

Kroonilise tonsilliidi patogeneesi uuringud kui alus tonsillektoomia objektiivsete kriteeriumite leidmiseks

Priit Kasenõmm^{1,2}, Andres Piirsoo³, Mart Kull jun^{1,2}, Mart Kull¹, Marika Mikelsaar² -
¹TÜ Kliinikumi kõrvakliinik, ²TÜ mikrobioloogia instituut, ³TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia instituut

krooniline tonsilliit, sidekoestumine, *Streptococcus pyogenes*

Kroonilise tonsilliidi (KT) ägenemiste sagedust aastas tonsillektoomia näidustusena on täiskasvanute puhul peetud vähe usaldusväärseks. Käesolevas töös uuriti, milliseid anamnestilisi andmeid, neelupiirkonna vaatluse tunnuseid ja laboratoorsete uuringute tulemusi võtavad kõrva-nina-kurguarstid arvesse KTga täiskasvanute suunamisel tonsillektoomiale. Teisalt püüti kliinilisi, mikrobioloogilisi, elektronmikroskoopilisi ja molekulaarseid meetodeid kasutades selekteerida objektiivseid kriteeriumeid tonsillektoomiaks. Ägenemiste sageduse ja KT kestuse omavahelise korrutise ehk tonsilliidiindeksi (TI) ja kurgumandlite sidekoestumise tunnuste omavahelisel kõrvutamisel konstrueeriti suhteliste töökarakteristikute kõver, mille alusel leitud TI väärtus 36 ennustas sidekoelisi kurgumandleid. Töö tulemused näitasid, et kurgumandlite sidekoestumise tunnuseid ja tonsilliidiindeksi suuri väärtusi saab täiskasvanutel kasutada tonsillektoomia objektiivsete kriteeriumitena.

Krooniline tonsilliit (KT) on püsiva iseloomuga ja korduvate ägenemistega kulgev põletikuline protsess kurgumandlite koes. KT peamiseks ravimeetodiks on kurgumandlite kirurgiline eemaldamine ehk tonsillektoomia, mille suhteliseks näidustuseks peetakse tonsilliidi ägenemist vähemalt kolmel korral aastas vaatamata medikamentoosle ravile ning kindlaks näidustuseks vähemalt nelja või viit ägenemist aastas (1, 2). KT kulg täiskasvanutel on sageli kas alaäge või väheste ägenemistega, samas kui kliinilises pildis on esikohal mitmete kroonilisele põletikule omaste organismi üldreaktsioonide esinemine, nagu pidev väsimus, vastupanuvõime alanemine ja sagedas haigestumine ülemiste hingamisteede infektsioonidesse, ebaselge põhjusega palavikud, püsivalt kõrge ASO (antistreptolüsiin O) tiiter ja teistes elundisüsteemides esinevad reaktiivsed põletikud, mis oluliselt halvendavad patsientide elukvaliteeti (3–6). Majanduslikust aspektist lähtudes on soovitatud nimetatud sümptomeid ja kaasuvaid haigusi käsitleda kui tonsillektoomia näidustusi (4, 5). Muu hulgas on tonsillektoomia näidustusena välja pakutud patsiendi enda soovi kurgumandlite eemaldamiseks (3), mis kinnitab asjaolu, et

tonsillektoomia näidustused on vaidlusalune teema, kus puudub ühtne seisukoht.

Kuigi kurgumandlite ülesandeks on pakkuda esmast kaitset väliskeskkonnast pärinevate kahjulike tegurite, peamiselt infektsiooni tekitajate vastu, kujunevad neist endist sageli püsivad põletikukolled (7, 8). Tegurid, mis vallandavad kroonilise põletikulise protsessi kurgumandlites, on jäänud ebaselgeks. *Streptococcus pyogenes*'e kui kõige tähtsama ägeda kurgumandlite põletiku tekitaja esinemissagedus KTga lastel ja täiskasvanutel on kurgu limaskestalt võetud külvides väike (9–14). Kroonilisest põletikust haaratud kurgumandlite süvafloorast on leitud suurtes hulkades mitmeid teisi potentsiaalselt patogeenseid mikroobe (11–14), aga kuna mitmed neist mikroobidest esinevad tervete inimeste kurgu mikroflooras, ei ole nende etioloogiline roll KT tekkes selge. Seetõttu tuleks rakendada uuemaid ja täpsemaid uurimismeetodeid raskesti kultiveeritavate mikroorganismide esinemissageduse ning paiknemise täpsustamiseks kurgumandlites KT-patsientidel.

Kollageeni kui sidekoe põhilise komponendi määramise kaudu õnnestus meil eristada põle-

tikulisi ja sidekoelisi kurgumandleid. Kui esimest tüüpi kurgumandlites on kollageeni sisaldus vaid vähesel määral suurenenud, siis sidekoelist tüüpi kurgumandlid on ulatusliku parenhüümi fibroosi tagajärjel kaotanud oma kaitsevõime ning seda võib ühtlasi pidada põletiku lõppstaadiumiks (15). Vähenenud kaitsevõimega sidekoelised kurgumandlid on seega potentsiaalselt infektsiooniallikaks ja ohu tõttu patsientide tervisele tuleks need eemaldada. Seni ei ole teada, kui suurt tähelepanu osutavad kõrva-nina-kurguarstid kurgumandlite sidekoestumise kaudsetele tunnustele operatsiooni vajalikkuse üle otsustamisel. Samuti pole uuritud, milliseid võimalusi annaks anamneesi ja neelupiirkonna vaatluse andmete kõrvutamise objektiivsete kriteeriumite leidmisel tonsillektoomiaks.

Töö **eesmärgiks** oli uurida küsimustiku abil, milliseid kriteeriume kasutavad kõrva-nina-kurguarstid KTga täiskasvanud patsientide suunamisel

tonsillektoomiale. Kliinilisi, mikrobioloogilisi, elektronmikroskoopilisi ja molekulaarseid meetodeid kasutades püüti välja selgitada, millised anamnestilised andmed ja kurgumandlite sidekoestumise tunnused oleksid kasutatavad tonsillektoomia objektiivsete kriteeriumitena.

