



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BOĞAZ ENFEKSİYONLARINDA *Streptococcus pyogenes* İZOLASYONUNDA HIZLI
TANI TESTİ OLAN STREP-A KULLANILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EBRU KILINÇ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ

ADYAMAN

2020

T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BOĞAZ ENFEKSİYONLARINDA *Streptococcus pyogenes*'in İZOLASYONUNDA
HIZLI TANI TESTİ OLAN STREP-A KİTİNİN KULLANILMASI

Danışman Öğretim Üyesi:
Dr. Öğr. Üyesi Sadık AKGÜN

ADYAMAN

2020

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminde ve tez çalışmam boyunca kıymetli bilgi ve tecrübelerini paylaşılarak bana her fırsatta yardımcı olan saygıdeğer danışman hocam Dr.Öğr.Üyesi Sadık AKGÜN'e

Yüksek lisansa eğitim sürecinde bana destek olan Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilimdalı Başkanı Prof.Dr.Gülnur TARHAN'a

Tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi manevi her türlü desteği esirgemeyen ve bugüne gelmemde büyük emekleri olan babam Mehmet ŞAHİN,annem Ayten ŞAHİN,abim Yunus ŞAHİN ve kardeşim M.Emre ŞAHİN'e

Yüksek lisans eğitimimde hayatıma dahil olan, hayatıma ilham veren canım oğlum Fırat Eymen KILINÇ'a ve koşullar her ne olursa olsun benden desteğini, emeğini ve sevgisini esirgemeyen biricik hayat arkadaşım Mehmet KILINÇ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Boğaz enfeksiyonlarında enfeksiyonun viral veya bakteriyal ayrımının hızlı ve doğru şekilde tanımlanması, tedavi için önemlidir. Bu çalışmada Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine KBB, enfeksiyon polikliniklerine boğaz ağrısı ile başvuran Tıbbi Mikrobiyoloji kültür laboratuvarına gönderilen ve kültür antibiyogram ve Strep-A hızlı tanı testleri istenilen 215 hastanın Strep-A hızlı tanı kitleri ile direk tanısı yapıp enfeksiyon çeşidi belirlendi. Buna bağlı olarak tedavide gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışmada Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine KBB, enfeksiyon polikliniklerine boğaz ağrısı ile başvuran Tıbbi Mikrobiyoloji kültür laboratuvarına gönderilen kültür antibiyogram ve Strep-A hızlı tanı testleri istenilen 215 hastadan eş zamanlı olarak iki ayrı boğaz sürüntüsü alınmıştır. Birinci sürüntü hızlı tanı testi, ikinci sürüntü örneği ise boğaz kültürü için kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 215 hastadan 110 (% 51)'ı erkek, 105 (% 49)'i kadın, en küçük yaş 3, en büyük yaş 92 ve ortalama yaş 34.5 olarak belirlendi. Kültür antibiyogram test sonucuna göre çalışmaya alınan 215 hastanın 196 (% 91.2)'sında normal boğaz florası, 13 (% 6.1) 'inde *Streptococcus pyogenes*, geriye kalan 6 hastanın boğaz kültüründe 3 (% 1.3)'ünde *Staphylococcus aureus* (metisine duyarlı) , birer tanesinde de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Candida albicans* ürediği belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışma sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda hızlı tanı testi ile kültür arasında anlamlı bir fark olmadığı pozitif prediktif değer % 85.71; negatif prediktif değer % 99.5 ,özgüllüğün % 99.01, duyarlılığın % 92.31 doğruluğun % 98.6 olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler : Strep-A, Boğaz kültürü, *S.pyogenes*

ABSTRACT

Objective: In throat infections, rapid and accurate identification of viral or bacterial separation of infection is important for treatment. In this study, Strep-A rapid diagnosis kits of 215 patients who were sent to Adıyaman University Training and Research Hospital to the Medical Microbiology culture laboratory that applied to infection polyclinics with sore throat and whose culture antibiogram and Strep-A rapid diagnosis tests were made were determined and the type of infection was determined directly. In treatment, it was aimed to prevent unnecessary use of antibiotics.

Method: Throat culture and Strep-A rapid diagnostic kit were used in our study. Two separate throat swabs were taken simultaneously from 215 patients who came to the laboratory. The first swab was used for rapid diagnosis test and the second swab was used for throat culture.

Results: Of the 215 patients included in the study, 110 (51%) were male, 105 (49%) were female, the youngest age was 3, the oldest was 92, and the mean age was 34.5. According to the results of the culture antibiogram test, 196 (91.2%) of 215 patients included normal throat flora, 13 (6.1%) *Streptococcus pyogenes* and the remaining 6 had *Staphylococcus aureus* in 3 (1.3%) of their throats. there was culture (methicilin sensitive), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Candida albicans* were detected in each.

Conclusion: A significant difference between the source diagnostic test and culture obtained during the study period, the rapid positive predictive value was 85.71%; It was determined that the negative predictive value was 99.5%, specificity was 99.01%, and the raft was 92.31% defrauded 98.6%.

Keywords: strep-A, throat culture, *S.pyogenes*

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. <i>Streptokoklar</i>	3
2.2. <i>Streptokok</i> Sınıflandırılması	3
2.2.1. Hemolitik Özelliklerine Göre.....	3
2.2.2. Antijenik Yapılarına Göre.....	4
2.2.3. Shermann Sınıflandırılması.....	4
2.2.4. Genişletilmiş (Jones) Sınıflandırılması.....	4
2.2.5. Ayırıcı Testler.....	5
2.3. <i>Streptokok</i> Laboratuvar Tanısı	6
2.4. Bağışıklık.....	9
2.5. Tedavi ve Korunma	9
2.6. <i>Streptococcus pyogenes</i>	9
2.7. <i>Streptococcus pyogenes</i> Fizyoloji ve Yapı.....	10
2.8. <i>Streptococcus pyogenes</i> Virülansı.....	10

2.9. <i>Streptococcus pyogenes</i> Patogenez ve Başışıklık	10
2.9.1.Konak - Parazit İlişkisi.....	10
2.9.2.Toksin ve Enzimler.....	11
2.10.Epidemiyolojisi.....	12
2.11.Hastalıklar	12
2.12.Tanı.....	15
2.12.1.Mikroskopi.....	16
2.12.2.Antijen Saptanması.....	16
2.12.3.Nükleik Asit Temelli Testler.....	16
2.12.4.Tanımlama.....	17
2.12.5.Antikor Saptama.....	17
2.12.6.Boğaz kültürü.....	17
2.12.7.Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	18
2.12.8.Hızlı Tanı Testleri.....	18
2.13.Korunma.....	18
3. MATERYAL ve METOD.....	19
3.1. Hasta Popölasyonu	19
3.2.Kültür Antibiyogram Çalışması	19
3.3. Strep-A Hızlı Tanı Testinin Yapılması	20
4. BULGULAR	23
6. TARTIşMA	27
7.SONUÇLAR	27
8.KAYNAKLAR.....	29

KISALTMALAR

ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
AGBHS	A Grubu β Hemolitik <i>Streptokoklar</i>
KKA	Koyun Kanlı Agar
HIV	Human Immunodeficiency Virus
PYR	L-Pyrrolidonyl Aryllamidase
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
AAP	Amerikan Pediatri Akedemisi
AHA	Amerikan Kalp Derneği
NBF	Normal Flora Bakterisi

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: <i>Streptokok</i> tür ayırımında kullanılan testler.....	5
Tablo 2: Beta Hemolitik Streptokokların İdentifikasyonu.....	6
Tablo 3: A grubu <i>Streptokok</i> ’ ların labarotuvarda tanısında basitrasin testi.....	7
Tablo 4: Alfa Hemolitik <i>Streptokok</i> İdentifikasyonu.....	7
Tablo 5: Non Hemolitik Streptokok İdentifikasyonu.....	8
Tablo 6: <i>S.pyogenes</i> ’ e bağlı hastalıklar.....	11
Tablo7: <i>S.pyogenes</i> hastalıkları klinik özetler.....	13
Tablo 8: Hastaların yaş açısından değerlendirilmesi.....	20
Tablo 9: Boğaz Kültürü Sonucu Üreyen Bakteri Sayıları.....	21
Tablo 10: <i>S.pyogenes</i> Üreyen Hastalarda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....	22
Tablo 11: Strep-A Test Sonucunun AGBHS’lara Göre Değerlendirilmesi.....	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: KKA ‘da <i>S.pyogenes</i> hemolizi.....	17
Şekil 2: KKA’da <i>S.pyogenes</i> üremesi.....	18
Şekil 3: <i>S.pyogenes</i> hemolizi.....	18
Şekil 4: Strep-A hızlı tanı kiti.....	19
Şekil 5: Strep-A Hızlı tanı kiti sonucu.....	19



1.GİRİŞ

Birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda üst solunum yolu enfeksiyon bulguları en sık rastlanan şikayetlerin başında gelir. Boğaz enfeksiyonu üst solunum yollarında görülen virüs ve bakterilerin etkisiyle ortaya çıkan enfeksiyon çeşididir (1-5). Boğaz enfeksiyonu virüs veya bakteri kaynaklı olarak ortaya çıkabilir. Boğaz enfeksiyonu şikayetleri hem çocuklarda hem de erişkinlerde sıkça rastlanan bir durumdur (6). Tüm bu olguların % 30-37'sini 5-15 yaş arası çocuklar oluşturur. Beş yaş altındaki çocuklar ise bu olguların % 5-10'undan sorumludur.

