

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

GRUP A BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK
TONSİLLOFARENJİTİNDE TANI YÖNTEMLERİNİN
ÖZGÜLLÜKLERİ İLE DUYARLILIKLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI VE MODİFİYE CENTOR KLİNİK
SKORLAMASININ ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. M. İREM ŞAHAN ŞEREF

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HASAN TEZER

ANKARA
MART 2019

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

GRUP A BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK
TONSİLLOFARENJİTİNDE TANI YÖNTEMLERİNİN
ÖZGÜLLÜKLERİ İLE DUYARLILIKLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI VE MODİFİYE CENTOR KLİNİK
SKORLAMASININ ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. M. İREM ŞAHAN ŞEREF

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HASAN TEZER

ANKARA
MART 2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her basamağında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tezimin hazırlanması ve yazım aşamasında büyük emeği geçen ve ayrıca pediatri eğitimimde de her zaman bana yardımcı olan sayın tez hocam; Prof. Dr. Hasan TEZER'e, Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı, başasistanlığım süresince desteklerini gördüğüm, her yönüyle iyi hekim olmayı öğreten sayın hocam; Prof. Dr. Aysun Bideci'ye ve uzmanlık eğitimimde emeği olan tüm hocalarıma,

Tez çalışmama olan büyük destek ve katkılarından dolayı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler ve Dairesi Başkanlığı'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte gece gündüz çalıştığım, her an desteklerini hissettiğim, sadece çalışma arkadaşlarım değil, dostlarım olan Dr.Fulya, Dr Yağmur, Dr.Cansu, Dr Alp, Dr Şeyma, Dr. Özgür'e ve tüm doktor arkadaşlarıma,

Eğitim hayatımın belki de en zorlu geçen dönemi olan asistanlık günlerimde yanımda olan ve bu dönemi güzelleştiren sevgili eşim Dr. Kıvanç'a,

Son olarak, hayatımın her anında yanımda ve karşılaştığım her durumda bana destek olan, varlıklarına şükrettiğim anneme, babama, ağabeyime ve kardeşime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tonsillofarenjit ve İlgili Terimler	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etiyoloji.....	4
2.4. Klinik	6
2.4.1. Viral tonsillofarenjitler:	6
2.5. Streptokoklar	9
2.5.1. Streptokokların Mikrobiyolojisi:	9
2.5.2. Streptokokların Sınıflandırılması:	11
2.6. A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Tonsillofarenjiti:	14
2.6.1. A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Tonsillofarenjiti Tanı:	14
2.6.2. A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Tonsillofarenjiti Tedavi:	17
2.7. GAS'ların Tonsillofarenjit Dışındaki Klinik Prezantasyonu	22
2.7.1. GAS Pnömoni:	22
2.7.2. Kızıl:	22
2.7.3. İmpetigo:	23
2.7.4. Erizipel:.....	24
2.7.5. Perianal Dermatit:.....	24
2.7.8. Ciddi İnvazif Hastalık:.....	25
2.7.9. Poststreptokoksik Reaktif Artrit:.....	27
2.7.10. <i>Streptococcus Pyogenes</i> İle İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar (PANDAS):.....	27
2.7.11. Akut Romatizmal Ateş (ARA):	28
2.7.12. Akut Poststreptokoksik Glomerulonefrit (APSGN):	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32

3.1 Çalışma Grubu ve Verileri.....	32
3.2. İstatiksel Değerlendirme.....	35
3.3. Etik Kurul Onayı.....	35
4.BULGULAR	36
4.1. Çalışma Grubunu Oluşturan Hastaların Genel Özellikleri	36
4.2. Yaş ve Cinsiyetin Tanı Altın Standart Boğaz Kültürü ile Karşılaştırılması.....	37
4.3. Tanı Testlerinden RADT ve Lamp-PCR'ın Altın Standart Boğaz Kültürü İle Karşılaştırılması.....	38
4.4. Modifiye Centor Klinik Skor Puanları ile Boğaz Kültürü Sonuçları Arasındaki İlişki	42
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR.....	56
7. KAYNAKLAR	60
8. ÖZET.....	68
9. SUMMARY.....	70

KISALTMALAR DİZİNİ

GAS	: Grup A Streptokoklar
RADT	: Hızlı Antijen Testi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Lamp-PCR	: Loop-Mediated Isothermal Amplification Polimeraz Zincir Reaksiyonu
AGßHS	: A Grup β Hemolitik Streptokok
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüs
EBV	: Epstein-Barr Virüs
HSV	: Herpes Simplex Virus
CMV	: Sito-Megalo Virus
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virus
DNA	: Deoksiribo-Nükleik Asit
dNTP	: Deoksinükleotid Tri-Fosfat
FDA	: Gıda ve İlaç Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
PANDAS	: <i>Streptococcus Pyogenes</i> İle İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar
APSGN	: Akut Poststreptokoksik Glomerulonefrit
IBM SPSS 20	: Statistics Programme for Social Scientists, USA
IDSA	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
NPD	: Negatif Prediktif Değer

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Farenks ve Tonsilde Gelişen İnflamasyon	3
Şekil 2. Grup A Beta Hemolitik Streptokok Hücre Yapısı	12
Şekil 3. Boğaz Kültürü Alınma Şekli	15
Şekil 4. Çalışma Grubundaki Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	36
Şekil 5. Çalışma Grubundaki Hastaların Demografik Dağılımı	37
Şekil 6. Çalışma Grubundaki Hastaların Modifiye Centor Skoru Dağılımı	43
Şekil 7. Modifiye Centor Klinik Skoru >3 ile Boğaz Kültürünün ROC Eğrisinde Karşılaştırılması.....	45

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Mikroorganizmalar ve Neden Oldukları Klinik Tablolar	5
Tablo 2. Akut Tonsillofarenjit Etkenleri ve Görölme Sıklıkları	6
Tablo 3. AGßHS Tonsillofarenjiti ile Viral Tonsillofarenjit Arasındaki Klinik Farklar	8
Tablo 4. Tıbbi Önemli Olan Streptokoklar	10
Tablo 5. Akut A Grubu β -Hemolitik Streptokoksik Tonsillofarenjit Tedavisi	21
Tablo 6. Eradikasyon Tedavisinde Kullanılabilecek İlaç Seçenekleri ve Dozları	21
Tablo 7. Streptokoksik Toksik Şok Tanımı	26
Tablo 8. 2015 Jones Tanı Kriterleri.....	29
Tablo 9. Modifiye Centor Klinik Skoru.....	34
Tablo 10. Modifiye Centor Klinik Skoru Kullanılarak Yapılan Klinik Yaklaşım	34
Tablo 11. Yaş ve Cinsiyetin Tanı Altın Standart Boğaz Kültürü İle Karşılaştırılması	38
Tablo 12. Boğaz Kültürü ile RADT Çapraz Tablosu	39
Tablo 13. Boğaz Kültürü ile Lamp-PCR Tekniğinin Çapraz Tablosu	39
Tablo 14. RADT ve PCR Yöntemlerinin Referans Teste Göre Kıyaslaması	40
Tablo 15. Cinsiyete Göre Tanı Testlerinin Referans Test ile Karşılaştırılması	41
Tablo 16. Boğaz Kültürü ile Modifiye Centor Klinik Skorunun Çapraz Tablosu	43
Tablo 17. Modifiye Centor Klinik Skor Puanları ile Boğaz Kültürünün Kıyaslaması	44
Tablo 18. Cinsiyete Göre Modifiye Centor Klinik Skoru ile Boğaz Kültürünün Karşılaştırılması.....	44
Tablo 19. Modifiye Centor Klinik Skorunun Pozitif Kültür Sonucunu Öngörmede Kullanımı Açısından Yapılan ROC Analizi Sonuçları	45
Tablo 20. ROC Analizi Sonuçlarına Göre Kestirim Değerlerine Karşılık Gelen Sensitivite ve Spesifite Değerleri.....	46

1. GİRİŞ

Akut tonsillofarenjit en sık okul çağındaki çocuklarda görülmekte olup, çocuk uzmanları, ilk basamak hekimleri ve kulak burun boğaz uzmanlarına en sık başvuru ve en sık antibiyotik kullanımı nedenlerinden biridir (1). Tonsillofarenjit yüzyıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen, günümüzde hala tanı ve tedavisinde yapılan yanlışlar sebebi ile uygunsuz ve fazla miktarda antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. Uygunsuz ve fazla miktarda antibiyotik kullanımı, beraberinde yüksek maliyet ve antibiyotik direnci gibi önemli sorunları ortaya çıkarmaktadır. Bir önemli nokta ise tonsillofarenjit etkin tedavi edilmediğinde, çeşitli hayati komplikasyonların görülebildiği bir hastalıktır. Bu nedenlerle çocukluk çağında akut tonsillofarenjit önemini korumaktadır (1).

Tonsillofarenjite sebep olan en önemli ajanlar virüslerdir. Bakteriyel ajanlardan en sık Grup A Streptokoklar (GAS) etken olmaktadır. İnsanlar GAS için doğal rezervuardır. GAS, yüksek derecede bulaşıcı olup, tükürük damlacıkları yoluyla, havadan ve burun salgıları ile bulaşmaktadır. Kuluçka süresi 2-5 gündür. Yenidoğanlarda anneden gelen antikorlar sebebi ile nadir görülür. Faringeal enfeksiyonlar 5-15 yaş arası en yüksek sıklıkla görülür. Uygun antibiyotik kullanımından 24 saat sonra enfeksiyöz olmadığı bilinmektedir (1, 2). Ayrıca üç yaş altında genelde teste gerek yoktur. Üç yaş altında A grup beta hemolitik streptokok (AGBHS) farenjiti nadir olup (%0-6), akut romatizmal ateş (ARA) insidansı da çok düşüktür ve tipik bulgular yoktur. Ancak AGBHS ile enfekte olan kardeş, kreş, ebeveyn ile temas edilmesi durumunda, klinik bulgular da var ise üç yaş altında da kültür alınabilir (3).

GAS'ın sebep olduğu süpüratif klinik bulgular arasında akut farenjit, pnömoni, kızıl, impetigo, erizipel, perianal dermatit, vajinit, sepsisemi, endokardit, perikardit, osteomyelit, süpüratif artrit, miyozit, selülit, omfalit, toksik şok sendromu, nekrotizan fasiit bulunurken; süpüratif olmayan klinik bulgularında ise ARA ve akut glomerülonefrit bulunmaktadır (1, 2, 4).

Akut farenjit olgularında açıkça viral bulgular olmadığı sürece GAS farenjiti ve viral farenjit ayrımını klinik ile yapmak oldukça zordur. Bu sebeple çeşitli tanı yöntemleri geliştirilmektedir (3).

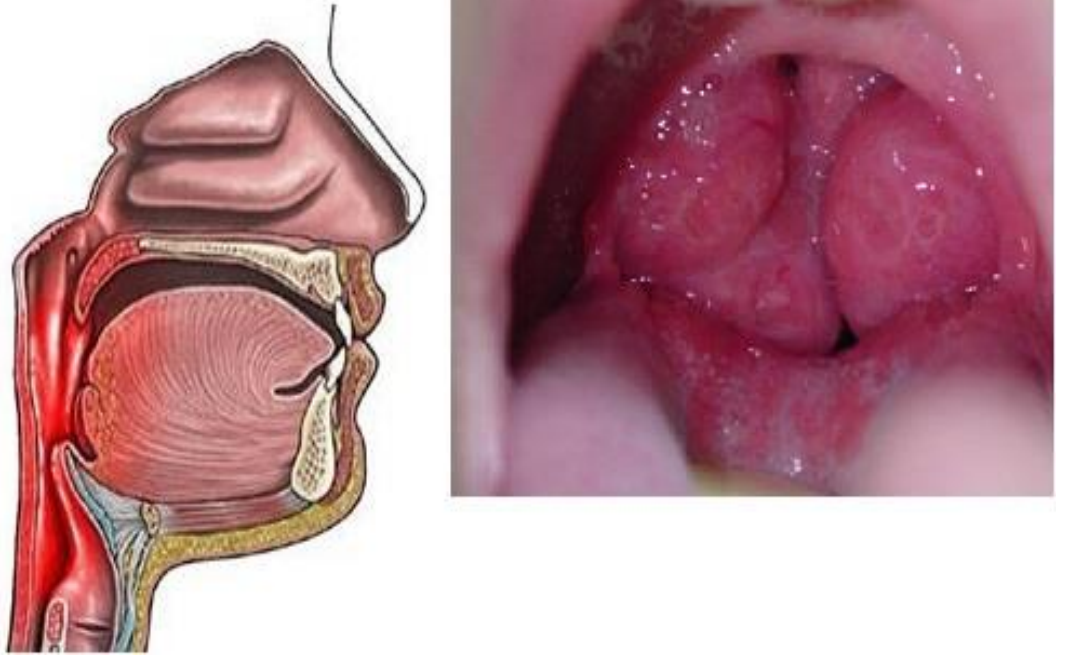
Bu çalışmada akut tonsillofarenjit vakalarından Modifiye Centor Klinik Skorlamasına göre iki puan ve üzeri alan hastalardan tanı için eş zamanlı boğaz kültürü, RADT ve Loop-mediated Isothermal Amplification Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Lamp-PCR) testi için örnek alınacak, bu örneklerin sensitivite ve spesifitesi karşılaştırılacaktır.

Altın standart olan boğaz kültürünün sonuçlanması 24-48 saat gibi uzun bir süre gerektirdiğinden, tonsillofarenjitli vakalarda etkenin daha hızlı belirlenmesi için çeşitli tanı metodları geliştirilmiştir. RADT ve Lamp-PCR bu metodlardandır. Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran 404 tonsillofarenjit tanılı hastadan boğaz kültürü, RADT ve Lamp-PCR için örnek alınarak, prospektif olarak bu testler karşılaştırılmış ve RADT ile Lamp-PCR' nin sensitivite ve spesifitesi gösterilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tonsillofarenjit ve İlgili Terimler

Tonsiller eni 1-1,5 cm boyu 2-2,5 cm arasında olan lenfoid dokulardır. Tonsil terimi genellikle waldeyer halkasının alt, her iki kısmında, ön ve arka plikalar arasında yerleşmiş lenfoid dokular için kullanılmaktadır. Lingual tonsiller denilen bu lenf dokularının karşıtı olarak waldeyer halkasının üst kısmında, nazofarenkste faringeal tonsiller yer almaktadır. Tonsilla palatina, tonsilla lingualis, tonsilla faringealis ve tonsilla tubarinadan oluşan waldeyer halkası, mikroorganizmalara karşı solunum ve sindirim sisteminin başlangıcında koruyucu bir engel oluşturur (5). Akut tonsillofarenjit, tonsil ve farenksin eritem, eksüdasyon veya membran ile karakterize akut enfeksiyonudur. Tonsillit, tonsillofarenjit, farenjit ve nazofarenjit tanımlarının tümünü içermektedir (6).



Şekil 1. Farenks ve Tonsilde Gelişen İnflamasyon

2.2. Epidemiyoloji

Akut tonsillofarenjit epidemiyolojisi etkene bağılı olarak değerlendirilmektedir. Her patojenin sıklığı ve dağılımı çocuğun yaşı, mevsim ve coğrafik bölgeye göre değişmektedir. Viral etkenler, yakın temasla bulaşır ve genelde sonbahar, kış, ilkbaharda görülür. Üç yaşın altındaki çocuklarda görülen tonsillofarenjitlerin hemen hepsinde virüsler etkindir. Parainfluenza, influenza ve respiratuar sinsityal virüs (RSV) sonbahar ve kış aylarında epidemilere neden olur. İnfluenza tüm yaş gruplarında görülürken, parainfluenza ve RSV çocuklarda daha sık hastalık yapar. Epstein Barr virüs (EBV) ve Herpes Simplex virüs (HSV) genç erişkinlerde hastalığa neden olur. Adenovirüs, özellikle kışla, yatakhane gibi toplu yaşam yerlerinde enfeksiyon etkenidir (6, 7). Streptokokal farenjit 3 yaş altında oldukça nadirdir. Daha çok erken okul yaşlarında pik yaparak ergenlik ve erişkin yaşta azalır. AGβHS, en sık 5-15 yaş arası çocuklarda tonsillofarenjite neden olur ve çocukların %10-30'unda etkindir. Erişkin yaşlarda ise sıklığı %5-10'dur (8). Hastalık çoğunlukla kış ile ilkbaharda görülür ve genelde sınıf içi ya da ev içi temasla bulaşır. Grup C streptokoklar, gonokoklar ve *Arcobacterium haemolyticum* enfeksiyonlarına çoğunlukla ergenler ve erişkinlerde rastlanır (6).

