

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA AKUT EKSDATİF TONSİLLİT ETKENLERİNİN
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cem BAŞPINAR

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN

ZONGULDAK

2018

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA AKUT EKSDATİF TONSİLLİT ETKENLERİNİN
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cem BAŞPINAR

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN

ZONGULDAK

2018

TEZ ÖNAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Çocuklarda Akut Eksüdatif Tonsillit Etkenlerinin Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Cem BAŞPINAR

Tez Savunma Tarihi : 27/04/2018

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Etem PIŞKIN

Doç.Dr. Etem PIŞKIN
Jüri Başkanı

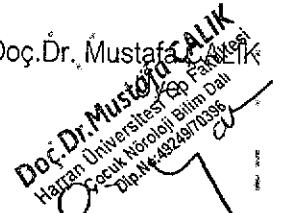


Doç.Dr. Cumhur AYDEMİR



Doç.Dr. Mustafa ÇALIK

Doç.Dr. Mustafa ÇALIK
Halkın Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Neuroloji Bilim Dalı
Dipl. No: 49248/70396



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman teorik ve pratik olarak kıymetli bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyesi tez danışmanım değerli hocam Sn. Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gonca ÜSTÜNDAĞ'a ve değerli hocalarım Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK, Doç. Dr. Cumhuri AYDEMİR, Öğretim Görevlisi Uzm. Dr. Nazmiye YÜKSEK, Öğretim Görevlisi Uzm. Dr. Zuhale ÖRNEK'e,

Tez çalışmamda sağladığı katkılardan dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Dr. M. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a

Tez çalışmam süresince arkadaşlıklarını ve desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Funda GÖREN KETENCİ'ye, Uzm. Dr. Hacer Neslihan BİLDİK'e ve desteklerini gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince her durumda desteğini esirgemeyen ve bana her zaman güç veren sevgili eşim Eda BAŞPINAR ve canım oğlum Kerem BAŞPINAR'a sonsuz sevgilerimle...

Dr. Cem BAŞPINAR
Zonguldak, 2018

ÖZET

Başpınar C., Çocuklarda Akut Eksüdatif Tonsillit Etkenlerinin Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Zonguldak, 2018.

Giriş ve Amaç: Akut eksüdatif tonsillit çocukluk çağında en sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonlarından biridir. En sık bakteriyel nedeni Grup A β -hemolitik streptokoktur (GABHS). Bu çalışmada eksüdatif tonsillofarenjitin viral ve bakteriyel nedenlerinin araştırılması, bu etkenlerin hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisi'ne ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 1-15 yaş arasında eksüdatif tonsillofarenjiti olan toplam 152 hastadan boğaz kültürü alındı ve hızlı strep testi bakıldı. Hızlı strep testi negatif olanlardan Epstein-Barr virüs IgM ve Sitomegalovirüs IgM; tüm hastalardan beyaz küre, Absolü Nötrofil Sayısı (ANS), C-Reaktif Protein (CRP), Prokalsitonin (PCT) gönderildi. Viral ve bakteriyel tonsillofarenjitli hastalar bu parametreler açısından birbiriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dâhil edilen, boğaz kültürü yapılan 152 akut eksüdatif tonsillofarenjitli hastanın 40 (%26.3)'ünde GABHS üremiş olup, 112 (%73,7)'sinde normal boğaz florası görülmüştür. Boğaz kültüründe GABHS pozitif olan 40 hastanın yaş ortalaması $8,68 \pm 3,46$ olup, GABHS negatif olan 112 hastanın yaş ortalaması $6,11 \pm 3,08$ idi ($p < 0,001$). Çalışmamızda hızlı strep testi pozitif çıkan tüm hastalarımızın boğaz kültürlerinde üreme olmuştur. Laboratuvar bulgularının medyan (min - maks) değerleri şu şekildedir: beyaz küre değeri için boğaz kültürü pozitif olanların 15.600 hücre/ mm^3 (μL) (4.400-25.700) olup boğaz kültürü negatif olanların 11.750 hücre/ mm^3 (μL) (3.200-27.000)'dir ($p=0,002$). Absolü Nötrofil Sayısı (ANS) için boğaz kültürü pozitif olanların 11.800 hücre/ mm^3 (μL) (2.300-23.000) iken, boğaz kültürü negatif olanların 7.100 hücre/ mm^3 (μL) (500-21000) idi ($p < 0,001$). Boğaz kültürü pozitif olanlar için CRP değeri 30.5 mg/l (2.2-173) iken, boğaz kültürü negatif olanların CRP değeri 18 mg/l (0.4-227) bulunmuştur ($p=0,015$). Prokalsitonin (PCT) için boğaz kültürü pozitif olanların 0.109 ng/ml (0.03-2), boğaz kültürü negatif olanların 0.079 ng/ml (0.010-2.86)'dur ($p=0,083$).

Sonuç: Çalışmamızda yüksek CRP ve beyaz küre değerlerinin viral-bakteriyel tonsillofarenjit ayırımında faydalı olmadığı, bununla beraber düşük CRP ve beyaz küre değerlerinin viral tonsillofarenjiti desteklediği gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamızda hızlı strep testi pozitif çıkan

tüm hastalarımızın boğaz kültürlerinde üreme olmuştur. Buna göre çalışmamız, Grup A β -Hemolitik Streptokokun tanımlanmasında tek başına hızlı strep testinin yeterli olabileceğini göstermiştir. Hızlı strep testine bakılmadığı durumlarda CRP ve beyaz küre tetkiklerinde saptanan düşük değerler antibiyotik kullanımını azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: akut eksüdatif tonsillit, faranjit, çocuklarda tonsillit, streptokok, β -hemolitik, hızlı strep testi, boğaz kültürü, beyaz küre, Absolü Nötrofil Sayısı (ANS), C-Reaktif Protein (CRP), Prokalsitonin (PCT)



ABSTRACT

Baspinar C., Evaluation of Clinical and Laboratory Findings of Acute Exudative Tonsillitis in Children, Zonguldak Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Child Health and Disease Thesis. Zonguldak, 2018

Introduction and purpose: Acute exudative tonsillitis is one of the most common upper respiratory tract infections in childhood. The most frequent bacterial cause is Group A β -hemolytic streptococci (GABHS). In this study, it was aimed to investigate the viral and bacterial causes of exudative tonsillopharyngitis and to determine whether these factors are related to the clinical and laboratory findings of the patient.

Materials and Methods: In this study, Zonguldak Bulent Ecevit University School of Medicine and Pediatrics and Pediatric Emergency Medicine admitted to the 1-15 age among the total of 152 patients with exudative tonsillopharyngitis rapid strep test, a throat culture taken. Epstein-Barr virus IgM and cytomegalovirus IgM were studied in the cases of fast strep test negative. In addition, white blood cells, Absolute Neutrophil Count (ANS), C-Reactive Protein (CRP) and Procalcitonin (PCT) were analyzed in all patients. Viral and bacterial tonsillopharyngitis patients were compared with each other in terms of these parameters.

Results: In our study, 40 of the 152 acute exudative tonsillopharyngitis patients who received throat culture were GABHS positive. In 112 patients, normal throat flora was detected. The mean age of 40 patients with GABHS positive in throat culture was $8,68 \pm 3,46$, the mean age of the 112 GABHS negative patients was 6.11 ± 3.08 ($p = <0.001$). In our study, all of our patients who had positive Rapid Antigen Detection Test (RADT) were breeding in the throat cultures. The white blood cells counts of those who are positive for throat culture is $15,600 \text{ cells/mm}^3$ (μL) (4,400-25,700), white blood cells counts of throat culture negative was $11,750 \text{ cells/mm}^3$ (μL) (3,200-27,000) ($p = 0.002$). The Absolute Neutrophil Count (ANC) of those with throat culture positive was $11.800 \text{ cells/mm}^3$ (μL) (2.300 - 23.000). ANC of throat culture negative was 7.100 cells/mm^3 (μL) (500-21000) ($p < 0.001$). The CRP value of throat culture positive was 30.5 mg/l (2.2-173). CRP value of throat culture negative was 18 mg/l (0.4-227) ($p = 0,015$). Procalcitonin (PCT) of those with throat culture positive was 0.109 ng/ml (0.03-2). PCT of throat culture negative was 0.079 ng/ml (0.010-2.86) ($p = 0,083$).

Conclusion: In our study, high CRP and white blood cell counts were not useful in distinguishing viral-bacterial tonsillopharyngitis. However, low CRP and white blood cell counts indicate viral tonsillopharyngitis. In our study, all of our patients who had positive Rapid Antigen Detection Test (RADT) were breeding in the throat cultures. Therefore, our

study showed that the RADT alone was sufficient in defining Group A β -Hemolytic Streptococcus. In cases where fast strep test can not be performed, low values detected in CRP and White sphere tests may reduce the use of antibiotics.

Key words: acute exudative tonsillitis, pharyngitis, tonsillitis in children, streptococcus, β -hemolytic, rapid strep test, throat culture, white blood cell, Absolute Neutrophil Count (ANS), C-Reactive Protein (CRP), Procalcitonin (PCT).



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLO DİZİNİ	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
GRAFİK DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Etyoloji	2
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patogenez.....	4
2.4. Klinik Bulgular	5
2.5. Tanı.....	11
2.6. Laboratuvar İncelemeleri.....	15
2.7. Tedavi	17
2.8. Komplikasyonlar	19
3. MATERYAL METOT	21
3.1. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	37
7. KAYNAKLAR.....	38
8.EKLER	47
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANS	: Absolü Nötrofil Sayısı (Mutlak Nötrofil Sayısı)
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASO	: Antistreptolizin-O
AUC	: Area Under the Curve (Eğri altında kalan alan)
BAP	: Koyun Kanlı Agar
CRP	: C-Reaktif Protein
Cut-off	: Kesme Değeri
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
PCT	: Prokalsitonin
GABHS	: Grup A β -Hemolitik Streptokok
GAS	: Grup A Streptokok
Ig	: İmmünglobülin
kDa	: Kilo Dalton
ml	: Mililitre
mm ³	: Milimetreküp
ng	: Nanogram
ROC	: Receiver Operating Characteristic (Alıcı çalışma karakteristiği)

TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Grup A Streptokok Farenjiti ile İlişkili Klinik ve Epidemiyolojik Bulgular	12
Tablo 2: Farenjite Yaklaşımda Modifiye Centor Skorlaması ve Kültür	13
Tablo 3: Grup A Streptokok Farenjiti İçin Antimikrobiyal Tedavi	18
Tablo 4: Yaşa Göre Beyaz Küre Değerleri*	22
Tablo 5: Boğaz Kültürü Sonuçlarının Yaş, Cinsiyet ve Laboratuvar Bulgularına Göre Dağılımı ...	24
Tablo 6: Boğaz Kültürü Sonuçlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.....	26
Tablo 7: Boğaz Kültürüne Göre CRP Değerlerinin Karşılaştırılması.....	29
Tablo 8: Boğaz Kültürü Sonuçlarına Göre Beyaz Küre Değerlerinin Karşılaştırılması	30
Tablo 9: Boğaz Kültürü Sonuçlarına Göre PCT Değerlerinin Karşılaştırılması.....	30
Tablo 10: Boğaz Kültürü Sonuçlarına Göre % Nötrofil Değerlerinin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 11: Boğaz Kültürüne Göre Beyaz Küre-CRP Cut-off Değerlerinin Birlikte Değerlendirilmesi	31

ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Beyaz Küre ROC Eğrisi.....	27
Şekil 2: ANS ROC Eğrisi.....	28
Şekil 3: CRP ROC Eğrisi.	28



GRAFİK DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Grafik 1: Boğaz Kültürü – Beyaz Küre.....	24
Grafik 2: Boğaz Kültürü – Nötrofil (ANS)	25
Grafik 3: Boğaz Kültürü – CRP	25
Grafik 4: Boğaz Kültürü – PCT	26



1. GİRİŞ

Akut tonsillofarenjit, tipik olarak boğaz ağrısı, ateş ve farenks inflamasyonu triadı ile tanımlanır ancak eksüda, veziküller veya ülserasyonlar da mevcut olabilir (1). Akut farenjit bir primer hastalık olmasına rağmen boğaz ağrısı ve farenks eritemi akut retroviral sendrom gibi sistemik bozukluklarda veya genel üst solunum yolu enfeksiyonunun bir parçası olarak öne çıkabilir. Çoğu vakada akut farenjit yaygın viral enfeksiyonlara bağlı, benign ve kendi kendini sınırlayıcı özelliktedir. Tanısal değerlendirme ve tedavi gerektiren daha komplike enfeksiyonu olan vakaların uygun olarak tanınması birinci basamak tıbbi hizmetlerin zorluklarından biridir. Viral ve bakteriyel grupların birbirinden ayırt edilmesi gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmakta olup tanı ve tedaviden fayda görecektir hastaları belirlemektedir.

Akut eksüdatif tonsillit çocukluk çağında en sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonlarından biridir. En sık bakteriyel nedeni Grup A beta hemolitik streptokoktur (GABHS). Grup A β -Hemolitik Streptokok, komplikasyonları nedeniyle akut eksüdatif tonsillite neden olan en önemli patojen bakteri olarak kabul edilmektedir (1-3). Bir yaşından itibaren enfeksiyona rastlanabilmekle beraber vakaların çoğunda GABHS enfeksiyonu üç yaşından sonra görülmektedir (2,3). Hastalığın küçük çocuklarda atipik prezentasyonu, tanı koyulmasını zorlaştırmaktadır. Streptokoklara bağlı olan tonsillofarenjit tedavi edilmemesi halinde, romatizmal kalp hastalığı ve akut glomerülonefrit gibi non-süpüratif komplikasyona neden olabileceğinden potansiyel olarak ciddi bir hastalıktır (1). Bu nedenle klinisyenlerde GABHS ve GABHS dışı tonsillitleri ayırmak önemli bir stres kaynağı oluşturmakta ve hekimler özellikle eksüdatif tonsillit tedavisinde sıklıkla antibiyotik reçete etmektedirler (4,5). Bu hastalarda antibiyotiklerin akılcı bir şekilde kullanılması gerekmekte, iyi seçilmiş vakalara antimikrobiyal tedavi reçete edilmelidir (6,7). Birçok vakada farenjitin bakteri kökenli değil viral kökenli olduğu bilinmeli ve hastalar bu konuda bilinçlendirilmelidir (8,9). Viral farenjitlerde antibiyotikler endike değildir. Ampirik antibiyotik tedavisi önerilmemekle birlikte, Klinik Uygulama Kılavuzu çalışma grubu, belirli durumlarda A Grubu Streptokokal farenjitin dört klasik semptomuyla (Eksüda farinjiyal veya tonsillit, şişmiş anterior servikal bezler, $>38^{\circ}\text{C}$ ateş öyküsü) başvuran hastaların ampirik olarak antibiyotiklerle tedavi edilebileceğini kabul etmektedir (10). Bu çalışmada eksüdatif tonsillofarenjitin viral ve bakteriyel nedenlerinin araştırılması, bu etkenlerin hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisinin olup olmadığının belirlenmesi, klinik ve laboratuvar bulgularıyla viral-bakteriyel ayırımının yapıp yapılamayacağını belirlenmesi, bu sayede gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etyoloji

Virüsler akut farenjit ve sıklıkla ona eşlik eden diğer üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) semptom ve bulgularına neden olur ve vakaların %25 ile %40'ını oluşturan en sık nedenlerdir (11,12). Temel olarak ÜSYE nedeni olduğu bilinen tüm virüsler akut farenjit etkeni olarak çocuklarda ve yetişkinlerde tanımlanmıştır. Çalışmalar arasında çok büyük metod farklılıkları olmasına rağmen Adenovirüs; vakaların %12 ile %23'ünde görülen ve prevalansı en fazla olan farenjit etkenidir (5,11). Farenjit etkeni diğer virüsler Rinovirüsler, Enterovirüsler, İnfluenza A ve B, Parainfluenza, Respiratuar Sinsityal Virüs, Coronavirüsler, Human Metapnömovirüs ve Human Bocavirüs'tür (5). Epstein Barr Virüs (EBV), Herpes Simplex Virüs (HSV) ve Sitomegalovirüs (CMV) gibi birkaç Herpes Virüs ailesi üyelerinin ve İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV)'nin de farenjite neden olduğu bildirilmiştir. EBV farenjitine sıklıkla enfeksiyöz mononükleozisin klinik bulguları (ör: jeneralize lenfadenopati, splenomegali) eşlik etmekte, eksudatif olabilmekte ve Grup A Streptokok farenjitinden ayırt edilememektedir. HSV farenjiti çocuklarda genelde stomatit ile birlikte görülmektedir ve gingiva, bukkal mukoza ve dili de içeren ön oral mukozayı etkilemektedir. Enterovirus farenjiti izole bir bulgu (ör: herpangina) olabilmekte ya da el-ayak-ağız hastalığında olduğu gibi sendromun bir parçası olabilmektedir.