Toplumda en sık rastlanan üst solunum yolu enfeksiyonlarından biri de tonsillofaranjittir (7-8). Bu enfeksiyon % 75 viral, % 25 bakteri kökenlidir. Akut tonsillofaranjit etkeni patojen A grubu β hemolitik *Streptokok* (AGBHS) olan *Streptococcus pyogenes* tir. AGBHS yayılımı ve hasta oranı toplumun sosyoekonomik, bölgesel, mevsimsel ve farklı faktörlere bağlı olarak değişebilir. A grubu β hemolitik *Streptokokların* etken olduğu tonsillofaranjitin 2-5 günlük bir kuluçka süresi vardır . Boğaz enfeksiyonlarına neden olan viral ve bakteriyel etkenler arasında AGBHS çocuklarda % 15-30, erişkinlerde ise % 5-15 oranında sorumlu tutulmaktadır (7-12). Bu enfeksiyona yakalanmış ve tanısı konmuş hastalar oldukça fazla olmasına rağmen bu enfeksiyonla ilgili ölüm vakaları yok denecek kadar azdır. AGBHS olan *Streptococcus pyogenes* akut bakteriyel farenjitin etkeni olmakla beraber invazif ve invazif olmayan hastalıklara da neden olmaktadır. Bu invazif hastalıklar özellikle sepsis, pnömoni, nekrotizan fasiit ve streptokokkal toksik şok sendromudur. İnvazif olmayan hastalıklar ise faranjit, otitis media gibi süpüratif ve akut romatizmal ateş, akut glomeulonefrit gibi süpüratif olmayan hastalıklardır (13-21). *Streptococcus pyogenes* bu hastalıklara sebebiyet vermesiyle birlikte bu hastalıkların tedavisi de önemli olmuştur. Bu enfeksiyonlar da genellikle antibiyotiklerden penisilin uzun yıllardır başarı ile kullanılmaktadır. Penisilin kullanamayan ya da penisilin ile tedavi edilemeyen hastalarda ise eritromisin ve diğer makrolid grubu antibiyotikler verilmektedir. Ancak son yıllarda bakterilerde bu antibiyotiklere karşı direnç kazanımı söz konusudur (13-18,22-26). Bu nedenle gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi için AGBHS enfeksiyonlarının hızlı tanısı ve doğru tedavisi çok önemlidir (27-29).

Boğaz enfeksiyonlarında kullanılan mevcut tanı testleri; boğaz kültürü ve hızlı tanı testleridir. Boğaz kültürü yapılmış tonsillit ve faranjitli hastalardan alınan kültürlerin Beta hemolitik *Streptokok* izolasyonu ve erken teşhisi epidemiyolojik açıdan da önemlidir (15-17,30).

Bu çalışmada 2018-2019 tarihleri arasında hastanemiz, kulak burun boğaz ve enfeksiyon polikliniklerinden boğaz ağrısı, ateş, baş ağrısı, yorgunluk, hapşıрма, öksürme, mide bulantısı, kusma şikayetleri ile Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen hastalardan boğaz kültürü için sürüntü örneği alınması ve hızlı *Streptococcus pyogenes* tanı testi (Strep-A Rapid Kaset Test) 'nin yapılması amaçlandı. Ayrıca bu tür enfeksiyonlarda, etkenin viral veya bakteriyel ayrımının yapılabilmesi ile bu hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçileceği de beklenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Streptokoklar

Streptococcus, *Streptococcaceae* familyasında bulunan, gram pozitif kokların ikişer yada daha fazla bir araya gelmesiyle oluşan, fakültatif anaerob bakterilerdir. Bazı gruplarında kapsül oluşumu görülebilir. Çeşitli besinlere ihtiyaç duyduklarından kan ve serum içeren besiyerlerinde üreyebilirler. Karbonhidratları laktik asit fermentasyonu ile ayrıştırırlar ve katalaz negatiflerdir, *Streptococcus* türlerinin çoğu insanı enfekte edebilir (30,31).

2.2.Streptokok Sınıflandırılması

Streptokoklar çeşitli özelliklerine göre sınıflandırılabilirler.

2.2.1.Hemolitik Özelliklerine Göre

Brown tarafından yapılmıştır. Bu sınıflandırmada *Streptococcus*' ların tam hemoliz ve tam olmayan hemoliz ve hemolizsiz grubu vardır (30-31).

Tam hemolitik grubu beta hemoliz yapan gruptur. Bunlar; boğazdan alınan sürüntü örneğinin, % 5 koyun kanlı agara (KKA) yapılan ekim sonrası 37° C 18-24 saat inkubasyonun ardından oluşan küçük koloniler etrafında dar, şeffaf ve tam olan bir hemoliz görülmesi ile anlaşılır ve bu alanlarda eritrositlere rastlanmaz. *S. pyogenes*, *S. equi* ve *S. agalactiae* tam hemoliz yaparlar.

Tam olmayan hemoliz ise alfa hemoliz yapan gruptur. Bu kokların kanlı agara yapılan ekimi sonrası 18-24 saat inkübasyondan sonra gözle görülebilen yeşilimsi hemoliz meydana gelir. *S. agalactiae* suşları, *S. dysgalactiae*, *S. uberis*, *S. salivarius*, *S. bovis* ve *S. equinum* türleri ise tam olmayan hemoliz oluştururlar.

Hemolizsiz türler ise gama grubudur ve *S. fecalis* ve *S. fecum* bu grupta olan *Streptokoklardır* (30-31).

2.2.2. Antijenik Yapılarına Göre

Lancefield gruplamaları A'dan W'a kadar olan sınıflandırmadır ve baskın karbonhidrat antijen özellikleri esas alınmıştır (30).

2.2.3. Sherman Sınıflandırması

Sherman tarafından biyokimyasal yapı, üreme, hemoliz ve antijenik özelliklere göre *Streptokoklar* ; Piyojen ; Viridans ; Laktik ; Enterokoklar şeklinde sınıflandırılmıştır (30).

2.2.4. Genişletilmiş (Jones) Sınıflandırma(30)

Jones'e göre *Streptokok* sınıflandırılması ;

-Piyojenik *Streptokoklar* : *S. pyogenes* (A), *S. agalactiae* (B), *S. equi* (C), *S. spp. grup C*, *S. spp. grup G*, *S. spp. grup L*, N, P, U, V, *S. iniae*, *S. pneumoniae*

-Oral *Streptokoklar* : *S. salivarius* (K), *S. sanguis* (H), *S. milleri* (C, F, G) (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*), *S. mutans*

-Enterokoklar (D) : *S. faecalis* (*E. faecalis*) (D), *S. faecium* (*E. faecium*) (D), *S. avium* (*E. avium*), *S. gallinarum* (*E. gallinarum*)

-Laktik *Streptokoklar* : *S. lactis*, *S. raffinolactis*,

Anaerop *Streptokoklar* : *S. morbillorum*, *S. hansenii*, *S. pleomorphus*, *S. parvulus*

Diğer *Streptokoklar* : *S. uberis*, *S. bovis* (D), *S. equinus* (D), *S. thermophilus*

Yeni türler: *S. alactolyticus*, *S. cecorum*, *S. equi* sbsp. *zooepidemicus*, *S. arriae*

2.2.5. Ayırıcı Testler(30)

Streptokok gruplarını ayırt edebilmek için yapılan testler tabloda verilmiştir (Tablo 1)

Tablo 1: *Streptokok* tür ayırımında kullanılan testler(30)

	<i>S.pyogenes</i> A GRUP	<i>S.agalactia</i> B GRUP	<i>Enterokoklar</i> D GRUP	DİĞER D GRUP	<i>Viridans</i> D GRUP	<i>S.pneumoniae</i> PNÖMOKOK	A,B,D, DİŞİ HEM. SREP.
Hemoliz	Beta	Beta	Alfa,Beta Gama	Alfa Gama	Alfa Gama	Alfa	Beta
Bacitrasin duyarlılığı	+	-	-	-	-	+/-	-
SXT duyarlılığı	-	-	-	+	+	-	+
Optokin duyarlılığı	-	-	-	-	-	+	-
CAMP deneyi	+	+	-	-	-	-	-
Hipurat hidrolizi	-	+	-	-	-	-	-
PYR hidrolizi	+	-	+	-	-	-	-
Eskulin hidrolizi	-	-	+	+	-	-	-
%40 safrada üreme	-	-	+	+	-	-	-
%6,5 NaCl üreme	-	+	+	-	-	-	-
Safrada üreme	-	-	-	-	-	+	-

2.3. *Streptokok* Laboratuvar Tanısı

İnceleme maddesi:

Streptokok enfeksiyonların da laboratuvar tanısı enfeksiyonun bulunduğu bölgenin çeşidine göre farklılık göstermektedir.

-Deri ve mukozadaki enfeksiyon ; antiseptik ile temizlenir. Steril enjeksiyon ile ponksiyon yapılır veya lezyon bistüri ile açılarak eküvyon çubuk ile örnek alınır.

-Boğaz ve püerperal bölge ; eküvyon çubuk sürülerek örnek alınır.

-Septisemi, akut veya subakut bakteriyel endokardit ; hemokültür için kan alınmalıdır.