2.3. Etiyoloji

Akut tonsillofarenjit çok çeşitli mikroorganizmalar tarafından oluşturulabilen bir hastalıktır (Tablo 1). Birçok solunum yolu enfeksiyonunun etiyolojisinde olduğu gibi, tonsillofarenjitin etiyolojisinde de virüsler birinci sırada yer almaktadır (2, 9). Tonsillofarenjite sebep olan en önemli ajanlar virüslerdir. Bunlar adenovirüs, coronavirüs, enterovirüs, rhinovirüs, RSV, EBV, HSV,

metapnömovirüstür (1). Bakteriyel etkenlerden en sık GAS etken olmakta ve diğer ajanlar Grup C streptokok, *Francisella tularensis*, *Mycoplasma pneumonia*, *Neisseria gonorrhea*, *Arcanobacterium hemolyticum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Corynebacterium diphtheriae*dir (1). Akut tonsillofarenjite sebep olan mikroorganizmalar ve sıklıkları ise tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Mikroorganizmalar ve Neden Oldukları Klinik Tablolar (1)

MİKROORGANİZMA	KLİNİK SENDROM
Bakteriler	
<i>Grup A streptokoklar</i>	Tonsillofarenjit, Kızıl
<i>Grup C ve Grup G streptokoklar</i>	Tonsillofarenjit
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Farenjit, kızıl benzeri döküntü
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Tonsillofarenjit
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteri
<i>Francisella tularensis</i>	Ülseratif, eksudatif tonsillit, tularemi
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Lemierre sendromu peritonsiller abse
<i>Yersinia pestis</i>	Veba
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Farenjit, enterokolit
<i>Karışık anaeroplara</i>	Vincent anjini
Virüsler	
<i>Adenovirus</i>	Faringokonjonktiva l ateş
<i>Herpes Simpleks virus Tip 1 ve 2</i>	Gingivostomatit, tonsillofarenjit
<i>Koksaki virüs</i>	Herpanjina
<i>Rinovirus</i>	Soğuk algınlığı
<i>Korona virüs</i>	Soğuk algınlığı
<i>İnfluenza virus</i>	Grip
<i>Parainfluenza virüs</i>	Krup
<i>Epstein Barr Virus (EBV)</i>	Enfeksiyöz mononukleoz
<i>Sito-megalo Virus (CMV)</i>	Enfeksiyöz mononukleoz
<i>İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virus (HIV)</i>	Primer akut HIV enfeksiyonu
<i>Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV)</i>	Soğuk algınlığı, bronşiolit
Mikoplazma	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Pnömoni.
Klamidya	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Bronsit. pnömoni.
<i>Chlamydia psittaci</i>	Psittakoz. farenjit

Tablo 2. Akut Tonsillofarenjit Etkenleri ve Görülme Sıklıkları (6)

Virüsler	Sıklık (%)	Bakteriler	Sıklık (%)
<i>Rinovirüs (100 tip, bir subtip)</i>	20	<i>Streptococcus pyogenes</i>	15-30
<i>Coronavirus (üç veya daha fazla tip)</i>	<5	<i>C grubu streptokoklar</i>	5-10
<i>Adenovirüs (3,4, 7, 14, 21)</i>	5	<i>Mikst anaerop enfeksiyonlar</i>	<1
<i>Herpes simpleks (tip 1, 2)</i>	4	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<1
<i>Parainfluenza (tip 1-4)</i>	2	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<1
<i>İnfluenza (tip A ve B)</i>	2	<i>Corynebacterium ulcerans</i>	<1
<i>Coxsackievirus A (tip 2, 4-6, 8, 10)</i>	<1	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	<1
<i>Epstein-Barr virüsü</i>	<1	<i>Yersinia enterocolitica</i>	<1
<i>Cytomegalovirus</i>	<1	<i>Treponema pallidum</i>	<1
<i>HIV-1</i>	<1	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<1
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<1
		<i>Bilinmeyen</i>	30

2.4. Klinik

2.4.1. Viral tonsillofarenjitler:

Hastalarda sinsi gidiş, belirgin halsizlik, orta derecede boğaz ağrısı, ses kısıklığı, öksürük, ishal, rinit, konjonktivit ve otit gibi belirti ve bulgular vardır. Ateş ve miyalji çok ön planda değildir. Tonsil ve farenksde hiperemi ve eksüdasyon görülebilir (10). Viral tonsillitlerin en çok görülme yaşı 3 yaş altıdır (11). Klinik bulgulara bakılarak etken mikroorganizmayı ayırt edebilmek mümkün değildir. Ancak bazı ipuçları olabilir. Tonsillofarenjite konjonktivit ve tonsillerde folliküler görünüm eşlik ediyorsa adenovirus enfeksiyonları akla getirilmelidir. Adenovirüs enfeksiyonlarında ayrıca hematürinin eşlik ettiği hemorajik sistit görülebilir (10) (12). Adenovirüsler alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olurken ağrılı büyümüş servikal lenfadenopati de eşlik edebilir. Adenovirüs farenjiti 7 gün,

konjonktiviti ise 10-14 gün sürer. Havuzlarda salgınlara yol açabilir (11). Parainfluenza, influenza, rhinovirüs, coronavirüs veya RSV'nin neden olduğu farenjitler genellikle hafif seyirli olup nezle ve öksürük ön plandadır. Parainfluenza enfeksiyonları damlacık yolu ile bulaşır ve özellikle kış aylarında görülür ve krupun ana nedenidir. Parainfluenza virüs krupa ek olarak, tonsillofarenjit, soğuk algınlığı, pnömoni tablolarına da yol açmaktadır. İnfluenza enfeksiyonlarında ise, 24-48 saatlik bir kuluçka döneminden sonra aniden ateş, şiddetli kas ağrısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve öksürük eşlik eder. Myalji influenza için tipiktir (10, 11). Ağız içinde ülseratif lezyonlar görülmesi durumunda HSV, herpangina (echovirus ve coxsackie virüs) ve enteroviral enfeksiyonlar akla getirilmelidir. Enterovirüsler (coxsackievirus, echovirus, enteroviruslar) boğaz ağrısı, yüksek ateş yaparlar ve özellikle yaz aylarında görülürler. Boğaz hiperemiktir, tonsillada eksüda ve lenfadenopati nadirdir, genellikle birkaç gün içerisinde düzelirler. Coxsackie virüslara bağlı gelişen herpangina tablosu ateş ve arka farenkste ağrılı 1-2 mm'lik beyaz-gri renkli etrafında kırmızı halo bulunduran papüloveziküler lezyonlar ile seyreder. Genellikle 7 günde düzelmektedir. Coxsackie virüs A16 ise, el ayak ağız hastalığına sebep olur. Enteroviral enfeksiyonlarda, tonsillofarenjite ekzantem ve menenjit bulguları eşlik edebilir. Primer oral HSV farenjiti özellikle küçük çocuklarda görülür ve akut gingivostomatit şeklinde olup ön ağızda ve dudaklarda ülseratif veziküller ile karakterizedir. Çoğu zaman arka farenkste lezyon yoktur. Yüksek ateşin eşlik ettiği yaygın ağrı da vardır. Hastanın sıvı alımının yetersiz olması sebebi ile dehidratasyon görülebilir. Bunların yanı sıra CMV, EBV, kızamık, kızamıkçık gibi sistemik viral enfeksiyonların seyri sırasında da tonsillofarenjit görülebilir. Kızamık hastalığında da, erken dönemde farenkste yaygın kızarıklık görülebilir; ancak tonsillerde büyüme ve eksüda eşlik etmez. EBV farenjiti, sıklıkla adolesan ve genç erişkinlerde görülür

ve çok ağır olabilir. Tonsiller hipertrofik, eritemli, AGBS'a benzeyen yoğun eksüdalar görülür, lenf nodları büyür ve hassastır. Ek olarak hepatosplenomegali de eşlik edebilir. Ateş ve farenjit 1-3 hafta sürerken lenfadenopati ise 3-6 haftaya kadar devam edebilir (10, 11). Viral tonsillofarenjitler genellikle hafif seyirli ve kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlardır (2, 6, 13).

AGBS tonsillofarenjiti ile viral tonsillofarenjit arasındaki klinik farklar tablo 3 de gösterilmiştir (2).

Tablo 3. AGBS Tonsillofarenjiti ile Viral Tonsillofarenjit Arasındaki Klinik Farklar (2)

Grup A Streptokokal Tonsillofarenjit	Viral Tonsillofarenjit
• Ani başlayan boğaz ağrısı	• Konjonktivit
• 5-15 yaş	• Burun akıntısı
• Ateş	• Öksürük
• Baş ağrısı	• Diyare
• Bulantı, kusma, karın ağrısı	• Burun tıkanıklığı/horlama
• Tonsillofarengeal inflamasyon	• Viral eksantem
• Yamasal tonsillofarengeal eksuda	• Ülseratif stomatit
• Yumuşak damakta peteşi	
• Anterior servikal adenit (hassas lenf nodları)	
• Kış ya da sonbahar dönemi	
• Streptokok farenjiti olan hastayla temas öyküsü	
• Kızıl benzeri döküntü	

2.4.2. Bakteriyel Tonsillofarenjitler:

Akut tonsillofarenjitlerin etiyolojisinden sorumlu olan AGBS'ler, çocuk hastaların %15-30, erişkinlerin ise yaklaşık %5-10'unda bakteriyel etkenler arasında

ilk sırada yer almaktadır. Diğer bakteriyel tonsillofarenjit etkenlerinden mikst anaerob ve *H. influenzae*'ya bağlı subakut seyirli enfeksiyon olabilmektedir. *N. gonorrhoeae*, *T. pallidum*, EBV ve *Candida albicans* da subakut enfeksiyona neden olur. *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonunda bronşit ve pnömoni eşlik edebilir (14). *Arcanobacterium haemolyticum*, tonsillofarenjitin nadir bir nedeni olup kızıl benzeri bir döküntü ve akut farenjiti olan özellikle genç ve genç erişkinlerde akılda tutulmalıdır (15, 16). Literatürde de en yoğun başvurunun ilkbahar ile kış aylarında olduğu görülmüştür (17).

2.5. Streptokoklar

2.5.1. Streptokokların Mikrobiyolojisi:

Streptokoklar zincir veya çiftler halinde düzenlenmiş gram pozitif koklardır. Bütün streptokoklar katalaz negatif iken stafilokoklar katalaz pozitifdir (10) (Tablo 4).

Streptokoklar kimliklendirilirken kullanılan en önemli niteliklerden bir tanesi hemolizin tipidir. Alfa hemolitik streptokoklar, agardaki alyuvarların kısmi lizisi sonucu koloni çevresinde yeşil bir alan oluşturur. Beta-hemolitik streptokoklar alyuvarlarda tam hemolize neden olduğundan koloni etrafında saydam bir alan oluşturur. Beta hemoliz, streptolizin O ve streptolizin S enzimlerinin (hemolizinler) üretilmesi ile sağlanır. Bazı streptokoklar ise gama-hemolitik olarak isimlendirilir ve hemolitik değildirler (10).

Beta hemolitik streptokokların 2 önemli antijeni vardır. C karbohidrat, beta-hemolitik streptokokların grubunu belirler. Hücre duvarındadır ve özgüllüğünü bir aminoşeker belirler. M protein ise en önemli virülans faktörü olup AG β HS'lerin

tipini belirler. Hücrenin dış yüzeyinden dışarı doğru taşıp fagositler tarafından yutulmayı bozar, antifagositiktir. M proteinden zengin suşlar insanda fagositoza dirençli iken, M negatif suşlar dirençli değildir. Kronik faringeal taşıyıcılardan izole edilen GAS'lar ya M proteini içermez ya da çok az içerir, bu sebeple görece avirulanlardır. M proteinine karşı oluşan antikor tipe özgül bağışıklık sağlar. M proteinine dayalı yaklaşık 80 serotip bulunmakta olup bu da *S. pyogenes* ile neden çok sayıda enfeksiyonun görülebildiğini açıklar. Bazı M protein tiplerini üreten *S. pyogenes* suşları romatolojik olup esas olarak akut romatizmal ateşe sebep olurken, bazı suşlar ise nefritojeniktir ve akut glomerulonefrite sebep olur. *S. pyogenes*'in temel antifagositik yapı taşının M proteini olmasının yanında, *S. pyogenes* fagositozu geciktirmede rol oynayan polisakkarit bir kapsüle de sahiptir (1, 10).

Tablo 4. Tıbbi Önemli Olan Streptokoklar (10)

Tür	Lancefield Grubu	Tipik Hemoliz	Tanı Özellikleri ¹
<i>S. pyogenes</i>	A	Beta	Basitrasine duyarlı
<i>S. agalactiae</i>	B	Beta	Basitrasine dirençli, hippuratu hidroliz eder
<i>S. faecalis</i>	D	Alfa veya Beta veya Yok	%6.5 NaCl'de ürer ³
<i>S. bovis</i> ²	D	Alfa veya Yok	%6.5 NaCl'de üremez
<i>S. pneumoniae</i>	NA ⁴	Alfa	Safrada çözünür, optokinle inhibe olur
Viridans Grubu ⁵	NA	Alfa	Safrada çözünmez optokinle inhibe olmaz

¹ Bütün streptokoklar katalaz negatiftir.

² *S. bovis*, enterokok olmayan D grubu organizmadır.

³ Hem *E. faecalis* hem *S. bovis* safra-eskülin agarında ürerken diğer streptokoklar üremez. Bunlar eskülini hidroliz eder ve bu olay agarın karakteristik siyah renge boyanması ile sonuçlanır.

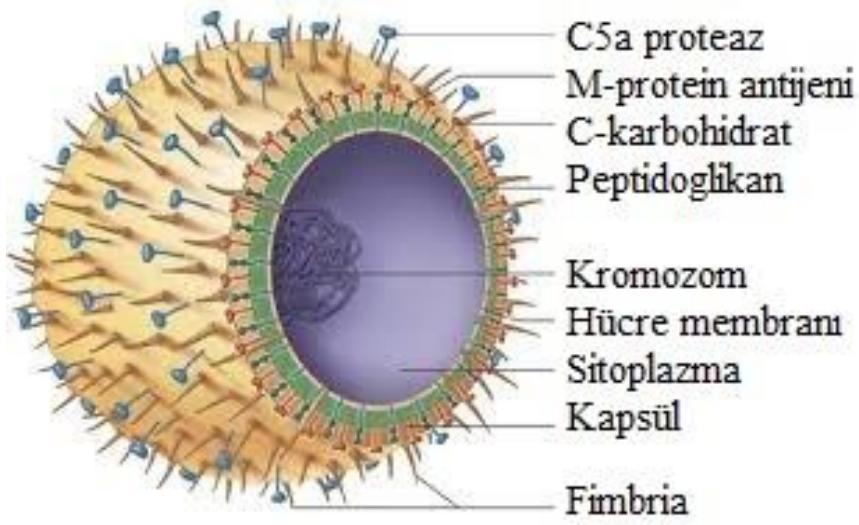
⁴ NA, uygulanmamaktadır (Not Applicable).

⁵ Viridans grubu streptokoklar *S. anguis*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. gordonii*, *S. salivarius*, *S. anginosus*, *S. milleri* ve *S. intermedius* gibi birçok türü kapsar.

2.5.2. Streptokokların Sınıflandırılması:

Beta hemolitik streptokoklar; C karbonhidratındaki antijenik farklılığa göre A-U grupları (Lancefield grupları) halinde düzenlenir. Klinik laboratuvarlarında gruplar, özgül antiserumlarla yapılan presipitin veya immunoflorans testleri ile saptanır.

A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklar (*S. pyogenes*), en önemli insan patojenleri içerisinde yer alır. Tonsillofarenjitin en sık, deri enfeksiyonunun çok sık rastlanan bakteriyel nedenidir. Lipoteikoik asit ve M proteini ile kaplı pili ile farenks epiteline yapışır. Virülan suşlar, hyalüronik asit kapsülüne sahip olup, bu suşlarda M proteini ve fibrin bulunur. Hyalüronik asit kapsül, M protein ve fibrin antifagositiktir. AG β HS'ta bulunan F proteini etkenin hücreye bağlanmasını sağlar. Salgılanan eritrojenik toksin, hemolizinler, streptokinaz, deoksiribonükleaz, proteinaz ve hyalüronidaz gibi enzim ve toksinler ise invazyonu gerçekleştirir. Streptokoksik tonsillofarenjitte farenks ve uvulada belirgin ödem ve hiperemi görülür. Sıklıkla, tonsillerde beyaz sarı eksüda vardır. Basitrasın, *S. pyogenes* üremesini inhibe eder ve bu *S. pyogenes* tanısında önemlidir (10, 12).



Şekil 2. Grup A Beta Hemolitik Streptokok Hücre Yapısı

B Grubu Beta Hemolitik Streptokoklar (*S. agalactiae*), perinatal enfeksiyonların major sebeplerinden olup hamile kadınlarda perinatal enfeksiyonlara, bakteriyemiye, endometrite, koryomniyonite, üriner sistem enfeksiyonuna sebep olurlar. Yenidoğanlarda ve erken infant döneminde ise sistemik ve fokal enfeksiyonlara (neonatal menenjit, sepsis, bakteriyemi, repiratuvar distres sendromu, pnömoni) sebep olurlar. B grubunun tanısında basitrasine dirençli olması ve hippurati hidrolize uğratması önemlidir (10, 18). B grup streptokoklar, neonatal mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerindendir. Gao K ve arkadaşlarının 2011-2017 arasında yaptığı bir çalışmada B grup streptokoklarda çoklu ilaç direncinin zamanla arttığı ve özellikle geç neonatal hastalıklardan izole edilen B grup streptokoklarda da büyük oranda çoklu ilaç direnci olduğu saptanmıştır (19).

D Grubu Streptokoklar; enterokoklar (örn. *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, gibi) ve enterokok olmayanlar (örn. *S. bovis*) bulunur. Enterokoklar kalın bağırsağın normal florasına dahildir. Enterokoklar,

kardiyovasküler enfeksiyonlara ve idrar yolu enfeksiyonlarına da sebep olabilmektedirler. Dayanıklıdır, hipertonic salinde (% 6,5 NaCl) veya safrada ürer. Penisilin G tarafından öldürülemezler, enterokokları öldürmek için penisilin ve bir aminoglikozidin sinerjik kombinasyonuna ihtiyaç vardır. Vankomisin de tedavide kullanılabilir ancak vankomisine dirençli enterokoklar son dönemlerde türemiş olup, hayatı tehdit eden nazokomiyal enfeksiyonların önemli ve korkutan patojenlerinden olmuşlardır. *S. bovis* gibi enterokok olmayan D grubu streptokoklar da benzer enfeksiyonlar meydana getirir fakat bunlar daha dayanıksızlardır. %6,5 NaCl tarafından inhibe olup penisilin G tarafından öldürülürler. D grubu streptokokların hemolitik tepkimelerinin değişken olduğu, çoğu alfa hemolitikken, bir takımının beta hemolitik olduğu, bir takımının ise hemoliz yapmadığı bilinmelidir.

C, E, F, G, H ve K, U Grubu Streptokoklar, insanlarda çok nadir hastalık yaparlar (10, 18).

Beta Hemolitik Olmayan Streptokoklar; bir kısmı alfa hemoliz yaparken bir kısmı hemoliz yapmaz. Alfa hemoliz yapan başlıca organizmalar, *S. pneumoniae* ve streptokokların viridans grubudur. Viridans streptokoklar (örn. *S. mitis*, *S. mutans*, *S. angios*) safrada çözünmez ve optokin tarafından inhibe edilmez. Viridanslar, insan farenksi florasında mevcut olup zaman zaman hematogen yolla enfektif endokardite yol açabilirler. *S. mutans* diş plağında polisakkarit sentezleyerek diş çürümesine sebep olur. *S. intermedius* ve *S. anginosus* ağız ve kolonda bulunur. *S. pneumoniae* ise başlıca orofarenks florasında bulunur, safrada çözünür ve optokin tarafından inhibe edilir. Tipik olarak pnömöni, otitis media ve menenjitin sorumludur (10).

Peptostreptokoklar, anaerop veya mikroaerofilik koşullarda ürerler. Değişken hemoliz yaparlar. Peptostreptokoklar orofarenks, barsak, dişi genitalin florasında bulunur ve karma anaerob enfeksiyonlarda rol oynar. Karma anaerob

enfeksiyon, birçok bakteri tarafından oluşturulan enfeksiyon olup bir kısmı anaeropken bir kısmı ise fakültatiftir. Örneğin, diş çekimi sonrası meydana gelen beyin apsesinde, orofarenksin florasında bulunan *S. mutans* ve peptostreptokoklar birlikte etkenlerdir (10).