Grup A Streptokok (GAS) bir diğer ismiyle Streptococcus pyogenes ile akut romatizmal ateş (ARA) arasındaki ilişki nedeniyle akut farenjitin en çok korkulan bakteriyel etkenidir. GAS, farenjit vakalarının yaklaşık olarak yetişkinlerde %10 ile %15'inden, çocuklarda %15 ile %30'undan sorumludur (13). Fusobacterium Necrophorum; gram negatif olup spor oluşturmayan, anaerob bir bakteridir (Lemierre sendromunun etyolojik ajanıdır). Boğaz ağrısına neden olur ve akut farenjit vakalarının %10'unun, peritonsiller apselerin %23'ünün bakteriyel etkenidir (14). Bu organizma ayrıca rekürren ve kronik boğaz ağrısı sendromlarında %21'e kadar tanımlanabilmektedir (15). Bir gram pozitif basil olan Arcanobacterium haemolyticum (eski adı Corynebacterium haemolyticum) 60 yıldan fazladır bir farenjit etkeni olarak tanınmaktadır. A. haemolyticum'un insidansı %0.2 ile %0.5 arasında değişmekte ve en yüksek enfeksiyon sıklığı adolesan ve genç yetişkinlerde görülmektedir (16). Corynebacterium diphtheriae de farenjit yapabilmekte, özellikle aşılama programları iyi uygulanmayan yerlere seyahat edenler için tehlike oluşturmaktadır (17). C. diphtheriae'nin toksik olmayan suşlarının boğaz ağrısı olan bireylerde bildirim sıklığı artmakta ancak farenjite

neden olan ajana katkısı bilinmemektedir (18). Cinsel olarak aktif adolesan ve genç yetişkinlerde gonore farenjiti de akla getirilmelidir. Cinsel yolla bulaşan hastalık kliniklerinde alınan boğaz kültürlerinin %1 ile %6'sında Neisseria Gonorrhoeae saptanmaktadır (19). Mycoplasma pneumoniae farenjit vakalarının %3 ile %14'ünde tanımlanmakta ve Chlamydia pneumoniae %3 ile %8 oranında daha az sıklıkta karşılaşılsa da potansiyel etyolojik ajan olarak akılda tutulmalıdır (5,20).

Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza ve Streptococcus pneumoniae sıklıkla akut farenjiti olan çocuk ve adolesanların boğaz kültürlerinde izole edilse de etyolojik rolleri bilinmemektedir. Non enfeksiyöz rekürren ya da uzamış boğaz ağrısı nedenleri; ateş, adenit ve aftöz ülser (PFAPA sendromu), gastroözofageal ya da laringofaringeal reflü ve alerjik rinit olabilmektedir (21).

2.2. Epidemiyoloji

Farenjit çocuklar ve yetişkinlerde sık görülen bir hastalıktır. Prospektif bir aile çalışmasında yetişkinlerin %16'sında, çocukların ise %41'inde bir yıl içerisinde boğaz ağrısı olan bir hastalık görülmüştür. Çocuklarda tıbbi tedavi verilen tonsillit vakalarının insidans oranı yılda 1000 hastada 15 ile 25 olarak tahmin edilmektedir (21).

Literatüre göre farenjit epidemiyolojisini 4 faktör etkilemektedir. Bunlar çalışılan popülasyonun yaşı, neden olan mikroorganizmayı saptamak için kullanılan laboratuvar tetkikleri, mevsim ve hastanın klinik derecesidir. Farenjite bağlı hastalık yükünün en fazlası, vakaların %50'sinin 5 ile 24 yaş aralığında olması ile istikrarlı bir şekilde çocuklar ve genç yetişkinlerde saptanmıştır (22). Toplam farenjit hastalarının en büyük bölümü, GAS hastalığına benzer şekilde 5 ile 18 yaş arası okul çağındaki çocuklarda görülmektedir (21). GAS farenjitinin belirtilen prevalansı hem hastanın yaşı hem de muayene edilen koşullar ile değişmektedir. Acil kliniklerde bakılan genç hastalarda daha yüksek oran saptanmaktadır (24). Akut farenjitli hastalarda yapılan son araştırmalarda GAS yetişkinlerde %17, çocuklarda ise %37'ye kadar saptanmaktadır (25). Popülasyon bazlı veriler bize serolojik olarak kanıtlanmış GAS farenjitinin gelişmiş ülkelerde 0.14 vaka/çocuk/yıl oranında olduğunu göstermekte iken bu oranın gelişmekte olan ülkelerde 5-10 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (26).

Ilıman iklimlerde farenjit vakalarının çoğu solunumsal virüs hastalıklarının pik yaptığı dönem olan kış ve erken bahar aylarında görülmektedir. Bu pik ayları GAS farenjiti için de

geçerlidir (27). Enteroviral farenjit ise tipik olarak yaz ve erken sonbahar aylarında görülmektedir. Evde aile üyeleri içerisinde, çocuklar majör yayılma kaynağıdır.

Farenjit için değerlendirilen çocukların %49 ile %57'si ve yetişkinlerin %64'üne antibiyotik reçete edilmektedir. Bu oran tedavi gerekli olan GAS prevalansından fazladır (21). Ek olarak son çalışmalar farenjit için geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının arttığını, bu durumun da büyümekte olan antibiyotik direnci sorununa katkıda bulunduğunu belirtmektedir (28).

Grup C streptokok (GCS) ve Grup G streptokoklar (GGS) GAS ile streptolysin S ve O gibi birçok aynı toksini salgılamaktadır. GCS farenjiti GAS farenjitine benzer klinik özellikler sergilemekte ve serum antistreptolysin O (ASO) seviyesinde artışa sebep olabilmektedir (5). GCS farenjiti salgını kontamine gıda ürünlerinin (ör: pastörize olmayan inek sütü) tüketimi ile olmakta, aile ve okullarda salgın bildirilmektedir (29).

2.3. Patogenez

Akut farenjit semptom ve bulgularının gelişiminden sorumlu mekanizmanın tam olarak nasıl olduğu bilinmemektedir. Çalışmalar semptomatik rinovirüs enfeksiyonlarında bradikinin'in rolü olduğunu göstermiştir. Sağlıklı gönüllülerde orofarenks ya da burun mukozasına bradikinin verilmesi belirgin boğaz ağrısına yol açmıştır (30). Prostaglandinler de dâhil diğer mediatörlerin, farenksteki sensöryel sinir uçlarının üzerindeki etkileriyle bradikinin ile birlikte bir rol oynadıkları varsayılmaktadır (31). Birkaç randomize kontrollü çalışma nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve kortikosteroidlerin boğaz ağrısına yararlı etkilerini ve ayrıca boğaz ağrısının patofizyolojisinde inflamatuvar mediyatörlerinin kilit bir rol oynadığını göstermiştir (21).

Farenjitin bakteriyel sebepleri arasında en çok GAS'ın patofizyolojisi araştırılmıştır. Akut farenjite neden olan birçok virülans faktörü tanımlanmıştır. Bu büyüyen bilgi kaynağına rağmen tonsillofarenjit nedenleri ile ilgili bilgilerde büyük boşluklar mevcuttur. Ek olarak asemptomatik taşıyıcılıkta altta yatan mekanizma birçok spekülasyona neden olmaktadır. GAS'taki asemptomatik taşıyıcılıkta immün sistem ve olası moleküler genetik değişikliklerin rolü anlaşılmamaktadır. Virülans faktörlerin salgılanması farenjitin semptomlarına ve akut romatizmal ateş, akut glomerülonefrit gibi invaziv komplikasyonlarına yol açmaktadır. GAS farenjitinin akut romatizmal ateşe yol açma mekanizması bilinmemektedir. Ancak moleküler taklit üzerinden otoimmünite ile ilişkili olduğundan şüphelenilmektedir. Gün geçtikçe artan kanıtlar GAS'ın romatizmal serotipinin olduğunu desteklemektedir. Shulman ve arkadaşları 40 yıl ara ile 2 periyodun arasındaki m tipi dağılımı karşılaştırarak belli m tiplerdeki azalma

ve tamamen kaybolma ile akut romatizmal ateş insidansındaki azalma arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (32). GAS'ın diğer suşlarına özel diğer virülans faktörlerinin olup olmadığı bilinmemektedir.

2.4. Klinik Bulgular

Grup A Streptokok

Büyük çocuklar ve yetişkinlerdeki GAS farenjitini ani başlangıçlıdır. GAS ile ilişkili boğaz ağrısı yutkunma zorluğuna yol açabilir. Ateş, baş ağrısı ve bulantı, kusma, karın ağrısı gibi sindirim sistemi bulguları da GAS farenjitinde bulunabilir ancak var olmak zorunda değildir. Fizik muayenede genelde farenks eritemi, büyümüş tonsiller, tonsiller ve posterior farenksi kaplayan gri-beyaz eksüda görülür. Uvula eritemi ve ödemi ile birlikte genelde yumuşak damakta peteşi gözlenir. Genelde çenenin köşesinde bulunan anterior servikal lenfadenopati GAS farenjitinin tipik bir bulgusudur ve lenf bezleri oldukça şişkin ve hassas olabilir. Hastalar ayrıca tipik olarak gövdede başlayan, ekstremitelere yayılan, avuç içi ve ayak tabanında bulunmayan kızıl benzeri döküntü ile prezente olabilir. Döküntüler genelde birleşme eğiliminde ve zımpara kâğıdı gibi tariflenmektedir. Kızıl GAS'ın farengeal suşlarından üretilen bir veya birkaç tane pirojenik ekzotoksin nedeniyle oluşur. Kızıl ve Kawasaki hastalığının belirtileri arasında büyük miktarda benzerlik bulunabilir. Şüpheli kızıl hastasına verilen antibiyotik tedavisine yanıt olmaması Kawasaki hastalığını düşündürmelidir. GAS farenjitini en çok düşündürtecek semptom ve bulgular farengeal eksüda, hassas ön servikal lenf nodları, ateş ya da ateş geçmişi olması ve öksürük olmamasıdır (33).

Grup A dışı streptokoklar

Grup C ve G streptokok normal farenks florasında genel olarak bulunmaktadır ancak zamanla farenjitin potansiyel nedeni olarak düşünülmektedir. S. Dysgalactiae alt grup equisimilis (Grup C) boğaz ağrısında GAS dışı en çok izole edilen streptokoktur ancak son zamanlarda S. Equi alt grup zoopidemicus potansiyel önemli bir insan patojeni olarak ortaya çıkmıştır (21). Grup C streptokokun endemi oluşturduğu bilinmekteyken Grup G streptokok daha sık olarak salatalar (özellikle yumurta içeren) ve süt ürünleri gibi kontamine ürünlerin tüketiminden sonra epidemik farenjit ile ilişkilendirilmektedir (34). Grup C ve G streptokoklar tarafından oluşan farenjit semptom ve bulguları GAS farenjitinden ayırt edilemeyebilir. Grup C ve G streptokok ile akut romatizmal ateş arasında ilişki kurulmuş olmadığı için bu vakalarda tedavi gerekliliği net değildir.

Fusobacterium necrophorum

F. necrophorum gün geçtikçe genç yetişkinlerde bir endemik farenjit etkeni olarak tanımlanmaktadır. Bir üniversite sağlık kliniğinde yakın zamanda yapılan çalışmada; F. necrophorum'u farenjiti olan hastaların %20,5'inde, asemptomatik öğrencilerin ise %9,4'ünde bulmuştur.

F. necrophorum farenjitinin belirti ve semptomlarını GAS farenjit semptomlarından ayırt etmek zor olsa da klinisyenlerin Lemierre sendromu gibi ciddi komplikasyon olasılığına karşın bu etkenden şüphelenmeleri gerekmektedir. Lemierre sendromu gelişen hastalardaki semptomlar başlangıçta farenjit, tonsilit ve peritonsiller abse şeklindedir. Danimarka'da yapılan bir araştırmada F.necrophorum peritonsiller absenin en sık etkeni olarak saptanmıştır (35). Hastalığın klinik başlangıç göstergeleri başladıktan 4 gün sonra Lemierre sendromu ile ilişkili semptomlar ortaya çıkmaktadır. Aynı yapılan araştırmada F.necrophorum sebep olduğu komplikasyonların ciddiyeti nedeniyle adolesan ve genç yetişkinlerin tedavisinde göz önünde bulundurulacak major etken olarak gösterilmiştir (34,36).

Arcanobacterium haemolyticum

A. haemolyticum infeksiyonu olan hastaların bulguları, faringeal eritem ve eksüda, ateş, servikal lenfadenopati dâhil olmak üzere GAS farenjiti ile benzerlik göstermektedir. A. haemolyticum farenjitinin diğer etkenlerden ayırt edici özelliği hastaların yarısı kadarında gözlenen skarlatiniform döküntüdür. Döküntü maküler ya da makülopapüler yapıda olabilir ve büyük sıklıkla adolesan ve genç yetişkinlerde görülmektedir ve tipik olarak ekstansör bölgeleri kapsayacak şekilde distal ekstremitelerden başlamaktadır (16). Dudak ve ayak tabanlarını atlayarak sentripedal tutulumla seyretmektedir (37). Nadir olarak A.haemolyticum daha ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Çoğunlukla koenfeksiyon etkenidir (38).

Corynebacterium diphtheriae

Difteri, gelişmekte olan ülkelerde geniş çapta yapılan aşılama sayesinde nadiren görülmektedir. C. diphtheriae nedeniyle görülen solunum sistemi hastalıklarının çoğu tonsillofarengeldir. Boğaz ağrısı difterinin en sık görülen semptomu olmakla birlikte buna düşük düzeyde ateş ve halsizlik eşlik etmektedir (39). Difterinin karakteristik özelliği olan tonsiller ya da farinks üzerindeki membran oluşumu 30 hastanın 1'inde görülmektedir. Göreceli olarak ateşin olmaması ve membran oluşumu difteri farenjitini Grup A β -hemolitik streptokoklar ve viral etkenlerinden ayrılmasına neden olmaktadır. Difterinin erken evresinde görülen membran formu hastalığın başlangıcında beyaz iken takibinde koyu gri ve yerinden

kaldırıldığında kanayabilecek deri benzeri bir yapı oluşturmaktadır. Membran formasyonu lokal toksinlerin üretimi sonucunda oluşmaktadır (40). Membranın yayılım göstermesi daha çok sistemik toksisite olduğu anlamına gelmektedir. Aşırı düzeyde membran oluşumu tonsiller, anterior servikal, submandibular lenfadenopati ve boyunda şişlik ile ilerlemektedir. Progresyonun devamı solunum sıkıntısına ve ölüme yol açabilmektedir (21).

Neisseria gonorrhoeae

N. gonorrhoeae ile olan faringeal enfeksiyonlar çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte tonsiller tutulumu olan hastalarda boğaz ağrısı rapor edilmiştir. Orofaringeal Gonore için yayınlanmış vakalarda %10'dan fazlası tonsilit olarak klasifiye edilmiştir (21). Ateş ve servikal lenfadenopati nadiren görülmektedir. Hastaların %20'sinde tonsilit ve beyaz-sarı eksüda gözlenmektedir (41). N. gonorrhoeae kliniği genellikle hafif seyirlidir. Farenjit ile takip edilen adolesan ve genç yetişkinlerde cinsel yollarla geçen enfeksiyonların risk faktörlerinin saptanması gerekmektedir.

Atipik Bakteriler

Mycoplasma pneumonia ve C.pneumonia'nın ikisi de bütün yaş gruplarındaki farenjitin etkenidir. Genellikle M. pneumonia için daha yüksek bir prevalans söz konusudur (5). Yılda 1 defa ya da bazı bölgelere ve sezona göre pik yaptığı zamanlar olmaktadır. Yetişkin vakaların çoğunda nedeni belirlenememiş akut solunum yolu enfeksiyonu ya da influenza benzeri hastalık şeklinde görülmektedir ancak izole farenjit olarak da rapor edilmiştir (42). M.pneumoniae kaynaklı solunum yolu hastalıklarının meydana geldiği askeri bir ünite de ise hastaların %35 ile %70'inde boğaz ağrısı rapor edilmiş olup, genellikle aşırı halsizlik, baş ağrısı ve öksürük de buna eşlik etmiştir. Salgın sonrasında sigara kullanımı bu semptomlar için tek risk faktörü olarak gösterilmiştir (43). Esposito ve ark.'nın (5) M.pneumoniae ve C. pneumoniae kaynaklı farenjiti olan çocukları tanımladığı birçok vakanın %25-36'sında disfaji, %76 – 83'ünde de tonsiller hipertrofi, yarısında servikal adenopati ve %25-39 unda eksüda görülmüştür. Bu bulgular viral etkenlerin neden olduğu farenjit ile kıyaslandığında, atipik bakteriyel enfeksiyonların semptomlarına spesifik değildir. M.pneumonia ve C.pneumonia'nın neden olduğu farenjit önemli ölçüde rekürrens göstermektedir. Ayrıca atipik bakterilerin neden olduğu ve azitromisin ile tedavi edilen çocukların alt solunum yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere takibindeki solunum yolu enfeksiyon geçirme oranı sadece semptomatik tedavi alan çocuklara göre daha düşük saptanmıştır (44).