-Menejit ; BOS incelemesi yapılır (30).

Alınan örnekler lam üzerine preparat olarak hazırlanır ve gram boyası yapılır. Gram boyama yapılan örnekler incelendiğinde Gram pozitif koklar aranır. Ancak alınan örnekler hemen incelenmeyecekse steril bir tüp içinde muhafaza edilmelidir.

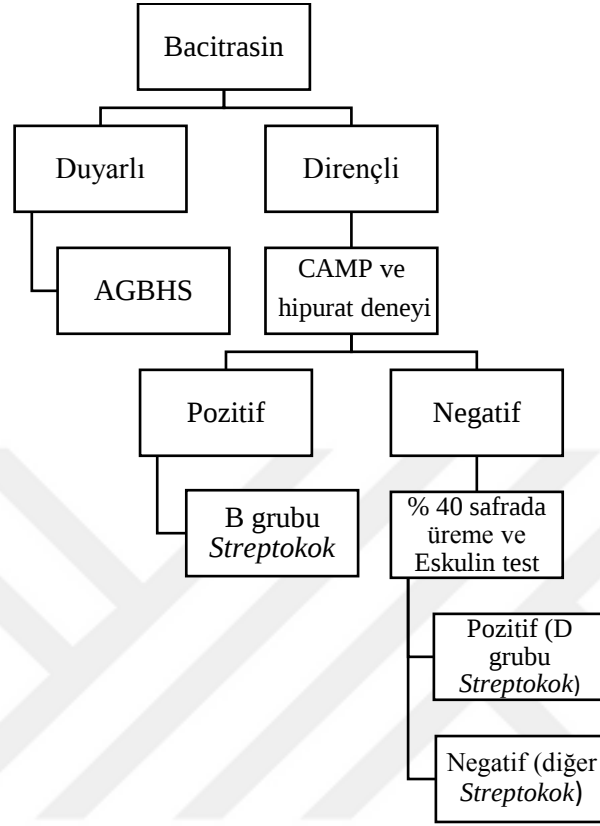
Eküvyon çubuk ile alınan örnekler % 5 koyun kanlı agara ekim yapılarak 37°C'de ve 24 saat inkübe edilerek hemoliz olup olmadığına bakılır.

Hemokültür için alınan kan 1/10 oranında sulandırılarak hemokültür için özel bir besiyerine ekilir.

Ekim işleri tamamlandıktan en az 24 saat sonra kanlı agar besiyerinde bakteri varlığı aranarak koloni yapısı incelenir.

Beta Hemolitik Streptokokların İdentifikasyonu(Tablo 2)

Tablo 2: Beta Hemolitik Streptokokların İdentifikasyonu(30)



A grubu streptokokların laboratuvar tanısında ise basitrasin testi uygulanır (Tablo 3)

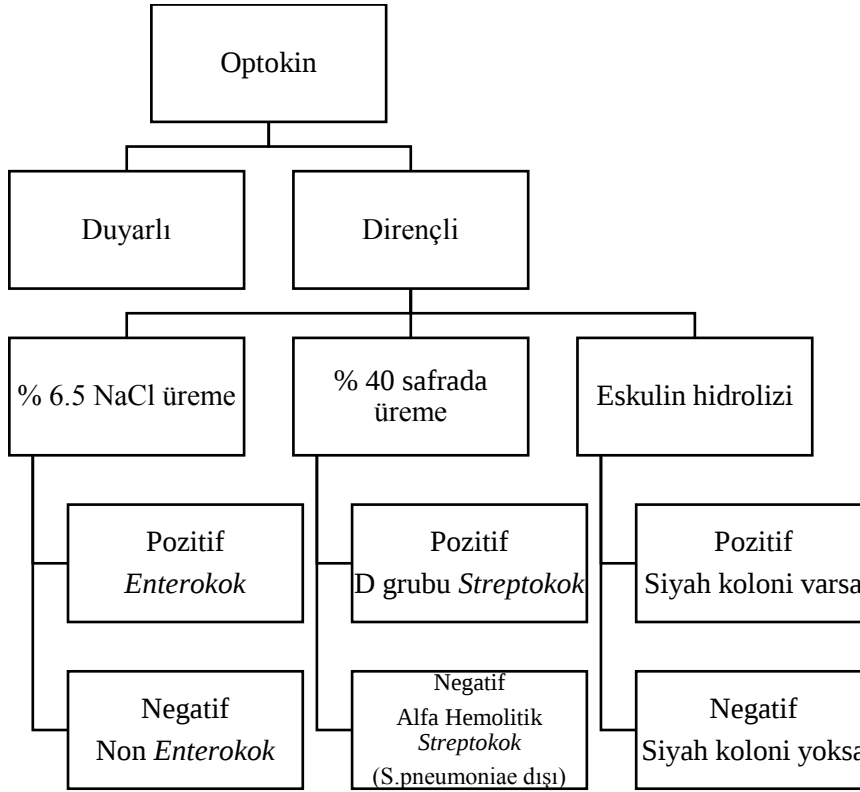
Tablo 3: A grubu *Streptokok*' ların laboratuvar tanısında basitrasin testi(30)

Bacitracin Duyarlı ,SXT Dirençli	A Grubu Beta Hemolitik <i>Streptokok</i>
Bacitracin Dirençli,SXT Duyarlı	B Grubu Beta Hemolitik <i>Streptokok</i>
Bacitracin Dirençli,SXT Duyarlı	Diğer <i>Streptokok</i> Grupları

Alfa Hemolitik Streptokok İdentifikasyonu

Alfa hemolitik *Streptokok* identifikasyonu Optokin testi ile belirlenir (Tablo 4).

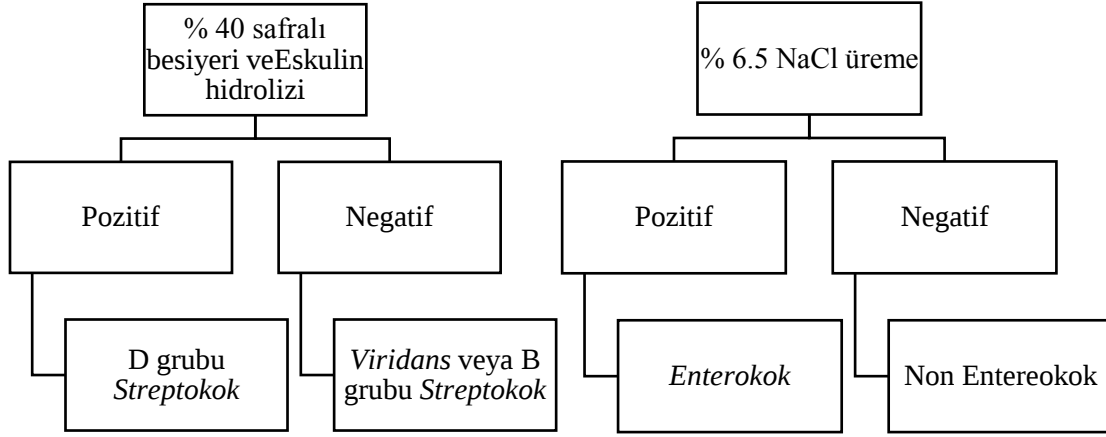
Tablo 4: Alfa Hemolitik Streptokok İdentifikasyonu(30)



Non Hemolitik Streptokok İdentifikasyonu

Non hemolitik Streptokok'ların identifikasyonunda ise % 40 safralı besiyerinde üreme ve Eskulini hidrolize etme testi uygulanır (Tablo 5).

Tablo 5: Non Hemolitik Streptokok İdentifikasyon(30)



2.4.Bağışıklık

AGBHS'ların neden olduğu enfeksiyonlarda sadece tek tipe karşı bağışıklık kazanılabilir. Bu bağışıklık anti-M antikorlarına dayanır ve bunun sonucunda hastalar AGBHS'lara karşı bağışıklık kazanmış olur. Ancak farklı bir *Streptokok* çeşidi tekrar enfeksiyonuna yol açabilir.

2.5.Tedavi ve Korunma

AGBHS'ların neden olduğu enfeksiyonlar antibiyotik ile tedavi edilmektedir. AGBHS'lardan korunma başlıca hijyen, bunun yanı sıra enfekte insanlardan korunmada önemlidir (30).

2.6. *Streptococcus pyogenes*

Streptococcus pyogenes'in tarihsel kökenine bakıldığında; pyus 'apse' ;gennaio 'sebepl olan' veya 'üreten'(apse yapan, tipik olarak dokuda), bilimsel literatür ve bültenlerde de 'et yiyen' bakteri olarak adlandırılır ve süpüratif ve süpüratif olmayan hastalıklara neden olur (31).

2.7. *Streptococcus pyogenes* Fizyoloji ve Yapı

Streptococcus pyogenes uzun zincirli, Gram pozitif ve katalaz negatif özellikte olan *Streptokok*'lardır. *Streptococcus* hücre duvarında M benzeri yüzey proteinleri, lipoteikoik asit ve F proteinleridir. Lipoteikoik asit ve F proteinleri konak hücre ile bağlantıyı sağlamaktadır. Lenfisiel sınıflandırılmasında karbonhidratına göre A grubu Beta hemolitik *streptokoklardır* (31). Kanlı agarda 36-37°C optimum pH 7.2/7.4 arasında iyi ürerler.