2.6. A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Tonsillofarenjiti:

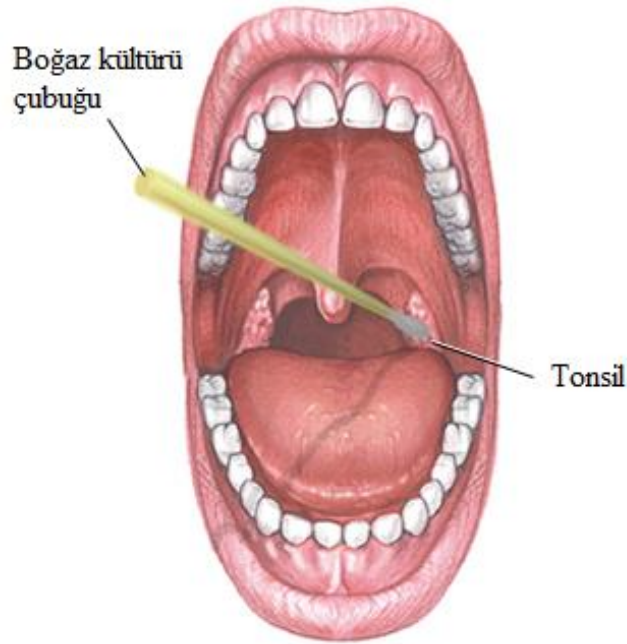
Streptokok farenjiti 2-3 yaştan önce sık görülmemekle beraber, erken okul yıllarında en yüksek oranda görülürken, adolesan ve erişkin dönemde görülme sıklığı azalmaktadır. Hastalık çoğunlukla kış ile ilkbaharda, özellikle kardeşler ve sınıf arkadaşları arasında yayılır. Farenksin, AGβHS ile kolonizasyonu semptomsuz ya da akut enfeksiyona sebep olur. AGβHS'nin major virülans faktörü olan M proteinini polimorfonükleer lökositlerin fagositozuna karşı direnç oluşturur. Tipe özgü bağışıklık gelişir ve daha sonra aynı M serotipi ile enfeksiyona karşı koruyucu bağışıklık sağlanır. Streptokok tonsillofarenjitinin başlangıcı gürültülüdür. Ateş ve boğaz ağrısı ön planda olup öksürük daha seyrek görülür. Gastrointestinal bulgular (karın ağrısı, kusma) ve baş ağrısı sıkça eşlik eder. Tonsiller hipertrofik ve sarı, kan lekeli bir eksüda ile örtülmüştür. Farenks hiperemiktir. Yumuşak damak ve posterior farenkste peteşi veya çörek benzeri lezyonları görülebilir. Uvula ödemli, kırmızı renkli ya da peteşiyel görünümlü olabilir. Servikal lenf nodları ise büyümüş ve hassastır. Bazı hastalarda ağız çevresinde solukluk, çilek dili, kırmızı papüler döküntü gibi kızıla ait belirtiler görülebilir. İnkübasyon süresi 2-5 gündür (1, 20, 21).

2.6.1. A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Tonsillofarenjiti Tanı:

Viral ve GAS farenjitinin ayrımı belirgin viral semptomlar (rinore, ses

kısıklığı, ishal...) olmadığı sürece çok zordur. Bu sebeple GAS tonsillofarenjitinin laboratuvar olarak doğrulanması gerekmektedir. Kültür, RADT, Lamp-PCR için alınacak örneklerin hem tonsillere hem de arka farenkse teması gerekmektedir (6, 22, 23).

Boğaz Kültürü: Koyun kanlı agar kültüründe GAS enfeksiyonu doğrulanabilir, lateks aglutinasyon testi ile AGBHS diğer beta hemolitik streptokoklardan ayırt edilir. Örnekler %5 koyun kanlı agara ekim yapılarak 48 saat 35-37°C’de inkübe edilir. Kültür plakları 24 saatte bir kontrol edilir ve şüpheli streptokok kolonileri rutin mikrobiyolojik yöntemlerle tiplendirilir (PYR pozitifliği, basitrasin duyarlılığı). GAS izolasyonu, gerçek streptokoksik enfeksiyonu bulunan hastaları, araya giren viral bir farenjiti olan streptokok taşıyıcılarından ayırt etmez. Ayrıca agar kültür plaklarındaki GAS koloni sayısı gerçek enfeksiyonu taşıyıcılıktan ayırt etmez. On sekiz-yirmi dört saatten sonra GAS için negatif olan kültürler, en uygun şekilde GAS izole etmek için ikinci bir gün daha bekletilmelidir (18, 24-26).



Şekil 3. Boğaz Kültürü Alınma Şekli

Hızlı Antijen Testi (RADT): AGβHS tanısı için çeşitli hızlı tanısal testler yapılmaktadır. Hızlı testlerin çoğu, boğaz sürüntüsü ile elde edilen organizmalardan grup A karbonhidrat antijeninin nitroz asit yardımı ile saptanmasına dayanır. Çoğu RADT, 15 dakikadan daha kısa bir sürede sonuç verir. AGβHS farenjit hastalarının hızlı tespiti ve tedavisi, hastalığın yayılma riskini azaltır, semptomların süresini kısaltır ve süperatif komplikasyon insidansını azaltır. Okuldan kaybedilen zaman miktarını azaltır. Ayrıca uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltarak, antibiyotik direnç oluşumunu engellemeye de yardımcı olur (27, 28). Bu testlerin özgüllüğü genel olarak yüksek bulunmaktadır ancak duyarlılıklar oldukça değişkendir. Hızlı testlerde de boğaz kültüründe olduğu gibi, bu testlerin duyarlılıkları yüksek oranda boğaz sürüntü örneğinin kalitesine, testi uygulayan kişinin tecrübesine, karşılaştırma için kullanılan kültür yönteminin doğruluğuna bağlıdır. Tonsillit ile başvuran bir hastada yapılan RADT negatif ancak hastanın kliniğinde AGβHS'den şüpheleniliyor ise RADT'ın duyarlılıklarının değişken düşük olması sebebi ile boğaz kültürü alınmalıdır. RADT'ın yüksek özgüllüğünden dolayı, pozitif bir test sonucunun boğaz kültürü ile doğrulanması gerekmemektedir (18, 29).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu: PCR, deoksiribo-nükleik asit (DNA) replikasyonunun taklit edilmesi olarak kısaca tanımlanır. Bu işlemin tüp içerisinde hızlı bir şekilde art arda olarak tekrarlanmasıyla başlangıç DNA miktarının milyon kat artırılması söz konusudur. Her döngü farklı sıcaklıklardan oluşan 3 bölüm içerir. Bunlardan birinci bölüm denatürasyon, kalıp DNA çift zincirinin açılması olup DNA tek zincirli haline gelir. İkinci bölüm, annealing (birleşme), tek zincirli kalıp DNA'nın primerlerle birleşme adımıdır ve 50-60°C arasında gerçekleşir. Üçüncü bölüm ise extension (uzama), DNA polimeraz enziminin maksimum aktiviteye sahip olduğu 72°C'de gerçekleşir. Tek sarmal hedef DNA'nın komplementeri primerle

zincir başlar ve taq-polimeraz ortamdaki deoksinükleotid tri-fosfatları (dNTP) kullanarak zinciri uzatır. Tek iplikli DNA çift iplikli forma gelir. İşlem 20-40 döngü olarak bu 3 adımın tekrarıyla devam eder (30). Moleküler analizde kullanılan multiplex PCR, nested PCR, real-time PCR ve revers transkripsiyon PCR gibi birçok PCR çeşidi termal döngü gerektirmektedir. İzotermal nükleik asit amplifikasyon testi (Lamp-PCR) ise termal döngü gerektirmediği ve tek optimal reaksiyon sıcaklığında gerçekleştiği için kompleks enzim ve aletler kullanılmadan daha basit şekilde uygulanabilir. 25-45 dakikada çalışılır. İzotermal yaklaşım termal döngünün getireceği birçok komplikasyonu engelleyebilir. Lamp-PCR'nin bir diğer avantajı ise geleneksel PCR tekniklerinden daha uzun DNA parçaları oluşturmastır (31). Gıda ve İlaç Birliği (FDA) yakın zamanda boğaz sürüntüsünden GAS tespitinde Lamp-PCR kullanımını onaylamıştır (18). Çalışmamızda da kullanacağımız PCR yöntemi Lamp-PCR'dir. Hedef bölge streptolysin B (Spe B) genidir. DNA izolasyonu, PCR inhibitörü bloklayıcı peptit kompleksi ile sağlanır. Çoğalma iki sistemle yapılabilir. Birincisi, düşük maliyetli yerli ısıtıcı ve okuyucu sistem olup, tek ısı bloğu ile (95 ve 65°C'de) DNA eldesi ve amplifikasyonun okuyucu ile değerlendirilmesi ile yapılır. İkincisi ise yine tek ısı bloğu ile (95 ve 65°C'de) DNA eldesi ve amplifikasyonun görsel değerlendirilmesi yapılır (32). Bizim çalışmamızda ise daha objektif olması sebebi ile okuyucu sistem kullanılmıştır.

2.6.2. A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Tonsillofarenjit Tedavi:

AGβHS tedavi edilmez ise çoğunlukla birkaç gün içinde kendini sınırladığı bilinmektedir. AGβHS farenjitinin tedavisindeki amaç, peritonsiller abse ve retrofarengeal abse gibi süpüratif komplikasyonların ve ARA gibi nonsüpüratif

komplifikasyonların insidansını azaltmak, klinik süreci kısaltmak ve başkalarına bulaşıcılığı engellemektir. AGBHS tonsillofarenjitinde tedaviye semptomların başlangıcından sonraki 9 gün içinde başlamak gerekmektedir. Semptomların ilk 9 gününde tedavinin başlanmasının en önemli yararı, hastaların ARA'dan korunmasıdır. Ancak tedavi hastayı diğer nonsüpüratif komplikasyon olan akut glomerulonefritten korumayabilir (18, 33). Antibiyotik tedavisine erken başlayarak klinik düzelme süresi 24-48 saate çekilebilmektedir. Altmış yılı aşkın bir süredir penisilinler kullanılmasına rağmen, penisiline dirençli AGBHS suşu hiç belgelenmemiştir. Ağız yolu ile uygulanan penisilin V dozu 10 gün boyunca, 27 kilogramın altındaki çocuklar için, günde 2-3 kez 250 mg; 27 kilogramın üzerindeki çocuklar, adolesanlar ve yetişkinler için günde 2-3 kez 500 mg'dır. (Tablo 5) ARA'yı önlemek için, klinik iyileşmenin hızlı olmasına bakılmaksızın penisilin ile ağızdan tedavi, eksiksiz ve tam 10 gün boyunca verilmelidir. Ağızdan tedaviyi 10 güne tamamlayamayacak olan hastalarda, intramuskuler (im) benzatin penisilin G tedavisi tercih edilmelidir. Bu tedavi yeterli kan konsantrasyonu sağlar. Hasta uyum sorununu önler ancak uygulama ağırlıdır. 27 kg'dan daha düşük ağırlıktaki çocuklar için benzatin penisilin G, 600000 U (375 mg) (im) tek bir dozda verilirken, 27 kg üzeri çocuklar ve yetişkinler için ise doz 1200000 U 'dır (750mg) (im). Çocuklarda amoksisilin lezzetinin güzel olması nedeniyle oral penisiline alternatif olarak tercih edilmektedir. Karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, günde tek doz 10 gün oral amoksisilin, AGBHS farenjiti tedavisi için etkili bulunmuştur (18, 33-37).

Penisilin alerjisi durumunda ise öncelikle ağızdan dar spektrumlu sefalosporinler (sefadroksil, sefalekssin) tercih edilmelidir ve 10 gün süreyle kullanılmalıdır. Penisilin alerjisi olan hastaların %10'unda sefalosporinlerle de alerji görülebilmektedir. Eğer hastada anafilaktik tipte penisilin alerjisi görüldüyse, sefalosporinlerde tedavide

kullanılmamalıdır (18, 33). Son yıllarda, Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) birçok bölgesinde makrolid direnç oranı %5-10 arasında bulunmaktadır; ancak %20 ye varan direnç oranları da diğer ülkelerden bildirilmiştir. Bu sebeple direnç oranları sürekli olarak izlenmelidir. Tetrasiklinler, sülfonamidler (trimetoprim-sülfametoksazol dahil) ve florokinolonlar, AGβHS farenjit tedavisinde kullanılmamalıdır (2, 38, 39). Toplumda makrolid direnci bildirilmediği sürece oral eritromisin, klaritromisin ve azitromisin alternatif olarak (özellikle anaflaktik tip penisilin alerjisi durumunda) kullanılabilir. Penisilin alerjik olgularda tedavide kullanılabilecek en güçlü ajanlardan biri de klindamisin (3 bölünmüş dozda günde 20 mg/kg; maximum doz 900 mg/gün; 10 gün boyunca). Klindamisinin ABD'de bildirilmiş %1 direnç oranı mevcuttur (33). Aynı zamanda Brezilya'da Arêas GP ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise klindamisin direnci %15,4 olarak bulunmuştur (40). Fransa'da Plainvert C ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise %3,9 klindamisin direnci gösterilmiştir (41). Bu değişken ve artış gösteren direnç oranları sebebi ile çalışmalarının yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Çoğu oral antibiyotikler, AGβHS'nin faringeal eradikasyonunu maksimum düzeye çıkarmak için 10 gün kullanılmalıdır. Güncel olarak FDA, AGβHS farenjitinde 5 günlük sefdinir, sefpodoksim ve azitromisin tedavisini onaylamıştır (3, 33, 42). Ancak kısa süreli sefalosporin tedavisi ile ilgili, yapılan pek çok çalışmanın, çalışmaya dahil edilme kriterlerinin net belirlenmiş olmaması, tedaviye uyumun tam olarak değerlendirilmemesi, enfeksiyonlar arasındaki tedavi başarısızlığı durumunda serotipik ve genotipik farklılıkların araştırılmaması ve yeni enfeksiyon ayrımı yapılmaması gibi eksikleri mevcuttur. Ayrıca bu antibiyotiklerin etki spektrumu penisilinden daha geniştir ve kısa süreli verilseler bile daha pahalıdırlar. Bu nedenle kısa süreli sefalosporin kullanımının şu anda desteklenemeyeceği bildirilmektedir (2,

33). Destek tedavi; yüksek ateş ve şiddetli boğaz ağrısını azaltarak ve yaşam kalitesini ve oral alımı artırması nedeniyle önerilmektedir. Nonsteroid antiinflamatuvarlar ve asetaminofen grubu ilaçlar bu amaçla kullanılabilir, ancak reye sendromu riski nedeniyle asetilsalisilik asitten kaçınılması gerektiği unutulmamalıdır. Kortikosteroidlerin destek amaçlı kullanımı AGBHS tonsillofarenjitinde önerilmemektedir (3, 33, 43, 44).

Bir hasta çok sık aralıklarla AGBHS tonsillofarenjiti tanısı alarak çoklu antibiyoterapi alıyorsa, taşıyıcılık konusu mutlaka düşünülmelidir. Tüm dünyada AGBHS'lerin penisilin duyarlılığı biliniyor olmasına rağmen, tedavi sonrası pozitif boğaz kültürü oranı %7-37 arasında değişmektedir. AGBHS taşıyıcılığının tedavisi ancak özel durumlar varlığında verilmelidir. Bu özel durumlar; ARA, akut poststreptokoksik glomerulonefrit, invaziv AGBHS salgını, küçük kapalı bir toplulukta AGBHS tonsillofarenjit salgını, hastada ya da ailesinde ARA öyküsü bulunması, AGBHS tonsillofarenjitiyle ilgili aşırı aile endişesi, sadece taşıyıcılık nedeniyle tonsillektomi planı yapılıyor olmasıdır (33, 45). Taşıyıcılık tedavisinde uygulanacak tedavi protokolü Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5. Akut A Grubu β -Hemolitik Streptokoksik Tonsillofarenjit Tedavisi (18, 33)

İLAÇ	DOZ	SÜRE
Penisilin alerjisi yoksa	Oral penisilin V Çocuk: 250 mg x2 ya da x3 / gün Ergen: 250 mg x4/gün ya da 500 mg x2/gün	10 gün
	Amoksisilin (oral) 50 mg/kg/gün x1 ya da 25 mg/kg/doz x2 (maksimum 1000 mg)	10 gün
	Benzatin penisilin G (im*) <27 kg: 600000 Ü; >27 kg: 1200000 Ü	1 doz
Penisilin alerjisi varsa	Sefalekssin (oral) 20 mg/kg/doz x2 (maksimum 500 mg/doz)	10 gün
	Sefadroksil (oral) 30 mg/kg x1 (maksimum 1 gr)	10 gün
	Klindamisin (oral) 7 mg/kg/doz x3 (maksimum 300 mg/doz)	10 gün
	Azitromisin (oral) 12 mg/kg x1 (maksimum 500 mg)	5 gün
	Klaritromisin (oral) 7,5 mg/kg/doz x2 (maksimum 250 mg/doz)	10 gün

*im; intramuskuler

Tablo 6. Eradikasyon Tedavisinde Kullanılabilecek İlaç Seçenekleri ve Dozları (3)

İLAÇ	DOZ	SÜRE
Klindamisin(oral)	20-30 mg/kg/gün 3 doz (maksimum 300 mg/doz)	10 gün
Penisilin+ rifampisin (oral)	Penisilin V: 50 mg/kg/gün 4 dozda x10 gün maksimum: 2 gr/gün + Rifampisin 20 mg/kg/gün tek doz (tedavinin son 4 günü) (maksimum 600 mg/gün)	10 gün
Amoksisilin klavulonat (oral)	40 mg amoksisilin/kg/gün 3 dozda (maksimum 2 gr amoksisilin/gün)	10 gün
Benzatin penisilin G (im) + rifampisin (oral)	Benzatin Penisilin G: 600000 Ü <27 kg için ve 1200000 Ü $\geq$ 27 kg + rifampisin 20 mg/kg/gün 2 dozda (maksimum 600 mg/gün) (4 gün süreyle)	Benzatin penisilin G 1 doz + rifampisin 4 gün

*im; intramuskuler

2.7. GAS'ların Tonsillofarenjit Dışındaki Klinik Prezentasyonu

2.7.1. GAS Pnömoni:

S. pyogenes toplum kaynaklı pnömonilerin artan sebeplerinden olup daha çok 4 ay ile 4 yaş arasında etken olarak görülmektedir. *Streptococcus pneumoniae*, *Stafilococcus aureus*, *Hemofilus influenza* ve *S. pyogenes* hastane yatışına ve mortaliteye neden olan en sık bakteriyel etkenlerdir. *S. aureus* ve *S. pyogenes* klinik olarak özellikle nekrotizan pnömoni ve ampiyeme neden olurlar. İnfluenza ve su çiçeğine sıklıkla eşlik etmektedirler (1, 46).

2.7.2. Kızıl:

Kızıl, karakteristik döküntü ile ilişkili, antitoksin antikorlar olmayan bireylerde pirojenik egzotoksin (eritrojenik toksin) üreten GAS'lar ile enfeksiyon sonrası gelişen bir üst solunum yolu enfeksiyonudur. Geçmişe göre daha az sıklıkta ve daha az virülan olduğu bilinmektedir. İnsidans döngüsel olup toksin üreten suşların prevelansı ve popülasyonun immün durumuna göre değişmektedir. 2014'te, İngiltere'de, Chalker V ve arkadaşlarının kızıl artışı sebebi ile yaptığı çalışmalarda yine kızıl vakalarındaki artışın suşa özgü veya bilinen bir mobil elemente özgü fenomen olduğuna dair kanıt bulunamamıştır. Kızıl vakalarındaki artışın sebebi GAS'ın çoklu soyları ile ilişkilendirilmiştir (1, 47). Karakteristik döküntü, genellikle semptomların başlamasından sonra 24-48 saatte görülür. Ancak nadir de olsa hastalığın ilk bulgusu olarak da görülebilir. Sıklıkla boyundan başlayarak gövdeye ve ekstremitelere doğru ilerler. Deride yaygın, ince papüler, basmakla solan parlak kırmızı bir renk değişimi oluşturan eritematöz bir döküntüdür. Deri kaz derisi görünümünde olup pürüzlü hissedilir. Vücudun kıvrım bölgelerinde dirseklerde,

aksillalarda, genital bölgede döküntüler daha yoğun olarak görülmektedir. Yüz genellikle korunur ancak yanaklarda kırmızılık ve ağız çevresinde solukluk görülebilir. Döküntüler 3-4 gün sonra solmaya başlar ve yüzden başlayarak aşağıya, vücuda doğru yayılan güneş yanığı benzeri deskuamasyon oluşur, bazen tırnakların serbest uçlarında, el ve ayak içlerinde de tabaka benzeri deskuamasyon görülebilir. Tonsiller, GAS tonsillofarenjitinde olduğu gibi, hipertrofik ve sarı kan lekeli bir eksuda ile örtülmüş olup, farenks hiperemiktir. Ek olarak dilde kaplanmış eksudatif görünüm olup papillalar ödemli, şişkindir. Deskuamasyon sonrası kırmızılaşmış papillalar belirginleşir ve ağıza çilek görünümü verir. Kızıl tanısı zor olmamakla beraber, hafif formlardaki şüpheli farenks bulguları ile rubella, roseola, kawasaki veya ilaç döküntüsü ile karışabilmektedir. GAS enfeksiyonuna maruziyet tanıda yol gösterici olabilirken kesin tanı farenksten GAS izolasyonu ile doğrulanır (1, 2).