Uurimismaterjal ja -meetodid

Küsimustik. Kõigile 92-le uuringu ajal Eestis töötanud kõrva-nina-kurguarstile saadeti küsimustik eesmärgiga välja selgitada need anamnestilised andmed, neelupiirkonna vaatlusel registreeritavad tunnused ja laboratoorsed uuringud, mida arvestatakse KTga täiskasvanud patsientide suunamisel tonsillektoomiale (vt tabel 1). Tagasi saadeti 55 (60%) ankeeti.

Patsiendid. Uuritavate rühma moodustasid 62 TÜK kõrvakliinikusse KT tõttu tonsillektoomiaks suu-

Tabel 1. Anamnestiliste andmete, neelupiirkonna vaatluse tunnuste ja laboratoorsete uuringute tulemuste loetelu, kus kõrva-nina-kurguarstidel paluti märkida need nimetused, mida nad arvestavad kroonilise tonsilliidiga täiskasvanute suunamisel tonsillektoomiale

Anamnees	Neelupiirkonna tunnused	Laboriuuringud
A. Sagedased arstiviisidid ägenemiste tõttu	A. Kerge neelu hüperemia	A. <i>S. pyogenes</i> e esinemine kurgukülvis
B. Sagedased puudumised tööt/koolist ägenemiste tõttu	B. Väljendunud neelu hüperemia	B. Teiste patogeensete streptokokkide esinemine kurgukülvis
C. Sage antibakteriaalse ravi vajadus ägenemiste tõttu	C. Üksikud mandlikorgid krüptides	C. Mis tahes teise patogeeni esinemine kurgukülvis
D. Sagedased hingamisteede viirusinfektsioonid	D. Rohked mandlikorgid krüptides	D. Leukotsütoos, kõrgenenud SR ja CRV sisaldus veres
E. Ebaselge põhjusega subfebriliteedid	E. Kurgumandlite tihkestumine	E. Püsiv ASO tiitri tõus
F. Anamneesis peritonsillaarne abstsess	F. Krüptide ahenemine/sulgumine	
H. Sagedased peavalud	G. Armkoe kolded kurgumandlite pinnal	
I. Isutus	H. Kurgumandlite suurenemine	
J. Norskamine	I. Hüperplastilised lümfaatilise koe kolded neelus	
K. Sage haigestumine	J. Suurenenud kaela lümfisõlmed	
L. Pidev väsimustunne		
M. Halb hingeõhk		
N. Patsientide enese soov operatsiooniks		
O. Diagnoositud krooniline glomerulonefriit		
P. Diagnoositud reuma		
Q. Diagnoositud reumaatiline südamekahjustus		
R. Diagnoositud reumaatiline liigesehaigus		
S. Bronhiaalastma		

ASO – antistreptolüsiin O, SR – settereaktsioon, CRV – C-reaktiivne valk

natud patsienti, neist 47 olid naised ja 25 mehed vanuses 15–35, keskmiselt 22 aastat. Uuritavatel patsientidel paluti operatsiooni eel anamnestiliste andmete kogumiseks täita ankeet, milles uuriti KT kestust aastates, tonsilliidi ägenemiste sagedust aastast ning kaasuvate haiguste esinemist. Tonsilliidi ägenemist defineeriti kui kurguvalu teket koos palaviku, kurgumandlite punetuse ja tursega, millega

Tabel 2. Kõrva-nina-kurguarstide (KNK) poolt kõige sagedamini arvesse võetavad anamnestilised andmed, neelupiirkonna vaatluse tunnused ja laboratoorsete uuringute tulemused kroonilise tonsilliidiga täiskasvanute suunamisel tonsillektoomiale

Anamnestilised andmed	KNK (%)
A. Anamneesis peritonsillaarne abstsess	100
B. Diagnoositud reuma	89
C. Diagnoositud reumaatiline südamekahjustus	80
D. Diagnoositud reumaatiline liigesehaigus	78
E. Diagnoositud krooniline glomerulonefriit	75
F. Sage antibakteriaalse ravi vajadus ägenemiste tõttu	69
G. Ebaselge põhjusega subfebriliteedid	66
H. Pidev väsimustunne	46
I. Halb hingeõhk	33
J. Sage haigestumine	24
K. Patsiendi enese soov operatsiooniks	24
L. Sagedased puudumised töölt/koolist ägenemiste tõttu	20
M. Sagedased arstivisiidid ägenemiste tõttu	11
Neelupiirkonna tunnused	
A. Rohked mandlikorgid krüptides	80
B. Kurgumandlite tihkestumine	76
C. Kaela lümfisõlmede suurenemine	69
D. Väljendunud neeluhüperemia	49
E. Armkoe kolded kurgumandlite pinnal	40
F. Krüptide ahenemine/sulgumine	24
G. Kurgumandlite suurenemine	13
H. Hüperplastilised lümfaatilise koe kolded neelus	9
I. Üksikud mandlikorgid krüptides	8
J. Kerge neelu hüperemia	7
Laboriuuringud	
A. Püsiv ASO tiitri tõus	93
B. <i>S. pyogenes</i> 'e esinemine kurgukülvis	86
C. Teiste patogeensete streptokokkide esinemine kurgukülvis	46
D. Leukotsütoos, suurenenud SR ja CRV sisaldus veres	24
E. Mis tahes teise patogeeni esinemine kurgukülvis	18

ASO – antistreptolüsiin O, SR – settereaktsioon, CRV – C-reaktiivne valk

ei kaasnenud ülemiste hingamisteede viirusinfektsioonile iseloomulikke sümptomeid. Järgnenud neelupiirkonna vaatluse käigus registreeriti kolme peamise kurgumandlite sidekoestumise tunnuse esinemine või puudumine: kurgumandlite tihkestunud konsistents palpatsioonil, krüptisuumete ahenemine ja/või sulgumine ning armkoe kollete esinemine kurgumandlite pinnal (15). Lisaks korraldati ankeetküsitlus ja neelupiirkonna vaatlus 54 tervel üliõpilasel (36 nais- ja 18 meessoost) vanuses 18–24, keskmiselt 20 aastat. Uuringu kiitis heaks Tartu Ülikooli eetikakomitee ning igalt uuritavalt võeti enne uuringusse kaasamist informeeritud nõusolek.