Hücre duvarları karakteristik olup tipe özgü proteini M proteinleri ve tipe özgü karbonhidratı ise A antijen özelliğini kazandırır (31-32). *Streptococcus pyogenes*'te bulunan M proteine bağlı olarak bu gruba ait 150 tür bulunmaktadır (32).

2.8. *Streptococcus pyogenes* Virülansı

Streptococcus pyogenes bulunan kapsül, M ve M benzeri proteinler ve c5a kompleman yolu ile fagositozdan kaçma, lipoteikoik asit ve F proteinleri ile konak hücreye teması, enterotoksin lökositin, hemolizin vepirolojik ekzotoksin gibi ürettiği toksinler ile belirlenir (31,32).

2.9. *Streptococcus pyogenes* Patogenez ve Bağışıklık

2.9.1. Konak - Parazit İlişkisi

AGBHS asemptomatik insanların farinksinde kümeleşerek bulunabilirler. Bu bakterilerin invazyonu veya kolonizasyonu arasındaki dengeyi bağışıklık sistemi ve konakta yer edinmiş bakterilerin birbirleri ile ilişkileri etkilemektedir. *Streptococcus pyogenes*'in fagositoza duyarlı hale gelmesi ve fagositozdan kaçmasında birçok etkene sahiptir. Fagositoz önlenmesinde kapsül bir faktör olup, M proteininin korunmuş kısmı da fagositoz önlenmesinde rol alır. M proteininin korunmuş kısmı alternatif kompleman yol düzenleyici olan H faktörünün B-globülüne bağlanmasını sağlar. Kompleman bileşenlerinden C3b faktörü fagositozu sağlayan bileşen olup faktör H tarafından destabileze edilir. Böylelikle C3b hücre duvarına geldiğinde H faktör tarafından yıkılır ve fagositoz engellenmiş olur. Bunun yanı sıra tüm *Streptococcus pyogenes*'lerde C5a peptidaz ile C5a'yı inaktive ederek fagositoz engellenir. *Streptococcus pyogenes*'te bağlanma ise lipoteikoik asit M proteini ve F proteinleri tarafından sağlanır (31, 32, 39).

2.9.2.Toksin ve Enzimler

-**Streptokokkal pirojenik ekzotoksin(spe)(eritrojenik,dick toksini)**

- *Streptococcus pyogenes* tarafından salınırlar. Antijenik olarak birbirinden ayrı dört tipi vardır. Bunlar A,B,C ve F'dir. Ve SpeB doku üzerinde doğrudan enzimatik etki yapar. Süperantijen olarak rol oynarlar. Sebep olduğu hastalıklar nekrotizan fasiit, kızıl, streptokokkal toksik şok sendromudur.(33)

-**Hemolizinler**

AGBHS iki farklı hemoliz yapar. Bunlar Streptolizin O ve Streptolizin S'dir. Bu enzimler eritrositleri, lökositleri ve trombositleri parçalar.

a.Streptolizin O

Streptolizin O protein yapılı olup oksijen varlığında hızla etkinliğini azaltırlar. Kanlı agardaki hemolize neden olmaktadır(33). Streptolizin O ya karşı oluşturulan antikorlar (antistreptolizin O antikorları)(ASO) geçirilmiş streptokok enfeksiyonunda kullanılırlar(31). ASO deri üzerindeki kolestrol tarafından inhibe edildiğinden deri enfeksiyonu geçiren hastalarda görülmez (31,33).

b.Streptolizin S

Kanlı agar yüzeyinde beta hemoliz yapar (31,33). Oksijene dayanıklı olup, antijenik değildir(33). S serum (S:serumda eriyebilir) varlığında üretilir (33).

-**Streptokinaz(fibrinolizin)**

Proteolitik bir enzim olup, insan plazmasındaki plazmojeni plazmaya çevirir. Pıhtı ve fibrin atıklarını parçalar. Pıhtıyı eritmesinden dolayı *S.pyogenes*'in dokulara hızlı yayılmasını sağlar. Bu enzime karşı üretilen antikorlar iyi bir enfeksiyon belirticisidir (31,33).

-**Streptodornaz(nükleaz,DNAse)**

İmmünolojik olarak dört çeşit (DNaz A-D) deoksiribonükleaz vardır ve bu enzimler sitolitik değildir (31) . Antijenik özellikte olup derinin streptokokkal enfeksiyonundan sonra anti-DNAse antikorları görülür. Kutanoz streptokokkal enfeksiyonu olan hastalarda anti-DNAse testi önemli bir belirteçtir (33).

-Hyaluradinaz

Antijenik olup, bağ dokuda hyaluranik asidi parçalayarak mikroorganizmanın yayılmasını sağlar (33).

2.10.Epidemiyolojisi

Türkiye’de üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) birinci basamak sağlık kuruluşlarında oldukça sık rastlanmaktadır. Boğaz ağrısı, öksürük, ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, bel ağrısı şikayeti ile gelen hastaların çoğunda ÜSYE teşhisi konulmaktadır.

Türkiye’de aile hekimliklerine başvuran hastaların konulan tanılarında ise ÜSYE üçüncü sıradadır (34,35).

S.pyogenes’e bağlı hastalıklar özgül antikorlar oluşumundan önce deride ve farinkste yerleşen suşlar tarafından geliştirilir. 5-15 yaş arası çocuklarda bu hastalıklardan faranjite sık rastlanmasına rağmen yeni doğan ve yetişkin insanlarda *Streptokok* faranjite duyarlıdır. *S.pyogenes*, enfekte insandan insana solunum yolu ile yayılır. Kalabalık ortamlar, kış ayları mikroorganizmanın yayılmasını kolaylaştırır (31).

2.11.Hastalıklar

S.pyogenes’in yol açtığı hastalıklar invazyona bağlı olarak, lokal enfeksiyon, invaziv enfeksiyon ve poststreptokokkal hastalıklar olarak görülebilir (Tablo 6).

Tablo 6 : *S.pyogenes*’e bağlı hastalıklar(33)

İnvazyona bağlı hastalıklar	Erizipel,selülit,nekrotizan fasit,bakteriyemi,sepsis
Lokal enfeksiyon	Faranjit,impetigo
İnvaziv enfeksiyon	Streptokokkal toksik şok sendromu,kızıl
Poststreptokokkal hastalıklar	Romatizmal ateş,glomerulonefrit

Süpüratif Streptokok hastalıkları

Faranjit

Faranjit ; boğaz ağrısı, ateş, halsizlik ve baş ağrısı gibi belirtilerle birden ortaya çıkar. Bu belirtiler genelde patojenle karşılaştıktan 2-4 gün sonra ortaya çıkar. Bu belirtilere rağmen hastalığın viral veya bakteriyel olduğunu anlamak tanı testleri ile mümkündür (31).

Kızıl

Pirojenik ekzotoksin üretimini düzenleyen ılımlı bakteriyofaj ile lizojenik suşun enfeksiyon etkeni olup faranjitin bir komplikasyonudur. Faranjitten sonra belirtiler 1-2 gün içinde ortaya çıkar. Bu belirtiler göğsün üst kısmından eritematöz döküntüler şeklinde başlayıp, vücudun diğer bölgelerine yayılır. Ağız çevresi soluk, dil başlangıçta sarımsı tabakayla kaplanmış olup, daha sonra kırmızıya döner (çilek dil). En iyi belirgin döküntüler karında ve deri kıvrımlarındadır. Döküntüler 5 ile 7 gün sonra kaybolarak kabuklanmaya başlar. Antibiyotik ile tedavi sağlanır (31).

Pyoderma

Pyoderma; derinin pürülen enfeksiyonu olup en çok yüz, el ve ayaklarda görülür. Havaların sıcak olduğu ve hijyenin az olduğu bölgelerde gençler başta olmak üzere yaşlı bireylerde de görülür. Ağrılı nodül veya püstül şeklinde başlayan lezyonlar giderek hassas, deriden kabarık ve genişleyen ülsera dönüşür. *S.pyogenes* dışında bu hastalığa C ve G grubu *Streptokoklarda* neden olabilir (31,36-38).

Erizipel

Erizipel derinin akut enfeksiyonu olup hastaların bölgesel ağrı, inflamasyon, titreme, ateş, lenf düğümü büyümesi gibi şikayetler vardır. Erizipelde tutulmuş deriyi tutulmamış deriden kabarık olması ayırır. Çocuk ve yetişkinlerde yüz ve bacaklarda görülebilir (31).

Selülit

Deri ve derin subkütanöz dokular tutulmuştur. Tutulmuş bölge tutulmamış bölgeden net bir şekilde ayrılamaz. Bazı lokal inflamasyon ve sistemik bulgular saptanabilir.

Nekrotizan Fasiit

Streptokok kangreni olarakta adlandırılan nekrotizan fasiit subkütanöz dokunun derininde oluşan enfeksiyondur. Yoğun kas ve yağ yıkımı belirli bir şekilde görülürken bu belirtiler tüm faysa boyunca yayılım gösterir. Başlangıçta selüloz bulguların rastlanırken ileriki aşamada kangren ve hava kabarcıkları görülür. Toksisite çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olabilir. Tedavisi için cerrahi müdahale şarttır (31).