Epstein-Barr Virus

Enfeksiyöz mononükleozis primer olarak Epstein Barr virüsünün neden olduğu multisistemik bir hastalıktır ve ateş, farenjit, adenopati triadı ile tanımlanmaktadır. Serolojik olarak akut EBV enfeksiyonu geçirdiği doğrulanmış 150 hastanın dörtte üçünde yorgunluk, boğaz ağrısı; yaklaşık yarısında ateş, ağrılı servikal lenfadenopati ve baş ağrısı görülmüştür (45). Mide bulantısı, öksürük, miyalji ve artralji de görülmektedir. Döküntü nadir olarak görülmekle birlikte ampisilin ve benzeri bileşimlerin verildiği hastalarda diffüz makülopapüler döküntü şeklinde tanımlanabilmektedir. Farenjitili hastaların muayenesinde %75'inde hafif ağrılı anterior ve posterior servikal lenfadenopati saptanırken, yarısından fazlasında minimal düzeyde transaminaz yüksekliği olmasına rağmen hepatomegali ve splenomegali nadir görülmektedir. Enfeksiyöz mononükleozun sebep olduğu farenjit başlangıçta subakuttur, bazen hafif-orta düzeyde tonsiller hipertrofi ve eksüda, sert damakta peteşiler eşlik etmektedir (46). Hastalığın ilk ayı sonrasında semptomlar önemli derecede ilerlemekte ve 6 ay sonrasında yaklaşık tamamı görülebilmektedir.

Enfeksiyöz mononükleozis her ne kadar genç yetişkinler, adolesanların hastalığı olarak tanımlansa da, primer olarak EBV enfeksiyonu esnasında çocuklarda da ateş, eksüdatif farenjit ve ağrılı servikal lenfadenopati gelişebilmektedir. Ayrıca çocuklarda görülen primer EBV enfeksiyonunda döküntü ve splenomegali adolesan ve yetişkinlerde görülenden daha sık görülmektedir. Periorbital ve gözkapagındaki ödem ise sadece çocuklarda görülen semptomlarıdır. CMV, HHV-6, HSV-1 ve HIV-1 kaynaklı mononükleozis benzeri hastalık ise ayrıca tanımlanmaktadır (47).

Human Immunodeficiency Virus

Primer HIV-1 enfeksiyonu ile ilişkili semptomları gösteren enfekte kişilerden %40-90'ı akut retroviral sendrom olarak referans edilmektedir (48). Bu hastalık enfeksiyondan 5 ya da 29 gün sonrasında başlayan multisistem hastalığıdır. Ateş, döküntü, farenjit, yorgunluk, kilo kaybı, miyalji, artralji, gece terlemeleri, baş ağrısı, servikal adenopati, mide bulantısı, kusma ve diyare gibi akut başlangıç şikâyetleri ile karakterize edilmektedir (48). Hecht ve arkadaşlarının primer HIV-1 enfeksiyonuna sahip olan ve son serokonversiyonu olan hastalarda yaptıkları çalışmada, primer enfeksiyonun en belirgin semptomları olan ateş (%80) ve halsizlik, keyifsizlik (%68) saptanmıştır ve bunların bir ya da iki hafta kadar sürdüğü raporlanmıştır (49). Ateş ve döküntü kombinasyonu primer HIV-1 enfeksiyonunun önemli ve bağımsız semptomları olarak görülmektedir. Burada görülen döküntü çoğunlukla yüzde başlayıp göğüs ve dışarıya doğru yayılan, kaşıntılı olmayan döküntü şeklindedir. Farenjit

hastaların %50 ile %70'i arasında görülmektedir. Servikal lenfadenopati %25-50 arasında görülmektedir. Primer HIV enfeksiyonu ile ilişkili olan faringeal lezyonlar bu hastalarda nadiren görülmekle birlikte, az bir kısmı eksüdatif olarak tanımlanmaktadır. Ağrılı oral ülserler primer HIV-1 enfeksiyonunda en az görülen semptomlardır ve sadece %10-35 hastada görülmektedir fakat yüksek oranda spesifik lezyonlardır (46). Ülserasyonlar ise dudağın iç kısmı, bukkal mukoza, gingiva ve yumuşak damak, özafagus, anüs ve peniste de görülebilmektedir. Beraberinde pamukçukta tariflenebilmektedir (50).

Ateş, farenjit, döküntü ve lenfadenopati gibi ortak semptomlara bakıldığı zaman primer HIV1 enfeksiyonun enfeksiyöz mononükleozis, sekonder sfiliz, akut hepatit A ve B, toksoplazmozis ve diğer viral sendromlardan ayırt edilmesi kolay olmaktadır (21). Öyle ki Schacker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmektedir ki primer HIV enfeksiyonuna sahip hastaların sadece bir çeyreğinde bu başlangıçtaki tıbbi değerlendirilmede şüpheli görülmüştür. Adolesan ve ayaktan değerlendirilen hastalardaki primer HIV 1 enfeksiyonun prevalansını öngörmeye çalışan son dönem raporda saptanmıştır ki; 1000 vakanın 1,3 ünde primer HIV enfeksiyonuna bağlı farenjit görülmektedir (51). Adolesan hastaların neredeyse yarısında HIV-1 enfeksiyonu görülmesi nedeniyle hekimlerin, çocuklar ve yetişkinlerde bu hastalığı tanması ve yüksek oranda bundan şüphelenmesi önerilmektedir. Virüs spesifik test, p24 antijeni, plazmada HIV-1 RNA tespit edilmesi sayesinde erken tanı konularak serokonversiyon öncesinde potansiyel olarak virüs aktarımını ve bu sayede hastaların tedavi kararını kontrol edebilmeyi de hedeflemektedir (21).

Enteroviruses

Enterovirüsler sıklıkla nedeni ayırt edilemeyen ateşli hastalığa neden olmakta, yaz ve güz dönemlerinde çok sık görülüp farinjit ve üst solunum yolu enfeksiyonuna da neden olmaktadır. Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak yapılan bir araştırmada farinjitli çocukların %8-%29'unda non-polio enterovirüsler tanımlanmaktadır. Ateş ortak bir semptomdur, fakat yapılan boğaz muayenesinde ciddi düzeyde adenopati olmadan hafif eritem görülmektedir. Eksüdatlar genel olarak tariflenmese de son yapılan çalışmada eksüdatif farenjiti olan çocukların %16'sında enterovirüsler etken olarak saptanmıştır (21).

Herpanjina ve el ayak ağız hastalığı tipik olarak enterovirüs enfeksiyonuna spesifik olan iki sendromdur. Ateş ile beraber faringeal ve tonsiller enfeksiyon belirtilerini gösteren herpanjinası olan 24 çocuğun %75'inin boğaz sürüntüsünde enterovirüs saptanmıştır (21). Herpanjina vakalarının büyük çoğunluğu coxsackievirus A grubu nedeniyle olmaktadır. Fakat

B grubu Coxsackievirus, echovirusler, enterovirüs71, adenovirüs ve HSV de etken olarak saptanmaktadır (52). Endemik ve epidemik herpanjina küçük çocuklarda, yenidoğan ve erişkinlere göre daha yaygın olarak tanımlanmaktadır. Faringeal hiperemi, 1-4 mm arasında değişen eritamatoz veziküller ya da ülserasyonlar tonsillere, uvulaya, yumuşak damağa ve posterior farinkse seyrek olarak yayılmaktadır (21). Boğaz ağrısı ve ateş her durumda olmaktadır fakat diğer semptomlar spontan olarak bir haftada iyileşmektedir. Ciddi boğaz ağrısı olan çocuklarda Herpanjina ile benzer şekilde el-ayak-ağız hastalığında da eritamatoz veziküller ve faringeal ülserasyonlar olmaktadır. Herpanjinanın aksinde el-ayak-ağız hastalığında veziküller ellerde, ayaklarda ve kalçalarda da görülmektedir. Ateş daha az öne çıkmaktadır (21). Çoğu vaka kendini sınırlamaktadır. Fakat santral sinir sisteminin tutulum gösterdiği el-ayak-ağız hastalığı ve Herpanjina ile seyreden multisistemik hastalıklarda enterovirus71 etken olarak ilişkilendirilmiştir (53).

Adenovirüs

Çocuklarda ve genç erişkinlerde adenovirüs nedeni ile gelişen solunum yolu enfeksiyonları yılda bir defa meydana gelmektedir. Alt ve üst solunum yollarını tutmaktadır. Boğaz ağrısı ve farenjit için yapılan spesifik muayenede çocuk hastaların %25'inde, ayaktan tedavi edilen yetişkin hastaların da %3'ünde Adenovirüs tespit edilmiştir (5,54). Sadece adenovirüs farenjit etkeni olmamakla birlikte, adenovirüs ile birlikte olan enfeksiyonlarda sıklıkla farenjite neden olmaktadır. Retrospektif bir çalışmada farenjit ya da tonsillitlerin %40-%88 kadarına adenovirüs neden olmaktadır. Vakaların yarısında boğazda kalın ve beyaz eksüdalara dikkat çekmektedir. Ek olarak adenovirüs olan hastaların $\frac{3}{4}$ 'ünde 39 derecenin üzerinde, dirençli, ortalama 6 gün süren ateş olmaktadır. Askeri erler arasında yapılan çalışmada yaklaşık olarak %35'inde kültürde üreme saptanan hastalarda boğaz ağrısı ve bunların %29 unda ateş görülmektedir. Adenovirüsün neden olduğu solunum yolu hastalıklarının %32'sinde bilateral servikal lenfadenopati, %17'sinde konjuktivit, %12'sinde döküntü görülmektedir (21).

Faringokonjuktival ateş, adenovirus enfeksiyonlarının neden olduğu spesifik bir sendromdur. Salgınlar sıklıkla yüzme ve duş alımı ile ilişkilendirilmektedir. Hastalarda sıklıkla ateş, konjuktivit, farenjit ve öksürük olabilmektedir (55). Ayrıca baş ağrısı, miyalji ve keyifsizlikte görülebilmektedir. Hastaların yarısında lenfadenopati bulunmuştur ve bunların çeyreğinde de burun akıntısı vardır. Bu rahatsızlık %50 atak hızı ile birlikte oldukça bulaşıcıdır. Direkt olarak konjuktiva inokulasyonu ile yayılmaktadır. Konjuktivit çok yoğun

olup, 1-2 hafta arasında sürmesine karşın tüm semptomları hiç sekel bırakmadan iyileşebilmektedir (56).

Herpes Simplex Virus

HSV ile oluşan primer enfeksiyon küçük çocuklarda gingivostomatite neden olmaktadır. Adolesanlar ve genç erişkinlerde ise farenjite de neden olabilmektedir. HSV farenjiti olan 35 üniversite öğrencisi arasında yapılan çalışmada, enfeksiyonun senede bir defa görülmesi ile birlikte, hastaların çoğunluğunda ateş, faringeal eritem, eksudalar, hassas büyümüş servikal lenfadenopati varlığı mevcuttur (57). Yaklaşık olarak 30 tanesinde HSV semptomlarının daha karakteristik özellikleri olan; ağızda, dudakta ve farinkste ülserasyonlar ve şişlikler, hassas ve eritamatöz gingiva görülmektedir. HSV farenjitini saptanmanın bir diğer önemli nokta ise immunitesi sağlam adolesan ve genç erişkinlerde özafajitin görülebilmesidir ve özafajitte boğaz ağrısına ek olarak substernal göğüs ağrısı ve disfaji semptomlarının olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (21).

2.5. Tanı

Farenjit, bir hekimin karşılaşılabileceği en yaygın ve tedavi edilebilir şikayetlerden biridir. Hangi etkene bağlı olduğunun tespit edilmesi çok önemlidir. GAS'ın farinksten eradikasyonu açısından antimikrobiyal tedavi romatizmal ateşin önlenmesi için gereklidir (58). Bazı klinik bulgular GAS farenjitinin viral nedenlerden ayırt edilmesine yardımcı olur (Tablo 1). Tonsiller veya farengeal eksüda, ikincil anterior servikal lenfadenopati ve ateş genellikle GAS ile ilişkili iken; konjunktivit, nezle, oral ülserler, öksürük ve ishal gibi belirtiler viral etkenleri düşündürmektedir.

Tablo 1: Grup A Streptokok Farenjiti ile İlişkili Klinik ve Epidemiyolojik Bulgular

Grup A Streptokoku Destekleyenler
Ani başlangıç
Boğaz ağrısı
Ateş
Baş ağrısı
Bulantı, kusma ve abdominal ağrı
Farinks ve tonsillerde inflamasyon
Yamalı eksudatlar
Hassas, büyümüş anterior servikal nodlar
Hastanın 5-15 yaş arası olması
Bahar mevsimi başı veya kış aylarında başvuru
Temas öyküsü
Viral Etiyolojiyi Destekleyenler
Konjonktivit
Burun akıntısı
Öksürük
Diyare
Aralıklı ülsere lezyonlar
Farenjit Komplikasyonlarını Destekleyenler
Disfaji
Stridor

GAS farenjitinin teşhisine yardımcı olmak için klinik tahmin skorları geliştirilmiştir. Skorlama sistemleri, akut farenjitin GAS olma olasılığını belirlemek için klinik ve epidemiyolojik verileri kullanmaya çalışır (Tablo 2) (21). GAS farenjit tanısı için tahmin skorları sınırlıdır, çünkü akut farenjitin birçok viral nedeninin belirtileri ve semptomları GAS'ın neden olduğu enfeksiyon ile örtüşmektedir. Skorlama GAS enfeksiyonu olasılığı düşük olan hastaların belirlenmesinde en iyi yoldur. Modifiye klinik skorlama ile ilgili geniş çaplı bir çalışmada (Tablo 2), tüm klinik özelliklere sahip olgularda bile, streptokokal farenjit vakalarının %57'sinde GAS olduğu doğrulanmıştır (59). Bu nedenlerle, Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi (AAP) tarafından verilen en son kılavuzlara göre, GAS enfeksiyonu tanısı hızlı strep testi, boğaz kültürü ya da her ikisi ile konulmalıdır (21). Buna karşılık, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), Amerikan Koleji Yüksek Okulları (ACP) ve Amerika İç Hastalıkları Derneği tarafından yayınlanan 2001 kılavuzları, mikrobiyolojik doğrulama ile veya tek başına bir farenjit skoruna göre ampirik tedavi önermektedir (60).

Tablo 2: Farenjite Yaklaşımında Modifiye Centor Skorlaması ve Kültür

Kriterler		Puan
>38°C Ateş		1
Öksürük olmaması		1
Hassas, şişmiş anterior servikal nodlar		1
Tonsillerde şişme veya eksudat		1
Yaş		
3-14 yaş		1
15-44 yaş		0
≥45 yaş		-1
Skor	Streptokok Enfeksiyonu Riski	Önerilen Yaklaşım
≤0	% 1 - %2.5	Herhangi bir test yapılmasına veya antibiyotik kullanımına gerek yoktur.
1	%5 - %10	
2	%11 - %17	Tüm hastalardan kültür alınır, pozitif kültür sonucu olanlara antibiyotik verilir.
3	%28 - %35	
≥4	%51 - %53	Kültür al ve ampirik olarak antibiyotik tedavisine başla

Bu stratejilerin etkinliğini gösteren bir çalışmada; ampirik tedavi GAS olma olasılığı düşük olanlarda uygun değildir. Bütün faktörler göz önüne alındığında mikrobiyolojik kanıt en etkili ve en ucuz yöntemdir (21). Ek olarak doktorlar vakaların %78'inde herhangi bir kılavuza uymamaktadır, bu da farenjit tedavisinde aşırı antibiyotik kullanımına yol açmaktadır (21). 2016 yılında, CDC ve ACP, kendi kılavuzlarını güncellemiş olup, hızlı strep testi ve/veya boğaz kültürü ile kanıtlanmış hastalara antibiyotik verilmesini önermektedir (61).

Breese ve Disney tarafından tanımlanan, koyun kanlı agarda (BAP) boğaz kültürü ile GAS varlığının gösterilmesi, 50 yıldan uzun bir süredir streptokokal farenjit tanısı koymak için kabul edilmiş bir yöntemdir (21) . Seçici streptokok besi yeri bazı laboratuvarlar tarafından kullanılır ve kontamine normal flora sayısını azaltır ve kültürün duyarlılığını ve seçiciliğini artırabilir (62). Ancak selektif besiyerinin kullanımı aynı zamanda diğer bakteriyel etyolojik ajanların sağ kalım olasılığını azaltabilir. İdeal olarak örnekler ağız, dil ve farinksin diğer yüzeylerinden kaçınarak, bilateral tonsil yüzeylerden ve arka farinksden alınmalıdır. GAS farenjitinin doğrulanması için boğaz kültürünün en büyük dezavantajı, doğru tespit için 24-48 saat gerekmesidir. Hızlı strep testi daha kolay ulaşılabilir hale gelmiştir ve bazı durumlarda duyarlılığı ve seçiciliğinin boğaz kültürüne eşit veya daha fazla olduğu

bildirilmiştir. Hızlı test, zamanında tedavi imkânı sağlayabilir ve böylece GAS'ın yayılımını, okuldan veya işten kaybedilen zamanı, farenjitin viral sebeplerine gereksiz tedaviyi azaltır ve GAS'ın süpüratif ve non-süpüratif sekellerini minimize edebilir. Orijinal hızlı strep testleri GAS hücre duvarı karbonhidrat antijeninin enzim immunoassay ile saptanmasına dayanmaktadır. Daha yeni deneyler, kemilüminesan veya eş zamanlı PCR kullanarak GAS'a özgü DNA'yı saptamak için moleküler biyoloji yöntemlerini kullanır ancak toplu örneklerle ve gereken özel ekipmana ihtiyaç duyulması bu yöntemlerin kısıtlılığıdır. Hızlı strep testlerinin duyarlılığı, boğaz kültürü ile karşılaştırıldığında %70 - %90 arasında olup, seçiciliği yaklaşık %95'tir ve yapılan tüm testler yaklaşık olarak benzer bir sonuç vermektedir (63). Önemli olan hızlı strep örneklerinin, BAP kültürüne benzer bir şekilde toplanmasıdır. Ağızdan alınan ve hızlı strep testine tabi tutulan sürüntülerin duyarlılığı %20'den daha azken; posterior farinks ve tonsillerden uygun şekilde elde edilenlerin duyarlılığı %80'dir (64). Güncel olarak, negatif hızlı strep testlerinin tüm çocuklar için boğaz kültürü ile doğrulanması önerilmektedir (65,66).