***S. pyogenes*'e esinemissageduse määramine kurgumandlite koes polümeraasahelreaktsiooni (polymerase chain reaction, PCR) meetodil.** *S. pyogenes*'e esinemissageduse määramiseks PCR-meetodil eraldati 24st juhuslikult valitud kurgumandlite koest kogu genoomne DNA fenool-kloroform-ekstraktsiooniga (16). PCR-analüüsiks kasutati kommertsiaalset reaktsioonisegu (Ready-To-Go PCR Bead, Amersham Pharmacia Biotech Inc., USA) ning *S. pyogenes*'e mitogeense faktori (mf) geenile spetsiifilisi praimereid. *S. pyogenes*'e ATCC 19 615 tüüpkuultuurist eraldatud DNAd kasutati positiivse kontrollina.

Transmissiooni elektronmikroskoopia (TEM). Elektronmikroskoopilist uuringut kasutati kurgumandlite krüptiepiteeli muutuste, epiteelirakkude ja epiteeli infiltratsioonide rakkude ning mikroobide omavaheliste suhete selgitamiseks. 10-lt juhuslikult valitud patsiendilt eemaldatud kurgumandlist eraldati u 1 mm³ suurune tükike krüptiepiteelist. Koelõike uuriti Tecna 10 (FEI, Madalmaad) elektronmikroskoobiga.

Statistiline analüüs. Kasutati Exceli (Microsoft Corp.), Statgraphicsi (Statistical Graphics Corp.) ja R (The R Development Core Team) arvuti-programme, rakendades χ^2 , Manni-Whitney Rank Sumi või Studenti t-testi. Korrelatsioonanalüüsiks kasutati Pearsoni testi. Arvutati iga sidekoestumise tunnuse spetsiifilisus, tundlikkus, positiivne (PEV) ja

negatiivne eeldatav väärtus (NEV). Kahe kõige olulisema sidekoestumise tunnuse esinemise või puudumise põhjal konstrueeriti suhteliste töökarakteristikute kõver (*receiver-operating characteristic*, ROC) ja kõveraalne pindala (*area under curve*, AUC) eesmärgiga välja selgitada tonsilliidiindeksi väärtus, mis ennustab sidekoeliste kurgumandlite esinemist patsiendil.

Tulemused

KTga patsiendi käsitus kõrva-nina-kurguarstide poolt

Tagastatud küsimustike analüüs näitas, et tonsilliidi ägenemiste sageduse kõrval pööratakse tonsillektoomia vajaduse otsustamisel KTga täiskasvanutel väga suurt tähelepanu mitmete üldsümptomite, eriti aga kaasuvate haiguste esinemisele. Vähem oluliseks peeti ägenemiste tõttu sagenenud arstivisiite ja koolist või töölt puudunud päevade arvu ning patsiendi enda soovi tonsillektoomiaks (vt tabel 2).

Neelupiirkonna tunnustest peeti kõige olulisemaks rohkete mandlikorkide olemasolu, mida märkis ära 80% kõrva-nina-kurguarstidest. Selle järgnes 76%-ga kurgumandlite tihkestumine. Kurgumandlite sidekoestumise teisi tunnuseid, s.o armkoe koldeid kurgumandlite pinnal ja krüptisuudmete ahenemist/sulgumist pidas oluliseks vastavalt 40% ja 24% küsitletuist. Teistest tunnustest märgiti sagedamini kaela eesmise lümfisõlmede püsivat suurenemist. Laboratoorsete testide tulemustest peeti kõige olulisemaks ASO tiitri tõusu ja *S. pyogenes*'e isoleerimist kurgukülvist.

Haiguse kulg KTga patsientidel

62 patsiendist 26-l (42%) oli anamneesis kuus või enam ägenemist aastas, 10-l (16%) neli või viis ja 26-l (42%) kolm või vähem ägenemist aastas, patsientide rühmas tervikuna mediaaniga 4,5 aastat. Haiguse kestus varieerus 1–23 aastani, mediaan 6 aastat. Haiguse kestus patsientidel nelja ja enama ägenemisega aastas oli veidi pikem kui patsientidel kolme ja vähema ägenemisega aastas, mediaanid 7 ja 5 aastat, kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Järgnevalt leiti tonsilliidiindeks (TI), korrutades ägenemiste sageduse haiguse pikkusega aastates (17). TI-väärtused varieerusid 6 ja 138 vahel ning mediaan patsientide rühmas tervikuna oli 30. Kaasuv haigus oli dokumenteeritud 14 (22%) patsiendil: reuma 7-l, reumatoidartriit 1-l ja muu polüartriit 5-l ning krooniline glomerulonefriit 1 patsiendil.

Rakusiseste mikroobide seos krüptiepiteeli kahjustusega

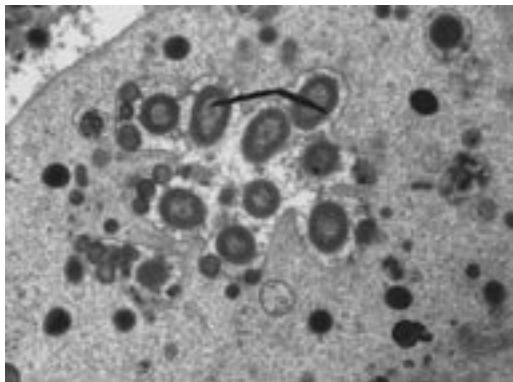
Külvimeetodit kasutades ei õnnestunud *S. pyogenes*'t isoleerida mitte ühestki KTga patsiendilt eemaldatud kurgumandlist. Samal ajal kasutatud PCR-analüüsil spetsiifiliste praimeritega tõestasime *S. pyogenes*'e olemasolu 7 (29%) kurgumandlis analüüsitud 24st.