Streptokok Toksik Şok Sendromu

Bu tip hastalarda ilk olarak enfeksiyona özgül olmayan titreme, ateş, halsizlik, bulantı, kusma, yumuşak doku inflamasyonu gibi şikayetler görülür. Şok ve organ yetmezliği ilerledikçe ağrı daha çok şiddetlenir. Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) ,kanser hastalarında, kalp hastalarında bu hastalık riski daha fazladır. SpeA ve SpeC gibi pirojenik ekzotoksin üretimi bu mikroorganizmaya özgü olup mukopolisakkarit hyaluranik asit kapsülleri vardır(31).

Diğer süpüratif hastalık olan sepsis, lenfajitis ve pnömoni gibi enfeksiyonlar hala olsa da antibiyotiklerle tedavisi olduğundan bu hastalıkların görülme sıklığı azalmıştır (31).

Süpüratif olmayan hastalılar

Romatizmal Ateş

S.pyogenes faranjitinin süpüratif olmayan komplikasyonu olup hastalığın epidemiyolojik özellikleri streptokok faranjiti ile benzerlik gösterir. Belirgin özellikleri; kalp, damar, eklem ve subkütanöz dokuyu tutan inflamatuvar değişikliklerdir. Kalp kapakçıklarında kronik ilerleyici hasar, gezici eklem tutulumları görülür.

Akut Glomerulonefrit

Renal glomerüllerin ödemli akut inflamasyonu, hipertansiyon, hematüri ve proteinür ile kendini gösteren akut glomerulonefrit hem farangiyal hemde piyodermal *Streptokok* enfeksiyonu şeklindedir. Nefritojenik M serotipleri romatizmal ateşten farklıdır. Epidemiyolojik olarak *Streptokok* enfeksiyonu ile benzerlik gösterir (31).

Tablo7: *S.pyogenes* hastalıkları klinik özetler (31)

Süpüratif hastalıklar	
Faranjit	Farenkste kızarıklık, eksüda; servikal lenfadenopati belirgin özellik olabilir
Kızıl	Yaygın eritematöz döküntüler gövdede başlar, ekstremitelere yayılır, faranjitin komplikasyonudur
Piyoderma	Vezikül ile başlayıp füstüle dönüşen lokal deri enfeksiyonlarıdır, sistematik hastalık bulguları yoktur.
Erizipel	Ağrı ve inflamasyonlu lenfadenopati ve sistemik semptomlarla belirgin lokal deri inflamasyonu
Selülit	Subkütanöz dokuların tutulduğu deri enfeksiyonu
Nekrotizan fasiit	Kas ve yağ tavakısında yıkım ile seyreden derin deri enfeksiyonudur
Streptokokkal toksik şok sendromu	Stafilokok toksik şok sendromuna benzeyen çoklu organ tutulumu ile seyreden sistemik enfeksiyonlardır. Hastaların çoğu bakteriyemiktir ve fasit bulguları vardır
Diğer süpüratif hastalıklar; pnömoni, sepsis, lenfanjit	
Süpüratif olmayan hastalıklar	
Romatizmal ateş	Kalp,eklem ve damarlarda inflamasyon ve subkütanöz dokularda
Akut glomerulonefrit	Böbrek glom erüllerinde akut inflamasyon, ödem,hipertansiyon hematüri, protesnüri

2.12.Tanı

S.pyogenes 'e bağlı boğaz enfeksiyonu tanısında kültür 24-48 saatte sonuç vermektedir. Sonuçların daha hızlı alınabilmesi için hızlı antijen testleri ve moleküler yöntemler kısa sürede sonuç alındığından bu tür enfeksiyonlarda bu yöntem ve testler uygulanmaktadır (31).

2.12.1.Mikroskopi

S.pyogenes'in ön tanısı için alınan doku örneklerinden preparatlar hazırlanarak gram boyama yapılabilir.

Gram boyama; kültürden alınan örnekler lamel üzerine öze ile yayılarak preparat hazırlanır. Hazırlanan preparata kristal viyole dökülerek 1 dakika bekletilir. Daha sonra preparat distile su ile iyice yıkanır. Lugol çözeltisi eklenerek 1 dakika daha bekletilir. Preparat tekrar distile su ile yıkanır. Preparat üzerine %95'lik etonal veya asit-alkol karışımı eklenerek 10-15 saniye beklenir. Preparat tekrar distile su ile yıkanır. Preparat üzerine sulu fuksin veya safranin boya çözeltisi eklenerek kaplanır ve 30 saniye bekletilir. Preparat distile su ile yıkanır. Preparat havada veya kurutma kağıdı ile kurularak mikroskopta incelenir. İncelenen mikroorganizmalar mor ise Gram(+) pembe ise Gram(-) bakteri olarak tanımlanır. *Streptokoklar* orofarinxte floranın bir parçasıdır ve bunların hazırlanan preparatlarda görülmesi faranjitli hastaların tanısında önem teşkil etmez.

Ancak deri florasında kolonize olmayan streptokok örneklerinde lökositlerle birlikte zincir veya çiftler halinde Gram(+) kok bulunması önem teşkil eder (31,40).

2.12.2.Antijen Saptanması

AGBHS boğaz sürüntüsünden doğrudan saptanmasında kullanılan ve bu mikroorganizmaların hücre duvarında kendine özgü olarak bulunan karbonhidratlarla reaksiyon veren antikorların kullanıldığı çeşitli immünolojik testler kullanılabilir. Bu testlerin maliyeti düşük ve hızlı olmalarına rağmen güvenilirliği düşüktür. Bu nedenle negatif sonuçlar boğaz kültürü ile doğrulanmalıdır (31).

2.12.3.Nükleik Asit Temelli Testler

Bu tür testler kültür kadar duyarlı olup güvenilirdir. Negatif sonuçlar da tekrar doğrulama gerektirmez.

2.12.4.Tanımlama

A grubu streptokokların hücre duvarına özgü karbonhidrat antijenlerinin gösterilmesi ile kesin olarak tanımlanabilir. *S.pyogenes*'in basitrasine duyarlılık veya L-pyrolidonyl arilamidaz (PYR) enziminin bulunması *S.pyogenes*'i diğer *Streptokok* türlerinden ayırır. Bu testin avantajı bir dakikadan daha kısa sürede pozitif ise *S.pyogenes* negatif ise diğer beta hemolitik streptokokların tanımlaması yapılabilir (31).

2.12.5.Antikor Saptama

S.pyogenes enfeksiyonu olan hastalar bazı *Streptokok* enzimlerine karşı antikor üretebilmektedir. Bu tür durumlarda bağışıklığın sağlanmasında önemli olanlar M proteinine karşı oluşturulan antikorlardır ancak bu saptama hastalığın geç döneminde belirlenir ve tanı da kullanılmaz.

-Streptolizin O ya karşı oluşan antikorlar ; akut romatizmal ateş, akut glomerulonefrit

-DNaz B gibi enzimlere karşı oluşturulan antikorlar ; piyoderma, faranjit

-antiDNaz B ; streptokokkal glomerulonefriti

-ASO artışı olmayan; streptokokkal piyodermalılar Gibi hastalıklara tanı yapılabilir.

2.12.6.Boğaz Kültürü :

Boğaz kültürü alınmasında eküvyon çubuklar kullanılmaktadır. Hastanın dili başka bir aletle aşağı bastırılarak, bu çubuğun pamuklu ucu bademciklere ve boğazın arka bölümündeki yutağa sürülür ve hiç bir yere değdirilmeden steril kabın içine konularak en kısa sürede laboratuvara gönderilir. Boğazdan kültür alınma işlemi gerçekleşirken, hastada boğazına giren pamuklu çubuktan dolayı öğürme refleksi olabilmektedir. Bundan dolayı işlem mümkün olduğunca hızlı gerçekleştirilmelidir. Laboratuvara gönderilen örnek, özel hazırlanmış besi yerlerine ekilerek, 37-38°C etüvde 48 saat kadar bekletilir ve mikroorganizmaların üremesi sağlanır.

Alışılmış uygulamada boğaz kültürü için % 5 KKA kullanılır. Boğaz sürüntüsü ekilmiş bu besi yerinde bir gecelik inkübasyon sonrasında beta hemolitik koloniler görülürse bunların A grubu olup olmadığının anlaşılması için yeni bir KKA pasaj yapıp basitrasini diski konması gerekir. Ertesi gün disk çevresinde inhibisyon görülmesi, streptokokun A grubu olduğunu gösterir.

Bir gün sonunda üreme olmazsa, kültür sonucu "negatif" olarak değerlendirilir, "Boğaz kültüründe üreme olmadı" şeklinde rapor verilir (41-51).

2.12.7.Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) hücre içinde kendini eşleyen DNA'nın mekanizması taklit edilerek hücre dışında da DNA'nın çoğaltma işlemidir. Denatürasyon, primer eşlenmesi ve primer uzaması olarak üç aşamada gerçekleşir.

Multipleks PCR, DNA'nın birçok sekansı aynı anda çoğaltılır. Bu işlemde birden fazla primer bulunması yanlış eşleşmiş PCR ürünleri, primer-dimer oluşumu yada daha kısa DNA parçalarının çoğaltılmasında problem yaşanabilir.

2.12.8.Hızlı Tanı Testleri

Bu enfeksiyonun belirlenmesinde teşhisin doğru ve tedavinin daha hızlı olması amacıyla hızlı tanı testleri kullanılmaktadır(31,52).

2.13.Korunma

ÜSYE 'ye neden olan mikroorganizmalar enfekte kişilerden, bu mikroorganizmalarla kontamine olmuş eşyalara temas ile veya bu mikroorganizmaların havada asılı kalmasıyla diğer kişilere bulaş olabilir. Bu sebeple kalabalık ortamda bulunulmaması ve enfekte kişilerin kişisel eşyalarının kullanılmaması gerekir (42). ÜSYE' den korunmanın en temel ögesi aşılar ve ellerin yıkanmasıdır. Özellikle çocuklarda el yıkanması bu mikroorganizmaların bulaşıcılığını azaltmış ve büyük oranda önlemiştir (42,43). Bunun yanı sıra probiyotik ve düzenli yapılan egzersizlerin ÜSYE sıklığını ve şiddetini azalttığı düşünülmekle birlikte soğuk algınlığında egzersiz yapılmasının hastalığın şiddetinin negatif yönde etkilediğine dair çalışmalar yapılmıştır (44). Ayrıca sigara kullanımı ve düşük uyku süresi ÜSYE oluşum ihtimalini yükseltmektedir (45,46). Mineraller ve vitaminlerin yeterli olarak alınması ile ÜSYE önlemede etkili olduğu çalışmalarda bulunmaktadır (47, 48, 52).

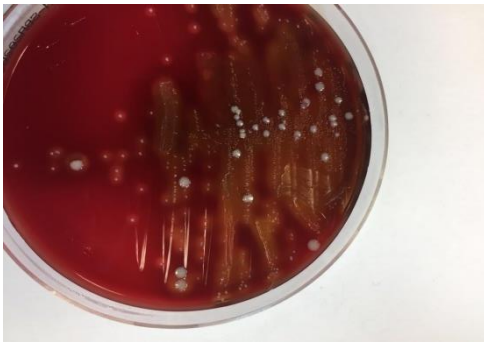
3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta Popölasyonu

Çalışmaya Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastahanesine başvuran değişik kliniklerden (kulak-burun-boğaz, dahiliye, enfeksiyon) 2018-2019 yılları arasında Tıbbi Mikrobiyoloji kültür labarotuvvarına gönderilen ve kültür antibiyogram ve Strep-A hızlı tanı testleri istenilen 215 hasta dahil edildi.

3.2.Kültür Antibiyogram Çalışması

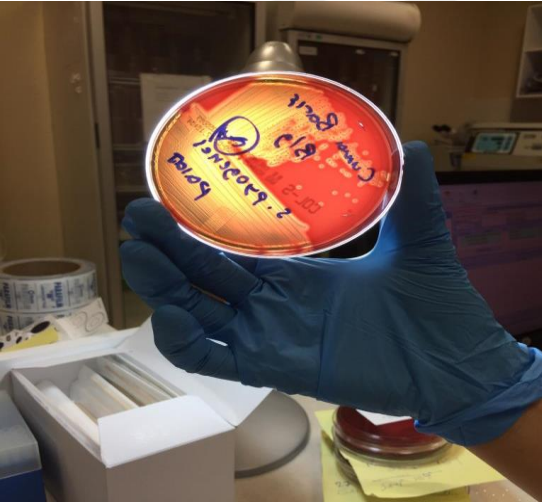
Hastanın dili bir aletle aşağı bastırılarak, çubuğun pamuklu ucu bademciklere, tonsillere ve boğazın arka bölümündeki yutağa sürüldü. Boğaz ve tonsillitlere sürülen çubuk hiç bir yere değdirilmeden steril kabın içine konuldu. Boğazdan kültür alma işlemi gerçekleşirken, hastada boğazına giren pamuklu çubuktan dolayı öğürme refleksi olabileceği için işlem mümkün olduğunca hızlı gerçekleştirildi. Alınan örnek, %5 koyun kanı içeren kanlı agar ekilerek, 37-38°C etüvde 48 saat e kadar bekletildi. Boğaz sürüntüsü ekilmiş bu besi yerinde bir gecelik inkübasyon sonrasında beta hemolitik koloniler görölürdü bunların A grubu olup olmadığının anlaşılması için yeni bir koyun kanlı agara pasaj yapıp basitrasın diski konuldu. Ertesi gün disk çevresinde inhibisyon görölüdü ve streptokokun A grubu olduğu belirlendi.



Şekil 1:KKA ‘da *S.pyogenes* hemolizi



Şekil 2:KKA’da *S.pyogenes* Üremesi



Şekil 3:*S.pyogenes* Hemolizi

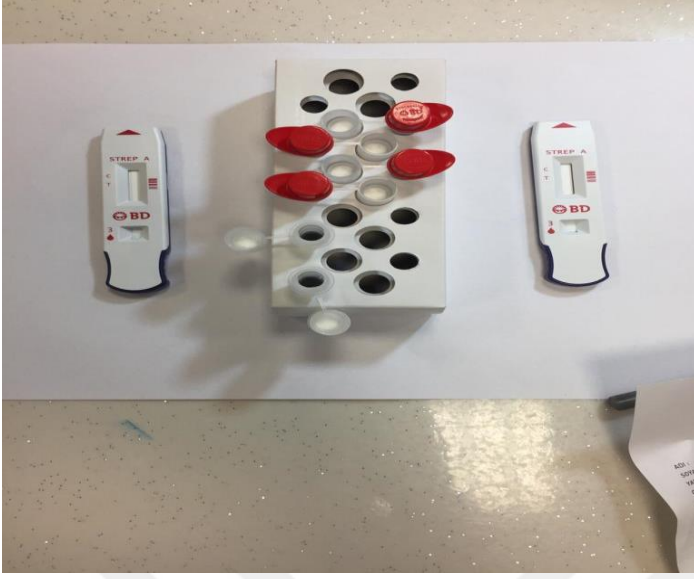
3.3. Strep-A Hızlı Tanı Testinin Yapılması

Strep-A rapid kaset testi (Strep-A Rapid Test Cassette (Throat Swab), ACRO Biotech INC, USA) boğaz sürüntü örneklerinde Strep-A antijenlerinin varlığını tespit etmeye yarayan kalitatif bir testtir. Bu test 5 dakika içinde sonuçlandırılabilir. Test boğaz sürüntü örneğinde Strep-A antijenlerini n tespiti için Lancefield Grup A *Streptokok* antikorları kullanılır.

Boğaz sürüntüsünde ki Strep-A karbonhidrat antijenin tespitinde flowimmunoassay kullanılır. Bu testte Strep-A karbonhidrat antijenine spesifik antikorlar test çizgi bölgesinde kaplanmış olarak hazırlanmıştır. Test esnasında eksakte edilen boğaz sürüntü örneği test üzerinde kaplı olan Strep-A antikorları ile reaksiyona verir. Bu test esnasında bir çizgi şeklinde kaplı olan antikora hasta boğaz sürüntü örneğinde ki Strep-A antijeni göç ederek reaksiyona girer ve test çizgisi bölgesinde renk değişikliğine (kırmızı) döner. Bu renk değişikliği varlığı AGBHS için pozitif sonuç olarak yorumlanır. Herhangi bir renk değişimi yoksa test negatiftir. Aynı şekilde test çizgisinin hemen üzerindeki kontrol çizgisinin renk değişikliği testin çalışıp çalışmadığını gösterir. Kontrol çizgisinde renk değişikliğinin (kırmızı) olması testin çalıştığını gösterir. Test üzerinde hiç renk değişimin olmaması ise testin çalışmadığını ifade eder. Bu durumda başka bir test kullanılır.

Boğaz kültürü alınan örnekler Strep-A testi ile hızlı ölçüm yapıldı. Strep-A içerisinde test kasedi, damlalık, test tüpü, steril eküvyon çubukları, kırmızı kapaklı Strep-A reaktifi 1, sarı kapaklı Strep-A reaktifi 2, pozitif kontrol (yeşil), negatif kontrol(mavi) bulunan hızlı tanı testidir. Test kiti çıkartılarak düz bir zemine yerleştirildi. Test tüpleri iş istasyonuna yerleştirildi. İlk olarak reaktif 1 şişesi dik olarak tutularak test tüpüne 4 damla damlatıldı. Daha sonra reaktif 2 şişesi dik tutulup reaktif 1 damlattığımız test tüpüne 4 damla damlatıldı.

Tüp hafifçe çalkalanarak karıştırıldı. Çözelti rengi kırmızıdan sarıya döndüğünde eküvyon tüpe konularak çözelti karıştırılarak 1 dakika beklendi. Çözelti damlalığa alındı ve kasetin örnek gözüne 3 damla damlatıldı.



Şekil 4:Strep-A hızlı tanı kiti

5 dakika beklendikten sonra test kiti okundu. Sadece kontrol alanında çizgi görülmüş ise negatif, hem kontrol hem de test bölgesinde çizgi görülmesi ise pozitif olarak değerlendirildi.



Şekil 5:Strep-A Hızlı Tanı Kiti Sonucu

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 215 hastanın 110'ı (% 51) erkek 105'i(% 49) kadın, en küçük yaş 3 en büyük yaş 92 ve ortalama yaş 34.5 olarak tespit edildi. Hastalar yaş açısından dört

YAŞ GRUPLARI	HASTA SAYISI	KADIN(%)	ERKEK(%)
≤18 YAŞ	47	26 (% 56.5)	21 (% 45.5)
18-45	88	29 (% 32.9)	59 (% 67.1)
45-60	30	14 (% 46.6)	16 (% 53.4)
≥60	50	36 (% 72)	14 (% 28)
TOPLAM	215	105 (% 49)	110 (% 51)

kategoride (≤18 ,18-45 ,45-60 ve ≥60) değerlendirildi (Tablo 8)

Tablo 8 : Hastaların yaş açısından değerlendirilmesi

Kültür antibiyogram test sonucuna göre çalışmaya alınan 215 hastanın 196 (% 91.2) 'sinde normal boğaz florası bakterileri (NBF) (koagülaz negatif *Staphylococlar*, *Corynebacterium spp.* , *Neisseria spp.*, Alfa hemolitik *Streptokoklar* ve diğerleri) ürerken, hastaların 13 (% 6.1)'ünde *Streptococcus pyogenes* üredi. Geriye kalan 6 hastanın boğaz kültüründe 3 (% 1.3)'ünde *Stafilococcus aureus* (metisine duyarlı) , 1 (% 0.5)'inde *Esherichia coli*, 1 (% 0.5)'inde *Klebsiella pneumoniae* ve 1 (% 0.5)' inde de *Candida albicans* üredi(Tablo 9).Bunların patojen etkeni olarak düşünülmeyip predominant olarak değerlendirildi.

Tablo 9 :Boğaz kültürü sonucu üreyen bakteri sayıları

BAKTERİ ADI	BAKTERİ SAYISI	ORAN
<i>Streptococcus pyogenes</i>	13	% 6.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	% 1.3
<i>Escherichia coli</i>	1	% 0.5
<i>Candida albicans</i>	1	% 0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	% 0.5
Normal boğaz florası	196	% 91.1
TOPLAM	215	% 100

S.pyogenes üreyen hastaların yaş ortalaması 29, cinsiyet ise 8 erkek 5 kadın olarak bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10:S.pyogenes üreyen hastalarda yaş ve cinsiyet dağılımı

<i>Streptococcus pyogenes</i> üreyen kültür numarası	YAŞ	CİNSİYET
1	7	ERKEK
2	9	ERKEK
3	9	ERKEK
4	10	KADIN
5	10	ERKEK
6	17	ERKEK
7	18	ERKEK
8	23	KADIN
9	38	ERKEK
10	45	KADIN
11	48	KADIN
12	55	ERKEK
13	87	KADIN
ORTALAMA	29	% 61.5ERKEK % 38.5KADIN

Bu çalışmada hızlı tanı testi ile yapılan değerlendirmede 215 hastanın 201(% 93.5) inde hızlı tanı testi;Strep-A testi negatif olarak tespit edilirken bu hastaların sadece 14(% 6.5)' ünde ise test sonucu pozitif olarak bulundu (Tablo 11).

Tablo 11: Strep-A test sonucunun AGBHS'lara göre değerlendirilmesi

	AGBHS ÜREMESİ OLANLAR (%)	AGBHS ÜREMESİ OLMAYANLAR (%)
Strep-A pozitif	12	2
Strep-A negatif	1	200
TOPLAM	13	202

Yapılan tanısal test doğruluk ölçütlerinde ;duyarlılık % 92.31 ;özgüllük % 99.01; doğruluk % 98.6 ; pozitif prediktif değer % 85.71; negatif prediktif değer % 99.5 olarak bulunmuştur.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Boğaz enfeksiyonları olgusunda hasta şikayetleri dinlenerek klinik ve fizik muayene ile bu enfeksiyonun viral ya da bakteriyal olduğunu anlamak yetersiz kalır. AGBHS neden olduğu boğaz enfeksiyonunun tanısı ve erken antibiyotik tedavisi bu hastalığın bulaşıcılığını azaltmakta ve neden olacağı diğer süpüratif ve süpüratif olmayan hastalıkların önüne geçmesinde önemlidir(53-54). Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) AGBHS'a bağlı enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik ilaçları önermektedir. Tedavi sırasında en çok tercih edilen ilaçlar ise oral penisilin V, amoksisilin yada IM benzatin penisilindir (53,55-57). Yaklaşık 1000 pediatristin dahil olduğu bir anket çalışmasında pediatristlerin büyük çoğunluğu ÜSYE tedavisinin çözümünde aile bilinçlendirilmesi ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesini önemli bulmuştur. (58) .Buna bağlı olarak gereksiz antibiyotik kullanımının tedavi edici olmasından daha çok antimikrobiyal ilaçlara direncin gelişmesinde rol aldığı bilinmektedir. (59)

Solak ve ark. ÜSYE'de A grubu beta hemolitik Streptokok izolasyonunu belirleyen çalışmasında üst solunum yolu yakınmaları olan 276 hastanın 44'ünde (% 15.9) boğaz kültüründe AGBHS izole etmişlerdir. bizim çalışmamızda 215 hastalardan alınan boğaz sürüntülerinde üreyen AGBHS sayısı 13 olup yukarıdaki çalışmadan biraz daha az sayıda bulunmuştur. Bizim sayımızın daha küçük çıkmasının sebebi seçilen hasta grubunun tesadüfi olmasına bağlı olabilir.

Gözüküçük ve ark. Tarafından, Streptokoksik tonsillofarenjit tanısında strep-A hızlı tanı testinin etkinliğini araştırıldığı çalışma sonucunda testin % 66 duyarlılığa ve % 99 özgüllüğe sahip olduğu ve pozitif prediktif değerinin (PPD) de % 10 olarak bulunduğu bildirilmiştir (53). Cabbarpur ve ark. akut tonsillofarenjit tanısında Rapiit Strep-A testini kullanarak yaptıkları çalışmada, hızlı tanı testleri için referans olarak kabul edilen kültür yöntemi ile karşılaştırıldıklarında duyarlılık oranını % 100, özgüllük oranını ise % 97.5 olarak bulmuşlardır(54). Saygılı ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, boğaz sürüntü örneklerinde A grubu Beta hemolitik streptokokların izole edilmesinde, Bionexia Strep-A plus hızlı antijen testi kullanılmıştır.

Çalışmada Bionexia hızlı antijen testinin kültür yöntemine göre duyarlılığı % 84.1, özgüllüğü % 100, PPD % 98, doğruluğu % 98.2 olarak bulunduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yapılan hızlı tanı testinin duyarlılığı % 92.31, özgüllüğü % 99.01, pozitif prediktif değerini % 85.71 ve negatif prediktif değerini % 99.5 olarak hesaplanırken doğruluk değeri ise % 98.6 olarak bulunmuştur(55).

Dr.Seçil Gönen Sayın tarafından yürütülen ve pediatristlerin boğaz kültürü kullanım alışkanlıklarının değerlendirildiği çalışmada boğaz kültüründe üreyen AGBHS sayıları incelenmiştir. Çalışmaya alınan 1726 olgudan 1433 (% 83) 'ünde üremenin olmadığı ve 293 (%17)'ünde üreme olduğu saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise çalışmaya alınan 215 hastanın 196 (% 91.1)'sının boğaz kültüründe üremenin olmadığı ve 19 (% 8.9)'nda üremenin olduğu bulunmuştur(56).

Kültürde AGBHS üremesi olup Rapid test Strep-A negatifliği olan 1 olgu (yanlış negatiflik) testin yapılış aşamasında hastanın boğazından sürüntü örneği alınırken uygun bir şekilde alınmamış olabileceği nedeniyle testin negatif olduğu kanısına varıldı.

Ayrıca kültürde üremesi olmayıp Rapid test Strep-A ile elde edilen 2 pozitif olgunun yine yukarıdaki açıklamaya benzer bir şekilde kültür için alınan boğaz sürüntü örneğinin uygun bir şekilde alınamaması ile açıklanabilir.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda hızlı tanı testi ile kültür arasında anlamlı bir fark olmadığı pozitif prediktif değer % 85.71; negatif prediktif değer % 99.5 ,özgüllüğün % 99.01, duyarlılığın % 92.31 doğruluğun % 98.6 olduğu, bu yüzden gelişi güzel antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi, hızlı tanı testini kullanarak ülke ekonomisine katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Zaman ve maliyet açısından bir hayli yüz güldürücü sonuçlar bulduğumuzu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Solak S, Ergönül Ö: Üst solunum yolu enfeksiyonlarında A grubu beta hemolitik streptokok izolasyonunu belirleyen klinik bulgular. Mikrobiyoloji Bülteni. 2005; 39: 333-337.
- 2- Bisno AL: Acute pharyngitis. N Engl J Med 2001, 344: 205-211.
- 3- Neuner JM, Hamel MB, Phillips RS, Bona K, Aronson MD: Diagnosis and management of adults with pharyngitis. A cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 2003, 139: 113-122.
- 4- Vincent MT, Celestin N, Hussain AN: Pharyngitis. Am Fam Physician 2004, 69: 1465-1470.
- 5- <http://www.kbbbbcder.org/menu/292/bademcik-enfeksiyonlar%C4%B1-ve-tedavisi>
- 6- Ulusoy S. Üst solunum yolları enfeksiyonlarında tetkik gerekli mi?. Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlara pratik yaklaşımlar sempozyum dizisi no:61 -şubat 2008; İzmir, Türkiye, 67-70.
- 7- Enöz M, Sevinç İ, İnançlı HM, Erzurum'da üst solunum yolu enfeksiyonlarında a grubu beta hemolitik streptokok insidansı, Kulak Burun Bogaz İhtis Dergi ,2009;19(6):285-288.
- 8- Santos O, Weckx LL, Pignatari AC, Pignatari SS. Detection of group a beta-hemolytic streptococcus employing three different detection methods: culture, rapid antigen detecting test, and molecular assay. braz j infect dis 2003;7:297-300.
- 9- Lindbaek M, Høiby EA, Lermark G, Steinsholt IM, Hjortdahl P. clinical symptoms and signs in sore throat patients with large colony variant beta-haemolytic streptococci groups c or g versus group a. br j gen pract 2005;55:615-9.
- 10- Brunton S, Pichichero M. considerations in the use of antibiotics for streptococcal pharyngitis. j fam pract 2006;suppl:s9-16.
- 11- Gerber MA. group a streptococcus. in: kliegman rm, behrman re, jenson hb, stanton bf(eds). nelson textbook of pediatrics., 18th ed. elsevier, philadelphia: saunders), 2008, pp: 1135-45.
- 12- Altındış M , Elmas B , Kılıç Ü , Aslan GA , Küçük kara G , Köroğlu M. Grup A Streptokokların Hızlı Moleküler Tanısında Loop-Mediated Isothermal Amplification PCR (LAMP-PCR). Dergipark, 2017;1:11-16.

- 13- Yıldız İ, Ünüvar E. Çocuklarda streptokoksik tonsillofarenjit. ankem derg 2012; 26: 100-3.
- 14- Ceyhan M. (çev. ed). Grup a streptokok enfeksiyonları. sigma publishing,27.baskı, 2007; s. 639-50.
- 15- Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. american family physician 2009; 79: 383-90.
- 16- Palabıyıklıoğlu İ,Tulunay M,Ünal N,Oral M,Bengisun SJ,Özgünay Ş,Özmen N, Bir Reanimasyon Ünitesinde Hastane Enfeksiyonu Etkenleri ve Antibiyotik Kullanımı, mikrobiyal bült 1997,31:149-1.
- 17- Bilgehan H,Gram olumlu koklar , klinik mikrobiyoloji tanı. 1992,s.465,1.baskı, izmir.
- 18- Bayraktar B,Başarı F,Bulut E, A grubu beta-hemolitik streptokoklarda eritromisin direnç oranlarının ve direnç fenotipinin araştırılması, mikrobiyol bült 2006; 40: 161-168
- 19- O'loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. the epidemiology of invasive group a streptococcal infection and potential vaccine implications: united states, 2000-2004. clin infect dis 2007; 45(7): 853-62.
- 20- Arslan U,Oryaşın E,Eskin Z,Türkdağı H,Fındık D,Tuncer İ,Bozdoğan B; Streptococcus pyogenes suşlarının emm genotiplerinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılığı: geliştirilmekte olan aşı ile karşılaştırma, mikrobiyol bul 2013; 47(2): 318-323.
- 21- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, winn wc. the color atlas and textbook of diagnostic microbiology, p 577-603. 1997, 5th ed. jb lippincott co, Philadelphia.
- 22- Steigbigel HN. Macrolides and clindamycin, p: 366-78. in: mandell gl, bennet je, dolin r (eds), principles and practice of infectious diseases. 2000, 5th ed. churchill livingstone, Philadelphia.
- 23- Leclercq R. mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. clin infect dis 2002; 34: 482-92.
- 24- Alos JI, Aracil B, Oteo J, Gomez-garcés JL. significant increase in the prevalence of erythromycin-resistant, clindamycin- and miocamycin-susceptible (m phenotype) streptococcus pyogenes in spain. j antimicrob chemother 2003; 51: 333-7.

- 25- Sauermann R, Gattringer R, Graninger W, Buxbaum A, Georgopoulos A. phenotypes of macrolide resistance of group a streptococci isolated from outpatients in bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. j antimicrob chemother 2003; 51: 53-7.
- 26- Hsueh PR, Teng LJ, Lee CM, et al. telithromycin and quinupristin-dalfopristin resistance in clinical isolates of streptococcus pyogenes: smart program 2001 data. antimicrob agents chemother 2003; 47: 2152-7
- 27- Bisno AL, Stevens DL. streptococcus pyogenes: streptococcal toxic shock syndrome and necrotizing fasciitis. mandell gl, bennett je ve dolin r (editörler). mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases. philadelphia, london, toronto: churchill livingstone;2000. s.2101-2117.
- 28- Spellerberg B, Brandt C. streptococcus. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH , Landry ML(editörler). klinik mikrobiyoloji. Ankara: atlas kitapçılık; 2009. s.412-429.
- 29- Özakkaş F, Aksungar FB, Topkaya AE, A grubu Beta Hemolitik Streptokokların antibiyotik duyarlılıkları.ANKEM dergi 2007,21(1):10-13.
- 30- <http://www.mikrobiyoloji.org/tr>
- 31- Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover MC. Manual of Clinical Microbiology; 8 th edition 2003. P: 225-233.
- 32- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S09502688013001995> streptococcus pyogenes amy e. bryant and dennis l. stevens
- 33- <https://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/123456789/41263/streptokoklar%2007.10.2016.pdf?sequence=1>
- 34- Yurtsever AB, tıp fakültesi aile hekimliği anabilim dalı, uzmanlık tezi, Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi, 2017
- 35- Şensoy N, Başak O, Gemalmaz A. umurlu aile hekimliği merkezi'nde aile hekimliği uygulaması ve hasta profili: aile hekimliği alan eğitimi gereksinimini ne ölçüde karşılıyor. kocatepe tıp dergisi. 2009;10(1).
- 36- Leblebicioğlu H, Tülek N, Taşdelen N, Aydın F, Tanyel E, Çandır N, Sünbül M, Bektaş A, pyoderma gangrenosum, klinik dergisi, cilt 19, sayı 2.

- 37- Callen JP. pyoderma gangrenosum. lancet 1998; 351:581-5
- 38- Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. q j med 1985; 55:173-86
- 39- Mete B, toplumdan edinilmis enfeksiyonlara pratik yaklasimlar sempozyum dizisi no:61 ,subat 2008;İstanbul, s.107-116
- 40- <https://gida.erciyes.edu.tr/upload/28jpkp6gram-boyama.pdf>
- 41- Heikkinen T, Jarvinen A. the common cold. lancet. 2003;361(9351):51-9.
- 42- Turhan Ö. üst solunum yolu enfeksiyonları: korunma ve bağışıklama. turkiye klinikleri journal of internal medical sciences. 2005;1(28):60-4.
- 43- Jefferson T, Delmar C, Dooley L, Ferroni E, Al-ansary LA, Bawazeer GA, et al. physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. cochrane database syst rev. 2010(1):cd006207.
- 44- Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ, Wu T. probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. cochrane database syst rev. 2011(9):cd006895 prather aa, janicki-deverts d, hall mh, cohen s. behaviorally assessed sleep and susceptibility to the common cold. sleep. 2015;38(9):1353-9.
- 45- <http://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>
- 46- Voss S, Schnakenberg R, Weckbecker K, Bleckwenn M. [prevention of infections of the upper respiratory tract]. dtsch med wochenschr. 2017;142(3):217-24.
- 47- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. vitamin d supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. bmj. 2017;356:i6583.
- 48- Aydın D, çocuklarda akut tonsillofarenjit ve orta kulak iltihabı: etkenler ve mikrobiyolojik tanı, ankem derg 2012;26(ek 2):94-99.
- 49- . Gallis HA. streptococcus, “joklik wk, willett hp, amos db, wilfert cm (eds). zinsser microbiology 19. baskı kitabında” s.357-67, east norwalk, ct: allpeton & lange (1988).
- 50- Lancefield RC. a serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci, j exp med 1933;57(4)571-95. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.57.4.571> pmid:19870148 pmcid:21322aa52)
- 51- türk hijyen ve deneysel biyoloji dergisi mikrobiyolojide kullanılan hızlı tanı yöntemleri rapid diagnostic methods in microbiology zeki aras

- 52- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB. 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;119:1541–1551.
- 53- Gözüküçük R, Göçmen İ, Nas Y, Yılmaz F, Ünüvar E, Streptokoksik Tonsillofarenjit Tanısında Strep - A Hızlı Testinin Etkinliği, *Çocuk Dergisi 11(4):157-159, 2011*.
- 54- Cabbarpur C, Büyüklü F, Çakmak Ö, Haşimoplu R, Ergin F, Özhan Z.R, Özlüoğlu L.N, Akut tonsillofarenjitte Rapid Strep-A testi kullanımı, KBB-forum, 2004; İzmir, Türkiye .
- 55- Saygılı N, Bulut E, Deniz R, Dalgıç N, Aktaş E, Boğaz sürüntü örneklerinde A grubu Beta Hemolitik Streptokokların Belirlenmesinde Bionexia Strep-A Plus Hızlı Antijen Testinin Kullanımı, *Türk Mikrobiyal Cem Dergi 47(3), 138-145-2017*.
- 56- Gönen S. Pediatriistlerin Boğaz Kültürü Kullanım Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara; Gazi Üniversitesi, 2014.