GAS olmayan farenjit tanısı, etyolojik ajana özgüdür. Uygun epidemiyolojik ortamda alternatif tanılar için yüksek bir şüphe indeksi sağlanmalıdır, çünkü büyük klinik laboratuvarlarda bile birçok patojen taranmamaktadır. Standart BAP veya seçici streptokok besiyeri üzerindeki kültür, hem C hem de G Streptococcus gruplarını tanımlayacaktır; bununla birlikte, sadece Grup A β -hemolitik Streptokok olarak tanımlanabilirler. A. haemolyticum ayrıca standart kanlı agar veya seçici streptokok besiyeri üzerinde büyür, ancak genellikle kolonilerin ortaya çıkması 72 saat kadar sürer ayrıca küçük ve kuru olduğu için gözden kaçabilir (21).

Farenjitin diğer nedenlerini tanımlamak için spesifik besiyeri ve teknikler gereklidir. Eğer difteri şüphesi varsa, izolasyonu sağlamak amacıyla seçici besiyerinin kullanılması için laboratuvar bilgilendirilmelidir. Son zamanlarda, multipleks PCR, C. diphtheriae'nin tanımlanması ve toksin-üretimini non-toksijenik suşlardan ayırt edilmesi için kullanılmıştır (21). Ancak klinik bir ortamda kullanılmadan önce daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Fusobacterium pharyngitis tanısı, anaerobik kültür ortamında organizmanın izole edilmesiyle yapılabilir. Ancak çoğu klinik laboratuvarları ticari kitlelere ve tanımlama için otomatik sistemlere dayanır. Bu sistemlerin doğruluğu değişkendir ve yanlış tanımlamaya yol açabilmektedir. Fusobacterium'un moleküler tespiti bazı çalışmalarda kullanılmıştır ancak şu anda ticari olarak mevcut değildir (67). Neisseria gonorrhoeae'nin neden olduğu farenjit tanısı, seçici besiyerindeki bir boğaz sürüntüsünden organizmanın izolasyonu ile doğrulanır. Nükleik asit amplifikasyon testleri ürogenital örnekler için hem duyarlı hem de spesifiktir. Faringeal numunelerin test kolaylığı, tükürük örneklerinin nükleik asit amplifikasyonu ile

basitleştirilebilir, ancak bu hala araştırma aşamasındadır (68). Birincil EBV enfeksiyonu tanısı, bir heterofil antikor testi (monospot veya monoslid) veya EBV viral kapsid antijenine karşı oluşan immünoglobulin M (IgM) antikorlarının saptanması yoluyla serolojik olarak da doğrulanır (47). Farenjite neden olan yaygın solunum virüsleri, bir nazofaringeal sürüntünün viral kültürü, PCR veya RT-PCR gibi moleküler tespit teknikleriyle tanımlanabilir.

2.6. Laboratuvar İncelemeleri

GABHS farenjitinin teşhisi boğaz kültürü ve hızlı antijen testi ile konabilmektedir. Kültür teşhis için altın standarttır fakat 37°C sıcaklıkta 18-24 saat inkübasyon gerekmektedir ki bu da tanının konulmasını geciktirmektedir. Bu gecikme çoğunlukla hekimlerin etyolojik ajanı bilmeden antibiyotik tedavisine başlamalarına neden olmakla birlikte aşırı antibiyotik kullanımı antibiyotik direnci olan bakteri suşlarının yayılımını provoke etmektedir. Hızlı antijen testi boğazdan alınan sürüntü ile GABHS'ın dakikalar içerisinde tanınmasını sağlamaktadır. Bu yöntem antibiyotik reçete edilmesinin önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu test organizmanın Grup A karbonhidrat antijeninin nitröz asit ekstraktının boğaz sürüntüsünde saptanması temeline dayanmaktadır. Belirtilen testin önemli oranda değişmekle birlikte yüksek duyarlılığı vardır. Hızlı strep testi teşhis metodu olarak iyi bir kesinlik sunmakla birlikte yanlış negatif sonuçlar nedeniyle, kesinliğinin mikrobiyolojik kültür ile doğrulanması gerekmektedir. Tanz ve arkadaşları altı pediatri topluluğu ile birlikte 3-18 yaş arasındaki 1848 çocukta yaptığı akut farenjiti değerlendirdiği çalışmasında bu testin %70 duyarlılığı olduğunu göstermiştir (69).

C-reaktif Protein, karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteinidir. Plazma konsantrasyonları normalde çok düşük düzeydedir ama travma, inflamasyon ve doku hasarı sonrası düzeyi birkaç kat artmaktadır. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar saatler içerisinde CRP düzeylerinin hızla yükselmesine yol açar ve aynı zamanda CRP'nin salınımı için güçlü bir uyarıcıdır. CRP'nin de novo hepatik sentezi tek bir uyarıcı sonrası çok hızlı başlar ve serum konsantrasyonları yaklaşık 6 saat civarında 5mg/L üzerine çıkar, 48 saat civarında ise pik serum konsantrasyonlarına ulaşır. CRP'nin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir ve CRP'nin dolaşımdaki konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez oranıdır, bu yüzden CRP üretiminin uyarılması patolojik süreçlerin şiddetini yansıtır. CRP konsantrasyonu inflamasyon için çok yararlı bir non-spesifik biyokimyasal belirteçtir (70,71).

CRP değerinin yüksek olması çoğunlukla viral enfeksiyondan çok bakteriyel enfeksiyonun göstergesidir ve aynı zamanda bakteriyel enfeksiyonların ciddiyetinin de göstergesidir. CRP sentezi enfeksiyonun başlangıcından 4-8 saat sonrasında başlar ve 38. saatte en yüksek düzeyine ulaşmaktadır.

Enflamatuvar yanıt esnasında kemik iliğinden hızlı bir şekilde lökosit yanıtı gerçekleşir ve kandaki beyaz küre sayısı dakikalar içerisinde hızlı bir şekilde yükselir. Bakteriyel enfeksiyonlarda Absolü Nötrofil Sayısının (ANS) sıklıkla selektif olarak yükseldiği görülmektedir. Nötrofillerin kandaki ömrü yaklaşık olarak 10 saattir bunların dışında kanda kalan nötrofiller enflamatuvar dokuya girdikten 24-48 saat sonrasında apoptoza uğramaktadır.

Prokalsitonin ise enfeksiyon göstergesi açısından yeni bir belirteçtir. Moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasid içeren bir polipeptiddir. Sağlıklı kişilerde PCT'nin normal değeri <0,1 ng/ml'dir. Yarı mr yaklaşık 20-24 saattir. Enfeksiyon sırasında 0,5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Sistemik bulguları olan ciddi bakteriyel, paraziter veya fungal enfeksiyonlarda 1000 ng/ml'nin üzerinde serum PCT değerleri ölçülebilmektedir. Bakteriyel uyarıya verdiği yanıt, PCT'i ağır bakteriel enfeksiyonun erken ve duyarlı bir göstergesi haline getirmiştir.

Bakteriyel enfeksiyonları CRP'ye göre daha hızlı ve spesifik özellik göstermesi açısından avantajları vardır. CRP'nin aksine, serum PCT düzeyleri sadece ciddi ve yaşamı tehdit eden sistemik inflamatuvar durumlarda artar ve odağın ortadan kaldırılmasından hemen sonra CRP'den daha hızlı bir şekilde normale döner. 3-6 saatte sentez edilip 6-8 saatte en yüksek düzeyine ulaşmaktadır (7).

Antistreptolizin O, Grup A Streptococcus (GAS) veya Streptococcus pyogenes'in eritrositleri eriten enzim niteliğinde bir antijenine (Streptolizin-O) karşı, konak organizma tarafından oluşturulan antikorlardır. Serumdaki miktarı Todd birimi üzerinden belirtilir. Bir Todd birimi 0,5ml %5'lik eritrosit süspansiyonundaki alyuvarların tümünü 37°C'de ve 60 dakikada eritmeye yetecek en küçük Streptolizin-O miktarını nötralize eden küçük antikor miktarına denir. ASO değerleri; organizmanın toksinle karşılaşma süresine, toksin uyarımının devam süresine, bireyin tepkisine bağlı olarak antikor yapım ve yıkımına bağlı olarak değişmekte olup genellikle 200 Todd nitesini geçmeyen değerler normal sayılmaktadır. Bunun zerindeki değerler geçirilmiş veya aktif enfeksiyonu gösterirler. ASO, hastalığın prodrom dönemini izleyen ilk 1-4 hafta içinde artmakta ve en erken 8-9 haftadan sonra normal düzeyine inmektedir (72,73). Hastalar sıklıkla enfeksiyon başlangıcından günler sonra ya da iyileşme sırasında çok geç doktora başvururlar. Bu da artan bir titrenin gösterilmesini engeller (74,75). Örneğin, bir vaka 8. günde platoya ulaşmış, diğer bir durumda ASO titresi

klirik enfeksiyon başlangıcından 18 güne kadar artmaya devam etmiştir (76). Genel olarak ASO titresi enfeksiyondan yaklaşık 1 hafta sonra artmaya başlar ve 3-6 hafta sonra zirveye ulaşır (77). Titrenin derecesi hastalık şiddeti ile ilişkili değildir ve dş oranı hastalık seyri ile ilişkili değildir (78). Bu nedenle ASO'nun takip için sınırlı bir kullanımı vardır. ASO referans değerleri genellikle değişkendir. Coğrafi olarak, streptokok enfeksiyonlarının lokal sıklığına göre değişir. Çocuklarda, 9-12 yaş arası grupta en yüksek değerlere sahip olmak üzere, erişkinlerden daha yüksek olduğu bilinmektedir (77,79).

ASO retimindeki immünolojik reaksiyon, Akut Romatizmal Ateş, Kronik Sekel Romatizmal Kalp Hastalığı ve Akut Post-Streptokokal Glomerülonefrit gibi nadir fakat ciddi non-süpüratif komplikasyonları tetikleyebilir.

2.7. Tedavi

Boğaz ağrısı olan hastalar için antibiyotik reçete etmek yaygın bir uygulamadır ve sıklıkla farenjitin olası komplikasyonlarını önlemek için uygulanmaktadır. Yaklaşık 13.000 hastayı içeren boğaz ağrısı için antibiyotik kullanımının sistematik derlemesi, antibiyotiklerin otitis media, akut sinüzit, peritonsillar apse ve akut romatizmal ateş insidansını azalttığını göstermiştir (80). Bununla birlikte, derleme kapsamına dahil edilen 58 araştırmanın sadece 7'si 1996'dan itibaren yayınlanmıştır ve incelenen popülasyon GAS olan ve olmayanlar da dahil olmak üzere çok heterojendir. Daha yeni bir değerlendirme, bir milyondan fazla boğaz ağrısı vakası olan ulusal bir veri tabanını kullanmıştır ve antibiyotik kullanımından sonra farenjit insidansı (peritonsillar apse) azalmasına rağmen, bir vakayı önlemek için gerekli olan sayının 4300 olduğu bulunmuştur. Bu da nadir görülen bir komplikasyon riskindeki küçük azalmanın, kendi kendini sınırlayan bir hastalık için yaygın antibiyotik kullanımını gerektirmediğini düşündürmektedir (21).

GAS farenjitinin tedavisinin amacı, semptomların süresini azaltmak, bulaşma riskini azaltmak, süpüratif ve non-süpüratif komplikasyon insidansını azaltmaktır. Bu, farinkste GAS'ın ortadan kaldırılmasıyla elde edilir. Penisilin, 60 yıldan uzun süredir GAS farenjit tedavisinin temel dayanağı olmuştur. Bu uzun süreli kullanıma rağmen, GAS'da doğrulanmış bir penisiline direnç vakası görülmemiştir. 10 günlük penisilin veya amoksisilin tedavisi, tedavi seçeneğidir ve GAS'ın neden olduğu farenjit tedavisi için Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi (AAP) tarafından önerilmektedir (Tablo 3) (65,66). Penisilin alerjisi olan hastalara, IgE aracılı olmayan alerji için bir makrolit (eritromisin) veya birinci kuşak sefalosporin

verilmelidir. Halen, GAS farenjitinin tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmış olmasına rağmen, cefixime ve seftibuten gibi geniş spektrumlu sefalosporinlerin kullanımı uygun bulunmamıştır. GAS farenjit tedavisi için amoksisilin kullanımı penisiline karşılaştırıldığında, daha iyi bir hasta uyumuna yol açan daha iyi tat ve daha az dozlama aralıkları nedeniyle artmıştır. İki farklı çalışmada ise, GAS farenjitinin günde bir kez amoksisilin ile 10 gün tedavi edilmesinin, geleneksel penisilin dozajına kıyasla benzer klinik ve bakteriyolojik sonuçları sağladığını göstermiştir (81,82). Daha büyük bir çalışma ise günde bir kez amoksisilin kullanımının, günde iki kez penisiline benzer etkisi olduğunu doğrulamaktadır (83). Bunlar göz önünde bulundurulduğunda, tedaviye daha fazla uyum bekleniyorsa amoksisilin kullanımını desteklemektedir (66).

Tablo 3: Grup A Streptokok Farenjiti İçin Antimikrobiyal Tedavi

İLAC	DOZ	SÜRE
Oral Tedaviler		
Penisilin V	Çocuklar: 250 mg günde 2-3 kez	10 gün
	Adolesan ve yetişkinler: 250 mg günde 3-4 kez veya 500 mg günde 2 kez	
Amoksisilin	50mg/kg günde 1 kez (maksimum 1000 mg) veya 25mg/kg günde 2 kez (maksimum 500 mg)	10 gün
Penisilin Alerjisi Olan Hastalar İçin		
Eritromisin	Formülasyona göre değişmektedir	10 gün
1. Kuşak Sefalosporinler	Ajana göre değişmektedir	10 gün
İntramusküler Tedaviler		
Benzatin Penisilin G	<27 kg hastalar için 600.000 IU	1 doz
	≥27 kg hastalar için 1.200.000 IU	
Benzatin ve Prokain Penisilin G Karışımları	Formülasyona göre değişmektedir	1 doz

Antimikrobiyal tedavi, özel durumlar dışında GAS farenjitinin önlenmesinde kullanılmamalıdır. Tanı için boğaz kültürü ya da hızlı strep, akut romatizmal ateş veya poststreptokokal glomerulonefrit salgınının olduğu ya da nekrotizan fasiit veya streptokokal toksik şok sendromu gibi invaziv enfeksiyonları olan kişilerle yakın temasları sırasında, romatizmal ateşin bir önceki atağı olan hastalarda tedavi ile birleştiğinde endikedir (65,66). Asemptomatik hastalarda, yukarıda belirtilen durumlar dışında GAS klirensinin kanıtlanması için tedavinin sonunda boğaz kültürlerinin rutin olarak alınmasına gerek yoktur.

Fusobacterium enfeksiyonlarının tedavisi için tavsiyeler, metronidazol ile birlikte bir β -laktamaz inhibitörü (ör: Ampisilin / sulbaktam) ile kombinasyon halinde bir penisilin içerir (84). Eritromisin ve azitromisin Fusobacterium türlerine karşı zayıf aktiviteye sahiptir (85). Penisiline direnç bildirilmiştir ancak bu yaygın değildir. Penisilin ve eritromisin, C. diphtheriae tedavisi için önerilen iki ajandır, ancak azitromisin gibi yeni makrolidler, klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. A. haemolyticum tedavisi bir makrolid veya β -laktam antibiyotik içermelidir. Penisilin direnci bildirilmiştir ve farenjit vakalarında daha sık görülmektedir (86). N. gonorrhoeae'nin neden olduğu farenjit tedavisi sorundur çünkü organizmanın farengeal eradikasyonu ürogenital sistemden eradikasyonundan daha zordur. Bu nedenle, eradikasyonun doğrulanması için tedavi sonunda kültürlerin tekrarlanması önerilmektedir (21).