Krüptiepiteeli TEM-uuringul leidsime epiteelirakkude pinnal mitmesuguse kuju ja suurusega mikroobe, millest mõned olid tihedas kontaktis epiteeliraku pinnaga. Teine osa, valdavalt kokoidse kujuga mikroobe paiknes täielikult epiteelirakkude sees (vt jn 1A), mis üldjuhul olid ümbritsetud tsütoplasmaatiliste tonofibrillide võrgustikuga (vt jn 1B ja 1C). Krüptiepiteelile oli iseloomulik arvukate mitteepiteelialsete rakkude, sealhulgas neutrofiilide paiknemine tihedalt epiteelirakkude vahel (vt jn 1D). Mõningatel juhtudel täheldasime epiteelirakkudevaheliste sidemete ehk desmosoomide katkemisi, mis põhjustasid rakkudevaheliste tühimike teket (vt jn 1E). Need tühimikud olid täidetud mikroobide, degenererivate granuloosüütide või nende poolt eritatud graanulitega (vt jn 1F).

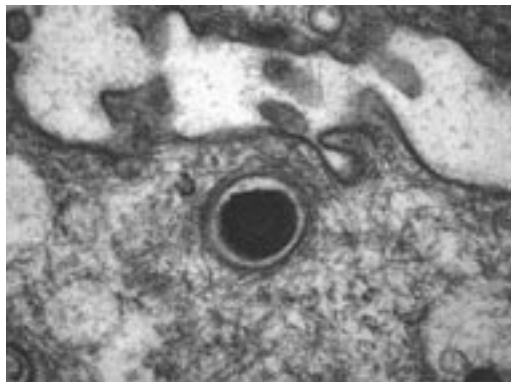
Optimaalne TI ennustamiseks sidekoelisi kurgumandleid

Kõige sagedamini esinevaks sidekoestumise tunnuseks neelupiirkonna vaatlusel nii KTga patsientidel kui ka tervetel olid armkoe kolded kurgumandlite pinnal. See andis nimetatud tunnuse kõrge sensitiivsuse, kuid madala spetsiifilisuse. Kurgumandlite tihkestumist ja krüptisuudmete ahenemist/sulgumist leiti oluliselt sagedamini KTga patsientidel kui ter-

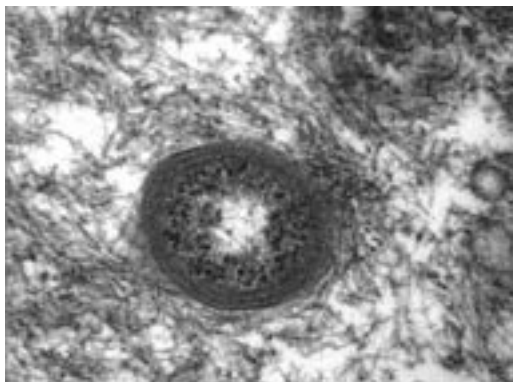
Joonis 1. Krüptiepiteeli transmissiooni elektronmikroskoopia.



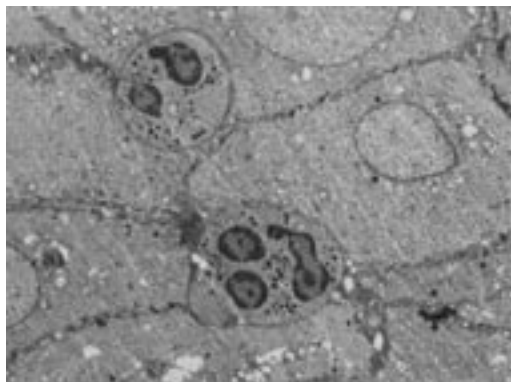
A. Kokkoidse kujuga mikroobid krüptiepiteeli rakus (suurendus 10 000 korda).



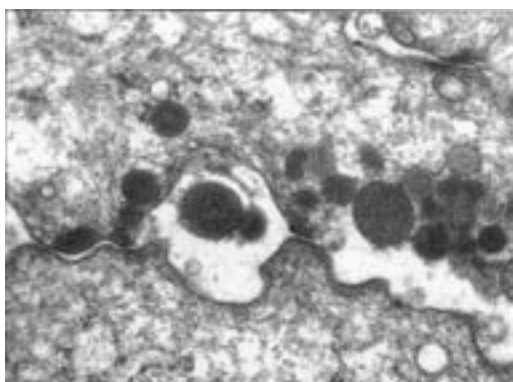
B. Rakusisesed mikroobid ümbritsetuna tsütoplasmaatiliste tonofibrillidega (suurendus 44 000 ja 73 000 korda).



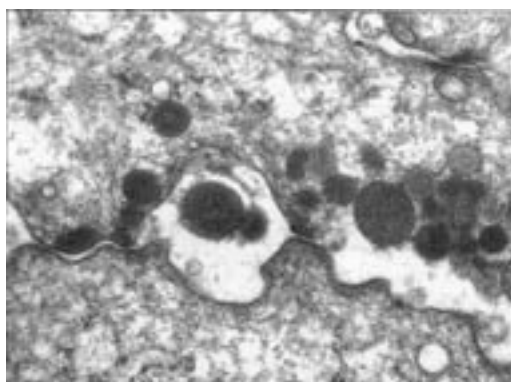
C. Rakusisesed mikroobid ümbritsetuna tsütoplasmaatiliste tonofibrillidega (suurendus 44 000 ja 73 000 korda).