2.7.3. İmpetigo:

Bülloz ve bülloz olmayan impetigo olarak iki formda görülmektedir. Bülloz olmayan impetigo daha sık görülmektedir. İlk önce tek başına etrafı hiperemik papüloveziküler bir lezyon olarak görülür. Daha sonra veziküller pürülanlaşır ve kalın yapışkan sarı-açık kahve renkli kurutla kaplanır. Lezyon her yerde görülebilir; ancak sıklıkla yüzde ve ekstremitelerde görülmektedir. Bülloz olmayan impetigo genellikle ateş ve diğer sistemik belirtilere sebep olmaz. Küçük çocuklarda nazofarenksteki aktif GAS enfeksiyonuna bağlı olarak burun delikleri etrafında impetigoya benzer ekskoriyasyon oluşabilir; ancak impetigo genellikle aşık bir üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili değildir. Bülloz olmayan impetigo, tedavisiz kalırsa hafif fakat kronik bir hastalıktır. Sıklıkla vücudun diğer bölgelerine yayılır, ancak bazen de kendini sınırlar. **Bülloz impetigo** ise daha az görülür. En sık

yenidoğanlarda ve infantlarda görülür. Travmatize olmamış deride oluşan, saydam sıklıkla 3 cm'den küçük çapta büller şeklinde görülür. Çoğu zaman yüz, kalçalar, gövde ve perinede görülmektedir. *S. aureus* bülloz impetigonun geleneksel olarak tek etkeni olarak kabul edilmiş olmasına rağmen, bülloz olmayan impetigonun etkenleri konusunda ayrışmalar söz konusudur. Birçok bülloz olmayan impetigoda ya GAS, ya *S. aureus* ya da her iki etken beraber saptanmıştır. GAS impetigo ile başlayan yüzeysel cilt enfeksiyonu, sağlıklı ciltte GAS alımı (genellikle yakın cildi kolonize olmuş veya GAS ile enfekte olmuş temas noktaları) ve minör bölgelerdeki travmalarla (sıyrıklar, yırtılmalar, böcek ısırıkları gibi travmalar ve yanıklar) cilt enfeksiyonu gelişmesi ile oluşur. GAS impetigo için kuluçka süresi 7-10 gündür. *S. aureus*'un sebep olduğu bülloz olmayan impetigoyu GAS'ın sebep olduğu impetigodan ayırmanın tek yolu lezyonlardan kültür alınmasıdır (1, 33).

2.7.4. Erizipel:

Derinin daha iç kısımlarını ve altta yatan bağ dokusunu içeren nadir, akut bir GAS enfeksiyonudur. Başlangıç ani olup yüksek ateş gibi sistemik belirti ve bulgular sıklıkla görülür. En karakteristik bulgusu etkilenen bölgedeki deri keskince belirlenmiş, hafif yüksek sınır olmasıdır. Bunun yanında etkilenen bölgedeki deri şişmiş, kırmızı ve çok hassastır, yüzeysel kabarcıklar olabilir. Bazen lenfanjit görülebilir ve buna bağlı kızıl çizgiler lezyonun kenarından dışarıya uzanabilir. Teşhis klinik ile konulur. Enfeksiyon olan bölgeden alınan iğne aspirasyon ile alınan kültür sıklıkla etkeni saptar (1, 33).

2.7.5. Perianal Dermatit:

Perianal streptokoksik hastalık olarak da isimlendirilmektedir. İyi sınırlanmış perianal eritem, anal kaşıntı, ağrılı dışkılama ve kan çizili dışkı klinik olarak görülür.

Sistemik belirtiler ve ateş nadirdir. Fizik muayenede keskin sınırlı ve kenarları anüsten yaklaşık 2 cm kadar dışarı uzanan keskin sınırlı, pembe, kırmızı renkte perianal eritem görülür. Eritem, vulva ve vajinayı da içerebilir. Lezyonlar hassastır, kronikleşmesi halinde fissürleşip kanayabilir (1, 2).

2.7.6. Vajinit:

GAS, puberte öncesi görünen vajinitin sık bir sebebidir. Seröz bir akıntı ile birlikte belirgin eritem ve vulva bölgesinin irritasyonu bulunur. Bu durum, yürürken ve idrar yaparken ağrı ve rahatsızlık verir (1, 2).

2.7.7. Selülit:

GAS selülitinde derin dermiş ve deri altı yağ dokusu tutulumu vardır. Ödem, ısı artışı, eritem ve hassasiyet ile karakterizedir. Bölgesel lenfadenopati, ateş, titreme, halsizlik sıklıkla görülür. Deri ve lenfatik bütünlüğün bozulması, diyabet, yanık, venöz yetersizlik enfeksiyona zemin hazırlamaktadır. *S. pyogenes* ve *S. aureus* en sık etkenlerdir. İğne aspirasyonu veya punch biyopsi ile alınan numune kültürü ve kan kültürü ile %25 etken gösterilebilir. Tanı klinik konulabilir ancak immun sistemi baskılanmış, hızlı ilerleyen ampirik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tanıda kültür alınmalıdır (1, 11).

2.7.8. Ciddi İnvazif Hastalık:

İnvazif GAS enfeksiyonu, GAS'ların normalde steril olan bir vücut bölgesinden izolasyonu ile tanımlanmaktadır. Birbiri ile kesişen 3 klinik sendromu içermektedir. Birinci enfeksiyonun seyri sırasında erken dönemde şok ve çoklu organ sistem yetersizliği ile diğer invazif GAS enfeksiyonlarından ayrılan streptokoksik toksik şok sendromudur (tablo 7). İkincisi nekrotizan fasiittir ve deri

altı yumuşak dokular ve deride aşırı miktarda lokal nekroz görülmektedir. Üçüncüsü ise hem toksik şok sendromunu hem de nekrotizan fasiit kriterlerini karşılamayan bir grup fokal ve sistemik enfeksiyonlardır ve bunlara odağı bulunamayan bakteriyemi, menenjit, pnömoni, peritonit, puerperal sepsis, osteomyelit, süpüratif artrit, myozit ve cerrahi yara enfeksiyonlarıdır. Ciddi invaziv GAS enfeksiyonlarından sorumlu olan patojen mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamış olup, streptokoksik pirojenik egzotoksinlerle ilişkisi olduğundan şüphelenilmektedir. Bilinen üç streptokoksik pirojenik egzotoksin (A, B, C), yeni keşfedilen streptokoksik pirojenik egzotoksinler ve GAS tarafından üretilen, henüz tanımlanmamış muhtemel toksinler T lenfositler ve makrofajların aktive olarak hızla çoğalmasını ve büyük miktarlarda sitokin üretilmesini sağlayan süper antijenler olarak görev yaparlar. Bu sitokinler şok ve doku hasarı oluşturma kapasitesine sahiptir ve ciddi invazif GAS enfeksiyonlarından sorumlu oldukları düşünülmektedir (1).

Tablo 7. Streptokoksik Toksik Şok Tanımı (1)

Klinik Kriterler
Hipotansiyon ve aşağıdakilerden 2 ya da daha fazlası:
Böbrek tutulumu
Koagülopati
Karaciğer tutulumu
Erişkin solunumsal distress sendromu
Generalize eritematöz maküler döküntü
Yumuşak doku lezyonu
Kesin Olgu
Klinik kriterlere ek olarak normalde steril olan bir bölgeden streptokok elde edilmesi
Muhtemel olgu
Klinik kriterlere ek olarak normalde steril olmayan bir bölgeden streptokok elde edilmesi

2.7.9. Poststreptokoksik Reaktif Artrit:

Poststreptokoksik reaktif artrit terimi, GAS farenjitini takiben başlayan, ARA tanısı için Jones kriterlerini karşılamayan ancak artriti olan hastalar için kullanılmaktadır. Hala bu kliniğin ayrı bir sendrom mu yoksa ARA'nın bir belirtisi mi olduğu tartışılmaktadır. Geçirilmiş GAS farenjiti ile poststreptokoksik reaktif artrit arasındaki latent periyot 10 günden daha azdır ve ARA'dan çok daha kısadır. ARA'nın aksine poststreptokoksik reaktif artrit genellikle büyük eklemleri tutsa da aksiyel iskelet ve küçük periferik eklemleri de tutabilir. Poststreptokoksik reaktif artrit, tipik olarak gezici olmayan bir artritir. ARA'nın aksine aspirin ya da diğer steroid olmayan antienflammatuarlara dramatik yanıt vermez. 38 derecenin üzerinde ateş çok sık görülmez. Poststreptokoksik reaktif artritli hastaların yaklaşık yarısının kültüründe GAS üremesi vardır; ancak hepsinde yakın zamanda geçirilmiş GAS enfeksiyonunun serolojik göstergesi mevcuttur. Poststreptokoksik reaktif artrit olan hastaların çok az bir kısmında sonrasında kalp kapak hastalığı gelişimi bildirildiğinden bu hastalar birkaç ay klinik kardit bulguları açısından dikkatle izlenmelidir. Bazı uzmanlar bu hastaların bir yıla kadar sekonder profilaksi kullanmasını önerse de bu uygulamanın etkinliği kesin değildir. Klinik olarak kardit bulgusu izlenmezse profilaksi kesilebilir. Kalp kapak hastalığı saptanırsa hasta ARA olarak değerlendirilmeli ve sekonder profilaksi almaya devam etmelidir (1, 2).

2.7.10. *Streptococcus Pyogenes* İle İlişkili Pediatrik Otoimmün

Nöropsikiyatrik Bozukluklar (PANDAS):

PANDAS, bir grup GAS ile ilişkisi olduğu öne sürülen nöropsikiyatrik bozukluğu (özellikle obsesif kompulsif bozukluklar, tik bozuklukları ve Tourette sendromu) tanımlamaktadır. Klinik seyir ani başlangıcı ile karakterizedir. Sydenham

koresi (ARA bulgusu) olan hastalarda obsesif kompulsif bozukluk semptomları olduğu ve obsesif kompulsif bozukluk ve tik bozukluğu olan bir grup hastada kore ve GAS enfeksiyonu sonrası akut alevlenmeler olduğu gösterilmiştir. Buna dayanarak yapılan çalışmalarda obsesif kompulsif bozukluk ve tik bozukluğu olan hastalarda GAS enfeksiyonuna cevap olarak otoimmün antikorlar oluşturulduğu ve bu antikorların Sydenham koresinin bulgularına yol açan otoimmün yanıtı benzer olarak beyin dokusuyla çapraz reaksiyon verdiği öne sürülmüştür. Ayrıca Sydenham koresi nükslerini önleyen sekonder profilaksinin, obsesif kompulsif bozukluk ve tik bozukluğu nükslerini de önleyebileceği öne sürülmüştür. Bu otoimmün mekanizma düşünüldüğünde bu hastaların plazma değişimi ya da intravenöz immunglobülin tedavisi gibi immunregülatör tedavilerden de fayda görebileceği düşünülmüştür. PANDAS'ın ARA'nın uzantısı olabileceği kanıtlanmamış bir hipotezdir. Özenle tasarlanmış ve kontrollü çalışmalarla PANDAS ve GAS enfeksiyonları arasında bir neden sonuç ilişkisi kesinleşene dek bu bozukluğu tanımlamak için rutin GAS laboratuvar testleri, önlemek için uzun süreli antistreptokoksik profilaksi ya da alevlenmeleri önlemek için immunregülatör tedavi önerilmemektedir (1, 33).

2.7.11. Akut Romatizmal Ateş (ARA):

AGßHS'lerin neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında immunolojik mekanizmalarla oluşan özellikle kalp, beyin, eklem ve cildi etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. AGßHS'lerin nonsüpüratif komplikasyonudur. AGßHS ile oluşan üst solunum yolu enfeksiyonundan yaklaşık 3 hafta sonra ortaya çıkar (48). AGßHS tonsillofarenjitinin ilk 9 gününde tedavi başlanmasıyla ARA önlenabilir. En sık 5-15 yaş arasında görülür. ARA oluşmasına yol açan streptokokal M serotipleri 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 ve 29'dur. 2015 tanı kriterleri tablo 8 de görülmektedir.

Tanı 2015 Jones Kriterleri ile konulmaktadır ve buna göre, geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı ile birlikte olması koşulu ile ilk atak ARA tanısında 2 majör ya da 1 majör + 2 minör kriter bulunmalıdır. Tekrarlayan ARA atağı tanısında ise 1 majör veya 1 majör + 2 minör ya da 3 minör kriter bulunmalıdır (49).

Tablo 8. 2015 Jones Tanı Kriterleri

	Düşük Riskli Toplamlar	Orta-Yüksek Riskli Toplamlar
Major Kriterler	Kardit (klinik ya da subklinik**) Poliartrit	Kardit (klinik ya da subklinik**) Monoartrit /poliartrit veya poliartralji
	Kore	Kore
	Eritema marginatum	Eritema marginatum
	Subkutan nodül	Subkutan nodül
Minör kriterler	Poliartralji	Monoartralji
	Ateş ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)	Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	ESH ≥ 60 mm/saat ve/veya CRP ≥ 3.0 mg/dL	ESH ≥ 30 mm/saat ve/veya CRP ≥ 3.0 mg/dL
	†PR intervalinde uzama (yaşa göre değerlendirilmeli)	PR intervalinde uzama (yaşa göre değerlendirilmeli)
‡Geçirilmiş GAS enfeksiyonu bulguları: Yüksek veya yükselen GAS antikor titresi GAS için pozitif boğaz kültürü Pozitif hızlı GAS karbonhidrat antijen testi		

*Eklem bulguları aynı hastada hem majör hem de minör tanı kriteri olarak kabul edilmez.

**Subklinik kardit: Dinleme bulguları olmadan sadece ekokardiografi bulgularının olması.

†Kardit varsa PR intervalinde uzama tanı kriteri olarak kabul edilmez.

‡Geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı kore, sinsi ya da geç başlangıçlı kardit durumlarında aranmamaktadır.

Tedavide ise AGβHS eradikasyonu, antiinflamatuvar tedavi ve destek tedavisi verilmelidir. AGβHS eradikasyonu, primer profilaksi olarak adlandırılır ve amaç streptokoklara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonunu tedavi etmektir (AGβHS tonsillofarenjit tedavi protokolünün aynısı uygulanır bölüm 2.4.2.b). Sekonder profilaksi ise; kardit ve kalıcı kalp hastalığı olanlarda 10 yıl veya 40 yaşına kadar (hangisi daha uzun ise), bazen ömür boyu profilaksi; kardit geçiren ve kalıcı kalp hastalığı olmayanlarda 10 yıl veya 21 yaşına kadar (hangisi uzun ise); kardit olmadan romatizmal ateşi olanlarda 5 yıl veya 21 yaşına kadar (hangisi daha uzun ise) verilmelidir. Primer profilaksinin hemen ardından sekonder profilaksi başlatılmalıdır. Sekonder profilakside; benzatin penisilin G 600000 Ü (<27 kg), 1200000 Ü (≥27 kg) tek doz, im, 4 haftada bir (yüksek riskli hastalarda 3 haftada bir) veya penisilin V, 250 mg veya 500 mg, günde 2 kez oral veya sülfadiyazin ya da sülfisoksazol 0,5 gr (<25 kg), 1 gr (≥25 kg) kullanılır. Penisilin ve sülfanamidlere allerjisi olan hastalarda makrolid kullanılır.(48, 50). Antienflamatuar tedavide ARA düşünülen hastada tek bulgu artralji veya atipik artrit ise antienflamatuar ilaçlar (salisilatlar, steroidler) hemen başlanmamalıdır. Tedaviye erken başlanması gezici artriti engelleyip ve ARA tanısını güçleştirmektedir. Tipik gezici poliartrit ile başvuranlar ve kardiyomegali ya da konjestif kalp yetersizliği olmayan karditli hastalar oral salisilat ile tedavi edilmelidir. Aspirin genellikle 100 mg/kg/gün 4 dozda, ağızdan 3-5 gün; ardından 75 mg/kg/gün 4 dozda ağızdan 4 hafta boyunca verilir. Kardiyomegali veya konjestif kalp yetersizliği olan hastalara kortikosteroid tedavisi verilmelidir. Prednizolon 2 mg/kg/gün, 4 dozda, 2-3 hafta verilerek ardından her 2-3 günde bir 5 mg/gün azaltılarak kesilir. Prednizolon dozu azaltılmaya başlanırken 6 haftalık 75 mg/kg/gün aspirin tedavisi başlanmalıdır. Orta veya ciddi karditli hastalarda destek tedavileri, digoksin, sıvı ve tuz kısıtlaması, diüretikler ve oksijendir (1, 51, 52).

2.7.12. Akut Poststreptokoksik Glomerulonefrit (APSGN):

Çocukluk çağının en sık görülen postenfeksiyöz glomerulonefritidir. AGßHS'lerin nonsüpüratif komplikasyonudur. Sıklıkla boğaz ve cilt enfeksiyonunu takip eder. Ani başlayan makroskobik hematüri, ödem, hipertansiyon ve renal yetersizlikle karakterizedir. Morfolojik çalışmalar ve serum kompleman (C3) düzeyinde düşme, APSGN'nin immunkomplekslerle oluştuğuna dair güçlü kanıtlar sağlamaktadır. Serum C3 düzeyi düşmüş C4 sıklıkla normal nadir olarak hafif azalmıştır. Nefritojenik streptokokun immünolojik hasara yok açmasının kesin mekanizması açıklanmaya devam etmektedir. Tipik hastada önceki streptokoksik farenjitten 1-2 hafta sonrasında ya da streptokoksik pyodermiden 3-6 hafta sonra akut nefritik sendrom gelişir (1, 33, 53). Akut poststreptokoksik glomerulonefritin tipik kliniği akut glomerulonefrit tablosu olmakla birlikte subklinik seyirden nefrotik sendrom, hızlı ilerleyen glomerulonefrite kadar değişik klinik tablolarla karşılaşılabilir (54). Ayrıca ender olarak ARA ve APSGN birlikteliği bildirilmiştir (55).