2.8. Komplikasyonlar

Farenjitin potansiyel süperatif komplikasyonları (Tablo 1), peritonsiller apse, parafaringeal boşluk absesi, lenfadenit, sinüzit, otitis media, mastoidit ve invaziv enfeksiyonları (örn., GAS ile nekrotizan fasiit ve toksik şok sendromu) içerir. Peritonsiller apseler tipik olarak adolesanlarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkar fakat tüm yaş gruplarında tanımlanmıştır. Hastalar ateş, halsizlik, boğaz ağrısı ve disfaji ile başvururlar. Trismus veya ipsilateral kulak ağrısı olabilir. Fizik muayenede, boğuk bir ses (sıcak patates sesi) ile birlikte etkilenen taraftaki ön tonsiller ve yumuşak damakta şişme ile hassas servikal adenopati görülür. Uvula karşı tarafa apse nedeni ile yer değiştirir (87). Yaşlı erişkinlerde, peritonsiller veya parafaringeal alan absesinin belirti ve semptomları hafif olabilir ve altta yatan immün yetmezliği olan hastalarda hastalık daha sık görülür (88). 50 yaşından büyük 14 hastadan oluşan bir seride, peritonsiller absesi veya parafaringeal boşluk absesi olan hastaların üçte birinden daha azında ateş, trismus ve ses değişimleri mevcut olduğu görülmüştür (88). Pürülan materyalin drenajı ve antibiyotiklerin birlikte kullanımı tedavi standartıdır (89). Peritonsiller ve parafaringeal apseler sıklıkla polimikrobiyal olduğundan, tedavi için önerilen ajan aerobik ve anaerobik bakterileri içeren ampisilin / sulbaktamdır (87). Akut romatizmal ateş (ARA) ve akut glomerülonefrit, GAS'ın neden olduğu farenjitin potansiyel komplikasyonlarıdır. Romatizmal kalp hastalığı ve komplikasyonları her yıl, başta gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, neredeyse iki milyon kişiyi etkilemektedir (26). Amerika Birleşik Devletleri'nde akut romatizmal ateş, GAS'ın romatolojik suşlarının sporadik salgınları dışında nadir görülmüştür (90). Akut glomerülonefrit GAS deri enfeksiyonları ile ilişkili olup GAS'ın

neden olduğu farenjit ile nadiren ilişkilidir. Nadiren, akut glomerülonefrit, Grup C veya G streptokokal farenjitden sonra ortaya çıkar ancak bu organizmalar hiçbir zaman ARA ile ilişkilendirilmemiştir.

Lemierre sendromu, yaygın olarak F. nekroforun neden olduğu, akut boğaz ağrısı sonrası internal juguler venin septik tromboflebiti ve uzak alanların metastatik lezyonları ile karakterize ergenlerde ve genç erişkinlerde farenjitin nadir bir komplikasyonudur (84). Fusobacterium'un neden olduğu farenjitin klinik özellikleri nonspesifik ve GAS'a benzerdir ve faringeal semptomların azalmasından sonra sistemik hastalık ortaya çıkabilir.



3. MATERYAL METOT

Bu çalışma, 15/05/2017 – 15/05/2018 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 1 - 15 yaş arası çocuklarda yapılmış olup; akut tonsillofarenjit tanısı konulan ve muayenelerinde tonsil üzerinde eksuda saptanan, ailelerinin onam verdiği toplam 152 çocuk çalışmaya dâhil edilmiştir. Son bir ay içinde antibiyotik kullanmış hastalar ve başka bir sebeple ateş ve enfeksiyon odağı olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmemiştir.

Akut eksudatif tonsillit tanısı konulan tüm hastalardan boğaz sürüntüsü alınarak hızlı strep testi ve boğaz kültürü bakılmıştır.

Boğaz Kültürü: Steril eküvyon, her iki tonsil üzerine ve farinkse iyice sürüldükten sonra koyun kanlı agara ve EMB (eozin-metilen-blue) besi yerine ekildi. 37°C'de 18-24 saatlik inkübasyon süresinden sonra değerlendirildi. 0,04 ünite basitrasın içeren kağıt disklere duyarlı olanlar A Grubu Streptokok olarak değerlendirildi.

Hızlı Antijen Streptokok Testi (Hızlı Strep): Hızlı antijen testi boğazdan alınan sürüntü ile GABHS 'nin dakikalar içerisinde tanınmasını sağlamaktadır. Bu yöntem antibiyotik reçete edilmesinin önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu test organizmanın Grup A karbonhidrat antijeninin nitröz asit ekstraktının boğaz sürüntüsünde saptanması temeline dayanmaktadır. Hızlı strep A testlerimiz, BIONEXIA Strep A plus ve BIONEXIA Strep A dipstick ile BEÜN Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı tarafından çalışılmıştır. (Duyarlılık: %94 Seçicilik: %98)

Çalışmamızda eksudatif tonsillofarenjiti saptanan hızlı strep test ve boğaz kültürü gönderilen tüm hastalardan tam kan sayımı, CRP, PCT alınmış, hızlı strep testi negatif olanlardan etiyolojiyi tespit etmek amacıyla ek olarak EBV IgM, CMV IgM tetkikleri gönderilmiştir. Tüm hastaların başvuru klinik bulguları kaydedilmiştir ve çıkan laboratuvar sonuçları ile beraber viral ve bakteriyel akut eksudatif tonsillofarenjitin klinik ve laboratuvar bulguları birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Tam Kan Sayımı (CBC): CBC, Bülent Ecevit Üniversitesi Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında Coulter LH 780 Analyzer marka cihaz kullanılarak önerilen prosedüre uygun olarak çalışılmıştır. Değerler yaşa göre normal değerler göz önünde bulundurularak değerlendirilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Yaşa Göre Beyaz Küre Değerleri*

Beyaz Küre	x1000 hücre/mm ³ (µL)	
	1 - 23 ay	6.0 - 14.0
2 - 9 yaş	4.0 - 12.0	
10 - 17 yaş	4.0 - 10.5	

*Nelson Textbook of Pediatrics

Prokalsitonin (PCT): PCT'nin ölçümü için immünlüminometrik yöntem kullanılır. BEÜ Biyokimya Araştırma Laboratuvarında miniVIDAS cihazında B.R.H.A.H.M.S PCT ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) tekniği kullanılarak önerilen prosedüre uygun olarak çalışılmıştır.

C-Reaktif Protein (CRP): BEÜ İmmünoloji Araştırma Laboratuvarında BN Prospec cihazında ticari nefelometrik kiti kullanılıp, önerilen prosedüre uygun olarak çalışılmıştır.

3.1. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19,0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. ROC analizi ile belirlenen parametrelerin kültür pozitifliğini tanılama yeterliliği test edilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma BEÜ Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 31/05/2017 tarihli 2017/11 sayılı toplantısı ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamız 15.05.2017 – 15.05.2018 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisi'ne ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 152 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalarımızın yaşları 1 ile 15 yaş arasında değişmekte olup 63 (%41)'ü kız, 89 (%58)'u erkeklerden oluşmaktadır. Tablo 5'te yaşa ve cinsiyete göre boğaz kültürü pozitif ve negatifliği belirtilmiştir.

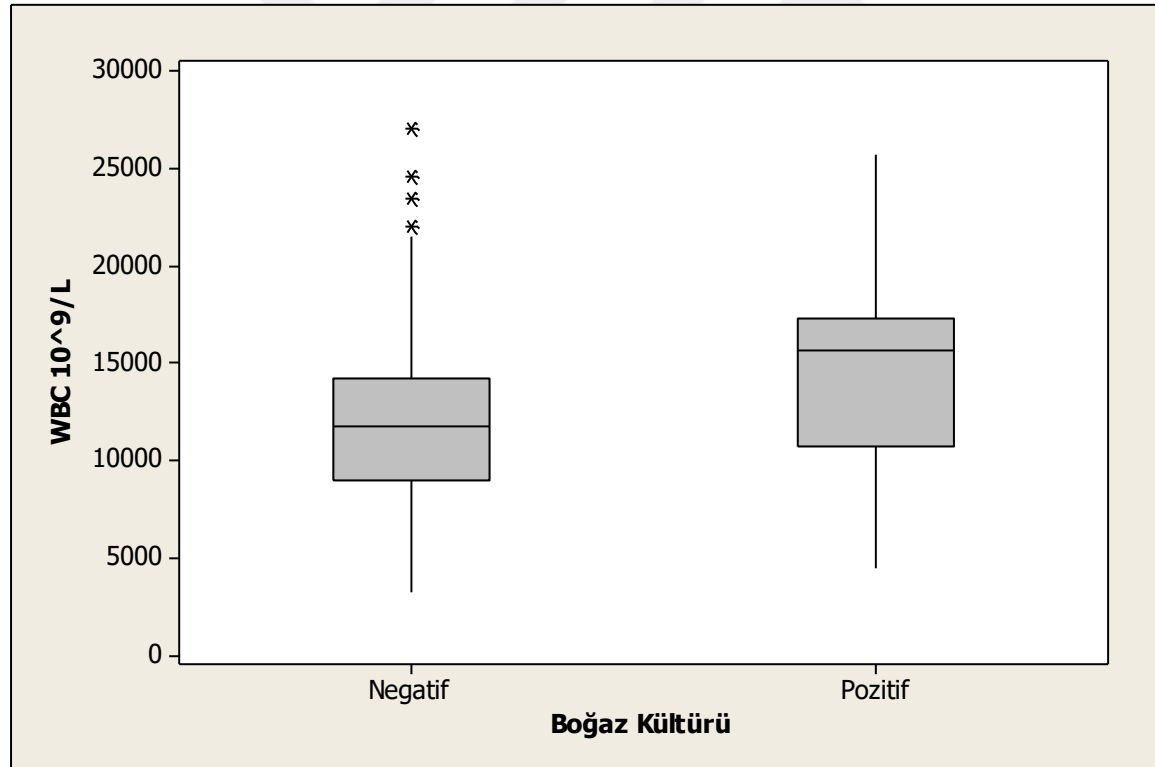
Çalışmamıza dâhil edilen, boğaz kültürü yapılan 152 akut eksüdatif tonsillofarenjitli hastanın 40'ında (%26,3) GABHS üremiş olup, 112'sinde (%73,7) normal boğaz florası görülmüştür. Boğaz kültüründe GABHS pozitif olan 40 hastanın yaş ortalaması $8,68 \pm 3,46$ olup GABHS negatif olan 112 hastanın yaş ortalaması $6,11 \pm 3,08$ idi ($p < 0,001$).

Laboratuvar bulgularının medyan (min - maks) değerleri Tablo 5'te belirtilmiştir. Beyaz küre değeri; boğaz kültürü pozitif olanların 15.600 hücre/ mm^3 (μl) (4.400-25.700) olup boğaz kültürü negatif olanların 11.750 hücre/ mm^3 (μl) (3.200-27.000)'dir ($p=0,002$). Absolü Nötrofil Sayısı (ANS); boğaz kültürü pozitif olanların 11.800 hücre/ mm^3 (μl) (2.300-23.000) iken, boğaz kültürü negatif olanların 7.100 hücre/ mm^3 (μl) (500-21000) idi ($p < 0,001$). Boğaz kültürü pozitif olanlar için CRP değeri 30.5 mg/l (2.2-173) iken, boğaz kültürü negatif olanların CRP değeri 18 mg/l (0.4-227) bulunmuştur ($p = 0,015$). Prokalsitonin (PCT) değerleri boğaz kültürü pozitif olanların 0.109 ng/ml (0.03-2), boğaz kültürü negatif olanların 0.079 ng/ml (0.010-2.86)'dur ($p=0,083$). Beyaz küre, CRP, ANS ve PCT değerleri tablo 5'te ve Grafik 1, 2, 3, 4'te gösterilmiştir.

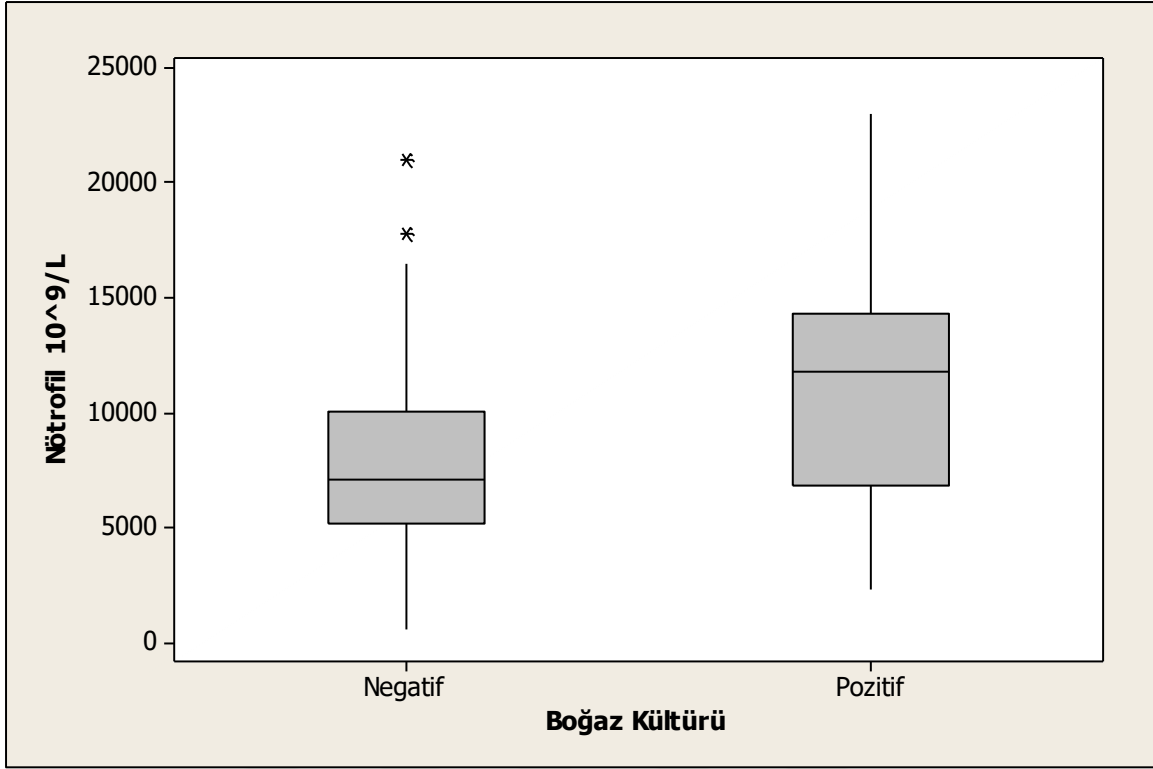
Tablo 5: Boğaz Kültürü Sonuçlarının Yaş, Cinsiyet ve Laboratuvar Bulgularına Göre Dağılımı

	Boğaz Kültürü		p
	Pozitif (n=40)	Negatif(n=112)	
Yaş (yıl)	8 (2 – 15)	6 (1 – 15)	<0,001
Beyaz Küre hücre/mm ³ (µl)	15.600 (4.400 - 25.700)	11.750 (3.200 - 27.000)	0,002
Absolü Nötrofil (ANS) hücre/mm ³ (µl)	11.800 (2.300 – 23.000)	7.100 (500 - 21000)	<0,001
CRP mg/l	30,5 (2.2 - 173)	18 (0.4 - 227)	0,015
PCT ng/ml	0,109 (0.03 - 2)	0,079 (0.010 - 2.86)	0,083
Cinsiyet			
Kız	12 (%30)	51 (%45,5)	0,127
Erkek	28 (%70)	61 (%54,5)	

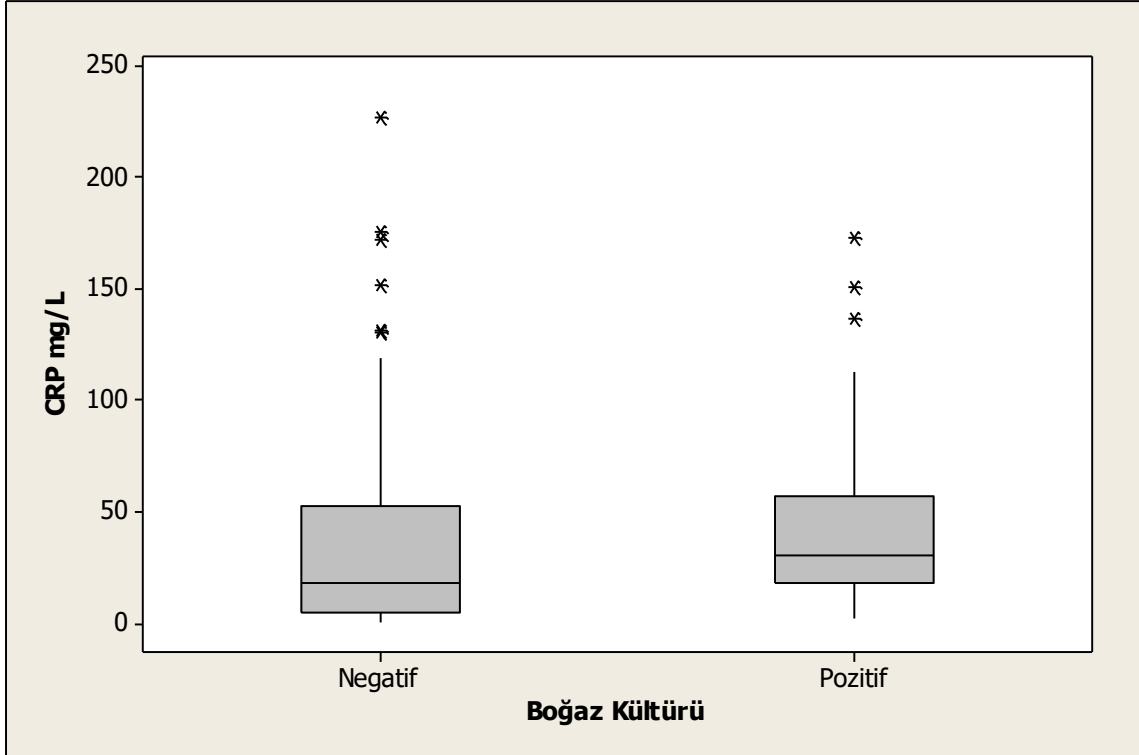
*Medyan (min – maks)



