waldeyer lenfatik halkasının anatomisi. Kaya S, ed. *Tonsil*. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005. p.19-37.
74. Georinger GC, Vidic B. The embryogenesis and anatomy of waldeyer's ring. *Otolaryngol Clin North Am* 1987;20(2):207-17.
75. Şeftalioğlu A: Tonsillerin Gelişmesi. Kaya S, (editör). *Tonsil*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005: bölüm 1, sayfa 13-8.
76. Kaya S: Waldeyer lenfatik yapılarının anatomisi. Kaya S, (editör). *Tonsil*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005: bölüm 2, sayfa 19-37.
77. Arıncı K, Elhan A. Boğaz Anatomisi. Arıncı K, Elhan A, ed. *Anatomi*. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitap Evi; 1997. p.296-8.
78. 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.
79. Smith SI, Oyedeji KS, Arigbabu AO, Cantet F, Megraud F, Ojo OO, Uwaifo AO, Otegbayo JA, Ola SO, Coker AO. Comparison of three PCR methods for detection of Helicobacter pylori DNA and detection of cagA gene in gastric biopsy specimens. *World J Gastroenterol*. 2004 Jul 1;10(13):1958-60.
80. 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.
81. Bitar M.A., Soweid A., Mahfouz R., et al. Is Helicobacter pylori really present in the adenoids of children?. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005; 262: 987–92
82. Bayindir T., Toplu Y., Otlu B., et al. Prevalence of the Helicobacter pylori in the tonsils and adenoids. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2015; 81: 307-11
83. 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.

84. Jabbari M.Y. Rafeey M., Radfar R. Comparative assessment of *Helicobacter pylori* colonization in children tonsillar tissues. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009; 73: 1199–2201
85. Vayisoglu Y., Ozcan C., Polat A., et al. Does *Helicobacter pylori* play a role in the development of chronic adenotonsillitis? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008; 72: 1497–1501
86. Vilarinho S., Guimaraes N.M., Ferreira R.M, et al. *Helicobacter pylori* colonization of the adenotonsillar tissue: fact or fiction?. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010; 74: 807–11
87. 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.
88. 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
89. Uygun-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.
90. 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.
91. Skinner LJ, Winter DC, Curran AJ, Barnes C, Kennedy S, Maguire AJ, Charles DA, Timon CI, Burns H. PYLORI'. *Helicobacter pylori* and tonsillectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001 Dec;26(6):505-9.
92. Farhadi M, Noorbakhsh S, Tabatabaei A. Searching the *H. pylori*; serology & amp; PCR in children with adenoid hypertrophy and rhino sinusitis: a cross sectional study, Tehran, Iran. *Med J Islam Repub Iran.* 2013;27:77–82.
93. Hussey DJ, Woods CM, Harris PK, Thomas AC, Ooi EH, Carney AS. Absence of *Helicobacter pylori* in pediatric adenoid hyperplasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137:998–1004.
94. Bitar M, Mahfouz R, Soweid A, Racoubian E, Ghasham M, Zaatari G, Fuleihan N. Does *Helicobacter pylori* colonize the nasopharynx of children and contribute to their middle ear disease? *Acta Otolaryngol.* 2006;126:154–159.

95. Fancy T, Mathers PH, Ramadan HH. Otitis media with effusion: a possible role for *Helicobacter pylori*? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140:256–258.
96. Yilmaz T, Ceylan M, Akyön Y, Özçakır O, Gürsel B. *Helicobacter pylori*: a possible association with otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:772–777.
97. Park CW, Chung JH, Min HJ, Kim KR, Tae K, Cho SH, Lee SH. *Helicobacter pylori* in middle ear of children with otitis media with effusion. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:4275–4278.
98. Najafipour R, Farivar TN, Pahlevan AA, Johari P, Safdarian F, Asefzadeh M. Agreement rate of rapid urease test, conventional PCR, and scorpion real-time PCR in detecting *helicobacter pylori* from tonsillar samples of patients with chronic tonsillitis. *J Glob Infect Dis.* 2012;4:106–109.
99. Farivar TN, Pahlevan A, Johari P, Safdarian F, Mehr MA, Najafipour R, Ahmadpour F. Assessment of *helicobacter pylori* prevalence by scorpion real-time PCR in chronic tonsillitis patients. *J Glob Infect Dis.* 2012; 4:38–42.
100. Nártová E, Kraus J, Pavlík E, Lukeš P, Katra R, Plzák J, Kolářová L, Sterzl I, Betka J, Astl J. Presence of different genotypes of *Helicobacter pylori* in patients with chronic tonsillitis and sleep apnoea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013:Epub ahead of print.
101. Bulut Y, Agacayak A, Karlidag T, Toraman ZA, Yilmaz M. Association of *cagA*+ *Helicobacter pylori* with adenotonsillar hypertrophy. *Tohoku J Exp Med.* 2006;209:229–233.
102. Eyigor M, Eyigor H, Gultekin B, Aydin N. Detection of *Helicobacter pylori* in adenotonsillar tissue specimens by rapid urease test and polymerase chain reaction. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:1611–1613.
103. Ertem D, Harmanci H, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turk J Pediatr* 2003;45(2):114-22.
104. Gurakan F, Kocak N, Yuce A. *Helicobacter pylori* serology in childhood. *Turk J Pediatr* 1996;38(3):329-34.
105. Selimoglu MA, Ertekin V, Inandi T. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children living in eastern Turkey. *Pediatr Int* 2002;44(6):666-9.

106. Abdel-Monem MH, Magdy EA, Nour YA, Harfoush RA, Ibreak A. Detection of *Helicobacter pylori* in adenotonsillar tissue of children with chronic adenotonsillitis using rapid urease test, PCR and blood serology: a prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011 Apr; 75(4):568-72.