D. Intaktsete epiteelirakkude vahel paiknevad granulotsüüdid (suurendus 2100 korda).



E. Krüptiepiteeli kahjustus rakkudevaheliste ühenduste ehk desmosoomide katkemise järel (suurendus 7000 korda).



F. Tekkinud rakkudevahelised tühikud sisaldavad degeneeruvaid granulotsüüte ja nende poolt vabastatud graanuleid (suurendus 27 000 korda).

Tabel 3. Sidekoostumise tunnuste esinemine kroonilise tonsilliidiga patsientidel ja tervetel inimestel koos tunnuste sensitiivsuse, spetsiifilisuse ja eeldatava väärtusega

Sidekoostumise tunnused	Esinemissagedus, n (%)		Sensitiivsus	Spetsiifilisus	PEV	NEV
	Patsiendid (n = 62)	Terved (n = 54)				
Mandlite tihkestumine	29 (47)	2 (4)	0,47	0,96	0,94	0,61
Krüptide sulgumine	34 (55)	8 (15)	0,55	0,85	0,81	0,62
Armkoed kolded	49 (79)	11 (20)	0,79	0,80	0,82	0,77

PEV – positiivne eeldatav väärtus, NEV – negatiivne eeldatav väärtus

vetel inimestel, mistõttu nende tunnuste spetsiifilisus oli oluliselt kõrgem (vt tabel 3).

Edasises analüüsis uurisime seoseid tonsilliitide ägenemiste arvu, KT kestuse, TI väärtuste ja sidekoostumise tunnuste esinemise vahel. Leidsime, et suur ägenemiste arv aastas oli tugevalt seotud krüptisuudmete ahenemise/sulgumisega ning KT pikem kestus kurgumandlite tihkestumisega (vt tabel 4). TI-väärtus oli seda suurem, mida rohkem sidekoostumise tunnuseid esines neelupiirkonna vaatlusel ($r = 0,325$, $p = 0,010$). Haiguse pikem kestus oli samuti tihedalt seotud *S. pyogenes*'e esinemisega PCR-analüüsil. Tonsilliidi ägenemiste arv ning KT kestus ei olnud seotud armkoed kollete esinemisega kurgumandlite pinnal, nii nagu ei olnud kaasuvate haiguste esinemine seotud mitte ühegi sidekoostumise tunnuse ega PCR tulemustega. Sidekoelistele tonsillidele kõige iseloomulikumate tunnuste, kurgumandlite tihkestumise ja krüptisuudmete ahenemise/sulgumise, ning TI-väärtuste kõrvutamise alusel konstrueeriti suhteliste töökarakteristikute (ROC) kõver koos kõveraalse pindalaga (AUC). Leidsime, et TI väärtus 36 (AUC = 0,716) ennustab kõige paremini sidekoeliste kurgumandlite olemas-

olu. Vastava väärtuse sensitiivsus oli 52,5%, spetsiifilisus 86,1%, PEV 87,5% ja NEV 50,0% (vt jn 2).

Viimasena leidsime, et 26 patsiendist, kellel oli kolm või vähem ägenemist aastas, esines 13-l kurgumandlite tihkestumise ja krüptisuudmete ahenemine/sulgumine, ühel patsiendil esines kaasuva haigusena reuma ning üks patsient osutus PCR-analüüsil *S. pyogenes*'e suhtes positiivseks. Ülejäänud 11 patsiendil puudusid neelupiirkonna vaatlusel sidekoostumise tunnused, dokumenteeritud kaasuvad haigused ning *S. pyogenes*'e esinemine.

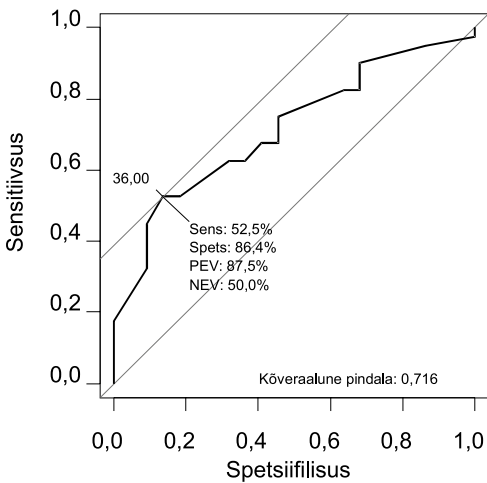
Arutelu

KT ägenemiste kindlat sagedust tonsillektoomia näidustusena, eeldades enamikus ravijuhistes üle nelja-viie ägenemise aastas, on täiskasvanud patsientide puhul peetud vähe usaldusväärseks (3–5). See on kooskõlas käesoleva töö tulemustega, kus leidsime, et enamik kõrva-nina-kurguarste pöörab tonsillektoomia vajaduse selgitamisel KTga täiskasvanutel tonsilliidi ägenemiste kõrval väga suurt tähelepanu mitmesuguste üldsümptomite, eriti kaasuvate haiguste esinemisele. Võrreldes kirjanduse andmetega pööratakse meil mõnevõrra vähem

Tabel 4. Haiguse anamneesi korrelatsioon sidekoostumise tunnuste ja *Streptococcus pyogenes*'e esinemise vahel PCR-analüüsil

Anamnestilised andmed	Sidekoostumise tunnused			<i>S. pyogenes</i> PCR positiivne
	Mandlite tihkestumine	Krüptide sulgumine	Kõik tunnused	
Ägenemiste sagedus	NC	$R_p = 0,354$ $P = 0,005$	$R_p = 0,299$ $P = 0,018$	NC
Haiguse kestus	$R_p = 0,437$ $P = 0,001$	NC	$R_p = 0,318$ $P = 0,011$	$R_p = 0,503$ $P = 0,012$
Tonsilliidiindeks	$R_p = 0,384$ $P = 0,002$	NC	$R_p = 0,325$ $P = 0,01$	NC