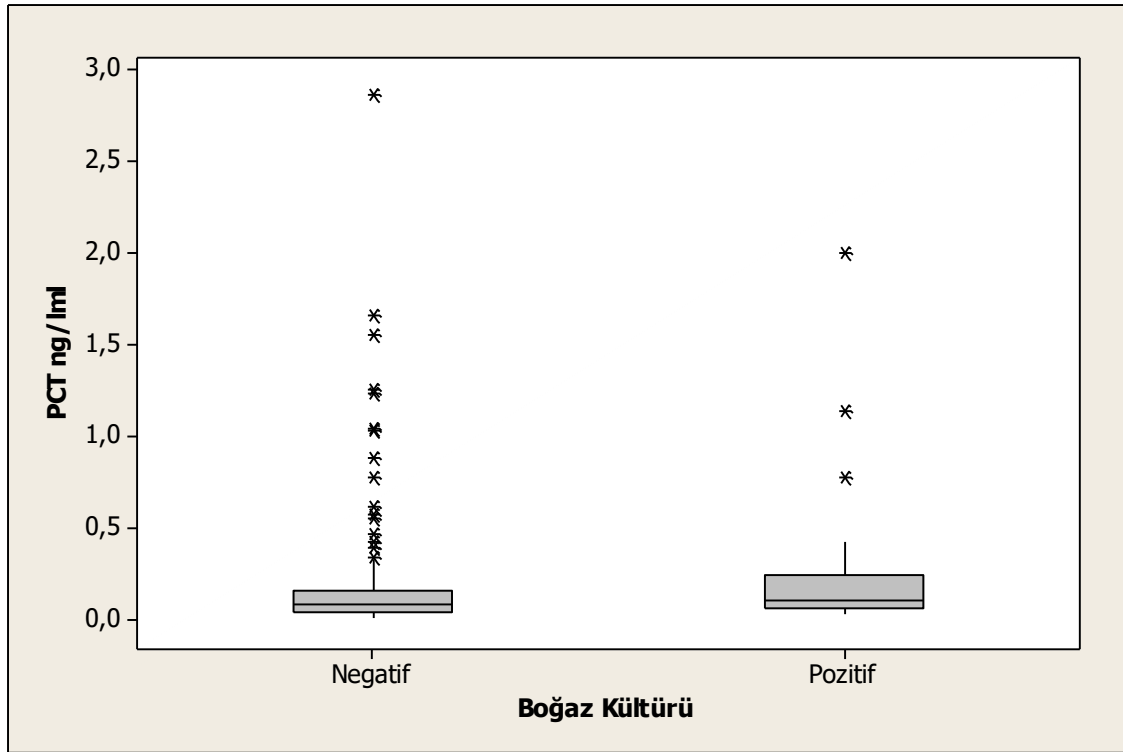
Grafik 1: Boğaz Kültürü – Beyaz Küre



Grafik 2: Boğaz Kültürü – Nötrofil (ANS)



Grafik 3: Boğaz Kültürü – CRP



Grafik 4: Boğaz Kültürü – PCT

Hastalar yaşlarına göre gruplandırıldığında; 1 - 3 yaş arasında 23 hasta olup, GABHS pozitif olanların sayısı 2 (%8,7) iken, GABHS negatif olanların sayısı 21 (%91,3)'dir. 4 - 10 yaş arasında 108 hasta olup, GABHS pozitif olanların sayısı 26 (%24,1) iken, GABHS negatif olanların sayısı 82 (%75,9)'dir. 11 - 15 yaş arasında 21 hasta olup, GABHS pozitif olanların sayısı 12 (%57,1) iken, GABHS negatif olanların sayısı 9 (%42,9)'dur. (Tablo 6).

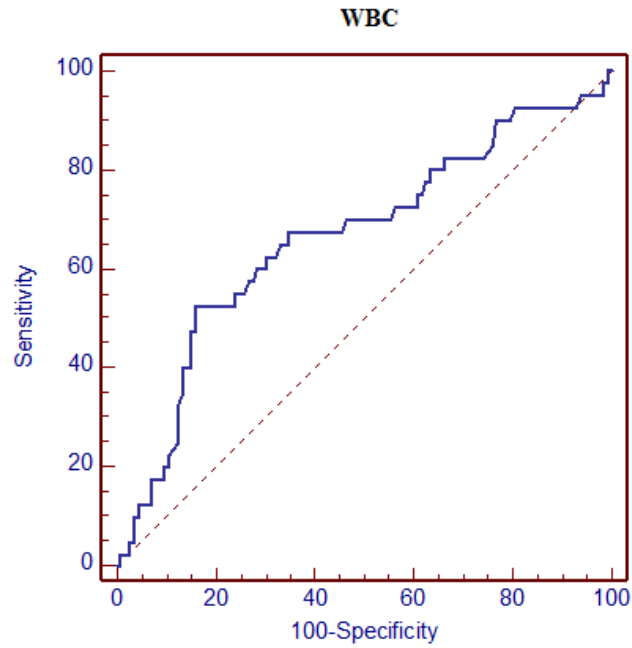
Tablo 6: Boğaz Kültürü Sonuçlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş	Boğaz Kültürü		Toplam	p
	Negatif	Pozitif		
1 - 3	21 %91,3	2 %8,7	23 %100	0,001
4 - 10	82 %75,9	26 %24,1	108 %100	
>11	9 %42,9	12 %57,1	21 %100	
Toplam	112 %73,7	40 %26,3	152 %100	

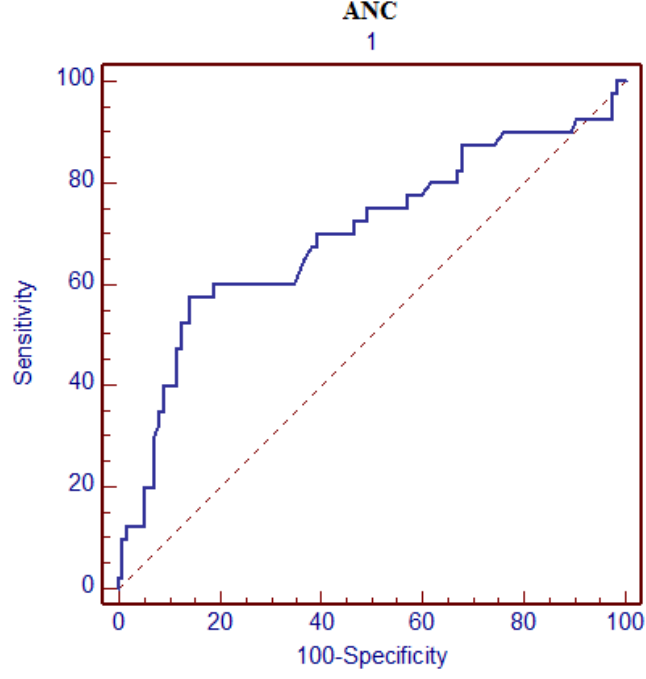
Çalışmamızda boğaz kültürü pozitif olan hastalarımızda GABHS pozitif ve GABHS negatif ayırımını yapmak amacıyla Hızlı streptokok Testi, beyaz küre, ANS, PCT, CRP, EBV IgM, CMV IgM laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir. Hızlı strep testi pozitif çıkan tüm hastalarımızın boğaz kültürlerinde üreme olmuştur. GABHS negatif olan hastalarımızda;

CMV IgM pozitifliği saptanmamış olup EBV IgM pozitif olan beş (%4,46) hasta tespit edilmiştir. Bu beş hastanın yaş, beyaz küre, nötrofil oranı, CRP, PCT ortalamaları sırasıyla 5, 11.660 hücre/mm³(μ l), 0.512, 12.06 mg/l, 0.305 ng/ml olarak belirlenmiştir. Yeterli sayıda hasta olmadığı için istatistiksel olarak başka bir değerlendirme yapılmamıştır.

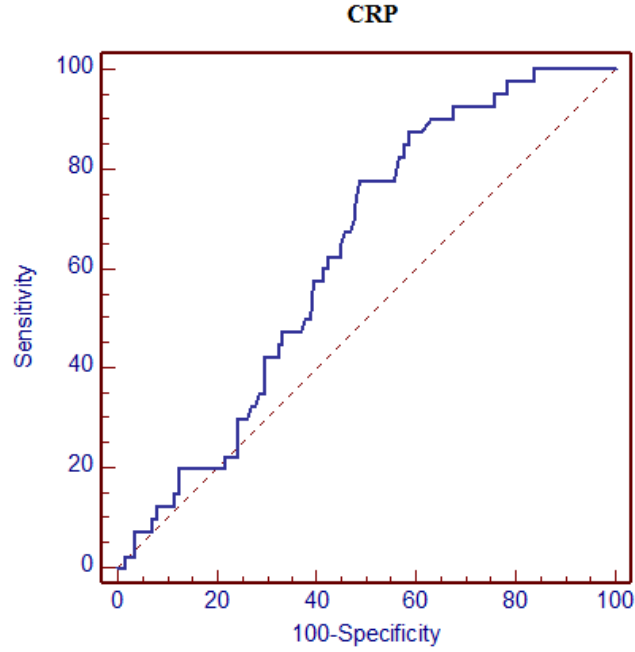
Beyaz küre değeri incelendiğinde duyarlılık ve seçiciliği sırasıyla %52,5 ve %83,9 olup, cut-off değeri (kesim noktası) 15.300 hücre/mm³(μ l) olarak belirlenmiştir (p=0,002; AUC=0,664). ANS değerinde ise duyarlılık ve seçicilik sırasıyla %57,5 ve %85,7'dir. Cut-off değeri 11.240 hücre/mm³(μ l) olarak belirlenmiştir (p=0,001; AUC=0,697). CRP değerinde ise %87,5 duyarlılık, %41,5 seçicilik ile cut-off değeri 13 mg/l olarak belirlenmiştir (p=0,002; AUC=0,629). PCT değeri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir veri bulunmamıştır (p=0,085). Beyaz küre, ANS, PCT, CRP değerleri ile oluşturulan ROC eğrileri Şekil 1, 2, 3, 4'te verilmiştir.



Şekil 1: Beyaz Küre ROC Eğrisi. (Duyarlılık: %52,5 Seçicilik: %83,9 Cut-off: 15.300, p=0,002; AUC=0,664)



Şekil 2: ANC ROC Eğrisi. (Duyarlılık: %57,5 Seçicilik: %85,7 Cut-off: 11.240, $p=0,001$; $AUC=0,697$)



Şekil 3: CRP ROC Eğrisi. (Duyarlılık: %87,5, Seçicilik: %41,5 Cut-off: 13, $p=0,002$; $AUC=0,629$).

Çalışmamızda CRP değeri için ≤ 7 mg/l normal, >7 mg/l yüksek olarak kabul edilmiştir. Toplam 151 (CRP değeri olmayan 1 hasta hariç) vakamızdan, GABHS pozitif olan 40 hastamızın 3 (%7,5)'ünde CRP değeri normal aralıkta olup, 37 (%92,5) hastada CRP değerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. GABHS negatif olan 111 hastamızın 36 (%32,4)'sında CRP değeri normal aralıkta olup, 75 (%67,6)'inde ise CRP değerinin yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,004$). Tablo 7'de CRP değerlerine göre GABHS pozitif ve negatif hasta dağılımı belirtilmiştir.

Tablo 7: Boğaz Kültürüne Göre CRP Değerlerinin Karşılaştırılması

CRP (mg/l)	Boğaz Kültürü		Toplam	p
	Negatif	Pozitif		
Normal (≤ 7)	36 %92,3	3 %7,7	39 (%100)	0,004
Yüksek (>7)	75 %67	37 %33	112 (%100)	
Toplam	111 %73,5	40 %26,5	151 (%100)	

Toplam 152 vakamızdan; beyaz küre değeri <10.000 hücre/mm³(μ l) olan toplam 46 hastamızın 38 (%82,6)'i GABHS negatif iken, 8 (%17,4)'i GABHS pozitif idi. Beyaz küre değeri 10.000 – 15.000 hücre/mm³(μ l) arasında olan toplam 65 hastamızın 54 (%83,1)'ü GABHS negatif iken, 11 (%16,9)'i GABHS pozitif idi. Beyaz küre değeri 15.000 – 20.000 hücre/mm³(μ l) arasında olan toplam 31 hastamızın 15 (%48,4)'i GABHS negatif iken, 16 (%51,6)'sı GABHS pozitif idi. Beyaz küre değeri 20.000 hücre/mm³(μ l)'ün üzerinde olan toplam 10 hastamızın ise 5'i GABHS negatif iken, 5'i GABHS pozitif idi. Tablo 8'de beyaz küre değerlerine göre GABHS pozitif ve negatif hasta dağılımı belirtilmiştir ($p=<0,001$).

Tablo 8: Boğaz Kültürü Sonuçlarına Göre Beyaz Küre Değerlerinin Karşılaştırılması

Beyaz Küre hücre/mm ³ (μ l)	Boğaz Kültürü		Toplam	p
	Negatif	Pozitif		
<10.000	38 %82,6	8 %17,4	46 (%100)	<0,001
10.000 - 15.000	54 %83,1	11 %16,9	65 (%100)	
15.000 - 20.000	15 %48,4	16 %51,6	31 (%100)	
>20.000	5 %50	5 %50	10 (%100)	
Toplam	112 %73,7	40 %26,3	152 (%100)	

Toplam 147 (PCT değeri olmayan 5 hasta hariç) vakamızdan; PCT değeri <0,05 ng/ml olan toplam 36 hastamızın 31 (%86,2)'i GABHS negatif iken, 5 (%13,8)'i GABHS pozitif idi. PCT'i 0,05 – 2 ng/ml arasında olan 110 hastamızın 75 (%68,2)'i GABHS negatif iken, 35 (%31,8)'i GABHS pozitif idi. PCT değeri >2 ng/ml olan sadece bir hastamız olup GABHS negatif idi. Tablo 9'da PCT değerlerine göre GABHS pozitif ve negatif hasta dağılımı verilmiştir. (p=0,065).

Tablo 9: Boğaz Kültürü Sonuçlarına Göre PCT Değerlerinin Karşılaştırılması

Prokalsitonin (PCT) (ng/ml)	Boğaz Kültürü		Toplam	p
	Negatif	Pozitif		
Normal (<0,05)	31 %86,2	5 %13,8	36 %100	0,065
Düşük Risk (0,05 - 2)	75 %68,2	35 %31,8	110 %100	
Yüksek Risk (>2)	1 %100	0	1 %100	
Toplam	107 %72,8	40 %27,2	147 %100	

Çalışmamızda Nötrofil yüzdesi, boğaz kültürü negatif ve pozitifliğine göre değerlendirilmiştir. Buna göre; nötrofil oranı %70'in üzerinde olan toplam 77 hastamızın 49 (%63,7)'u GABHS negatif iken, 28 (%36,3)'i GABHS pozitif idi. Nötrofil oranı %70'in altında kalan 75 hastamızın 63 (%84)'ü GABHS negatif iken, 12 (%16)'si GABHS pozitif idi. Tablo 10'da nötrofil oranına göre boğaz kültürü negatif ve pozitif olarak hasta dağılımı belirtilmiştir. (p=0,008).

Tablo 10: Boğaz Kültürü Sonuçlarına Göre % Nötrofil Değerlerinin Karşılaştırılması

Nötrofil Oranı	Boğaz Kültürü		Toplam	p
	Negatif	Pozitif		
≥ %70	49 %63,7	28 %36,3	77 %100	0,008
< %70	63 %84	12 %16	75 %100	
Toplam	112 %73,6	40 %26,3	152 %100	

Çalışmamızda GABHS ve GABHS dışı olan hastalarımızı ayırt edebilmeyi sağlayıp sağlamadığını belirleyebilmek amacıyla; toplam 152 vakamızın beyaz küre ve CRP sonuçları bir arada değerlendirilmiştir. Buna göre; beyaz küre ve CRP değerlerinin cut-off değerinden yüksek olduğu 35 hastamızın 15 (%42,9)'i GABHS negatif iken, 20 (%57,1)'si GABHS pozitif idi. Beyaz küre değerinin cut-off değerinden yüksek olup, CRP değerinin cut-off değerinden düşük olduğu 5 hastamızdan 4 (%80)'ü GABHS negatif iken, 1 (%20)'i GABHS pozitif idi. Beyaz küre değerinin cut-off değerinden düşük olup, CRP değerinin cut-off değerinden yüksek olduğu 67 hastamızdan 52 (%77,7)'si GABHS negatif iken, 15 (%22,3)'i GABHS pozitif idi. Beyaz küre – CRP değerlerinin cut-off değerinden düşük olduğu 44 hastamızın 40 (%91)'ü GABHS negatif iken, 4 (%9)'ü GABHS pozitif idi. Bu bilgiler Tablo 11'de belirtilmiştir. (p<0,001).