Nefritojenik bir GAS suşu ile farenjit ya da piyoderma oluştuğunda APSGN'nin önlenileceğine dair bir bulgu yoktur. Streptokoksik boğaz ve deri enfeksiyonları için tedavi APSGN riskini ortadan kaldırmaz. Tedavi renal yetmezlik ve hipertansiyonu önleme üzerine kuruludur. Penisilin ile sistemik antibiyotik tedavisinin 10 günlük kürü, nefritojenik mikroorganizmaların yayılımını sınırlamak için tavsiye edilir ancak antibiyoterapi APSGN'nin doğal seyrini etkilemez. APSGN'li çocukların %95'inden fazlasında tam iyileşme olur. Rekürrens nadirdir (1, 33).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubu ve Verileri

Çalışma grubu: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği, Çocuk Acil Polikliniği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine üç ay boyunca akut tonsillofarenjit ön tanısı ile başvuran 3 yaş altı, aile içi ya da kreşe AGβHS ile temas eden ve AGβHS tonsillofarenjiti klinik bulguları gösteren 15 hasta; AGβHS tonsillofarenjitinin en sık görüldüğü, Centor klinik skorunda da 1 puan olarak kriterlerlerden biri olan 3-14 yaş arası 341 hasta; 14-18 yaş arası ise 48 hasta; toplamda 404 hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalar ve ebeveynleri bilgilendirilmiş, tüm ebeveynlere ve 7 yaş üstü hastalara onam formu imzalatılmıştır.

Çalışma verileri: Olguların yaşları, cinsiyetleri, yakınmaları ve fizik muayene bulguları (ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$, öksürük olmaması, hassas servikal lenfadenopati, tonsil hipertrofisi ve eksuda varlığı) standart bir forma kaydedilmiştir.

Çalışma yöntemi: Hastaların posterior farenks ve tonsilleri üzerinden 3 kez boğaz sürüntü örneği alınarak, alınan örneklerden boğaz kültürü Gazi Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı tarafından, RADT Dr. M. İrem Şahan Şeref tarafından, Lamp-PCR ise Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler ve Dairesi Başkanlığı Mikrobiyoloji Laboratuvarı tarafından çalışılmıştır. Örneklerden biri RADT olup, GAS antijeninin saptanması, steril eküvyon çubuğu ile alınan boğaz sürüntü örneğinde strep A karbonhidrat antijeninin kalitatif tespiti için immunokromatografik temelli bir yöntem uygulanarak, (TOYO Strep A Rapid Test Device, Throat Swab, Türklab Laboratories, İzmir, Türkiye) firmanın tarif ettiği şekilde çalışılmıştır. Diğer bir

örnek olan boğaz kültürü ise %5 koyun kanlı agara ekim yapılarak 48 saat 35-37°C’de inkübe edilmiştir. Kültür plakları 24 saatte bir kontrol edilmiş ve şüpheli streptokok kolonileri rutin mikrobiyolojik yöntemlerle tiplendirilmiştir (PYR pozitifliği, basitrasin duyarlılığı). PCR ise, Loop-mediated Isothermal Amplification (Lamp) yöntemi ile çalışılmış olup bu amaçla Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığınca yürütülen Kalkınma Bakanlığı Projesi kapsamında geliştirilen ürünler kullanılmıştır. Boğaz sürüntü örneklerinden DNA izolasyonu ve ardından *S. pyogenes*’e özgü oligonükleotidler ile DNA izolatında bulunan *S. pyogenes* pirojenik ekzotoksin B (speB) gen bölgesi, Lamp reaksiyonu ile çoğaltılarak tespit edilmiştir.

RADT sonucu hastanın doktoruna bildirilmiş, test öncesi ve test sonrası antibiyotik tedavisi ile ilgili karar, hekim tarafından verilmiştir. Çalışma süresince hekimin tetkik, tanı ve tedavisine karışılmamıştır. GAS tonsillofarenjiti tanısında boğaz kültürü altın standart olarak kabul edilmiştir.

Çalışmadan dışlama kriterleri, Modifiye Centor skoruna göre iki puan altında alması, 3 yaş altında olması, ARA öyküsü olması, son 3 gün içinde ağızdan veya 28 gün içinde damar içi antibiyotik kullanmış olması, akut otitis media, sinüzit gibi başka bir üst solunum yolu hastalığı olması, immunsupresif veya immunsupresyon tedavisi almış olması, steroid, kemoterapi, radyoterapi tedavisi gibi immunsupresif tedavi almış olması, tonsillektomi öyküsü olması ve ebeveynlerinin bilgilendirilmiş onam formunu imzalamamaları olarak belirlenmiştir. Ancak 3 yaş altında temas durumunda (kardeş, kreş, ebeveyn) ve klinik bulgular varlığında örnekler alınmıştır.

Tüm olgular 48 saat sonra kontrole çağırılıp, boğaz kültür sonuçları ile

tekrar değerlendirilerek tedavileri düzenlenmiştir. Hasta formları üzerinden hastaların klinik skoru Modifiye Centor Skoru kullanılarak hesaplanmıştır. Centor klinik skoru, ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$, öksürük olmaması, hassas ön servikal lenfadenopati, tonsillada hipertrofi veya eksuda olması kriterlerine göre puanlama yapar. Modifiye Centor klinik skoru ise çocuklar için düzenlenmiş ve AGβHS tonsillofarenjitinin en sık görüldüğü yaş olan 3-14 yaş arası artı bir puan olarak verilmiştir. Modifiye Centor klinik skorlaması ve skora göre önerilen klinik yaklaşım tablo 9 ve 10'da gösterilmiştir (3) (23, 56).

Tablo 9. Modifiye Centor Klinik Skoru

Klinik	Puan
Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1
Öksürük olmaması	1
Hassas ön servikal lenfadenopati	1
Tonsillada hipertrofi veya eksuda	1
Yaş 3-14	1
Yaş 15-44	0
Yaş ≥ 45	-1

Tablo 10. Modifiye Centor Klinik Skoru Kullanılarak Yapılan Klinik Yaklaşım (3)

Toplam Skor	Önerilen klinik yaklaşım
0 - 1	Viral etiyoloji düşündürmektedir, ileri tanı testi yapmaya ve antibiyotik tedavisi uygulamaya gerek yok, semptomatik tedavi yeterli
2 - 3	GAS için hızlı antijen testi yap, sonuç (+) ise antibiyotik ver*, (-)** ise semptomatik tedavi yeterli
≥ 4	Ampirik antibiyotik ver*, GAS için hızlı antijen testi tanıyı kesinleştirmek için yapılabilir

* 3 gün içerisinde antimikrobiyal tedaviye rağmen düzelme olmaz ise kültür al

** 3-18 yaş grubunda GAS için hızlı antijen testi sonucu (-) ise kültür ile doğrulamak³⁴ gerekmektedir

3.2. İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 (Statistics Programme for Social Scientists) (USA) programı kullanıldı. Sürekli veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisherin Exact testi kullanıldı ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tanı testlerinin sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk değerleri, altın standart olan boğaz kültürü ile çapraz tablolar oluşturularak hesaplandı. Modifiye Centor klinik skorunun pozitif kültür sonucunu öngörmedeki önemi ve kestirim değerini saptamak için ROC analizi kullanıldı ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

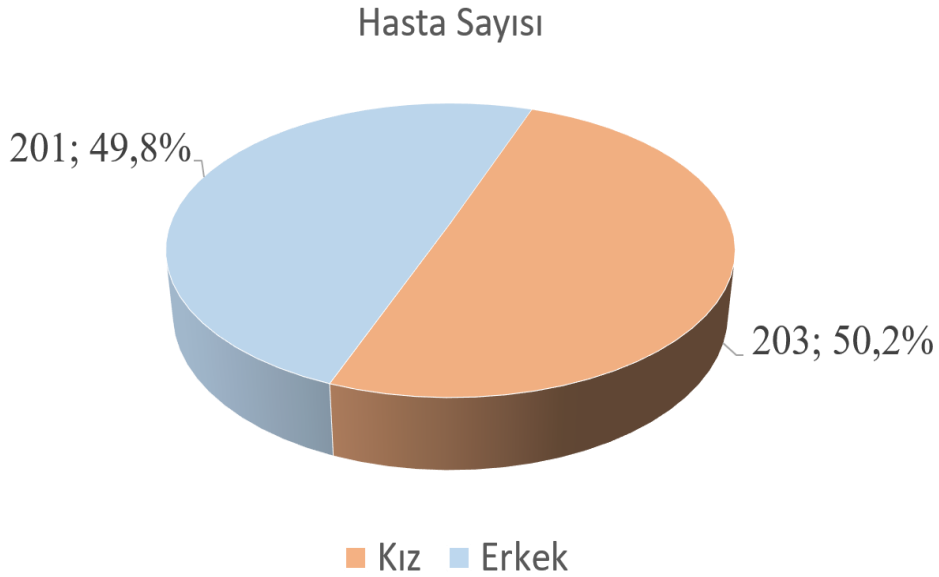
3.3. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 20181008/742 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

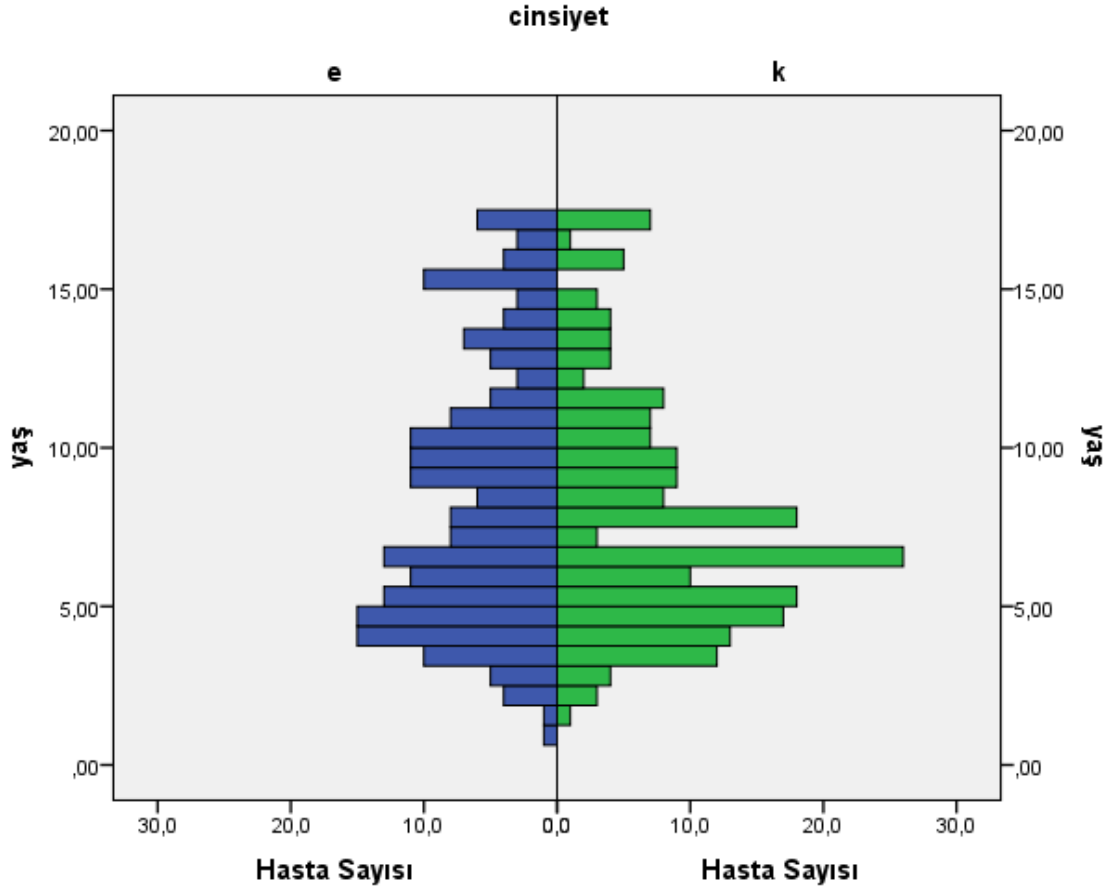
4.1. Çalışma Grubunu Oluşturan Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya 404 hasta dahil edilmiş olup, bu hastaların 201'i (% 49.8) erkek, 203'ü (%50,2) kız çocuklardan oluşmaktadır (Şekil 1). Hastaların yaş ortalaması $8,2\pm3,95$ olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 7.4'tür. 3 yaş altı, aile içi ya da kreşe AGBHS ile temas eden ve AGBHS tonsillofarenjiti klinik bulguları gösteren 15 hasta; AGBHS tonsillofarenjitinin en sık görüldüğü, Centor klinik skorunda da 1 puan olarak kriterlerlerden biri olan 3-14 yaş arası 341 hasta; 14-18 yaş arası ise 48 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 4. Çalışma Grubundaki Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Şekil 5. Çalışma Grubundaki Hastaların Demografik Dağılımı



4.2. Yaş ve Cinsiyetin Tanı Altın Standart Boğaz Kültürü ile Karşılaştırılması

Akut tonsillofarenjitin tanı yöntemlerinden altın standart olan boğaz kültürü ile yaş ve cinsiyetin karşılaştırılması tablo 12’de gösterilmiştir. Boğaz kültürü pozitif olarak bulunan 103 hastanın yaş ortalaması $8,04 \pm 3,46$; boğaz kültürü negatif olan 301 hastanın yaş ortalaması $8,22 \pm 4,10$ olarak bulundu. Boğaz kültürü sonuçlarına göre pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında yaş ortalamaları açısından p değeri 0,923 olarak bulundu, fark izlenmedi.

Çalışmaya dahil olan 201 erkek çocuk hastadan, 49’unun (%47,6) boğaz kültürü sonucu pozitif iken 152’sinin (%50,5) boğaz kültürü sonucu negatif olarak

görüldü. Çalışmaya dahil olan 203 kız çocuk hastadan, 54'ünün (%52,4) boğaz kültürü sonucu pozitif iken 149'unun (%49,5) boğaz kültürü sonucu negatif olarak görüldü. Cinsiyet ile boğaz kültürü sonuçlarına göre pozitif olanlar ile negatif olanlar arasındaki p değeri 0,608 olarak bulundu ve fark izlenmedi.

Sonuç olarak, yaş ve cinsiyetin boğaz kültürü sonucu üzerinde anlamlı fark yaratmadığı görüldü.

Tablo 11. Yaş ve Cinsiyetin Tanı Altın Standart Boğaz Kültürü İle Karşılaştırılması

	Boğaz Kültür Sonucu		
	Pozitif 103	Negatif 301	P Değeri
Yaş, yıl (ss)	8,04±3,46	8,22±4,10	0,923
Cinsiyet, erkek, (%)	49 (47,6)	152 (50,5)	0,608
Cinsiyet, kız, (%)	54 (52,4)	149(49.5)	0,608

4.3. Tanı Testlerinden RADT ve Lamp-PCR'ın Altın Standart Boğaz Kültürü İle Karşılaştırılması

Bu çalışmada tanı tetkiklerinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerlerinin hesaplanması için boğaz kültürü, RADT ve Lamp-PCR sonuçlarının çapraz tabloları oluşturuldu.

Tablo 12. Boğaz Kültürü ile RADT Çapraz Tablosu

		Boğaz Kültürü		Toplam
		Pozitif	Negatif	
Hızlı Antijen	Pozitif	61	17	78
	Negatif	42	284	326
Toplam		103	301	404

Yaptığımız çalışmada 404 hasta çocuktan boğaz kültürü, RADT ve Lamp-PCR örnekleri alınmış ve karşılaştırılmıştır. Boğaz kültürü pozitif olan 103 (%25,4) hasta, negatif olan 301 (%74,6) hasta bulunmuştur. RADT ise 78 (%19,3) hastada pozitif iken, 326 (%80,7) hastada negatif olarak saptanmıştır. RADT ile boğaz kültürünün ortak pozitif bulduğu 61 (%15) hasta, RADT ile boğaz kültürünün ortak negatif bulduğu 284 (%70,2) hasta olduğu görülmüştür (Tablo 13).

Tablo 13. Boğaz Kültürü ile Lamp-PCR Tekniğinin Çapraz Tablosu

		Boğaz Kültürü		Toplam
		Pozitif	Negatif	
Lamp-PCR	Pozitif	62	51	113
	Negatif	41	250	291
Toplam		103	301	404

Lamp-PCR ile altın standart boğaz kültürü karşılaştırılması tablo 13'te görüldüğü gibidir. Lamp-PCR, 113 (%27,9) hastada pozitif iken, 291 (%72,1) hastada negatif olarak saptanmıştır. Lamp-PCR ile boğaz kültürünün ortak pozitif bulduğu 62 (%15,3) hasta, Lamp-PCR ile boğaz kültürünün ortak negatif bulduğu 250 (%61,8) hasta olduğu görülmüştür.

RADT ve Lamp-PCR'ın referans ve altın standart test olan boğaz kültürü ile karşılaştırıldığında sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk değerleri Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. RADT ve PCR Yöntemlerinin Referans Teste Göre Kıyaslaması

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	Doğruluk
RADT	59,2	94,4	78,2	87,1	85,3
Lamp-PCR	60,2	83,1	54,9	85,9	77,2

PPD ve NPD: Pozitif ve Negatif Prediktif Değerleri

Bu çalışmada, RADT'ın AGβHS tonsillofarenjitleri içinde gerçekten AGβHS tonsillofarenjitlerini bulması olan sensitivitesi %59,2 olarak bulunmuştur. RADT'ın hasta olmayanlar içerisinde gerçekten hasta olmayanları bulması olan spesifitesi ise %94,4 olarak bulunmuştur. RADT'ın AGβHS tonsillofarenjiti olarak bulduğu hastaların, boğaz kültürü tarafından da AGβHS tonsillofarenjiti olarak bulduğu hastaların yüzdesi olan pozitif prediktif değeri %78,2'dir. RADT'ın AGβHS tonsillofarenjiti olarak bulmadığı hastaların, boğaz kültürü tarafından da sağlıklı

bulunma yüzdesi olan negatif prediktif değeri %87,1'dir. Doğruluk ise yani boğaz kültürü ve RADT'ın ortak pozitif ve ortak negatif hasta sayısının yüzdesi, hızlı testin gerçek değere ne kadar yaklaştığı olup %85,3 olarak bulunmuştur

Lamp-PCR'nin referans tanı testi olan boğaz kültürü ile karşılaştırılmasında ise sensitivitesi % 60,2 olarak bulunurken spesifitesi ise %83,1 olarak bulunmuştur. Lamp-PCR'ın pozitif prediktif değeri %54,9 olup, negatif prediktif değeri %85,9'dur. Doğruluk ise %77,2 olarak bulunmuştur.

Cinsiyete göre tanı testlerinin referans test ile karşılaştırılması Tablo 15'te gösterilmiştir. Erkekler ve kızlar arasında tanı testleri için hesaplanan sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk değerleri benzer olduğu görülmüştür.

Tablo 15. Cinsiyete Göre Tanı Testlerinin Referans Test ile Karşılaştırılması

	Sensitivite		Spesifite		PPD		NPD		Doğruluk	
	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
Hızlı Antijen	55,1	63,0	95,4	93,3	79,4	77,3	86,8	87,4	85,5	85,2
PCR	61,2	59,3	82,9	83,2	53,6	56,1	86,9	84,9	77,6	76,8
E: Erkek, K: Kız										

Kız hastalarda RADT'ın referans tanı testi olan boğaz kültürü ile karşılaştırılmasında sensitivitesi %63 olarak bulunurken spesifitesi ise %93,3 olarak bulunmuştur. RADT'ın pozitif prediktif değeri %77,3 olup, negatif prediktif değeri %87,4; doğruluk ise %85,2 olarak bulunmuştur. Erkek hastalarda RADT'ın referans tanı testi olan boğaz kültürü ile karşılaştırılmasında ise sensitivitesi %55,1 olarak

bulunurken, spesifitesi ise %95,4 olarak bulunmuştur. RADT'ın pozitif prediktif değeri %79,4 olup, negatif prediktif değeri %86,8; doğruluk ise %85,5 olarak bulunmuştur.