R_p – Pearsoni korrelatsiooni koefitsent, NC – statistiliselt mitteoluline korrelatsioon



PEV – positiivne eeldatav väärtus, NEV – negatiivne eeldatav väärtus

Joonis 2. T1-väärtuste suhteliste töökarakteristikute (ROC) kõver ennustamiseks sidekoelisi kurgumandleid. Kõveralt nähtub, et T1 väärtus 36 on kõige optimaalsema sensitiivsuse, spetsiifilisuse ning positiivse ja negatiivse eeldatava väärtusega (AUC = 0,716).

tähelepanu patsiendi elukvaliteedi halvenemist peegeldavatele näitajatele nagu ägenemiste tõttu sagenenud arstivisiidid ning koolist või töölt puudunud päevade arv ja samuti patsiendi enese soovile operatsiooniks (3–5). Kõrva-nina-kurguarstide eelistused langesid hästi kokku tonsillektoomiale suunatud KTga patsientide uuringu tulemustega, kus 42%-l täiskasvanutest esines kolm või vähem tonsilliidi ägenemist aastas ning 22%-l mõni kaasuv haigus. Kuna tonsillektoomia vajaduse määrab Eestis üldjuhul kõrva-nina-kurguarst, on selline tulemuste kokkulangemine ootuspärane.

Kõrva-nina-kurguarstid pöörasid märkimisväärset tähelepanu neelupiirkonna vaatlusele. Kõige olulisemateks tunnusteks peeti rohket mandlikorkide esinemist ning kurgumandlite tihkestumist, millele järgnes kaela eesmise lümfisõlmede püsiv suurenemine. Kurgumandlite sidekoestumise teisi tunnuseid, armkoe koldeid kurgumandlite pinnal ja krüptisuumete ahenemist/sulgumist, peeti vähem olulisteks. Neelupiirkonna vaatluse kasutamist KT diagnoosimiseks ja tonsillektoomia vajaduse selgitamiseks on mõningates käsiraamatutes tugevalt kritiseeritud (18, 19). Kriitika põhjuseks on

põletikutunnuste vähene usaldusväärsus, kuna ei ole selge erinevate tunnuste seos kroonilise põletikulise protsessi raskusastme ja arengustaadiumiga. Oma varasemas uuringus eristasime põletikulist ja sidekoelist tüüpi kurgumandleid, millest viimast tüüpi võib pidada kroonilise põletiku lõppstaadiumiks, kuna parenhüümi ulatusliku fibroosi tõttu on oluliselt kahanenud nende kaitsevõime (15). Sidekoelised vähenenud kaitsevõimega kurgumandlid on erinevate toksiliste metaboliitide, põletikumediaatorite ning mikroobide sissetungivärvatiks. Sellised mandlid nõrgestavad organismi ja loovad aluse mitmesuguste organismi üldreaktsioonide ning kaasuvate haiguste kujunemiseks KTga patsientidel (6). Seetõttu soovitasime sidekoestumise tunnuste esinemist neelupiirkonna vaatlusel kasutada tonsillektoomia näidustusena.

Käesolevas uuringus selgitasime täpsemalt sidekoestumise tunnuste seost KTga patsientide anamneesiga, eeskätt põletiku ägenemise sageduse ja haiguse kestusega. Kui armkoe kolletel kurgumandlite pinnal ei olnud mingit seost patsientide anamneesiga, olles sageli esinev leid ka tervete inimeste kurgumandlite pinnal, siis krüptisuumete ahenemine/sulgumine oli tugevalt seotud tonsilliidi ägenemise suurema sagedusega ning kurgumandlite tihkestumine KT pikema kestusega. Krüptisuumete ahenemise/sulgumise ja kurgumandlite tihkestumise omavaheline korrelatsioon näitab nende kahe tunnuse ühist patogeneesi. Kitsaste ja hargnevate kurgumandli krüptide drenaaž on vaearikas isegi füsioloogilistes tingimustes ning iga väiksema põletik võib põhjustada krüptiavade sulgumist koos krüptide sisaldise peetumisega. Viimane loob soodsad tingimused mitmesuguste aeroobsete ja anaeroobsete mikroobide paljunemiseks, millest haiguse hilisemas faasis arenevad välja väiksed mädakolded ehk mikroabstsessid (6). Krüptiavade sulgumine koos krüptisisaldise peetumisega ja mädakollete kujunemisega loob eeldused põletiku sagedasemaks ägenemiseks ning omakorda kiirendab parenhüümi kahjustust ja sidekoestumist.

Kujuneb välja omamoodi nõiarõng, kus sagedased ägenemised soodustavad parenhüümi

Joonis 3. Illustratiivsed näited kurgumandlite lüofiliseeritud koe struktuurist.



A. Normaalse ehituse ja struktuuriga kurgumandel, mis eemaldati lapselt selle hüpertroofia tõttu. Kurgumandli krüptid on ühtlase ja avara valendikuga, kurgumandel on ümbritsetud õhukese sidekoelise kapsliga.



B. Kroonilise tonsilliidi tõttu täiskasvanud patsiendilt eemaldatud kurgumandel. Krüptid on oluliselt ahenenud ning osaliselt sulgunud. Kurgumandli koes on selgelt välja joonistunud sidekoelised vaheseinad ning oluliselt paksenenud sidekoelise kapsli vahetus läheduses paikneb mädakolle.



C. Kroonilisest põletikust haaratud kurgumandli koe sidekoestumine koos mandlit ümbritseva sidekoelise kapsli märkimisväärse paksenemisega.



D. Kroonilise põletiku tagajärjel on ulatuslik parenhüümi sidekoestumine (pruunikalt värvunud alad) vähendanud lümfoidilise koe osakaalu (heledamad alad) kurgumandlites.

sidekoestumist ning krüptiavade ahenemist, mis omakorda põhjustab põletiku ägenemist. Lümfatiliselt koe osakaalu järkjärguline vähenemine kurgumandlite parenhüümi sidekoestumise tulemusena (vt jn 3) võib olla põhjuseks, miks täiskasvanutel, kellel haiguse kulgu on olnud tavaliselt pikem, tonsilliidi ägenemiste arv ja raskusaste aja jooksul vähenevad võrreldes lastega, kelle kurgumandlitel pole põletiku suhtes tundliku lümfatiliselt koe osakaal veel vähenenud. Kuna täiskasvanutel on seetõttu otseselt neelupiirkonnaga seotud kaebusi vähem, ei ole sidekoelisi kurgumandlite lihtne ära tunda või nende olemasolu ei märgata. Seetõttu võtsime edasises analüüsis kasutusele tonsilliidiindeksi, mis võtab kokku nii KT ägenemiste sageduse kui ka haiguse kestuse (17). TI-väärtuste kõrvutamisel kurgumandlite tihkestumise ja krüptisuudmete ahenemise/sulgumise esinemisega patsientidel konstrueerisime ROC-kõvera koos kõveraaluse pindalaga (AUC). Leidsime, et TI väärtuse 36 sensitiivsus, spetsiifilisus, PEV ja NEV olid kõige optimaalsemad ennustamiseks sidekoeliste kurgumandlite olemasolu. Kuna TI on ägenemiste ja KT kestuse korrutis, tähistab 36 tonsilliidi ägenemiste arvu mingis ajaühikus, mis on piisav sidekoeliste kurgumandlite kujunemiseks.

Üheks üllatavaks tulemuseks oli *S. pyogenes*'e esinemine PCR-analüüsil ligi kolmandikus eelnevalt külvimeetodil negatiivseks osunud kurgumandlite koetükkides. *S. pyogenes*'e puudumist KTga patsientide neelu limaskestal ja kurgumandlite süvaflooras on täheldatud mitmes teises uuringus ning see võib seletada ASO tiitri määramise suurt populaarsust kõrva-nina-kurguarstide seas. Sellega üritatakse kaudselt tõestada *S. pyogenes*'e varjatud olemasolu organismis, kuna viimane on tuntud oma võime poolest rakusiseseks elutegevuseks (20, 21). Elektronmikroskoopilisel analüüsil leidsime mitmetes kurgumandlite krüptiepiteeli rakkudes kokoidse kujuga mikroobe. See omakorda oli mitmel juhul seotud krüptiepiteeli kahjustusega rakkudevaheliste sidemete lagunemise näol. Kuna *S. pyogenes*'e esinemine PCR-analüüsil oli samal ajal seotud KT pikema kuluga, viitavad need tulemused võimalu-

sele, et *S. pyogenes*'e rakusisene infektsioon võib läbi krüptiepiteeli pideva kahjustuse põhjustada kroonilise põletiku säilitamise kurgumandlite koes. *S. pyogenes*'e varjatud esinemisega on seotatud mitmete haiguste patogeneesi, nagu IgA nefropaatia, rektiivne või reumatoidartriit, kroonilised põletikulised ja autoimmuunsed neuroloogilised häired (22–25). Mõningate kaasuvate haiguste sagedasem esinemine meie patsientide rühmas annab tunnistust sellest, et tonsillektoomia eesmärgiks võib sageli olla soov eemaldada *S. pyogenes*'e oletatav reservuaar hoolimata kurgukülvide negatiivsest tulemusest. Üheks KT ägenemiste ärahoidmise võimaluseks võiks muu hulgas olla rakusisesesse patogeenidesse toimivate antibakteriaalsete ravimite kasutamine, iseäranis patsientidel, kellel esineb suur risk kaasuvate haiguste tekkeks.

Kokkuvõte

Sidekoestumise tunnused, eriti kurgumandlite tihkestumine ja krüptisuudmete ahenemine/sulgumine, on tihedalt seotud KT ägenemise sageduse ja haiguse kestusega. TI väärtus 36 ennustab kõige täpsemalt sidekoeliste kurgumandlite esinemist KTga patsientidel. Kuna sidekoeliste kurgumandlite kaitsevõime on oluliselt vähenenud, kujutades ohtu patsiendi tervisele, aitab nimetatud TI-väärtus selgitada tonsillektoomia vajadust täiskasvanutel, eriti patsientidel, kellel esineb vähesel arvul või tagasihoidliku raskusastmega tonsilliidi ägenemisi. Tugev seos KT pikema kestuse, sidekoestumise tunnuste ja *S. pyogenes*'e esinemise vahel PCR-analüüsil näitab, et nimetatud patogeeni varjatud esinemine võib olla üheks kurgumandlite kroonilise põletiku tekkepõhjuseks.

Tänuavaldus

Avaldame tänu Tartu Ülikooli Kliinikumi kõrvakliiniku töötajatele koostöö eest ja Krista Fischerile Tartu Ülikooli tervishoiu instituudist abi eest statistiliste analüüside tegemisel. Uurimistöö on valminud Eesti Teadusfondi, Haridusministeeriumi sihtfinantseeringu (reg-nr O182555s03) ning Molekulaarse ja Kliinilise Meditsiini Tippkeskuse toetusel.

Kirjandus

1. American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery <http://www.entnet.org>.
2. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 1999.
3. Mui S, Rasgon BM, Hilsinger RL. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in adults. *Laryngoscope* 1998;108:1325–8.
4. Bhattacharyya N, Kepnes LJ, Shapiro J. Efficacy and quality-of-life impact of adult tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:1347–50.
5. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. Economic benefit of tonsillectomy in adults with chronic tonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:983–8.
6. Becker W, Naumann HH, Pfaltz CR. Ear, nose, and throat diseases. New York: Thieme Medical Publishers Inc.; 1994.
7. Perry ME, Whyte A. Immunology of the tonsils. *Immunol Today* 1998;19:414–21.
8. Michaels L, Hellquist HB. Ear, nose and throat histopathology. New York: Springer-Verlag; 2001.
9. Lildholdt T, Doessing H, Lyster M, Outzen KE. The natural history of recurrent acute tonsillitis and a clinical trial of azitromycin for antibiotic prophylaxis. *Clin Otolaryngol* 2003;28:371–3.
10. Podbielski A, Beckert S, Schattke R, Leithauer F, Lestin F, Gossler B, et al. Epidemiology and virulence gene expression of intracellular group A streptococci in tonsils of recurrently infected adults. *Int J Med Microbiol* 2003;293:179–90.
11. Gaffney RJ, Freeman DJ, Walsh MA, Cafferkey MT. Differences in tonsillar core bacteriology in adults and children: a postoperative study of 262 patients. *Respir Med* 1991;85:383–8.
12. Mitchelmore IJ, Reilly PG, Hay AJ, Tabaqchali S. Tonsil surface and core cultures in recurrent tonsillitis: prevalence of anaerobes and beta-lactamase producing organisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:542–8.
13. Brook I, Yokum P, Foote PA. Changes in the core tonsillar bacteriology of recurrent tonsillitis: 1977–93. *Clin Infect Dis* 1995;21:171–6.
14. Stjernquist-Desatnik A, Holst E. Tonsillar microbial flora: comparison of recurrent tonsillitis and normal tonsils. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999;119:102–6.
15. Kasenömm P, Mesila I, Piirsoo A, Kull M, Mikelsaar M, Mikelsaar R-H. Macroscopic oropharyngeal signs indicating impaired defensive function of palatine tonsils in adults suffering from recurrent tonsillitis. *APMIS* 2004;112:248–56.
16. Iwasaki M, Igarashi H, Hinuma Y, Yutsudo T. Cloning, characterization and overexpression of a *Streptococcus pyogenes* gene encoding a new type of mitogenic factor. *FEBS Lett* 1993;331:187–92.
17. Fujihara K, Goto H, Hotomi M, Kobayashi M, Hayashi M, Tamura S, et al. Immunological derangement in tonsils with recurrent infections. A study of co-stimulatory factors on tonsillar B lymphocytes. *International Congress Series* 2003;1257:49–53.
18. Myers EN, Carrau RL, Eibling DE, Hirsch BE, Janecha IP, Johnson JT, et al. Operative otolaryngology: head and neck surgery. 1st ed. Philadelphia: Saunders; 1997. p.186–98.
19. Kess AG, Hibbert J. *Scott Brown's Clinical Otolaryngology*. 6th ed. London: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 4/1–4/24.
20. La Penta D, Rubens G, Chi E, Cleary PP. Group A streptococci efficiently invade human respiratory epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:12115–9.
21. Osterlund A, Popa R, Nikkila T, Scheynius A, Engstrand L. Intracellular reservoir of *Streptococcus pyogenes* in vivo: a possible explanation for recurrent pharyngotonsillitis. *Laryngoscope* 1997;107:640–7.
22. Kobayashi S, Tamura N, Akimoto T, Ichikawa G, Xi G, Takasaki Y, et al. Reactive arthritis induced by tonsillitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996;523:206–11.
23. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998;155:264–71.
24. Harsha WJ, Goco PE, Crawford JV. Remission of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy following tonsillectomy. *Ear Nose Throat J* 2003;82:520–1.
25. Kawano M, Okada K, Muramoto H, Morishita H, Omura T, Inoue R, et al. Simultaneous, clonally identical T cell expansion in tonsil and synovium in a patient with rheumatoid arthritis and chronic tonsillitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2483–8.

Summary

Study of the pathogenesis of chronic tonsillitis as a basis for establishment of objective criteria for tonsillectomy

Background. The aim of the study was to find out the anamnestic data, the macroscopic oropharyngeal signs and the diagnostic laboratory tests used most frequently by ENT (ear, nose, and throat) surgeons when recommending tonsillectomy for recurrent tonsillitis (RT) in adults. Also, the association between the frequency of tonsillitis episodes, the length of the morbidity period and the macroscopic signs of sclerotic process in the tonsils was explored in order to select objective indicators of tonsillectomy (TE) in adults with RT.

Methods. The study involved 62 RT patients, admitted for TE, and 54 healthy volunteers. Multiplying the number of tonsillitis episodes per year by the morbidity period in years, the index of tonsillitis (IT) was calculated. On oropharyngeal examination the presence or absence of three sclerotic signs was evaluated: tonsillar sclerosis, obstruction of tonsillar crypts and scar tissue on the tonsils.

Results. Besides the frequency of tonsillitis episodes per year, ENT surgeons paid great attention to the presence of systemic effects of RT, particularly comorbid diseases, when selecting candidates for tonsillectomy among adults. Less important were decreased life quality due to missed workdays, and increased number of health

care visits. Among macroscopic oropharyngeal signs, the occurrence of severe cryptic debris and tonsillar sclerosis were considered the most valuable signs, followed closely by enlarged cervical lymph nodes. The two other signs of sclerotic process, presence of the scar tissue on the tonsils and obstruction of tonsillar crypts, were considered less important. Diagnostic laboratory tests are mostly performed in order to establish the occurrence of *S. pyogenes* in the throat flora, using culture analysis or determination of the antistreptolysin O (ASO) titre. The study revealed that the most common sclerotic signs in RT patients are tonsillar sclerosis and obstruction of tonsillar crypts. Their presence on oropharyngeal examination was in correlation with higher IT values ($r = 0.325$, $p = 0.010$). The constructed receiver-operating characteristic (ROC) curve showed that an IT score of 36 is an optimal cut-off point for prediction of sclerotic tonsils.

Conclusion. Assuming that the sclerotic process in the tonsils leads to their impaired defensive function, the IT scores ≥ 36 and sclerotic signs on oropharyngeal examination can both serve as indicators of TE in adults with RT.

Priit.Kasenomm@kliinikum.ee