Tablo 11: Boğaz Kültürüne Göre Beyaz Küre-CRP Cut-off Değerlerinin Birlikte Değerlendirilmesi

Beyaz Küre hücre/mm ³ (µl)	CRP mg/l	Boğaz Kültürü		Toplam	p
		Negatif	Pozitif		
cut-off = 15300	cut-off = 13				
▲	▲	15 %42,9	20 %57,1	35 %100	<0,001
▲	▼	4 %80	1 %20	5 %100	
▼	▲	52 %77,7	15 %22,3	67 %100	
▼	▼	40 %91	4 %9	44 %100	
Toplam		111 %73,6	40 %26,4	151 %100	

(Cut-off değerinin; ▲: üstünde kalan ▼: altında kalan değerler)

5. TARTIŞMA

Akut farenjit veya tonsillit etyolojisi ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen eksudatif tonsillofarenjit üzerine yoğunlaşmış çalışma sayısı azdır. Akut eksudatif tonsillit çocukluk çağında en sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonlarından biridir. En sık bakteriyel nedeni Grup A β -hemolitik Streptokoktur. Streptokoklara bağlı olan tonsillofarenjit tedavi edilmemesi halinde, romatizmal kalp hastalığı ve akut glomerülo nefrit gibi non-süpüratif komplikasyona neden olabileceğinden potansiyel olarak ciddi bir hastalıktır (1). Bu nedenle klinisyenlerde GABHS ve GABHS dışı tonsillitleri ayırmak önemli bir stres kaynağı oluşturmakta ve hekimler klinik pratikte özellikle eksudatif tonsillit tedavisinde sıklıkla antibiyotik reçete etmektedirler (4,5). Gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçmek için erken dönemde bakteriyel etkenlerin saptanması önemlidir. Günümüzde en sık kullanılan tetkik hızlı strep testi ve boğaz kültürüdür. Bununla beraber her zaman bu tetkiklere ulaşılabilmesi, boğaz kültürünün geç çıkması ve bazen çocuklarda kültür almanın zorluğu nedeniyle tam kan sayımı, CRP ve prokalsitonin gibi akut faz reaktanlarından da faydalanılmaktadır.

Çalışmamıza dâhil edilen 152 akut eksudatif tonsillofarenjitli hastanın sadece 40 (%26.3)'ünde GABHS tespit edilmiştir. Çalışmamız eksudatif tonsillofarenjitlerin neredeyse %70'inin viral olduğunu göstermiştir. Putto'nun da eksudatif tonsillofarenjitlilerde Finlandiya'da yaptığı çalışmada benzer olarak beta hemolitik streptokoklar hastaların %31'inde saptanmış, bunların da sadece %12'sinin A grubu olduğu tespit edilmiştir (11). Hsieh ve arkadaşlarının 294 eksudatif tonsillitli çocuk üzerinde yaptığı çalışmada sadece üç hastada GABHS saptanmıştır. Viral etiyolojik ajan %48,6'sında tespit edilmiş olup, en çok Adeno virüsün (%18,7) etken olduğu görülmüştür (98). Çalışmamız diğer çalışmaları destekler şekilde doktorlar arasında yaygın olarak "eksudatif tonsillit çoğunlukla bakteriyeldir" inancının ne kadar yanlış olduğunu göstermiştir.

Boğaz kültüründe GABHS pozitif olan 40 hastanın yaş ortalaması $8,68 \pm 3,46$ olup, GABHS negatif olan 112 hastanın yaş ortalaması $6,11 \pm 3,08$ idi ($p = <0,001$). Hastalarımız yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; 1 - 3 yaş arasında olan hastaların sadece %8,7'sinde (2 hasta) GABHS pozitif iken, 4 - 10 yaş arasında %24,1 (26 hasta), 11 - 15 yaş arasındaki hastaların ise %57,1'inde (12 hasta) GABHS pozitif saptanmıştır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)'nın A Grubu Streptokokal Farenjit Tanı ve Yönetimi için Klinik Uygulama Klavuzu'na göre; GAS farenjiti tanısı için yapılan çalışmalar 3 yaşın altındaki çocuklar için endike değildir. Bunun nedeni 3 yaşın altındaki çocuklarda akut romatizmal

ateşin nadir olması, streptokokal farenjit insidansı ve streptokokal farenjitin klasik prezentasyonunun bu yaş grubunda nadir görülmesi olarak belirtilmiştir (99). Bizim çalışmamızda yaş ile ilgili bulgularımız ise IDSA ile uyumlu olup; 1-3 yaş arasındaki 23 hastamızın 21 (%91,3)'inin GABHS negatif olduğu belirlenmiştir. A. Putto ve arkadaşlarının Finlandiya'da yapmış olduğu eksüdatif tonsillit tanısı konulan 62 çocuk üzerinde yapılan çalışmada GABHS pozitif tanısının yaş ile birlikte oransal olarak artış gösterdiği belirtilmiş olup, bizim bulgularımız ile uyum göstermektedir (92). Sonuç olarak literatür ile uyumlu olarak, 3 yaşın altındaki eksüdatif tonsillitli çocuklarda GABHS çok nadir olarak görülürken; özellikle 6 yaşından büyük çocuklarda yaş artışı ile GABHS görülme sıklığında artış görülmektedir.

Yapılan bir çalışmaya göre EBV 3-5 yaş arasındaki çocuklarda eksüdatif tonsillit vakalarının yaklaşık %2'sinden fazlasını oluşturmamaktadır (93). Diğer araştırmacılar tarafından da benzer sonuçlar bulunmuştur (13, 20, 108). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 5 (4-7) olan EBV'li 5 hasta olup tüm hastalarımızın %2,6'sını, GABHS negatif hastalarımızın da %4,4'ünü oluşturmaktadır. Buna karşılık Sumaya CV (109) ise 6 yaşından küçük olan hastaların %71'inde EBV gösterilmiştir. Buna göre 6 yaşından küçük olan hastalarda genel inanın aksine daha fazla EBV olabileceğini belirtmiştir.

Toplam 63 kız hastamızın 12 (%30)'sinde kültürde üreme görülürken, toplam 89 erkek hastamızın 28 (%70)'inde kültürde üreme görülmüştür. Her ne kadar boğaz kültür sonuçlarının cinsiyete göre dağılımında erkek hastalarda GABHS üremesinin fazla olduğu görülse de erkek ve kadın hastalar arasında boğaz kültüründe GABHS üremesi ile ilgili istatistikî bir fark görülmemiştir. ($p = 0,127$).

Bilindiği üzere viral bakteriyel enfeksiyon ayırımında lökosit sayısı sıklıkla kullanılan tetkiklerden biridir. Toplam 152 vakamızın beyaz küre değeri incelendiğinde duyarlılık ve seçiciliği sırasıyla %52,5 ve %83,9 olarak belirlenmiştir. Lökosit değeri 15.000 hücre/mm³(μ l)'ün altında olan hastaların istatistiksel anlamlı olarak büyük çoğunluğunun GABHS negatif eksüdatif tonsillitli hastalar olduğu görülmüştür. Çalışmamızda; lökosit değerinin 15.000 hücre/mm³(μ l)'ün üstünde olması ise viral ve bakteriyel hasta ayırımının yapılmasına katkı sağlamamaktadır. Çünkü hem GABHS pozitiflerde hem de negatiflerde yüksek lökosit değerleri olduğu belirlenmiştir. Benzer olarak Putto ve ark.'ı yüksek beyaz küre değerinin GABHS'ın bir göstergesi olduğunu ancak bu değer ile viral bakteriyel ayırımının yapılamadığını belirtmişlerdir (92). Elmas ve ark.'ının yaptığı çalışmada ise farklı olarak GABHS pozitif hastalarda anlamlı olarak beyaz küre değerlerinin 15000 hücre/mm³(μ l)'ün üstünde olduğunu (ortalama 21.850 hücre/mm³(μ l)) göstermişlerdir (94).

Mohammed Elsamak ve ark.'ı ise beyaz küre değerlerinin bakteriyel ve viral arasındaki ayırımıda yüksek seçicilik göstermediğini belirlemiştir (6). Buna ek olarak; 1 yıl süren ve 110 çocuk üzerinde akut eksüdatif tonsillit incelemesinin yapıldığı bir araştırmada da belirtildiği üzere, beyaz küre değerinin ve ESR klinik analizi, viral ve bakteriyel hastanın ayırt edilmesine yardımcı olabilecek farklılıklar ortaya koymamıştır. Araştırmada dikkat çeken bir bilgi ise 3 yaşından küçük ve beyaz küre değeri yüksek olan (>15000 hücre/ $\text{mm}^3(\mu\text{l})$) çocuklarda hastalık etkeninin streptokokkal tonsillit değil adenoviral olduğu görülmüştür. Bununla beraber lökosit sayısının yüksek olmasının streptokokkal tonsillitin bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (11). Ancak bizim çalışmamızda; lökosit değerinin yüksek olmasının viral ve bakteriyel hasta ayırımına katkı sağlamadığı sonucuna varılmıştır.

Absölü Nötrofil Sayısı değerinde ise duyarlılık ve seçicilik sırasıyla %57,5 ve %85,7'dir. GABHS pozitif olan hastalarımızın nötrofil oranı anlamlı derecede %70'ten fazla idi. Buna karşılık Christensen ve ark.'ı hızlı strep mevcutsa Absölü Nötrofil Sayısının ölçülmesinin anlamlı olmadığını ancak hızlı strep testi mevcut değilse Absölü Nötrofil Sayısının ölçülmesinin yararlı olabileceğini belirtmiştir (7).

C-Reaktif Protein (CRP) viral-bakteriyel etyoloji ayırımında pediatristlerin en sık kullandığı tetkiklerden biridir. Çalışmamızda C-Reaktif Protein (CRP) değerinde duyarlılık %87,5 olup seçiciliği %41,5 olarak bulunmuştur. C-Reaktif Protein değerinin normal aralıkta olması (≤ 7 mg/l) hastanın GABHS negatif olduğunu desteklemektedir. Ancak CRP normal değer üzerinde ise (> 7 mg/l) viral veya bakteriyel ayırımı yapılamamaktadır. Bunun nedeni hem GABHS pozitifte hem de GABHS negatifte CRP değeri anlamlı derecede yüksek olabilmektedir. Bizim çalışmamız ile uyumlu olarak; Kadir ve ark. (95) ve Putto (11)'nin yaptıkları çalışmada CRP bakteriyel enfeksiyonun bir belirteci olarak iyi bir gösterge olsa da bakteriyel olan ile olmayanı ayırt edemediği sonucuna varmıştır. Putto ve ark.'larının Adenovirüs, Ebstein-Barr Virüs ve GABHS'lu hastalarda yaptıkları bir çalışmada; 20 mg/l'nin altındaki CRP değerlerinin GABHS'lu hastaların sadece %11'inde görüldüğünü, bu oranların Adenovirüs'te %22, EBV'de ise %43 olduğunu belirtmişlerdir. Özellikle Adenovirüs olmak üzere yüksek CRP değerlerinin her üç grupta olduğunu bu nedenle CRP değerlerinin ayırt edici bir parametre olmadığını ileri sürmüşlerdir (92). Aynı şekilde; Kaplan ve Wannamaker (96), Moffet ve ark.'ının (97) yapmış olduğu çalışmalarda da normal değer altındaki CRP viral etiyolojiyi düşündüren önemli bir laboratuvar kriteri olmasına karşın viral olan hastaların bir kısmında da CRP değerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Christensen ve ark.'larının yaptıkları çalışmada GABHS pozitif hastalarda CRP'nin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada CRP'nin duyarlılığı %90, seçiciliği %45 olarak bizim

çalışmamıza benzer oranlarda bulunmuştur (7). Bununla beraber tek başına hızlı strep testinin duyarlılığı ve seçiciliğinin CRP'ye göre daha yüksek olması nedeniyle rutin CRP bakılması önerilmemiştir.

Çalışmamızda GABHS ve GABHS dışı olan hastalarımızı ayırt edebilmeyi sağlayıp sağlamadığını belirleyebilmek amacıyla; toplam 152 vakamızın beyaz küre ve CRP sonuçları bir arada değerlendirilmiştir. Çalışmamızda; GABHS pozitif hastalarda beyaz küre ve CRP birlikte ele alındığında her ikisinin de (sırasıyla 15.000 hücre/mm³(μ l) ve 7 mg/l'den) yüksek olması hastanın GABHS pozitif olduğunu desteklemektedir. Aynı zamanda GABHS negatif hastalarda beyaz küre ve CRP (sırasıyla 15.000 hücre/mm³(μ l) ve 7 mg/l'den) düşük olması viral etyolojiyi güçlü bir şekilde desteklemektedir. Benzer olarak; Elmas B. ve ark.'nın 105 çocuk hasta üzerinde tonsillofarenjitin etyolojik ajanlarını değerlendirdiği çalışmada; GABHS pozitif hastalarda beyaz küre ve CRP'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (94).

Prokalsitonin, son dönemde popülerliği artan yeni bir bakteriyel enfeksiyon belirteçidir. CRP'ye göre bakteriyel enfeksiyonlarda çok daha hızlı yükselmesi ve çok daha çabuk tepe konsantrasyona ulaşması nedeniyle tercih edilmektedir (100). Bizim çalışmamızda GABHS pozitif ve negatif olan hastalar arasında prokalsitonin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bununla beraber Mısırlı akut tonsillitli çocuklarda yapılan bir çalışmada; prokalsitonin değerlerinin streptokokkal tonsillitli çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızdan farklı olarak PCT'nin CRP'ye göre daha iyi bir belirteç olduğu ve hızlı strep testi yapılamadığı durumlarda prokalsitoninin GABHS tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir (6). Bununla beraber Christensen ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise bizimkine benzer olarak prokalsitoninin tek başına veya hızlı strep testi ve Centor skoru ile birlikte değerlendirildiğinde GABHS'u, GABHS dışı streptokoktan ayırmada faydalı olmadığı gösterilmiştir (7). Menenjit, sepsis veya pyelonefrite göre tonsillofarenjitin daha lokalize enfeksiyon olması prokalsitoninin yükselmemesinin nedeni olabilir. Buna ek olarak erken dönemde yükselen ve çabuk düşen bir belirteç olan prokalsitonin değerleri hastaların geç başvurusu nedeniyle yüksek saptanmamış olabilir.

Birçok araştırmacı tarafından GABHS'un tanımlanması için hızlı strep testi kullanılmıştır (101, 102). Bizim çalışmamızda hızlı strep testi pozitif çıkan tüm hastalarımızın boğaz kültürlerinde üreme olmuştur. Buna göre çalışmamız, GABHS'un tanımlanmasında tek başına hızlı strep testinin yeterli olabileceğini göstermiştir. Çeşitli araştırmacılar hızlı strep testi duyarlılık ve seçiciliğini sırasıyla şu şekilde belirlemiştir; Reginald Finger ve ark. (108) %90.9 - %95.7, Bisno AL ve ark. (103) \geq %95, %80-90, Christensen ve ark. (7) %97, %90. Bu çalışmalar dahil olmak üzere yapılan literatür çalışmasında seçicilik için %90'ın, duyarlılık