Kız hastalarda Lamp-PCR'ın boğaz kültürü ile karşılaştırılmasında sensitivitesi %59,3 olarak bulunurken spesifitesi ise %83,2 olarak bulunmuştur. Lamp-PCR'ın pozitif prediktif değeri %56,1 olup, negatif prediktif değeri %84,9'dur. Doğruluk ise %76,8 olarak bulunmuştur. Erkek hastalarda Lamp-PCR'ın boğaz kültürü ile karşılaştırılmasında ise sensitivitesi %61,2 olarak bulunurken spesifitesi ise %82,9 olarak bulunmuştur. Lamp-PCR'ın pozitif prediktif değeri %53,6 olup, negatif prediktif değeri %86,9; doğruluk ise %77,6 olarak bulunmuştur.

4.4. Modifiye Centor Klinik Skor Puanları ile Boğaz Kültürü Sonuçları Arasındaki İlişki

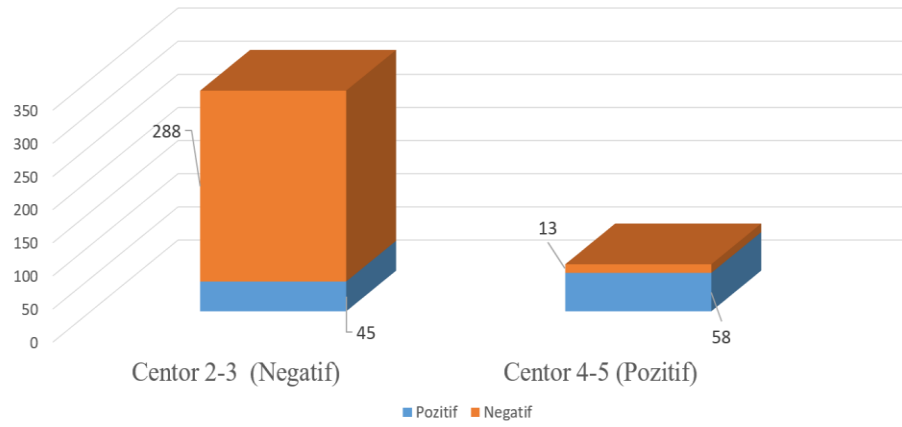
Modifiye Centor klinik skorlaması 2-3 puan olan hastalardan boğaz kültürü, RADT ya da Lamp-PCR alınıp beklenmesi ve sonuçlarına göre tedavi planlanması önerilir. Modifiye Centor klinik skoru 4-5 olan hastalardan ise tanı tetkikleri istenir fakat sonuç beklenmeden antibiyotik tedavisi başlanması önerilir. Çalışmamızda Modifiye Centor klinik skoru 2-3 olanlar ile 4-5 olanların boğaz kültür sonuçları arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır (Tablo 17). Çalışmada klinik skoru 2-3 olan 333 hasta; klinik skoru 4-5 olan 71 hasta mevcuttur. Klinik skoru 2-3 olan hastalardan 45 tanesinin boğaz kültürü pozitifken, 288 tanesi ise negatif olarak bulunmuştur. Klinik skoru 2-3 olan 333 hastanın 45'inin (%13,5) boğaz kültürü pozitif gelmiştir. Klinik skor 4-5 olan hastalardan 58 tanesinin boğaz kültürü pozitifken, 13 tanesi ise negatif

olarak bulunmuştur. Klinik skoru 4-5 olan 71 hastanın 58'inin (%81,7) boğaz kültürü pozitif gelmiştir.

Tablo 16. Boğaz Kültürü ile Modifiye Centor Klinik Skorunun Çapraz Tablosu

		Boğaz Kültürü		Toplam
		Pozitif	Negatif	
Modifiye Centor Klinik Skoru	Centor 4-5 (Pozitif)	58	13	71
	Centor 2-3 (Negatif)	45	288	333
Toplam		103	301	404

Şekil 6. Çalışma Grubundaki Hasaların Modifiye Centor Skoru Dağılımı



Modifiye Centor klinik skoru ile boğaz kültürünün karşılaştırılmasında ortaya çıkan istatistiksel değerler tablo 17'de gösterilmiştir. Buna göre Modifiye Centor klinik skorunun sensitivitesi %56,3; spesifitesi %95,7; pozitif prediktif değeri %81,7; negatif prediktif değeri %86,5; doğruluğu ise %85,7 olarak görülmüştür.

Tablo 17. Modifiye Centor Klinik Skor Puanları ile Boğaz Kültürünün Kıyaslaması

	Sensitivite	Spesifite	PKD	NKD	Doğruluk
Modifiye Centor Klinik Skoru	56,3	95,7	81,7	86,5	85,7

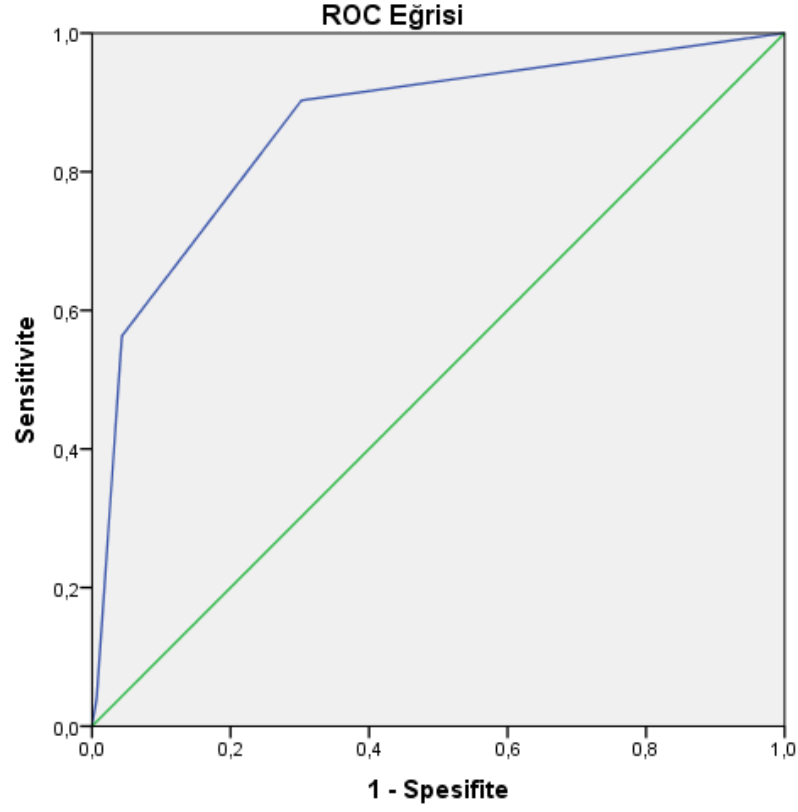
Cinsiyete göre klinik skorlarının referans test ile karşılaştırılması Tablo 18’de gösterilmiştir. Erkekler ve kızlar arasında tanı Modifiye Centor klinik skorlaması için hesaplanan sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk değerleri benzerdir.

Tablo 18. Cinsiyete Göre Modifiye Centor Klinik Skoru ile Boğaz Kültürünün Karşılaştırılması

	Sensitivite		Spesifite		PPD		NPD		Doğruluk	
	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
Modifiye Centor Klinik Skoru	55,1	57,4	98,7	92,6	93,1	73,8	87,2	85,7	88	83,3
E: Erkek, K: Kız,										

Kız hastalarda Modifiye Centor klinik skorlamasının referans tanı testi olan boğaz kültürü ile karşılaştırılmasında sensitivitesi %57,4 olarak bulunurken spesifitesi ise %92,6 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değeri %73,8 olup, negatif prediktif değeri %85,7’dir. Doğruluk ise %83,3 olarak bulunmuştur. Erkek hastalarda Modifiye Centor klinik skorlamasının referans tanı testi olan boğaz kültürü ile karşılaştırılmasında ise sensitivitesi %55,1 olarak bulunurken spesifitesi ise %98,7 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değeri %93,1 olup, negatif prediktif değeri %87,2; doğruluk ise %88 olarak bulunmuştur.

Şekil 7. Modifiye Centor Klinik Skoru >3 ile Boğaz Kültürünün ROC Eğrisinde Karşılaştırılması



Tablo 19. Modifiye Centor Klinik Skorunun Pozitif Kültür Sonucunu Öngörmede Kullanımı Açısından Yapılan ROC Analizi Sonuçları

Modifiye Centor Klinik Skorunun Pozitif Kültür Sonucunu Öngörmede Kullanımı Açısından Yapılan ROC Analizi Sonuçları			
	%95 Güven Aralığı		
AUC	Alt Limit	Üst Limit	p
0,865	0,822	0,908	0,022

ROC analizinde AUC (eğri altında kalan alan) 0,865; %95 güven aralığı 0,822 ve 0,908 arasında saptanmıştır (p:0,022). Bilinmektedir ki eğri altında kalan alan 1 değerine ne kadar yakınsa tarama yöntemi o kadar başarılıdır. Bizim çalışmamızda da ROC analizinde AUC (eğri altında kalan alan) 0,865 olarak bulunmuş, Modifiye Centor klinik skoru başarılı sonuçlanmıştır. %95 güven aralığı 0,822 ve 0,908 arasında olup; 1 değerini de kesmediği için güven aralığı açısından da çalışmamız başarılıdır (Tablo 19; Şekil 4).

ROC değerlendirilmesinde kesim noktasını almak tamamen bizim isteğimize bağlıdır. Aşağıdaki tabloda bu kesim noktalarına karşılık gelen sensitivite ve spesifiteleri göstermektedir.

Tablo 20. ROC Analizi Sonuçlarına Göre Kestirim Değerlerine Karşılık Gelen Sensitivite ve Spesifite Değerleri

ROC Analizi Sonuçlarına Göre Kestirim Değerlerine Karşılık Gelen Sensitivite ve Spesifite Değerleri		
Kestirim Değerleri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
1,00	1,000	,000
2,50	,903	,698
3,50	,563	,957
4,50	,039	,993
6,00	,000	1,000

Kesim noktasını 2,5 aldığımızda (klinik skoru 1-2 olanlar negatif; 3-4-5 olanlar ise pozitif); sensitivite %90,3, spesifite ise %69,8 olarak bulunmuştur.

Kesim noktasını 3,5 aldığımızda ise (klinik skoru 1-2-3 olanlar negatif; 4-5 olanlar ise pozitif); sensitivite %56,3, spesifite ise %95,7 olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Enfeksiyonlar, çocukluk çağında morbiditeye yol açan etkenlerin başında gelmektedir. En sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonları iken, üst solunum yolu enfeksiyonları arasında da akut tonsillofarenjit yüksek sıklıkta görülmektedir. Virüsler (EBV, CMV, rhinovirus, adenovirus) akut tonsillofarenjit etkenlerin büyük kısmını oluşturmaktadır. Bakteriyel etkenlerden en sık AGßHS etken olmakta ve yaş grubuna göre değişmekle birlikte olguların %5-30'unu oluşturmaktadır (18, 57). Öykü, klinik ve fizik muayene bulgularının yardımı ile viral veya bakteriyel ajanların ayrımını yapmak oldukça zordur. GAS'a bağlı tonsillofarenjitin hızlı, doğru tanısı ve erken antibiyotik tedavisi ile hastalık süresinin kısaltılması, bulaşıcılığın azaltılması, peritonsiller abse, otit, mastoidit gibi süpüratif veya romatizmal hastalık ve glomerulonefrit gibi nonsüpüratif komplikasyonların önlenmesi iş gücü kaybının ve bunun yanında hasta başına düşen maliyetin azaltılması amaçlanmaktadır. Bu nedenle klinik tanının mikrobiyolojik tanı yöntemleri ile doğrulanması gerekmektedir (58) (59, 60). ABD'de, yılda yaklaşık 7.3 milyon çocuğun GAS tonsillofarenjiti ile ayaktan başvurduğu ve GAS tonsillofarenjitinin genel toplumsal maliyetinin 224 milyon dolardan 539 milyon dolara kadar değiştiği belirtilmiştir. Tüm bu sebepler göz önüne alındığında, GAS farenjitinin tanısının hızlı ve net olması özellikle ilgi çekici olmuştur (61).

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) (3), Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) (18) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) (50) tarafından hazırlanan güncel kılavuzlar, RADT ile çocuklarda GAS tonsillofarenjitinin doğrulanmasını tavsiye etmektedir. Mevcut IDSA rehberliğinde, RADT sonuçları olan çocuklar için

bir boğaz kültürünün yapılması gerektiğini belirtir ve her iki testin sonuçları da pozitif olduğunda tedavi önerilir. Centor ve Modifiye Centor skorları gibi klinik skorlama sistemleri, GAS tonsillofarenjitini teşhis etmek için mevcut belirti ve semptomları kriterize eder (62) (63). Ek olarak, Modifiye Centor klinik skorlama sistemi 3-14 yaş arası çocukları daha yüksek risk altında görmektedir (64) (65). GAS farenjit teşhisi için mikrobiyolojik altın standart, beta-hemolitik kolonileri taramak için faringeal swab örneklerinin kültürlenmesidir. Kültürlerin duyarlılığının %90 ile %95 arasında olduğu bildirilse de, örnek bütünlüğü, kültür yöntemleri ve önceden antibiyotik kullanımı da dahil olmak üzere çoklu değişkenler verimi etkileyebilir (66, 67). Ek olarak, kültür sonucunun beklenmesi, uygun antimikrobiyal tedaviyi geciktirerek 48 saate kadar süre uzayabilir (68). GAS farenjitinin hızlı tanısı, RADT tarafından sağlanır. Bu teknik oldukça spesifik olmasına rağmen, duyarlılığı %31-50 kadar düşüktür. Bu sebeple boğaz kültürü ile doğrulanması gerekmektedir (18, 69). Moleküler yöntemler, GAS tonsillofarenjitinin tanısında hız ve doğruluğu arttırmak için alternatifler ve üstün hassasiyet ve özgüllüğe sahip oldukları gösterilmiştir (18, 70, 71).

Çalışmamızda, Modifiye Centor kriterleri iki ve üzerinde olan 404 hastadan, eş zamanlı 3 örnek alarak boğaz kültürü, RADT ve moleküler yöntem olan Lamp-PCR sonuçlarını karşılaştırmalı olarak sunmaktayız.

Çalışmamızda 404 hasta çocuktan boğaz kültürü, RADT ve Lamp-PCR örnekleri alınmış ve karşılaştırılmıştır. Boğaz kültürü pozitif olan 103 (%25,4) hasta, negatif olan 301 (%74,6) hasta bulunmuştur. Ülkemizde R. Gözükcü ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 15 yaş altı 2679 tonsillofarenjit tanısı almış olgunun %27,2'sinin boğaz kültüründe GAS ürettiği saptanmıştır (72).

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tonsillofarenjit tanısı konan olguların %25,4'si GAS tonsillofarenjiti tanısı almıştır. Boğaz kültür sonuçlarının 24-48 saat olması sebebi ile yeni tanı yöntemleri araştırılmış ve hızlı antijen testleri bulunmuştur.

RADT, grup A karbonhidrat antijeninin nitröz asit yardımı ile saptanmasına dayanmakta olup çoğu hızlı antijen algılama testi, 15 dakikadan daha kısa bir sürede sonuç vermektedir. Çalışmamızda RADT ile boğaz kültürünün ortak pozitif bulunduğu 61 (%15) hasta, hızlı antijen testi ile boğaz kültürünün ortak negatif bulunduğu 284 (%70,2) hasta olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, hızlı antijen testinin sensitivitesi %59,2; spesifitesi %94,4; pozitif prediktif değeri %78,2; negatif prediktif değeri %87,1; doğruluk %85,3 olarak bulunmuştur. 2008'de Maltezou HC ve arkadaşlarının 2 yılda yaptığı bir çalışmada, tonsillofarenjit ile başvuran 451 çocuktan boğaz kültür ve RADT alınarak, 146'sına (%32,4) AGβHS farenjiti tanısı konmuş olup, RADT 'ın duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %83,1; %93,3; %82,4 ve %93,6 olarak bulunmuştur (58). 1996-2013 yılları arasında Lean WL ve arkadaşları tarafından yapılan 2014 yılında yayınlanan metaanalizde 159 çalışmadan 48'i güvenilir bulunmuş ve çalışmaya dahil edilmiş, RADT duyarlılığı %59 ile 96 arasında bulunmuş ve duyarlılık %86 olarak kabul edilmiş, spesifite ise %96 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sadece pediatrik vakaların olduğu 33 çalışmadan 25'i güvenilir bulunmuş ve çocuklarda, RADT duyarlılığı %87, özgüllüğü ise %96 olarak bulunmuş olup RADT'ın tonsillofarenjitli 100 vakanın 13 vakasını kaçırdığı görülmüştür. Sanayileşmiş gelişmiş ülkelerde bunun göz ardı edilebileceği ancak ARA insidansının yüksek olduğu sanayileşmekte olan bölgelerde, RADT negatif gelen vakaların mutlaka boğaz kültürü doğrulanması gerektiği ve çocuklarda riske edilemeyeceği vurgulanmıştır. Ayrıca hızlı testlerin markalarının ve yapan kişilerin

test sonuçlarını etkilediği belirtilmiştir (73). Çalışmamız ve literatür açıkça göstermektedir ki RADT'nin duyarlılığı değişken ancak özgüllüğü yüksektir. Bu sebeple RADT negatif hastaların boğaz kültürü alınarak, negatifliğin netleştirilmesi gerekmektedir. RADT pozitif olan hastalara ise tedavi başlanmalıdır. RADT'nin 5-10 dakika içerisinde sonuç vermesi, boğaz kültür sonucunun 24-48 saat olduğu düşünüldüğünde çok büyük avantajdır. Ancak RADT'ı yapan sağlık görevlisinin yapması gereken birkaç adım olması sebebi ile testi uygulayan kişiye bağlı sonuçlarda farklılık olabilmektedir. Bu sebeptendir ki RADT gibi kısa sürede sonuç veren, testi uygulayan kişiden etkilenimin daha az olduğu yeni bir test arama süreci oluşmuştur ve Lamp-PCR yöntemi geliştirilmiştir.

Çalışmamızda Lamp-PCR ile altın standart boğaz kültürü karşılaştırılmasında Lamp-PCR, 113 (%27,9) hastada pozitif iken, 291 (%72,1) hastada negatif olarak saptanmıştır. Lamp-PCR ile boğaz kültürünün ortak pozitif bulduğu 62 (%15,3) hasta, Lamp-PCR ile boğaz kültürünün ortak negatif bulduğu 250 (%61,8) hasta olduğu görülmüştür. Lamp-PCR'nin referans tanı testi olan boğaz kültürü ile karşılaştırılmasında ise sensitivitesi % 60,2 olarak bulunurken spesifitesi ise %83,1 olarak bulunmuştur. Lamp-PCR'nin pozitif prediktif değeri %54,2 olup, negatif prediktif değeri %85,9'dur. Doğruluk ise %77,2 olarak bulunmuştur. Uhl J ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada Lamp-PCR ve RADT ayrı ayrı boğaz kültürü ile karşılaştırılmış, 384 örnekten 58 Lamp-PCR pozitif (%15,1), 55 boğaz kültür pozitif (%14,3), 31 RADT pozitif (%8) bulunmuştur. Altın standart olan kültürle karşılaştırıldığında sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer sırasıyla RADT' da %55, %99, %97,%93; Lamp-PCR'de %93, %98, %88, %99 olarak saptanmıştır (71). Bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında RADT sonuçları benzerken, Lamp-PCR sonuçlarında sensitivite ve spesifitenin daha düşük

olduğu görülmüştür. Snow V ve arkadaşlarının yayınladığı bir başka çalışmada 361 pediatrik vakadan alınan örneklerden RADT, Lamp-PCR ve boğaz kültürü alınmış, çelişkili sonuçlar alternatif moleküler analiz ile çözümlenmiştir. 361 örnekten 71'i AGßHS tonsillofarenjiti olarak saptanmış (%19,7); Lamp-PCR 70 örnekte, RADT 35 örnekte, boğaz kültürü 55 örnekte pozitif gözlenmiştir. Bu durum moleküler yöntemlerin taşıyıcıları da saptaması sebebi ile yüksek pozitiflik saptanması ile de açıklanmış olup alınan sonuçların mutlaka klinik ile değerlendirilmesi gerektiğini vurgulanmıştır. Altın standart olan kültürle karşılaştırıldığında sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer sırasıyla RADT testinde %55,2; %99,1; %91,4; %92; Lamp-PCR'de %93,1; %91,4; %67,5; %98,5 olarak saptanmıştır (67). Yine bu sonuçlar da göstermektedir ki çalışmamızın RADT sonuçları literatür ile uyumlu iken Lamp-PCR sonuçlarının sensitivite ve spesifitesi daha düşük olarak görülmektedir. RADT'da GAS antijeninin saptanması; steril eküvyon çubuğu ile alınan boğaz sürüntü örneğinde strep A karbonhidrat antijeninin kalitatif tespiti için immunokromatografik temelli bir yöntem uygulandığı ve duyarlılığının 10^5 CFU/ml olduğu (CFU: colony forming unit; 10^5 koloni oluşturan bakteri konsantrasyonunu yakalıyor); Lamp-PCR'ın ise boğaz sürüntü örneklerinden DNA izolasyonu ve ardından *S. pyogenes*'e özgü oligonükleotidler ile DNA izolatında bulunan *S. pyogenes* pirojenik ekzotoksin B (speB) gen bölgesi, Lamp reaksiyonu ile çoğaltılarak tespit edildiğini ve duyarlılığının 10^2 CFU/ml (10^2 koloni oluşturan bakteri konsantrasyonunu yakalıyor) olduğu bilgisine ulaşılmıştır. Tüm bu bilgilerin ışığında, aslında Lamp-PCR'nin çok daha düşük konsantrasyonlarda *S. pyogenes* saptamasının olduğu, bu sebeple de Lamp-PCR'nin sensitivite ve spesifitesinin RADT'a göre daha yüksek olması gerektiği literatürde bildirilmiştir (74, 75). Bizim çalışmamızda oluşan farklılığın sebebi olarak, 3 ayrı swap ile aynı

anda alınan örneklerdeki bakteri konsantrasyonunun homojen dağılmamış olabileceği düşünülmüştür.

RADT ve Lamp-PCR sonuçları göstermektedir ki her iki örnek de negatif sonuç verdiğinde kesin sonuç ve doğru tedavi için boğaz kültürü sonucu beklenmeli, her iki sonuç da pozitif geldiğinde ise antibiyotik tedavisi başlanmalı, kesin tanı isteniyorsa boğaz kültürü alınmalıdır.

Çocuk doktorlarına, aile hekimlerine, KBB uzmanlarına en çok başvuru sebeplerinden olan akut tonsillofarenjit vakalarında, viral veya bakteriyel tonsillofarenjit tanısını ve tedavisini kolaylaştırması için doğru ve güvenilir bir klinik skorlama sistemi kullanılması gerekmiştir. Klinik skorlama yaklaşımı ile gereksiz antibiyotik reçetelenmesi önemli ölçüde azaltılıp, antibiyotik direncinin sınırlandırılması amaçlanmıştır. Viral veya bakteriyel etiyolojinin ayrımını yapmak öykü, klinik ve fizik muayene bulguları ile oldukça zordur. Literatür hiçbir semptom ve bulgunun viral tonsillofarenjit ve GAS tonsillofarenjitini ayırt etmek için güvenilir olmadığını göstermektedir (76) (77, 78). Streptokoksik tonsillofarenjiti ön görmek için McIsaac ve Centor'un yapmış olduğu klinik çalışmalar ışığında, hastanın yaşı, ateşin $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olması, öksürük olmaması, hassas servikal lenfadenopati, tonsil hipertrofisi ve eksüda varlığı kriterlerini içeren bazı klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir ve Modifiye Centor klinik skorlaması uygulanmaya başlanmıştır. Bu skorlama sistemleri genel olarak GAS tonsillofarenjit tanısı koymaktan çok GAS tonsillofarenjiti tanısını dışlamak için kullanılmaktadır (79-81). McIsaac WJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu ve boğaz ağrısı ile başvuran hastaların 173'üne (%27,9) antibiyotik reçete edilmiş ve bu hastaların 109'unun boğaz kültürü negatif gelmiştir. Skorlama yöntemi kullanıldığında ise

kültür negatif hastaların %63,7'sine antibiyotik reçetesinin verilmeyeceği görülmüş ve skorlama yönteminin gereksiz antibiyotik reçetelenmesini önemli ölçüde azalttığı vurgulanmıştır (82). McIsaac ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise tonsillofarenjit tanılı olgularda klinik bulguların ve Modifiye Centor klinik skorlamasının EBV farenjiti gibi klinik olarak ağır geçirilen viral hastalık durumunda yanlış pozitif teşhis koyduğu, bakteriyel ya da viral tonsillofarenjit ayrımında yetersiz kaldığı ve dolayısı ile gereksiz antibiyotik reçete edilmesine neden olduğu, Modifiye Centor klinik skoru >2 saptanan olgularda boğaz kültürü alınması gerektiği, Modifiye Centor klinik skoru <2 olduğunda ise bakteriyel tonsillofarenjit riskinin düşük olduğu ve güvenilir olduğu belirtilmektedir (65, 83). Yapılan çalışmalarda, hastalarda 3 veya 4 bulgunun olması halinde GAS tonsillofarenjitini gösterme açısından pozitif prediktif değer %40-60 iken, 3'den az bulgu olması halinde negatif prediktif değer %80 olduğu görülmüştür. Modifiye Centor klinik skoru 0-1 ise testin ve antibiyotik kullanımının gereksiz olduğu; Modifiye Centor klinik skoru 2-3 ise testin yapıp sonuca göre tedavi planlanması gerektiği; Modifiye Centor klinik skoru 4-5 ise testin yapılmadan antibiyotik başlanarak tanıyı kesinleştirmek için testin yapılması önerilmektedir (3, 64).

Bizim yaptığımız çalışmada ise boğaz kültürü ile Modifiye Centor kriterleri karşılaştırıldığında 103 boğaz kültürü pozitif hastanın 58'inin skoru 4-5; 45'inin skoru 2-3'tür. 301 boğaz kültürü negatif hastanın ise 13'ünün skoru 4-5; 288'inin skoru ise 2-3 olduğu görülmüştür. 2012 yılında Sarrell EM ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Modifiye Centor klinik skoru 4 ve üzeri olan 15,351'inden boğaz kültürü alınmış olup 9,015'i (%58,7) negatif gelmiştir (84). Bizim çalışmamızda klinik skoru 4-5 olan 71 hastanın 13'ünün (%18.3) boğaz kültürü negatif gelmiştir.

Skor 4-5 ise pozitif; skor 2-3 ise negatif olarak alındığında Modifiye Centor klinik skorlamasının sensitivitesi %56,3; spesifitesi %95,7; pozitif prediktif değeri %81,7; negatif prediktif değeri %86,5; doğruluğu ise %85,7 olarak görülmüştür. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu olup, Modifiye Centor klinik skoru 2-3 olan olgularda tanı testleri uygulanıp sonuca göre antibiyoterapi planlanması gerektiği açıktır. Modifiye Centor klinik skoru 4-5 olan hastalara ise antibiyoterapi başlanmalı; fakat tanının kesinleştirilmesi için boğaz kültürü de alınmalıdır.

Çalışmamızda Modifiye Centor klinik skorunun ve boğaz kültürünün GAS tonsillofarenjiti tanısını ön görmesi açısından ROC analizi yapılmıştır. Modifiye Centor klinik skoru >3 olduğunda skorlama sisteminin başarılı ve güvenilir olduğu görülmüştür. Klinik skoru 1-2 olanlar negatif; 3-4-5 olanlar ise pozitif olarak değerlendirdiğimizde sensitivite %90,3; spesifite ise %69,8 olarak bulunmuştur. Klinik skoru 1-2-3 olanlar negatif; 4-5 olanlar ise pozitif kabul ettiğimizde; sensitivite düşmüş ve %56,3 olarak bulunmuş, spesifite ise yükselmiş ve %95,7 olarak bulunmuştur. Yine ROC analizi de göstermektedir ki skorlama 2-3 olanlarda bakteriyel tonsillofarenjit olasılığı düşükken; 4-5 olanlarda bakteriyel tonsillofarenjit ihtimali daha yüksektir ve yüksek skorlamada antibiyoterapi başlanmalıdır.

Ülkemiz, sanayileşmekte olan ülkeler arasında yer almakta olup, ülkemizde GAS tonsillofarenjiti sonrası süpüratif ve nonsüpüratif komplikasyonlara maalesef sıkça rastlanmaktadır. GAS'ların henüz penisiline direncinin gelişmemiş olması, tedavi başarısının yüksek olması komplikasyonların önlenmesi açısından çok değerli ve kıymetlidir; ancak tüm dünyadaki duruma benzer olarak, ülkemizde de en fazla kullanılan ilaç grubu içinde antibiyotikler yer almaktadır. Antibiyotiklerin gereksiz ve akılcı olmayan kullanımı hastalarda bakteriyel direncin artmasına sebep olmaktadır. Bu durum tedavi başarısızlığına ve maliyetin artmasına yol açmaktadır.

Tüm bu etkenler göz önüne alındığında GAS tonsillofarenjitinin doğru tanısı ve tedavisi ülkemiz çocukları için özellikle önem kazanmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği, Çocuk Acil Polikliniği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine üç ay boyunca akut tonsillofarenjit ön tanısı ile başvuran 3 yaş altı, aile içi ya da kreşte AĞBS ile temas eden ve AĞBS tonsillofarenjiti klinik bulguları gösteren 15 hasta; AĞBS tonsillofarenjitinin en sık görüldüğü, Centor klinik skorunda da 1 puan olarak kriterlerden biri olan 3-14 yaş arası 341 hasta; 14-18 yaş arası ise 48 hasta; toplamda 404 hasta alındı.
2. Bu hastaların 201'ini (%49,8) erkek, 203'ünü (%50,2) kız çocukları oluşturdu.
3. Hastaların yaş ortalaması $8,2\pm3,95$ olarak bulundu. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaş 7,4 idi.
4. Akut tonsillofarenjitin tanı yöntemlerinden altın standart olan boğaz kültürü ile yaş ve cinsiyetin karşılaştırılmasında, boğaz kültürü pozitif olarak bulunan 103 hastanın yaş ortalaması $8,04\pm3,46$; boğaz kültürü negatif olan 301 hastanın yaş ortalaması $8,22\pm4,10$ olarak bulundu. Boğaz kültürü sonuçlarına göre pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında yaş ortalamaları açısından fark izlenmedi (p değeri 0,923).
5. Çalışmaya dahil olan 201 erkek çocuk hastadan, 49'unun (%47,6) boğaz kültürü sonucu pozitif iken 152'sinin (%50,5) boğaz kültürü sonucu negatif olarak görüldü. Çalışmaya dahil olan 203 kız çocuk hastadan, 54'ünün (%52,4) boğaz kültürü sonucu pozitif iken 149'unun (%49,5) boğaz kültürü sonucu negatif olarak görüldü. Cinsiyet ile boğaz kültürü sonuçlarına göre

pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında fark izlenmedi (p değeri 0,608).

6. Yaptığımız çalışmada 404 hasta çocuktan boğaz kültürü, RADT ve Lamp-PCR örnekleri alındı ve karşılaştırıldı.
7. Boğaz kültürü pozitif olan 103 (%25,4) hasta, negatif olan 301 (%74,6) hasta bulundu. RADT ise 78 (%19,3) hastada pozitif iken, 326 (%80,7) hastada negatif olarak saptandı. RADT ile boğaz kültürünün ortak pozitif bulduğu 61 (%15) hasta, hızlı antijen testi ile boğaz kültürünün ortak negatif bulduğu 284 (%70,2) hasta olduğu görüldü. RADT'nin sensitivitesi %59,2; spesifitesi %94,4; pozitif prediktif değeri %78,2; negatif prediktif değeri %87,1; doğruluğu ise %85,3 olarak bulundu.
8. Lamp-PCR ile boğaz kültürü karşılaştırıldığında; Lamp-PCR, 113 (%27,9) hastada pozitif iken, 291 (%72,1) hastada negatif olarak saptandı. Lamp-PCR ile boğaz kültürünün ortak pozitif bulduğu 62 (%15,3) hasta, Lamp-PCR ile boğaz kültürünün ortak negatif bulduğu 250 (%61,8) hasta olduğu görüldü. Lamp-PCR'nin sensitivitesi %60,2; spesifitesi %83,1; pozitif prediktif değeri %54,9; negatif prediktif değeri %85,9 ve doğruluğu ise %77,2 olarak bulundu.
9. Erkekler ve kızlar arasında tanı testleri için hesaplanan sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk değerleri benzer olduğu görüldü. Kız hastalarda RADT ile boğaz kültürü ile karşılaştırılmasında sensitivitesi %63; spesifitesi ise %93,3; pozitif prediktif değeri %77,3; negatif prediktif değeri %87,4; doğruluk ise %85,2 olarak bulundu. Erkek hastalarda sensitivitesi %55,1; spesifitesi ise %95,4; pozitif prediktif değeri %79,4; negatif prediktif değeri %86,8; doğruluk ise %85,5 olarak bulundu. Kız hastalarda Lamp-PCR'nin boğaz kültürü ile karşılaştırılmasında sensitivitesi %59,3; spesifitesi %83,2;

pozitif prediktif değeri %56,1; negatif prediktif değeri %84,9; doğruluğu ise %76,8 olarak bulundu. Erkek hastalarda Lamp-PCR'ın boğaz kültürü ile karşılaştırılmasında ise sensitivitesi %61,2; spesifitesi ise %82,9; pozitif prediktif değeri %53,6; negatif prediktif değeri %86,9; doğruluk ise %77,6 olarak bulundu.

10. Çalışmamızda Modifiye Centor klinik skoru 2-3 olanlar ile 4-5 olanların boğaz kültür sonuçları arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Klinik skoru 2-3 olan 333 hasta; klinik skoru 4-5 olan 71 hasta mevcuttu. Klinik skoru 2-3 olan 333 hastadan 45 tanesinin (%13,5) boğaz kültürü pozitifken, 288 tanesi ise negatif olarak bulundu. Klinik skor 4-5 olan 71 hastanın 58 tanesinin (%81,7) boğaz kültürü pozitifken, 13 tanesi ise negatif olarak bulundu.

11. Modifiye Centor klinik skoru ile boğaz kültürünün karşılaştırılmasında ortaya çıkan istatistiksel değerlere göre; klinik skor>3 olanlarda sensitivite %56,3; spesifite %95,7; pozitif prediktif değer %81,7; negatif prediktif değer %86,5; doğruluk ise %85,7 olarak görüldü.

12. Cinsiyete göre Modifiye Centor klinik skorlarının referans test ile karşılaştırıldığında erkekler ve kızlar arasında hesaplanan sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk değerleri benzer idi. Sırası ile kızlarda %57,4; %92,6; %73,8; %85,7 ve %83,3 iken, erkeklerde sırası ile %55,1; %98,7; %93,1; %87,2 ve %88 olarak bulundu.

13. Modifiye Centor klinik skoru >3 ile boğaz kültürünün ROC analizinde de karşılaştırıldı. ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,865'ti ve tarama testi olarak başarılı bulundu. Ayrıca %95 güven aralığında olduğu görüldü. Kesim noktasını 2,5 aldığımızda (klinik skoru 1-2 olanlar negatif; 3-4-5 olanlar ise pozitif); sensitivite %90,3; spesifite ise %69,8 olarak görüldü. Kesim

noktasını 3,5 aldığımızda ise (klinik skoru 1-2-3 olanlar negatif; 4-5 olanlar ise pozitif); sensitivite %56,3 spesifite ise %95,7 olarak bulundu.

14. RADT ve Lamp-PCR yöntemlerinin sensitivitelerinin düşük fakat spesifisitelerinin yüksek olduğu, sonuç negatif hastaların boğaz kültür sonucu ile değerlendirilmesi gerektiği ancak sonuç pozitif olan hastalarda ise antibiyoterapi başlanması gerektiği görülmüştür.

15. Modifiye Centor klinik skorlamasının ise viral ya da bakteriyel tonsillofarenjit ayırımında yetersiz kaldığı ancak klinik skor >3 olduğunda bakteriyel tonsillofarenjit olma ihtimalinin çok yüksek olduğu saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. “Kliegman RM SB, St. Geme JM, Schor NF, Behrman RE (eds). Acute Pharyngitis and Group A Streptococcus Nelson Textbook of Pediatrics. 20 ed. Philadelphia. PA: ELSEVIER, ; 2015. p. s.2017-2021 , s.1439-1445
2. Abraham M. Rudolph GEI, Levis R. . Group A Streptococcus Infections Rudolph's Pediatrics 22 ed. USA: Mc Graw Hill-; 2013. s. 1094-1098.
3. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases. 2012;55 s. 86-102.
4. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. Does this patient have strep throat? Jama. 2000;284(22) s. 2912-2918.
5. Demirsoy MS. Ağız Boşluğu ve Boğaz Propedötik. 2 ed. Ankara: Çizgi Yayınevi; 2004. s. 194-224.
6. Bisno AL. Acute pharyngitis. New England Journal of Medicine. 2001;344(3) s. 205-211.
7. Lindbaek M, Francis N, Cannings-John R, Butler CC, Hjortdahl P. Clinical course of suspected viral sore throat in young adults: cohort study. Scandinavian journal of primary health care. 2006;24(2) s. 93-97.
8. Danchin MH, Rogers S, Kelpie L, Selvaraj G, Curtis N, Carlin JB, et al. Burden of acute sore throat and group A streptococcal pharyngitis in school-aged children and their families in Australia. Pediatrics. 2007;120(5) s. 950-957.
9. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clinical Infectious Diseases. 2012;54(8) s. 72-112.
10. Warren Levinson EJ. Gram Pozitif Koklar. In: Özgönen T, editor. Medical Microbiology and Immunology. 8 ed. USA, Ankara: Lange Medical Books/McGraw-Hill/ Güneş Kitapevi; 2006. s. 112-127.
11. A.Somer NS, I.Yalçın. Akut Tonsillofarenjit. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları. 3 ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2018. s. 55-63.
12. Lelebiciğlu H. Akut Tonsillofarenjit. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008. s. 731-741.

13. Hustedt JW, Vazquez M. The changing face of pediatric respiratory tract infections: how human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children. *The Yale journal of biology and medicine*. 2010;83(4) s. 193-200.
14. Georgitis J. Nasopharyngitis, pharyngitis, and tonsillitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 1993;13(1) s. 109-118.
15. Nyman M, Alugupalli KR, Strömberg S, Forsgren A. Antibody response to *Arcanobacterium haemolyticum* infection in humans. *The Journal of infectious diseases*. 1997;175(6) s. 1515-1518.
16. Mackenzie A, Fuite LA, Chan FT, King J, Allen U, MacDonald N, et al. Incidence and pathogenicity of *Arcanobacterium haemolyticum* during a 2-year study in Ottawa. *Clinical infectious diseases*. 1995;21(1) s. 177-181.
17. Köse E. Grup A Beta Hemolitik Streptokok Tanısında Centor Klinik Skorlaması ve Hızlı Antijen Testi Etkinliği İzmir Tepecik EAH.; 2014.
18. Pediatrics AAO. Group A Streptococcal Infections In: LK. P, editor. *Red Book 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village Sigma; 2018. s. 748-762.
19. Gao K, Guan X, Zeng L, Qian J, Zhu S, Deng Q, et al. an increasing trend of neonatal invasive multidrug-resistant group B streptococcus infections in southern china, 2011–2017. *Infection and Drug Resistance*. 2018;11 s. 2561.
20. Nussinovitch M, Finkelstein Y, Amir J, Varsano I. Group A Beta-Hemolytic Streptococcal Pharyngitis in Preschool Children Aged 3 Months to 5 Years. *Clinical pediatrics*. 1999;38(6) s. 357-360.
21. Rimoin AW, Hamza HS, Vince A, Kumar R, Walker CF, Chitale RA, et al. Evaluation of the WHO clinical decision rule for streptococcal pharyngitis. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(10) s. 1066-1070.
22. Breese BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *American journal of diseases of children*. 1977;131(5) s. 514-517.
23. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *Jama*. 2004;291(13) s. 1587-1595.
24. Kaplan EL, Top FH, Dudding BA, Wannamaker LW. Diagnosis of streptococcal pharyngitis: differentiation of active infection from the carrier state in the

- symptomatic child. *The Journal of infectious diseases*. 1971;123(5) s. 490-501.
25. Brien JH, Bass JW. Streptococcal pharyngitis: optimal site for throat culture. *The Journal of pediatrics*. 1985;106(5) s. 781-783.
 26. Kellogg JA. Suitability of throat culture procedures for detection of group A streptococci and as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits. *Journal of clinical microbiology*. 1990;28(2) s. 165.
 27. Leung AK, Newman R, Kumar A, Davies HD. Rapid antigen detection testing in diagnosing group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis. Expert review of molecular diagnostics. 2006;6(5) s. 761-766.
 28. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clinical microbiology reviews*. 2004;17(3) s. 571-580.
 29. Tanz RR, Gerber MA, Kabat W, Rippe J, Seshadri R, Shulman ST. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics*. 2009;123(2) s. 437-444.
 30. Okutucu B, Pehlivan S. Reverz-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) ve Uygulama Alanları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2003;12(2).
 31. Chang C-C, Chen C-C, Wei S-C, Lu H-H, Liang Y-H, Lin C-W. Diagnostic devices for isothermal nucleic acid amplification. *Sensors*. 2012;12(6) s. 8319-8337.
 32. Tomita N, Mori Y, Kanda H, Notomi T. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) of gene sequences and simple visual detection of products. *Nature Protocols*. 2008;3 s. 877.
 33. Langlois DM, Andreae M. Group A streptococcal infections. *Pediatrics in Review-Elk Grove*. 2011;32(10) s. 423.
 34. Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children. *Italian journal of pediatrics*. 2011;37(1) s. 10.
 35. Feder HM, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics*. 1999;103(1) s. 47-51.
 36. Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *Bmj*. 2003;327(7427) s. 1324.

37. Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, Kaplan EL, Johnson DR, Norton HJ, et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. *The Pediatric infectious disease journal*. 2006;25(9) s. 761-767.
38. Gherardi G, Petrelli D, Di Luca M, De Araujo FP, Bernaschi P, Repetto A, et al. Decline in macrolide resistance rates among *Streptococcus pyogenes* causing pharyngitis in children isolated in Italy. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015;34(9) s. 1797-1802.
39. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics*. 2005;115(4) s. 1048-1057.
40. Arêas GP, Schuab RB, Neves FP, Barros RR. Antimicrobial susceptibility patterns, emm type distribution and genetic diversity of *Streptococcus pyogenes* recovered in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2014;109(7) s. 935-939.
41. Plainvert C, Martin C, Loubinoux J, Touak G, Dmytruk N, Collobert G, et al. Highly virulent M1 *Streptococcus pyogenes* isolates resistant to clindamycin. *Medecine et maladies infectieuses*. 2015;45(11-12) s. 470-474.
42. Tack KJ, Hedrick JA, Rothstein E, Nemeth MA, Keyserling C, Pichichero ME. A study of 5-day cefdinir treatment for streptococcal pharyngitis in children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1997;151(1) s. 45-49.
43. Del Mar C, Glasziou P, Spinks A. Antibiotics for sore throat Cochrane Review 2004. 2006.
44. Wing A, Villa-Roel C, Yeh B, Eskin B, Buckingham J, Rowe BH. Effectiveness of corticosteroid treatment in acute pharyngitis: a systematic review of the literature. *Academic Emergency Medicine*. 2010;17(5) s. 476-483.
45. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;peds. 2009-s. 648.
46. WJ. B. Community – acquired pneumonia in children: Clinical features and diagnosis [updated Updated 20.1.2017 (cites 4.9.2017. Available from : <https://www.uptodate.com/contents/community-acquired-pneumonia-in-children-clinical-features-and-diagnosis>].

47. Chalker V, Jironkin A, Coelho J, Al-Shahib A, Platt S, Kapatai G, et al. Genome analysis following a national increase in scarlet fever in England 2014. *BMC genomics*. 2017;18(1) s. 224.
48. Saltık İL. Akut Romatizmal Ateş. *The Journal of Current Pediatrics Güncel Pediatri*. 2007;5(1).
49. Eroğlu AG. Akut romatizmal ateş tanısında güncelleme: 2015 Jones ölçütleri. *Turkish Pediatrics Archive/Turk Pediatri Arsivi*. 2016;51(1).
50. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009;119(11) s. 1541-1551.
51. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S, Association AH. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics*. 1995;96(4) s. 758-764.
52. Wannamaker LW, Rammelkamp Jr CH, Denny FW, Brink WR, Houser HB, Hahn EO, et al. Prophylaxis of acute rheumatic fever: by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *The American journal of medicine*. 1951;10(6) s. 673-695.
53. Rammelkamp CH, Weaver RS. Acute glomerulonephritis. The significance of the variations in the incidence of the disease. *The Journal of clinical investigation*. 1953;32(4) s. 345-358.
54. Bitzan M. Glomerular Diseases. *Manual of Pediatric Nephrology*: Springer; 2014. s. 141-229.
55. Kula S, Saygılı A, Tunaoglu F, Olguntürk R. Acute poststreptococcal glomerulonephritis and acute rheumatic fever in the same patient: a case report and review of the literature. *Anadolu kardiyoloji dergisi: AKD= the Anatolian journal of cardiology*. 2003;3(3) s. 272.
56. McIsaac WJ, Goel V, Slaughter PM, Parsons GW, Woolnough K, Weir PT, et

- al. Reconsidering sore throats. Part 2: Alternative approach and practical office tool. *Canadian Family Physician*. 1997;43 s. 495.
57. Kara A. Tonsillofarenjit. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2009;3.
 58. Maltezou HC, Tsagris V, Antoniadou A, Galani L, Douros C, Katsarolis I, et al. Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription. *Journal of antimicrobial Chemotherapy*. 2008;62(6) s. 1407-1412.
 59. Wagner S, Jung H, Nau F, Schmitt H. Relevance of infectious diseases in a pediatric practice. *Klinische Padiatrie*. 1993;205(1) s. 14-17.
 60. Birnbaum HG, Morley M, Greenberg PE, Colice GL. Economic burden of respiratory infections in an employed population. *Chest*. 2002;122(2) s. 603-611.
 61. Pfoh E, Wessels MR, Goldmann D, Lee GM. Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis. *Pediatrics*. 2008;121(2) s. 229-234.
 62. Le Marechal F, Martinot A, Duhamel A, Pruvost I, Dubos F. Streptococcal pharyngitis in children: a meta-analysis of clinical decision rules and their clinical variables. *BMJ open*. 2013;3(3) s. 1482.
 63. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clinical therapeutics*. 2011;33(1) s. 48-58.
 64. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Medical Decision Making*. 1981;1(3) s. 239-246.
 65. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Canadian Medical Association Journal*. 1998;158(1) s. 75-83.
 66. Fox JW, Marcon MJ, Bonsu BK. Diagnosis of streptococcal pharyngitis by detection of *Streptococcus pyogenes* in posterior pharyngeal versus oral cavity specimens. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(7) s. 2593-2594.
 67. Felsenstein S, Faddoul D, Sposto R, Batoon K, Polanco CM, Bard JD. Molecular and clinical diagnosis of group A streptococcal pharyngitis in children. *Journal of clinical microbiology*. 2014;JCM. s. 1489-1514.

68. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, Hoffman JR. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Annals of Internal Medicine*. 2001;134(6) s. 506-508.
69. Wegner DL, Witte DL, Schrantz RD. Insensitivity of rapid antigen detection methods and single blood agar plate culture for diagnosing streptococcal pharyngitis. *Jama*. 1992;267(5) s. 695-697.
70. Anderson NW, Buchan BW, Mayne D, Mortensen JE, Mackey T-LA, Ledeboer NA. Multicenter clinical evaluation of the illumigene Group-A Streptococcus DNA Amplification Assay for the detection of Group A Streptococcus from Pharyngeal Swabs. *Journal of clinical microbiology*. 2013;JCM. s. 176-213.
71. Uhl J, Adamson S, Vetter E, Schleck C, Harmsen W, Iverson L, et al. Comparison of LightCycler PCR, rapid antigen immunoassay, and culture for detection of group A streptococci from throat swabs. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(1) s. 242-249.
72. R. Gözükcük İG, M. Kılıç. Importance of non-group A β hemolytic streptococci in childhood tonsillopharyngitis. *JChildren*. 2012;12 s. 182-185.
73. Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;134(4) s. 771-781.
74. Chapin KC, Blake P, Wilson CD. Performance characteristics and utilization of rapid antigen test, DNA probe, and culture for detection of group A streptococci in an acute care clinic. *Journal of clinical microbiology*. 2002;40(11) s. 4207-4210.
75. ESCMID STGG, Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18:1.
76. Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *The Journal of pediatrics*. 2012;160(3) s. 487-493
77. Hossain P, Kostiala A, Lyytikäinen O, Kurki S. Clinical features of district hospital paediatric patients with pharyngeal group A streptococci. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2003;35(1) s. 77-79.
78. Wannamaker LW. Perplexity and precision in the diagnosis of streptococcal

- pharyngitis. American journal of diseases of children. 1972;124(3) s. 352-358.
79. De Meyere M, Matthys J. Acute keelpijn: aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Huisarts Nu. 1999.
80. Bisno AL, Peter GS, Kaplan EL. Diagnosis of strep throat in adults: are clinical criteria really good enough? Clinical infectious diseases. 2002;35(2) s. 126-129.
81. Wald ER, Green MD, Schwartz B, Barbadora K. A streptococcal score card revisited. Pediatric emergency care. 1998;14(2) s. 109-111.
82. McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. Canadian Medical Association Journal. 2000;163(7) s. 811-815.
83. Turnidge J. Responsible prescribing for upper respiratory tract infections. Drugs. 2001;61(14) s. 2065-2077.
84. Sarrell EM, Givon SM. Streptococcal pharyngitis: a prospective study of compliance and complications. ISRN pediatrics. 2012;2012.

8. ÖZET

Tonsillofarenjit yüzyıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen, günümüzde hala tanı ve tedavisinde yapılan yanlışlar sebebi ile uygunsuz ve fazla miktarda antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. A grubu beta hemolitik streptokok (AGβHS) tonsillofarenjitinin tanısında çeşitli klinik skorlama sistemleri (Modifiye Centor / Centor Klinik Skorlaması) kullanılmakla birlikte, bakteriyel ve viral tonsillofarenjit ayırımında yetersiz kalmaktadırlar. Bir önemli nokta ise AGβHS tonsillofarenjit etkin tedavi edilmediğinde, çeşitli hayati komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu nedenle çocukluk çağında akut tonsillofarenjit hala önemini koruyan bir hastalıktır.

AGβHS tonsillofarenjiti tanısında altın standart yöntem boğaz kültürüdür. Ancak boğaz kültürünün 24-48 saatte sonuçlanması önemli bir dezavantajdır. AGβHS hızlı tanısı amacıyla son 20 yılda streptokokal antijenleri lateks aglütinasyon ya da immunoassay esasına dayanarak belirleyen ve 15 dakikadan kısa sürede sonuç veren hızlı antijen testleri (RADT) kullanıma sunulmuştur. Bunun yanında RADT duyarlılık sonuçlarının değişken olması sebebi ile de moleküler yöntemlerden Loop-mediated Isothermal Amplification (Lamp-PCR) geliştirilmiştir.

Bu çalışmada RADT, Lamp-PCR yöntemleri ve Modifiye Centor klinik skorlamasının, AGβHS tonsillofarenjiti tanısındaki etkinliğinin boğaz kültürü ile karşılaştırılarak prospektif olarak araştırması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği, Çocuk Acil Polikliniği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine 3 ay boyunca akut tonsillofarenjit ön tanısı ile başvuran Modifiye Centor Klinik Skoru 2'nin üzerinde olan 404 hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm

hastalardan boğaz kültürü, RADT ve Lamp-PCR için aynı anda 3 ayrı örnek alınmış, klinik skorları kayıt edilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması $8,2 \pm 3,95$ olarak bulundu. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 7,4 idi. Boğaz kültürü pozitif olan 103 (%25,4) hasta, negatif olan 301 hasta bulundu. RADT ise 78 (%19,3) hastada pozitif iken, 326 (%80,7) hastada negatif olarak saptandı. RADT'nin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve doğruluğu ise sırasıyla %59,2; %94,4; %78,2; %87,1; %85,3 olarak bulundu. Lamp-PCR 113 (%27,9) hastada pozitif iken, 291 (%72,1) hastada negatif olarak saptandı. Lamp-PCR ile boğaz kültürü karşılaştırıldığında; Lamp-PCR, 'ın sensitivitesi %60,2; spesifitesi %83,1; pozitif prediktif değeri %54,9; negatif prediktif değeri %85,9 ve doğruluğu ise %77,2 olarak bulundu. Modifiye Centor klinik skoru >2 olanların sensitivite %90,3; spesifite %69,8; klinik skoru >3 olanların ise sensitivite %56,3 spesifite ise %95,7 olarak bulundu.

Sonuç olarak, RADT ve Lamp-PCR yöntemlerinin sensitivitelerinin düşük fakat spesifisitelerinin yüksek olduğu, sonuç negatif hastaların boğaz kültür sonucu ile değerlendirilmesi gerektiği ancak sonuç pozitif olan hastalarda ise antibiyoterapi başlanması gerektiği görülmüştür. Modifiye Centor klinik skorlamasının ise viral ya da bakteriyel tonsillofarenjit ayrımında yetersiz kaldığı ancak klinik skor >3 olduğunda bakteriyel tonsillofarenjit olma ihtimalinin çok yüksek olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: A grubu beta hemolitik streptokok tonsillofarenjiti, A grubu beta hemolitik streptokok tonsillofarenjiti tanı yöntemleri, modifiye Centor klinik skoru

9. SUMMARY

Despite tonsillopharyngitis is a disease known for centuries, it still leads to inappropriate and excessive use of antibiotics due to misdiagnosis and mistreatment. In the diagnosis of group A beta hemolytic streptococci (AG β HS) tonsillopharyngitis, various clinical scoring systems (Modified Centor / Centor Clinical Score) are used, but they are insufficient in differentiation of bacterial and viral tonsillopharyngitis. One important point is that, when AG β HS tonsillopharyngitis is not effectively treated, several vital complications can be seen. Therefore, acute tonsillopharyngitis is still important in childhood diseases.

In diagnosis of AG β HS tonsillopharyngitis golden standart is throat culture. However thoat cultre resulting in 24-48 hours is a disadvantage. For fast diagnosis of AG β HS resulting in 15 minutes rapid antigen tests (RADT) are presented which determine streptococcal antigens on the basis of latex agglutination or immunoassay in the last 20 years. Besides that Loop-mediated Isothermal Amplification (Lamp-PCR) from molecular methods is developed becouse of RADT's variable sensitivy results.

The aim of this study is to investigate the efficacy of RADT, Lamp-PCR methods and Modified Centor Cline Score in AG β HS tonsillopharyngitis using throat culture.

404 patients included to this study with initial diagnosed as acute tonsillopharyngitis with modified centor score 2 and above in Gazi University Medical School Pediatric Infectious Diseases Polyclinic, Pediatric Emergency and Pediatric Polyclinic in duration of 3 months. 3 sepa1rate samples collected for throat culture, RADT and Lamp-PCR and clinical scores recorded from all patients.

Mean age of patients found as $8,2 \pm 3,95$. Median age of patients included in the study was 7,4. 103 patient's throat culture (25,4%) found positive and 301 patient's found negative (74,6%). RADT results was positive in 78 (19,3%) patients and negative in 326 patients (80,7%). RADT's sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy was found 59,2%, 94,4%, 78,2%, 87,1%, 85,3% respectively. Lamp-PCR was positive in 113 (27,9%) patients and negative in 291 (72,1%) patients. Compared to Lamp-PCR with throat culture; the sensitivity of Lamp-PCR was 60,2%; specificity was 83,1%; positive predictive value was 54,9%; negative predictive value was 85,9% and accuracy was 77,2%. Modified Centor Clinical Score > 2 sensitivity found as 90,3%; specificity 69,8%; and clinic score > 3 sensitivity found as 56,3%; specificity found as ,95,7%.

As a result, it was observed that the sensitivity of RADT and Lamp-PCR methods were low but their specificity was high and the negative patients should be evaluated with throat culture result but antibiotic therapy should be started in patients with positive results. Modified Centor clinic score was found to be inadequate in the differentiation between viral and bacterial tonsillopharyngitis, but the probability of being bacterial tonsillopharyngitis was very high when clinical score > 3.

Key words: Group A beta hemolytic streptococci tonsillopharyngitis, Diagnostic methods of group A streptococcal pharyngitis, modified Centor clinic score