için ise %80'in altında sonuç olmadığı görülmüştür. Hızlı strep testin yüksek seçiciliğe sahip olması aşırı antibiyotik reçete edilmesinin önüne geçerek gereksiz antibiyotik kullanımını en aza indirebilmektedir. Bizim çalışmamızda hızlı strep testi sonucu ile boğaz kültürü sonuçlarının birebir uyumlu olmasının nedenini çalışmamızdan dolayı tetkikin çok dikkatli ve özenli biçimde yapılmış olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Her ne kadar bizim çalışmamızda hızlı strep testi sonuçları boğaz kültürü ile birebir uyumlu olup yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuç vermemiş olsa da Ruiz-Aragon ve ark. (104) nadir de olsa yanlış negatif sonuç olasılığı nedeniyle mikrobiyolojik kültür ile hızlı strep testinin doğrulanması gerektiğini savunmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından da negatif hızlı strep sonuçlarının boğaz kültürü ile doğrulanması önerilmektedir (105). Bununla beraber pozitif hızlı strep testi sonuçlarının yüksek seçiciliğinden dolayı boğaz kültürü ile doğrulanması gerekli değildir (106). IDSA'nın yayınladığı son rehberde de sadece boğaz kültürü veya hızlı strep testi ile GABHS tespit edilen hastalara antimikrobiyal tedavinin başlanması önerilmektedir (99). Benzer şekilde birçok çalışmada da GABHS tanısında boğaz kültürü veya hızlı strep testinin kullanılması gerektiği, diğer tetkiklerin ayırıcı tanıda yardımcı olmadığı belirtilmektedir (3, 7). Bizim çalışmamızın yanı sıra tüm bu kaynaklar ve çalışmalar göstermiştir ki; hızlı strep testi çok önemli ve etkin bir tanı metodudur. Bu nedenle gelecekte hızlı strep tetkikinin boğaz kültürü yerine dahi tek başına kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak; eksudatif tonsillofarenjit etyolojisinde viral enfeksiyonlar ön planda yer almaktadır. Beyaz küre, CRP ve nötrofil sayısında artış olmaması viral tonsillofarenjit tanısını desteklemektedir. Her ne kadar GABHS enfeksiyonu olan hastalarda yüksek CRP ve beyaz küre değerleri görülsede viral tonsillofarenjitten ayırım için yeterli değildir. Günümüzde halen hızlı strep test ve boğaz kültürü en geçerli tanı yöntemleri olarak gözükmektedir. Hızlı strep testinin diğer tetkiklere göre maliyet-etkin olması, pratikliği, yüksek seçicilik ve duyarlılığa sahip olması nedeniyle hekimlerin hızlı strep testi kullanmaları konusunda bilgilendirilmelerinin artırılmasını ve ülke çapında kullanımının yaygınlaştırılmasını önermekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Eksüdatif tonsillofarenjiti olan çocukların %26,3'ü Grup A Beta Hemolitik Streptokoktur. Çalışmamız doktorlar arasında yaygın olarak “eksüdatif tonsillit çoğunlukla bakteriyeldir” inancının ne kadar yanlış olduğunu göstermiştir.
2. Çocukluk çağında GABSH pozitif ve negatif hastaların ayırımında yaş önemli bir kriterdir. 1-3 yaş arasında çocuklarda viral etkenler, sekiz yaşından büyük çocuklarda ise bakteriyel nedenler ön planda düşünülmelidir.
3. Hızlı strep testi güvenilirliği yüksek bir test olup tek başına tanı koymada yeterli bir tanı yöntemi olduğu düşünülmektedir.
4. Yüksek beyaz küre değerleri GABHS negatif ve pozitif tonsillofarenjitli hastaları ayırmada faydalı değildir. Bununla beraber normal beyaz küre değerlerinin varlığı anlamlı olarak viral tonsillofarenjiti desteklemektedir.
5. GABHS pozitif olan hastalarımızın nötrofil oranı anlamlı derecede yüksek (%70'ten fazla) bulunmuştur.
6. CRP değerinin normal aralıkta olması hastanın GABHS negatif tonsillofarenjit olduğunu desteklemektedir. Hem GABHS pozitif hem GABHS negatif hastalarda yüksek CRP değerleri görülebildiğinden, yüksek CRP değerleri viral ve bakteriyel tonsillofarenjiti ayırmada anlamlı değildir.
7. GABHS pozitif hastalarda beyaz küre ve CRP birlikte ele alındığında her ikisinin de yüksek olması hastanın GABHS pozitif olduğunu desteklemektedir. Aynı zamanda GABHS negatif hastalarda beyaz küre ve CRP'nin düşük olması viral etyolojiyi güçlü bir şekilde desteklemektedir.
8. Prokalsitonin, GABHS negatif ve pozitif ayırımının yapılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Furuncuoğlu Y, Sağlam F, Kutluhan A. Acute exudative tonsillitis in adults: the use of Centor score and some laboratory tests.
2. Nussinovitch M, Finkelstein Y, Amir J and Varsano I. Group A Beta-Hemolytic Streptococcal Pharyngitis in Preschool Children Aged 3 Months to 5 years. *CLIN PEDIATR* 1999 38: 357
3. Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children. *Italian Journal of Pediatrics* 2011, 37:10
4. Stan L. Block. Short-Course Antimicrobial Therapy of Streptococcal Pharyngitis. *CLIN PEDIATR* 2003 42: 663
5. Esposito S et al. Aetiology of Acute Pharyngitis: the role of atypical bacteria. *Journal of Medical Microbiology* (2004), 53, 645–651
6. Elsammak M, Hanna H, Ghazal A, Badr Edeen F, Kandil M. Diagnostic Value of Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein in Egyptian Children with streptococcal Tonsillopharyngitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Volume:25 Number:2 2006
7. Christensen A et. al. Are procalcitonin or other infection markers useful in the detection of group A streptococcal acute tonsillitis?. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 46:5, 376-383
8. Nadeem Ahmed M et al. Antibiotic Prescription Pattern for Viral Respiratory Illness in Emergency Room and Ambulatory Care Settings. *Clinical Pediatrics* 49(6) 542–547
9. Reginald F. Baugh et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 144(1S) S1–S30
10. Administered by the Alberta Medical Association. Guideline for The Diagnosis and Management of Acute Pharyngitis. 2008
11. Putto A. Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal? *Pediatrics*. 1987;80:6-12.
12. Huovinen P, Lahtonen R, Ziegler T, et al. Pharyngitis in adults: the presence and coexistence of viruses and bacterial organisms. *Ann Intern Med*. 1989;110:612-616.
13. Kaplan EL, Top FH Jr, Dudding BA, Wannamaker LW. Diagnosis of streptococcal pharyngitis: differentiation of active infection from the carrier state in the symptomatic child. *J Infect Dis*. 1971;123:490-501.

14. Ehlers Klug T, Rusan M, Fuursted K, Ovesen T. *Fusobacterium necrophorum*: most prevalent pathogen in peritonsillar abscess in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1467-1472.
15. Batty A, Wren MW, Gal M. *Fusobacterium necrophorum* as the cause of recurrent sore throat: comparison of isolates from persistent sore throat syndrome and Lemierre's disease. *J Infect*. 2005;51:299-306.
16. Mackenzie A, Fuite LA, Chan FT, et al. Incidence and pathogenicity of *Arcanobacterium haemolyticum* during a 2-year study in Ottawa. *Clin Infect Dis*. 1995;21:177-181.
17. Dittmann S, Wharton M, Vitek C, et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J Infect Dis*. 2000;181(suppl 1):S10-S22.
18. Reacher M, Ramsay M, White J, et al. Nontoxicogenic corynebacterium diphtheriae: an emerging pathogen in England and Wales? *Emerg Infect Dis*. 2000;6:640-645.
19. Stolz E, Schuller J. Gonococcal oro- and nasopharyngeal infection. *Br J Vener Dis*. 1974;50:104-108.
20. Glezen WP, Clyde WA, Senior RJ, et al. Group A streptococci, mycoplasmas, and viruses associated with acute pharyngitis. *JAMA*. 1967;202:119-124.
21. Anthony R. Flores and Mary T. Caserta – Pharyngitis
22. Andre M, Odenholt I, Schwan A, et al. Upper respiratory tract infections in general practice: diagnosis, antibiotic prescribing, duration of symptoms and use of diagnostic tests. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:880-886.
23. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, et al. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA*. 2000;284:2912-2918.
24. Danchin MH, Rogers S, Kelpie L, et al. Burden of acute sore throat and group A streptococcal pharyngitis in school-aged children and their families in Australia. *Pediatrics*. 2007;120:950-957.
25. Llor C, Madurell J, Balague-Corbella M, et al. Impact on antibiotic prescription of rapid antigen detection testing in acute pharyngitis in adults: a randomised clinical trial. *Br J Gen Pract*. 2011;61:e244-e251.
26. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:685-694.
27. Martin JM, Green M, Barbadora KA, Wald ER. Group A streptococci among school-aged children: clinical characteristics and the carrier state. *Pediatrics*. 2004;114: 1212-1219.

28. Steinman MA, Gonzales R, Linder JA, Landefeld CS. Changing use of antibiotics in community-based outpatient practice, 1991-1999. *Ann Intern Med.* 2003;138:525-533.
29. Dollner H, Risnes K, Radtke A, Nordbo SA. Outbreak of human metapneumovirus infection in Norwegian children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:436-440.
30. Rees GL, Eccles R. Sore throat following nasal and oropharyngeal bradykinin challenge. *Acta Otolaryngol.* 1994;114: 311-314.
31. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:718-725.
32. Shulman ST, Stollerman G, Beall B, et al. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States. *Clin Infect Dis.* 2006;42:441-447.
33. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, et al. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA.* 2000;284:2912-2918.
34. Gerber MA, Randolph MF, Martin NJ, et al. Community-wide outbreak of group G streptococcal pharyngitis. *Pediatrics.* 1991;87:598-603.
35. Ehlers Klug T, Rusan M, Fuursted K, Ovesen T. *Fusobacterium necrophorum*: most prevalent pathogen in peritonsillar abscess in Denmark. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1467-1472.
36. Centor RM. Expand the pharyngitis paradigm for adolescents and young adults. *Ann Intern Med.* 2009;151:812- 815.
37. Miller RA, Brancato F, Holmes KK. *Corynebacterium hemolyticum* as a cause of pharyngitis and scarlatiniform rash in young adults. *Ann Intern Med.* 1986;105:867-872.
38. Therriault BL, Daniels LM, Carter YL, Raasch RH. Severe sepsis caused by *Arcanobacterium haemolyticum*: a case report and review of the literature. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1697-1702.
39. Naiditch MJ, Bower AG. Diphtheria; a study of 1,433 cases observed during a ten-year period at the Los Angeles County Hospital. *Am J Med.* 1954;17:229-245.
40. Farizo KM, Strebel PM, Chen RT, et al. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheriae*: case report and review of guidelines for management, investigation, and control. *Clin Infect Dis.* 1993;16:59-68.
41. Balmelli C, Gunthard HF. Gonococcal tonsillar infection— a case report and literature review. *Infection.* 2003;31: 362-365.

42. Thom D, Grayston JT, Campbell LA, et al. Respiratory infection with *Chlamydia pneumoniae* in middle-aged and older adult outpatients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13:785-792.
43. Klement E, Talkington DF, Wasserzug O, et al. Identification of risk factors for infection in an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract disease. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1239-1245.
44. Esposito S, Bosis S, Begliatti E, et al. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin Infect Dis.* 2006;43:206-209.
45. Rea TD, Russo JE, Katon W, et al. Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *J Am Board Fam Pract.* 2001;14: 234-242.
46. Hurt C, Tammamo D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med.* 2007;120:911.e1-e8.
47. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics.* 1985;75:1003-1010.
48. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996;125:257-264.
49. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS.* 2002;16:1119-1129.
50. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1998;339:33-39.
51. Coco A, Kleinhans E. Prevalence of primary HIV infection in symptomatic ambulatory patients. *Ann Fam Med.* 2005;3:400-404.
52. Nakayama T, Urano T, Osano M, et al. Outbreak of herpangina associated with Coxsackievirus B3 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8:495-498.
53. Chen KT, Chang HL, Wang ST, et al. Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005. *Pediatrics.* 2007;120:e244-e252.
54. Chi H, Chiu NC, Li WC, Huang FY. Etiology of acute pharyngitis in children: is antibiotic therapy needed? *J Microbiol Immunol Infect.* 2003;36:26-30.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of pharyngoconjunctival fever at a summer camp—North Carolina, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1992;41: 342-344.

56. Nakayama M, Miyazaki C, Ueda K, et al. Pharyngoconjunctival fever caused by adenovirus type 11. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:6-9.
57. McMillan JA, Weiner LB, Higgins AM, Lamparella VJ. Pharyngitis associated with herpes simplex virus in college students. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:280-284.
58. Catanzaro FJ, Rammelkamp CH Jr, Chamovitz R. Prevention of rheumatic fever by treatment of streptococcal infections. II. Factors responsible for failures. *N Engl J Med.* 1958;259:53-57.
59. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med.* 2012;172:847-852.
60. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, Hoffman JR. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med.* 2001;134:506-508.
61. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A, et al. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016;164:425-434.
62. Bellon J, Weise B, Verschraegen G, De Meyere M. Selective streptococcal agar versus blood agar for detection of group A beta-hemolytic streptococci in patients with acute pharyngitis. *J Clin Microbiol.* 1991;29:2084-2085.
63. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:571-580.
64. Fox JW, Marcon MJ, Bonsu BK. Diagnosis of streptococcal pharyngitis by detection of *Streptococcus pyogenes* in posterior pharyngeal versus oral cavity specimens. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2593-2594.
65. Committee on Infectious Diseases. Group A streptococcal infections. In: Pickering LK, ed. *Red Book.* 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012:668-680.
66. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55:e86-e102.
67. Aliyu SH, Marriott RK, Curran MD, et al. Real-time PCR investigation into the importance of *Fusobacterium necrophorum* as a cause of acute pharyngitis in general practice. *J Med Microbiol.* 2004;53:1029-1035.

68. Papp JR, Ahrens K, Phillips C, et al. The use and performance of oral-throat rinses to detect pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59:259-264.
69. 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, 123:437-44.
70. Po'voa P, Almeida E, Moreira P, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:1052- 6.
71. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111, 1805-1812
72. Gür A, Aksungur P, Kocabay K, Alparslan N. Adana ili ve çevresindeki çocuklarda saptanan A Grubu β -hemolitik Streptokok enfeksiyonunun epidemiyolojik özellikleri. *Doğa Bilim Dergisi: Tıp*. Cilt 7, Sayı 3, 1983
73. Tekat A, Ünal R, Özkuyumcu C, Tanyeri Y, Güney E. Tonsillektomi Endikasyonunda Antistreptolizin-O'nun Önemi. *Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Derg.* 6(2) : 217-222.1989
74. Blyth CC, Robertson PW. Anti-streptococcal antibodies in the diagnosis of acute and poststreptococcal disease: streptokinase versus streptolysin O and deoxyribonucleaseB. *Pathol* 2006; 38: 152-156.
75. Powell C, Parks D. Anti-Streptolysin O Microtitration. In: Isenberg HD. *Clinical Microbiology Procedures handbook*, 2nd ed. Washington: American Society for Microbiology Press. 1992: 9.4.1.
76. Uckay I, Ferry T, Stern R, et al. Use of serum antistreptolysin O titers in the microbial diagnosis of orthopedic infections. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 421-424.
77. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, 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. *Circulation* 2009; 119: 1541-1551.
78. Wallach J. Antistreptococcal Antibody Titers – Acute Rheumatic Fever. In: Wallach J. *Interpretation of diagnostic tests*, 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 37-40 and 115.

79. Shet A, Kaplan EL. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 420-426.
80. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD000023.
81. Feder HM Jr, Gerber MA, Randolph MF, et al. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics*. 1999;103:47-51.
82. Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. *BMJ*. 1993;306:1170-1172.
83. Lennon DR, Farrell E, Martin DR, Stewart JM. Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child*. 2008;93:474-478.
84. Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:622-659.
85. Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. *Oral Microbiol Immunol*. 2007;22:285-288.
86. Nyman M, Banck G, Thore M. Penicillin tolerance in *Arcanobacterium haemolyticum*. *J Infect Dis*. 1990;161:261-265.
87. Galioto NJ. Peritonsillar abscess. *Am Fam Physician*. 2008;77:199-202.
88. Franzese CB, Isaacson JE. Peritonsillar and parapharyngeal space abscess in the older adult. *Am J Otolaryngol*. 2003;24:169-173.
89. Brook I. Microbiology and management of peritonsillar, retropharyngeal, and parapharyngeal abscesses. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:1545-1550.
90. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med*. 1987;316:421-427.
91. Meurman O, Ruuskanen O, Sarkkinen H (1983) Immunoassay diagnosis of adenovirus infections in children. *J Clin Microbiol* 18:1190-1195.
92. Putto A, Meurman O and Ruuskanen O, C-reactive protein in the differentiation of adenoviral, Epstein-Barr viral and streptococcal tonsillitis in children. *Eur J Pediatr* (1986)145:204-206.
93. Henle G, Henle W (1970) Observations on childhood infections with the Epstein-Barr virus. *J Infect Dis* 121 : 303-320.

94. Elmas B, Koroglu M, Kosecik M, Altindis M, Performance of Clinical Features, Acute Phase Reactants and Group A Streptococcus Rapid Test in Evaluation of the Etiologic Agents for Tonsillopharyngitis in Children. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2017.170124)
95. Kadir SW, Jeurissen MEC, Franssen MJAM. Two young girls with pyogenic sacroiliitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1353–1354.
96. Kaplan EL, Wannamaker LW (1977) C-reactive protein in streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 60 : 28-32
97. Moffet HL, Siegel AC, Doyle HK (1968) Nonstreptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 73 : 51-60
98. Tsung-Hsueh Hsieh, Po-Yen Chen, Fang-Liang Huang, Jiann-Der Wang, Li-Ching Wang, Heng-Kuei Lin, Hsiao-Chuan Lin, Hsin-Yang Hsieh, Meng-Kung Yu, Chih-Feng Chang, Tzu-Yau Chuang, Chin-Yun Lee. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children?. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2011) 44, 328e332
99. Committee on Infectious Diseases (IDSA). Group A streptococcal infections. In: Pickering LK, ed. *Red Book*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012:668-680.
100. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 : 206 – 17
101. Hofling B, Erdmann E, König G, Ruckdeschel G, Hahn D, Stelter WJ. 14-year-old patient with septic fever, rapid decline and gait disorder. *Internist (Berl)*. 1984;25:571–573.
102. Burki F, Treves R, Desproges-Gotteron R. Sacroiliitis with *Salmonella typhimurium*: one case. *J Rheumatol*. 1984;11:558 –559.
103. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr: Practice guidelines for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2002, 35:113-25.
104. Ruiz-Aragón J, Rodríguez López R, Molina Linde JM: Evaluation of rapid methods for detecting *Streptococcus pyogenes*: systematic review and meta-analysis. *An Pediatr Barc* 2010, 72:391-402.
105. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk. Grove Village;, 27 2006.

106. Gerber MA: Group A Streptococcus. Nelson, Textbook of pediatrics, International editions , 18 2007, 182:1135-39.
107. Reginald Finger, Ho Sy Ha, Ngo Thi Thi, Charles D. Ritchie, Nguyen Thu Nhan. Rapid Streptococcal Testing in Vietnamese Children With Pharyngitis. P.O. Box 10158 Colorado Springs, CO 80932 USA
108. Alpert JJ, Pickering MR, Warren RJ (1966) Failure to isolate streptococci from children under the age of 3 years with exudative tonsillitis. Pediatrics 38 : 663-666
109. Sumaya CV (1977) Primary Epstein-Barr virus infections in children. Pediatrics 59:16-21



8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 31/05/2017
TOPLANTI NO : 2017/11

KARARLAR :

- 3- Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2017-55-03/05 Protokol no'lu "Çocuklarda Akut Eksüdatif Tonsilit Etkenlerinin Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı