

70994

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN
Anabilim Dalı Başkanı

AKUT TONSİLLOFARENJİTLİ HASTALARDAN
İZOLE EDİLEN BETA HEMOLİTİK
STREPTOKOKLARIN TİPLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim ERAYMAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN

KONYA - 1997

KISALTMALAR

AGBHS : A Grubu Beta Hemolitik Streptokok

AGN : Akut Glomerulonefrit

ARA : Akut Romatizmal Ateş

BHS : Beta Hemolitik Streptokok

LA : Lateks Aglütinasyon

LAP : Lenf Adenopati

NGABHS : Non Grup A Beta Hemolitik Streptokok

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMALAR

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLAR.....	3
2.1.1. TARİHÇE.....	3
2.1.2. PATOJENİN TARİFİ.....	3
2.1.2.1. SOMATİK BİLEŞENLER.....	4
2.1.2.2. HÜCRE DIŞI ÜRÜNLER.....	5
2.1.2.2.1. Streptokokal pirojenik toksinler.....	5
2.1.2.2.2. Hemolizinler.....	5
2.1.2.2.3. Hyalürinidaz.....	6
2.1.2.2.4. Streptokinaz.....	6
2.1.2.2.5. Bilinen diğer hücre dışı ürünler.....	6
2.2. A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK İNFEKSİYONLARI	6
2.2.1. STREPTOKOKSİK FARENJİT	6
2.2.1.1. Klinik belirtiler:.....	7
2.2.2. KIZIL.....	8
2.2.3. SÜPÜRATİF KOMPLİKASYONLAR	9
2.2.4. NONSÜPÜRATİF KOMPLİKASYONLAR.....	9
2.2.4.1. AKUT ROMATİZMAL ATEŞ (ARA).....	9
2.2.4.2. AKUT GLOMERULONEFRİT (AGN).....	11
2.2.5. TEŞHİS	11
2.2.5.1. Lateks Aglütinasyonu.....	13
2.2.6. TEDAVİ.....	14
2.3. GRUP B STREPTOKOKLAR (<i>STREPTOCOCCUS AGALACTIAE</i>)	15
2.4. GRUP C VE G STREPTOKOKLAR	16
2.4.1. KLİNİK İNFEKSİYONLAR.....	17
3. MATERYAL VE METOD	19
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	25
6. ÖZET.....	31
7. SUMMARY	32
8. KAYNAKLAR.....	33
TEŞEKKÜR	

1. GİRİŞ

Streptokoksik boğaz iltihabı çocukluk çağında en sık görülen bakteriyel infeksiyonlar arasındadır. Bunların da en sık nedeni A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS)'lardır. Ancak diğer serogruplar, özellikle C ve G grubu beta hemolitik streptokok(BHS)'lar da akut bakteriyel farenjitin nedeni olabilmektedirler. AGBHS'lar akut romatizmal ateş (ARA) ve akut glomerulonefrit (AGN) gibi poststreptokoksik komplikasyonlara neden olabildiklerinden tıbbi mikrobiyolojide önemli bir yere sahiptirler.

Birçok AGBHS'lara bağlı akut tonsillofarenjitli hasta tespit edilememekte ve bu kişiler streptokokal sekel için risk grubu olmaya devam etmektedirler. Bu nedenle medikal önlem olmayan hastalardaki AGBHS kaynaklı farenjitleri tespit için geliştirilecek ucuz, yaygın ve hızlı tanı testleri oldukça yararlı olacaktır. Streptokok farenjitinde ilk iki gün içinde tedaviye başlamanın yararı düşünüldüğünde hızlı tanıya gitmenin önemi büyüktür.

AGBHS'ların tespitinde en yaygın olarak kullanılan test, basitrasin duyarlılık testidir. AGBHS'lar % 95-100 oranında basitrasine duyarlıdır. Nongrup A BHS'larda da basitrasin duyarlılığı bilinmektedir. Bu gruptaki izolatlar yanlışlıkla A grubu olarak değerlendirilebilir. Bu da tüm basitrasine duyarlı veya dirençli BHS'larda serolojik tiplendirme yapılması gerektiğini göstermektedir.

Streptokoksik farenjitte klinik tanıya güvenilmeyeceği için boğaz kültürleri mutlaka yapılmalıdır. Gelişebilecek komplikasyonların ve diğer insanlara bulaşmanın önlenmesi için BHS'ların boğaz kültürlerinde saptanması önemlidir. Kültürde üretme 18-24 saat sürse de tip tayini için kullanılan basitrasin duyarlılık testi de 18-24 saatlik ek bir süre gerektirmektedir.

Günümüzde; hızlı tanı için BHS'ların antijenlerinin tespitinde lateks aglütinasyonu (LA), ko aglütinasyon veya ELISA gibi metotlar kullanılmaktadır. Hızlı tanı testlerinden LA testi ile streptokokların tiplendirilmesi kolaylıkla yapılabilmektedir. Bu da hastaların erken tanı ve uygun tedavi almalarını sağlamaktadır. Çalışmamızda hızlı tanı testlerinden biri olan LA testi ile tonsillofarenjitli hastaların boğaz kültürlerinden izole edilen BHS'lar tiplendirildi.

2.GENEL BİLGİLER

Streptokoklar Gram (+) pozitif, katalaz (-) negatif, sporsuz, hareketsiz, çapı 2 µm'den küçük mikroorganizmalardır. Bazıları zorunlu anaerop olmasına rağmen çoğunlukla fakültatif anaerobdurlar. Streptokoklar sferik veya ovoid şekilde ikili veya zincir şeklinde değişik uzunluklarda büyüeyebilen bakterilerdir. Taksonomik olarak streptococcus ailesindendirler. Bu türlerin bazıları, özellikle *Streptococcus pyogenes* (grup A streptokok), *Streptococcus agalactiae* (grup B streptokok) ve *Streptococcus pneumoniae* (pnömokok) insanlar için patojenikdirler(1,2,3,4,5).

Bu organizmaların heterojen gruplarının farklılıklarını tespit etmede tek bir sınıflandırma sistemi yeterli olmamaktadır. Sınıflandırma; kanlı agarda hemoliz yapma özelliği, antijenik kompozisyon, üreme karakteristikleri, biyokimyasal reaksiyonlar ve özellikle son zamanlarda genetik analiz gibi bazı özelliklerle yapılabilmektedir(2,4,6,7).

Streptokoklar kanlı agara ekildiklerinde, özellikle yüzeysel morfolojik karakterleri (koloni büyüklüğü, opasite), ayrı cinsler arasında farklılık gösterirler. Bundan başka kolonilerin renksiz zonla çevrili olması ortamdaki eritrositlerin tamamen lizise uğradığını, yani beta hemolizi göstermektedir. Kanlı agarda beta hemoliz *Streptococcus pyogenes* ve insanlar için patojenik birçok streptokok tarafından oluşturulmaktadır. Streptokokların bir kısmı ise kanlı agarda alfa hemoliz denilen kısmi bir hemoliz yaparlar. Alfa hemolitik kolonilerde ortamda yeşilimsi bir renk değişikliği ve mikroskopik incelemede zon içerisinde hemolize olmamış hücreler görülür (7,8,9,10). Hemoliz oluşturmayan türlere nonhemolitik streptokoklar denmesine rağmen artık gama hemoliz terimi tercih edilmektedir (1,2).

Beta hemolitik streptokokların (BHS) en kesin tiplendirilmesi Lancefield tarafından yapılmıştır. Lancefield hücre duvarlarındaki karbonhidratlardan kaynaklanan farklı antijenik yapılara göre streptokokları farklı serogruplara ayırmıştır(2,5,6,11,12). Bugüne kadar A-H ve K-V'ye kadar serogruplar gösterilmiştir. A, B, C, D ve G insanda en sık bulunan gruplardır. E, L, P, U ve V ise insandan nadiren izole edilmiştir(3,13,14,15).

Lancefield gruplandırma sistemi başlangıçta sadece BHS'ların tiplendirilmesi için tasarlanmasına rağmen, alfa hemolitik streptokoklar ve nonhemolitik streptokokların da grup spesifik antijenler içerdiği belirlenmiştir(1,12,16).

2.1. A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLAR

AGBHS'lar insanlar için en önemli bakteriyel patojenler olup, akut farenjitin en sık etkenidirler(3,6,11,17,18).

Bunlar değişik sistemik ve kutanöz infeksiyonlara da neden olmaktadır. AGBHS'lar ayrıca akut romatizmal ateş (ARA) ve poststreptokoksik akut glomerulonefrit (PSAGN) gibi iki önemli komplikasyona da yol açabilmektedir(19,20,21).

2.1.1.Tarihçe

Streptokoklar 1874'de Billroth tarafından erizipel ve yara infeksiyonlarında, 1879'da Pasteur tarafından puerperal sepsisli bir hastanın kanında gösterilmiştir. Fehleisen 1883'de erizipel lezyonunun kültüründe zincir şeklinde organizmalar izole etmiş ve bunun insanlarda erizipele neden olabileceğini, Rosenbach'da 1884'de bu organizmaların *Streptococcus pyogenes* olduğunu göstermiştir. 1903'de Schötmüller nonhemolitikleri, hemolitiklerden ayırmak için kanlı agar tekniğini tarif ederek rasyonel sınıflandırmayı başlatmıştır. J. H. Brown 1919'da hemoliz modeliyle ilgili olarak sistematik bir çalışma yaptı ve alfa, beta ve gama hemoliz terimlerini öne sürdü(22). Lancefield'in 1933'de BHS'ları serogruplara ayırması streptokokal infeksiyonların epidemiyolojilerinin anlaşılmasında çok önemli bir dönüm noktası oldu. İnsanlar için patojenik olan birçok türün serogrup A (*S. pyogenes*)'ya ait olduğu tespit edildi(9,11,22). M protein presipitin reaksiyonları (Lancefield) ve T protein aglütinasyon temeline dayalı (Griffith) grup A Streptokok serotiplendirme sistemleri geliştirildi. Ek olarak Lancefield, M proteinin streptokokal virulansdaki kritik rolünü ve grup A streptokok infeksiyonundaki tipe spesifik koruyucu bağışıklığın yapısını saptadı. 1920'lerde Dochez ve çalışma arkadaşları ve Dicks, hemolitik streptokokal infeksiyonun kızıl ile ilişkisini saptadılar(10,22,23).

2.1.2. Patojenin tarifi

AGBHS'lar 0.6-1 µm uzunluğunda sferik veya ovoid görünümlü mikroorganizmalardır ve klinik örneklerde ikili veya orta kısalıkta zincirler oluştururlar. Serum veya kan ile zenginleştirilmiş sıvı besiyerinde sıklıkla uzun zincirler yaparlar(8).

Birçok suşun hyalüronik asit yapısında ince bir kapsülü vardır(24). Mikroorganizmalar Gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, katalaz negatif ve fakültatif anaerobdurlar. AGBHS'lar nazik mikroorganizmalardır ve üremeleri için sıklıkla ortama kan veya serum eklenmesi gerekir. Kanlı agara kültür yapıldığı zaman *Streptococcus pyogenes*'in çevresinde tam bir hemoliz oluşur (beta hemoliz) ve 1-2 mm çapında gri-beyaz koloniler şeklinde görülür(8,9,10). Hyalüronik asid yapısındaki kapsüllü suşlar mukoid koloni yaparlar ve plakta su damlasına benzerler. Daha az mukoid olan koloniler ise "mat" görünümündedir. Kapsüler yapısı olmayan ve M proteini tespit edilebilen suşlar ise küçük opak koloniler (parlak) yaparlar. AGBHS'ların hücre dışı ürünleri ve somatik bileşenleri ayırt edilmiştir(11,22,25).

2.1.2.1. Somatik bileşenler

Mikroorganizma, konağın polimorfonükleer lökosit (PNL) ve makrofajları tarafından fagositozunu geciktirmeye yardımcı olan, hyalüronik asit içeren bir kapsülle çevrilidir(24). Hücre duvarı birçok farklı antijenik yapıdan oluşan kompleks bir yapıdır. AGBHS'ların gruba spesifik karbonhidratları yaklaşık 2:1 oranında olan ramnoz ve N-asetil glükozamin ve N-asetil muramik asidin tekrarlayan alt gruplarını içeren bir polimerdir(15).

M protein AGBHS'ların en önemli virülans antijenidir. Bu proteinlerden zengin tipler PNL'lerin fagositozuna dirençlidirler. İnsan taze kanında hızla çoğalırlar ve hastalığı başlatma kabiliyetindedirler(15,22,24,26). M protein bulunmayan tipler avirülandırlar (24,26). AGBHS'lar M protein moleküllerindeki farklı antijenik yapılara göre serotiplere ayrılabilirler. Halen 80'in üzerinde serotip tayin edilmiştir. Streptokoklara karşı sonradan kazanılan bağışıklık M proteinin antifagositik parçasına karşı oluşan opsonik antikorlara aittir. Bu tip bağışıklık türe spesifik ve kalıcıdır, yıllarca sürer(23,24,26,27). Bazı durumlarda heterolog tip organizmaların bir tipine karşı oluşan antikorların çapraz koruma sağladığı gösterilmiştir.

M protein ile oldukça sıkı ilişkili olan diğer bir protein antijen, serum opasite faktör (OF) dür. Bu faktör bir alfa-lipoproteinazdır. Halen ayırt edilen 29 M tipi suşda OF (+) pozitifdir. Fakat bu antijen hakkında ayrıntılı bilgi yoktur. OF tek başına antijeniktir ve tipe spesifiktir. Bu faktör iki açıdan önemlidir: Birincisi; epidemiyolojik marker olarak

faydalıdır. M proteinine göre tiplendirilemeyen streptokokların sınıflandırılmasına yardımcıdır. İkinci olarak; OF (+) serotiplerde OF (-) serotiplere göre faringeal infeksiyonlar'dan sonra tip spesifik veya tip spesifik olmayan bağışıklık streptokokal M proteinlere karşı zayıftır(22). Birçok A grubu streptokok anti M serum kullanılarak presipitasyon reaksiyonu ile tiplendirilemez. M tipi olmayan suşları tiplendirmede sıklıkla T proteinlerindeki antijenik farklılıklarına dayanılarak yapılan slide aglütinasyon tiplendirme sistemi yardımcı olmaktadır(23). T proteinin epidemiyolojik marker olarak kullanılabileceği ispat edilmesine rağmen streptokokal virülansdaki rolü tam bilinmiyor(22,23,24).

Lipoteikoik asit ve protein F hücre duvarının diğer iki bileşenidir. Kolonizasyonun ilk basamağında kritik rol oynarlar. Şöyle ki; insan epitel hücre yüzeyindeki fibrinonektine Streptococcus pyogenes'in yapışmasında protein F önemli rol oynar. Son zamanlarda komplemanın C5a parçasına yapışarak nötrofil kemotaksisini invivo ve invitro inhibe eden peptidazlar da tarif edilmiştir. Ayrıca hücre yüzeyinde IgA ve IgG taşıyıcı proteinlerde belirlenmiştir(17,22,28).

2.1.2.2. Hücre dışı ürünler

AGBHS'ların invitro ve invivo gelişimleri sırasında hücre dışı ürünleri ayırt edilmiştir(29). Bunlardan iyi tanımlananları şunlardır:

2.1.2.2.1. Streptokokal pirojenik toksinler

Bunların A, B, C olmak üzere üç serotipi belirlenmiştir. Pirojenik ekzotoksin A (speA) kızıldaki döküntülerden sorumludur ve kendisine karşı oluşan antikorlarla nötralize edilir. AGBHS'un pirojenik toksin salgılaması için bir bakteriyofaj tarafından lizojenik hale getirilmiş olması gerekir(22).

2.1.2.2.2. Hemolizinler

İki kısım hemolizin ayırt edilmiştir. Streptolizin O oksijen duyarlıdır ve oksijenle geri dönüşümlü, kolesterol ile geri dönüşümsüz olarak inhibe olur. Streptolizin O Streptococcus pyogenes'in tüm tipleri tarafından üretilir ve antijeniktir(22,30).

Yakın zamanda veya 3-6 ay içerisinde geçirilmiş infeksiyonu göstermede anti streptolizin O (ASO) miktarı mükemmel bir belirleyici olarak görünmektedir(25). ASO

Todd Ünitesi (TÜ) ile değerlendirilir. 200 TÜ'nin üzerindeki değerler anlamlıdır. Bir hemolizin olan streptolizin S de streptokoklarca üretilir ve serumda veya serum albümin, alfa lipoprotein, RNA gibi diğer maddelerde bulunur. Streptolizin S antijenik değildir ve hemolitik aktiviteyi nötralize edebilecek en küçük bir antikor tespit edilmemiştir. Streptolizin S PNL'ler, trombositler ve subsellüler organellerin membranlarına hasar verme yeteneğini streptolizin O ile paylaşır. *Streptococcus pyogenes*'in birçok türü hemolizini beraber üretir. Kanlı agarın yüzeye yakın hemolizinden streptolizin S, yüzeyin altındaki hemolizden Streptolizin O sorumludur. Bazen suşlar iki hemolizinden yalnızca bir tanesini üretirler, nadiren her ikisini de üretmezler(22).

2.1.2.2.3. Hyalürinidaz

Bağ dokuda bulunan hyalüronik asidi enzimatik olarak parçalar. Yayılma faktörüdür(25).

2.1.2.2.4. Streptokinaz

Pıhtılaşma mekanizmasında plazminojenin plazmine dönüşmesini katalizler. C grubu streptokoklardan insanda en sık infeksiyon etkeni olan *Streptococcus equisimilis* tarafından üretilir ve trombolitik tedavide kullanılır. Bugün bunun ticari preparatları mevcuttur(25,31).

2.1.2.2.5. Bilinen diğer hücre dışı ürünler

Nikotinamid adenin di nükleotidaz (NAD az), proteinaz, amilaz, fosfataz ve esterazdır. Hücre dışı ürünler streptokoksik infeksiyonların serolojik tanısında kullanılmaktadır(22,27,32).

2.2. A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK İNFEKSİYONLARI

2.2.1. Streptokoksik farenjit

Streptokoksik boğaz iltihabı çocukluk çağında en sık görülen bakteriyel infeksiyonlar arasındadır. Bu tür infeksiyonların büyük bir çoğunluğundan AGBHS'lar sorumludur (3,18,30,33). Ancak diğer serogruplarda, özellikle grup C ve G'de, bazen farenjite neden

olmaktadırlar(11,25,34). Hastalık öncelikle 5-15 yaş arası çocuklarda olur. Maksimum rastlama çağı okul yaşlarının ilk birkaç yılıdır(28,29,30). Bütün yaş gruplarında görülebilmekle beraber ciddi salgınlar askeri eğitim tesislerinde yaygındır. Hastalık her iki cinste de aynı oranda görülür. Hastalık kişiden kişiye direk temas yoluyla sıradan bir şekilde, muhtemelen de tükürük ve burun (geniz) salgısı yolu ile yayılmaktadır(18). Okullardaki ve kışlalardaki kalabalıklar mikroorganizmanın kişiler arasında yayılmasına yardımcı olurlar.

AGBHS'lar asemptomatik kişilerin boğazında sıklıkla yerleşirler. Normal okul çocukları arasındaki taşıyıcılık coğrafik yerleşim ve mevsimlere göre değişir. Birkaç çalışmada taşıyıcılık oranı %15-20 arasında bildirilmiştir. Erişkinlerde ise bu taşıyıcılık oranı belirgin bir şekilde düşüktür(18,30).

Tonsillofarenjitin akut fazı süresince M tipi olarak bilinen AGBHS'lar boğazda çok sayıda bulunurlar. Tedavi edilmeyen infeksiyonlarda hastalığın belirti ve semptomları birkaç gün içinde azalmasına rağmen mikroorganizmalar haftalarca kalabilirler. İyileşme döneminde bakteriler sayısal olarak azalır(18,24).

Etkin antibiyotik tedavisi almayan hastalarda infeksiyondan sonra dört ile sekiz hafta arasında tip spesifik antikorlar sıklıkla bulunabilirler(18). Bu opsonik antikorlar aynı M tip organizmalarla daha sonra oluşacak olan infeksiyonlara karşı korurlar. Fakat kişiler heterolog infeksiyolara duyarlı kalırlar(24).

2.2.1.1. Klinik belirtiler

Streptokoksik farenjitlerin kuluçka dönemi 2-4 gündür. Hastalığın başlangıcını ateş halsizlik ve baş ağrısının yanısıra oldukça ani başlayan boğaz ağrısı haber verir. Bulantı, kusma ve karın ağrısı çocuklarda yaygındır. Farinks'in arka bölgesinde lenfoid büyüme, kızarıklık ve ödem göze çarpan fizik muayene bulgularıdır(18,27). Yine gri-beyaz eksuda ile kaplı hiperemik tonsiller, mandibular bölgede büyük hassas lenf bezleri ve 38.5 °C ve daha yüksek ateş tespit edilebilen bulgulardır. BHS pozitif boğaz kültürü ve PNL genellikle 12.000/mm³ üzerinde bulunması laboratuvar bulgularıdır(11,18,27,35). C reaktif protein(CRP) testi genellikle pozitifdir(35).

Streptokoksik farenjitli hastaların tamamında yukarıda tarif edilen semptomlar bulunmayabilir. Mesela pozitif boğaz kültürü ve boğaz ağrısı olan hastaların bazen ancak yarısında hiperemik ve eksudatif tonsiller vardır(18,27).

Bebeklerde streptokoksik infeksiyonlara karşı cevap arka farengial bölgedeki lenfoid dokulara daha az lokalize olacak şekildedir. Rinore, süpüratif komplikasyonlar, düşük dereceli ateş ve uzamış akıntı bu yaşlardaki infeksiyonların karakteristikleridir. 3 yaşından küçük çocuklardaki eksudatif farenjitin etiyolojisinde streptokoklar nadiren rol oynarlar(22).

Süpüratif komplikasyonların bulunmaması hastalığı sınırlar. Ateş 3-5 günde düşer. Tonsiller ve lenf bezlerinin normal ölçülerine dönmeleri için birkaç hafta gerekmesine rağmen gerçekte bütün akut semptomlar bir hafta içinde azalır. Antimikrobiyal tedavi ateş, infektivite ve toksisite periyodunu kısaltır(22).

2.2.2. Kızıl

Streptokoksik pirojenik ekzotoksin A (SpeA) bulunduran streptokoklar tarafından oluşturulan infeksiyon sonucu gelişir. Genellikle streptokoksik faringial infeksiyonlarla beraber bulunmasına rağmen, puerperal sepsis ve yara infeksiyonu gibi streptokoksik infeksiyonlar'dan sonra da gelişebilir. Klinik sendrom nontoksijenik suşlardaki ile çoğunlukla benzerdir. Döküntüler; viral ekzantemler, ilaç erupsiyonları, stafilokoksik toksik şok sendromu ve Kawasaki hastalığından ayırt edilmelidir(22).

Döküntü hastalığın ikinci gününde pek çok noktada, basmakla solan kızarıklık şeklindedir. Sıklıkla ilk olarak göğüsün üst bölgesinde görülür ve sonra gövdenin geri kalan kısmına; boyun ve ekstremitelere yayılır. Döküntü avuç içleri, ayak tabanları ve yüzde genellikle az bulunur. Boyundaki cilt kıvrımları, koltuk altı, kasıklar, dirsekler ve dizlerde derin kızarıklıklar bir çizgi olarak görülür (Pastia çizgileri)(8,22).

Dağılmış peteşiler vardır ve kılcal damar duyarlılık testi (Rumpel leeds) pozitifdir. Ter bezlerinin tıkanması cildin zımpara gibi olmasını sağlar, esmer tenli hastalarda görülmesine de kısmen yardımcı olur.

Eksudatif farenjit ve tonsillit bulgularına ek olarak sert ve yumuşak damakta küçük kırmızı, hemorajik döküntüler (enantem) görülür. Dil başlangıçta kırmızı papilladan

görülebilien sarımtırak beyaz bir tabaka ile örtülüdür (beyaz çilek dili), daha sonra tabaka kaybolur ve dil iri kırmızı görünüm alır (kırmızı çilek dili). Bir haftadan fazla süre içinde döküntüler solar ve bunu birkaç haftada sona eren deri soyulması takip eder. Hastalığın erken döneminde eozinofili bulunabilir(22).

Bakterinin lokal veya hemotojen yayılımı ile kızılın farklı formları görülebilir (septik ve toksik kızıl gibi). Bunlar yüksek ateş ve belirli sistemik toksisite ile karakterizedirler. Bu tablo artrit, sarılık ve çok nadiren safra kesesi hidropsu ile sonuçlanabilir. Artık antibiyotik çağında hastalığın bu şiddetli şekilleri oldukça nadirdir(22).

2.2.3. Süpüratif komplikasyonlar

Akut streptokoksik bir infeksiyondan sonra peritonsiller sellülit, peritonsiller apse ve retrofarengeal apseler gelişebilir. Bu apseler AGBHS'larla birlikte oral floradaki anaeroblarla beraber oluşabilir veya AGBHS'lar olmadan da gelişebilir(22,25). Streptokokların komşuluk yoluyla yayılması sonucu, süpüratif en sık görülen komplikasyonlar olan akut sinüzit ve akut otit media ile sonuçlanabilir. Aynı zamanda süpüratif servikal lenf adenit gelişebilir. Mastoid ve etmoid kemik yolu ile menenjit, beyin apsesi veya intrakranial venöz sinüs trombozuna neden olabilir. Yine streptokoksik pnömoni gelişebilir. Organizmanın hemotojen yayılımı sonucu metastatik yerleşim ile artrit, menenjit, endokardit, osteomyelit, beyin apsesi, karaciğer apsesi gibi infeksiyonlar oluşur. Etkin kemoterapinin ilerlemesinden beri bu tür komplikasyonlar nadirdir(18,22).

2.2.4. Nonsüpüratif komplikasyonlar

Akut romatizmal ateş (ARA) ve akut glomerulonefrit (AGN) streptokoksik farenjitin önemli iki nonsüpüratif komplikasyonlarıdır.

2.2.4.1. Akut Romatizmal Ateş (ARA)

Streptokoksik tonsillofarenjitten ortalama 19 gün sonra görülür. En erken 7 günde geliştiği bildirilmiştir. Esas olarak kalp, eklemler, subkutan dokular ve merkezi sinir sisteminde nonsüpüratif iltihabi lezyonlarla karakterize bir hastalıktır(36,37,38).

AGBHS'larla insan dokuları arasında antijenik benzerlik ve gelişen oto antikorların etkisi, ya da, streptokoksik hücre duvar bileşenleri veya ekstra sellüler ürünlerin direk toksik etkisiyle olduğu düşünülmektedir(15,39). Streptokokal M proteini epitopları; kardiyak miyosin, sarkolemma membran proteinleri miyosin ve tropomiyosin, synovia ve eklem kıkırdağı ile benzer antijenik yapıdadır(24,40,41). Streptokok grup A sakkaridi ile insan kalp kapaklarındaki yapısal glükoproteinler arasında çapraz reaksiyon tarif edilmiştir. İkiside N-asetil glükozamin yapısındadır. M proteini tip 5, 6, 9 ise miyokard dokusu ile çapraz reaksiyon verir(36,38,42). Sydenham koresinde; beyin bazal kaudal nükleus ve subtalamik nükleus nöronları ve grup A streptokokal hücre membran antijenleri arasında benzerlik vardır. Sydenham koreli birçok çocukta bu antijenlere karşı antikorlar bulunur(36,43).

ARA patolojik olarak bağ dokusu özellikle kalp, eklemler, kan damarları ve subkutan dokuların eksudatif ve proliferatif inflamatuvar lezyonları ile karakterizedir(36).

ARA sıklıkla 6-15 yaş grubu çocuklarda görülür. Tedavi edilmemiş streptokoksik akut tonsillofarenjitlerde ARA gelişme oranı % 3 civarındadır(36). Streptokoksik tonsillofarenjit epidemilerinden sonra % 3, endemik durumlarda ise % 0.3-1 ARA gelişir(36,38).

ARA'da ; kardit, poliartrit, kore, subkutan nodüller ve eritema marjinalum tanıda çok önemli olan major belirtileri oluştururlar. Ateş, artralji, kalp bloğu, lökositoz, sedimentasyon ve CRP yüksekliği sıklıkla bulunabilen nonspesifik minör bulgulardır(36).

ARA'da tedavinin amacı inflamasyonu durdurmak, ateş ve toksisteyi azaltmak ve kalp yetmezliğini kontrol etmektir. Tedavinin temeli salisilatlar ve kortikosteroidlerdir. Bu ajanların amacı kronik romatik kalp hastalığına engel olmaktır. Eklem bulgusu olanlarda salisilat, kardit olanlarda prednizolon verilir. Kore varsa haloperidol veya diğer tranklizanlar kullanılabilir(36,38).

ARA'nın tekrarını önlemek için 21 gün ara ile benzatin penisilin G verilir. Profilaksi süresi hastalığın geçirilme sıklığı ve kardit geçirme öyküsüne bağlıdır. En az 5 yıl uygulanmalıdır. Şiddetli kardit geçirenlerde ise ömür boyu profilaksi yapılır(36,39).

2.2.4.2. Akut Glomerulonefrit (AGN)

Poststreptokoksik AGN patolojik olarak; yaygın proliferatif glomerular lezyonlarla karakterize ve ödem, hipertansiyon, hematüri ve proteinüri gibi klinik belirtilerle seyreden böbrek glomerullarının akut inflamatuvar hastalığıdır. A Grubu BHS'ların farengial veya kutanöz infeksiyonların'dan sonra gelişir. Streptokokların nefritojenik suşları ile oluşur(23,24,36).

Farenjit veya tonsillit sonrası AGN'in en sık etkeni **serotip M 12** dir(23,37,44). Pyodermi sonrası gelişen AGN'in en sık etkeni ise **serotip M 49** dur(36). Yine M 1, 2, 3, 4, 15, 55, 59, 60 ve 61 serotipleride nefritojenik'tir. Çok nadiren grup C BHS'larda nefritojeniktir(9,11,25,30,44,45).

Poststreptokoksik AGN bir immünkompleks hastalığıdır. İmmünkompleksler glomerullarda depolanarak hastalığın gelişmesine neden olurlar(24,36,38). AGN; farenjitten 1-2 hafta, deri infeksiyon'undan 2-3 hafta sonra gelişir(36).

Ödem, hipertansiyon, hematüri, proteinüri, normokrom normositer anemi, azotemi, eritrosit sedimentasyon hızında artma ve hipokomplementemi klinik ve laboratuvar bulgularıdır(36).

Tedavide amaç nefritojenik streptokokların eradikasyonudur. Farenjit ve deri infeksiyon'unda en az 10 gün süreyle penisilin verilir. Penisilin allerjisi olanlarda 10 süre ile eritromisin verilir. Tekrarlayan AGN atakları çok nadir olduğu için ARA'da uygulanan antibiyotik profilaksisi gerekmez(36).

2.2.5. Teşhis

Farenjit ve tonsillit AGBHS dışı infeksiyon ajanları ile de meydana gelebilir. Bunlar arasında C ve G grubu streptokoklar vardır(3,34,40,45,46,47). Eksudatif farenjite neden olabilen diğer major bir patojen *Corynebacterium diphtheriae*'dir(18,29). Şimdi çok nadirdir. Klasik formu ile meydana gelirse; difterik membran, solunum güçlüğü, ciddi sistemik toksisite, myokardial ve nörolojik belirtilerle ayırt edilebilir. *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma pneumoniae* gibi diğer bakteriyel ajanlar da eksudatif farenjite neden olabilirler.Oral anaeroblarda farenjite sebep

olabilirler (Vincent anjini). Membranöz eksuda, kötü ağız kokusu ve ağızda ülserlerle karakterizedir(29,33).

Arcanobacterium heamolyticum, *Yersinia enterocolitica* akut eksudatif farenjite nadiren sebep olabilen patojenlerdendir(48,49).

Akut farenjitlere virüsler bakterilerden daha fazla neden olabilirler. Ebstein Barr ve Adeno virüs infeksiyonları eksudatif farenjite sıklıkla neden olurlar ve streptokoksik boğaz ağrısını çok iyi taklit ederler. Her ne kadar bakteri, mikoplazma ve virüsleri tespit etmek için dikkatli mikrobiyolojik tetkikler yapılsa da, akut boğaz ağrısı vakalarının % 50'sinde etiyolojik ajan bulunmayabilir(33). Boğaz ağrısından şikayet eden bütün çocukların yaklaşık 1/3 ile 1/4'ü AGBHS açısından pozitif boğaz kültürüne sahiptir. Geri kalanların çoğu asemptomatik taşıyıcı olarak kabul edilir. Ilıman iklimlerde kış ayları süresince okul çağı çocukları arasında ortalama taşıyıcılık oranı yaklaşık olarak % 15'tir. Asemptomatik taşıyıcılarda süpüratif veya nonsüpüratif komplikasyon riski yoktur ve tedavi gerektirmezler(18,22).

Belli klinik bulgular özellikle tonsillofarengial akıntı, hassasiyet ve bölgesel lenf bezi büyümesi (lenf adenopati-LAP), AGBHS'lar için pozitif boğaz kültürü streptokoksik bir infeksiyon tanısı için yeterlidir. Bununla beraber bu tür bulguların tamamı bulunmayabilir. Mesela streptokoksik boğaz ağrısı olduğu gösterilen hastaların 1/2'sinde ancak tonsillofarengial akıntı olabilir(18,22,27).

Boğaz kültürü streptokoksik farenjitin teşhis edilmesinde tercih edilen bir metoddur(10,18). Dikkatle yapılan bir boğaz kültüründe BHS izolasyonundaki başarısızlık pratik de streptokoksik-boğaz ağrısının teşhisini engeller. Negatif boğaz kültürlerinin yaklaşık % 10'unda tekrarlayan kültürlerde zayıf pozitifdir. Negatif kültürlerden şüphe edilen durumlarda antimikrobiyal tedavi yerine kültür tekrarına gidilmelidir. Negatif kültür tedavinin gerekliliğini ortadan kaldırmasına rağmen, pozitif kültür akut infeksiyon ve taşıyıcılık arasında farklılık göstermez(22).

Boğaz kültürünün pozitifliği bu ayrımı yapmada yardımcı olabilse bile, akut farenjitli hastalarda pozitif kültür önemlidir ve tedavi onu tanıyarak yapılmalıdır(10,18).

Boğaz kültürü için detaylı bilgi Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association) tarafından önerildiği gibi; boğaz kültürü alırken, iyi bir aydınlatma ile her iki tonsil üzeri

veya tonsiller fossa, nazofarinks ve orofarinkse pamuk veya dacron swab iyice sürülmelidir. Dil ve yanak mukozasına dokunulmadan dikkatli bir şekilde alınmalıdır. Sonra kanlı agara koloni izolasyonu için ekim yapılmalıdır(22).

Boğazdan materyalin alımı ile laboratuvarında ekime başlanması arasında 2 saatten fazla zaman geçmeyecekse, taşıyıcı besiyerine gerek yoktur. Streptokoklar kuruluğa dayanıklıdır. Eğer bu süre 1 gün ise, Stuart veya Amies gibi bir taşıyıcı vasatın kullanılması gerekir. 35-37 °C 'de bir gece bekletildikten sonra plaklardaki beta hemoliz kolonileri değerlendirilir. İlk okumadaki negatif plaklar 24 saatlik beklemeden sonra yeniden incelenir. BHS izolatlarının serolojik gruplandırılması ticari mevcut kitlerin kullanılmasıyla şimdi kolaylıkla yapılabilmektedir(10,25). Daha az pahalı olan ve oldukça kullanışlı seçkin işlem basitrasın duyarlılık testidir(16,25,33). Kültürde izole edilen organizmalara uygulanabilir. Düşük dozda (0.04 ünite) basitrasın diski tarafından hemoliz inhibe edilmişse, bu antibiyotiğe duyarlı kabul edilir ve AGBHS olarak değerlendirilir. AGBHS'ların % 95'den daha fazlası basitrasine duyarlı iken, nongrup A BHS'ların (NGABHS) % 80-90'ı basitrasine dirençlidir(10,16,18,50).

Florasın antikor teknikleri tanıda mükemmel sonuçlar sağlar ve BHS'ları spesifik olarak ayırır(1). Boğaz sürüntülerinden direk olarak grup A karbonhidrat antijenlerinin tespiti için antikorlar kullanılmaktadır. Bunlar değişik ticari kitler olarak bulunmaktadır. Lateks aglütinasyon veya enzim immünassay ile kısa sürede tanımlanabilir(51,52,53,54). Boğaz sürüntüsünde streptokoksik antijenlerin aranmasına yönelik kitler boğaz kültüründen daha az hassastır(10). Bu yüzden kültür pozitif olan bazı vakalarda bu testler negatif olabilir.

Boğaz kültüründen izole edilen BHS'ların tiplendirilmesi basitrasın duyarlılık testi dışında, PYR (L-pyrrolidonyl-beta naphtylamide) testi, VP (Voges Proskauer) testi, stafilokokların hemoliz yapma gücünü artıran ve B grubu streptokokları araştırmaya yönelik CAMP testi, nükleik asit prob test gibi fizyolojik ve serolojik testler de kullanılır(1,2,3).

2.2.5.1. Lateks aglütinasyonu

BHS kolonilerinin serolojik tiplendirme yapılabilmesini sağlayan pek çok lateks aglütinasyon (LA) testi ticari kiti vardır(51,52,53,54).

LA metodunda taşıyıcı molekül olarak (indikatör) kullanılan lateks partiküllerine antijen veya antikorun bağlanmasına göre klinik örnekte antikor veya antijen saptanabilir. Bu testte streptokok hücre duvarındaki grup spesifik C antijeni enzimatik işlem ile solüsyon içinde ekstrakte edilir; daha sonra bu antijen grup antijenine karşı tavşanlardan elde edilmiş spesifik antikorlarla kaplı lateks partikülleriyle muamele edilip aglütinasyon değerlendirilir(10,51,55).

2.2.6. Tedavi

Tedavinin amacı, otit media ve akut sinüzit gibi süpüratif komplikasyonlar ve nonspüratif komplikasyon olan ARA'nın önlenmesidir(39,56). PSGN'in önlenilebileceğine dair bilgiler yetersizdir. Streptokoksik infeksiyonun tedavisinde seçilecek ilk ilaç penisilindir(3,19,37,39,56,57,58). Çünkü ARA'ı önleyici etkisi gösterilmiştir(39).

Romatizmal ateşin önlenmesi farinksdeki streptokokların eradikasyonunu gerektirir, bu da yüksek dozdan ziyade uzun süreli penisilin tedavisi ile mümkündür. Bu da ARA tanısı konduktan sonra üç haftada bir tek doz 1.2 milyon ünite benzatin penisilin G uygulanarak yapılır. 27 kg'ın altındaki çocuklarda bu doz 600 bin ünedir. ABD'de hekimlerin çoğu oral tedaviyi tercih etmektedir. Penisilin erişkinlerde günde 3 kez 250 mg, çocuklarda ise 25-50 mg/kg/gün dozda 10 gün süre ile önerilmektedir(59,60,61).

Penisilin allerjisi olanlarda eritromisin tercih edilir. Eritromisin Esteolat 20-40 mg/kg/gün 2-4 eşit dozda maksimum günlük doz bir gram olacak şekilde uygulanır(17,62,63,64). Yeni makrolidler olan Azitromisin ve Klaritromisinde etkili görünmektedir. Fakat oldukça pahalıdır(63,65). Oral penisilin tedavisi sonrası %15 oranında AGBHS taşıyıcılığı kalabilir(37,58,60,63,66). Bu tür başarısız tedaviler sonrası semptomatik relapslar bazen görülebilir. Başarısızlık daha çok akut semptomatik hastalardan çok streptokok taşıyıcılarında gözlenmektedir(58,60,66).

Streptokoksik farenjit tedavisinde oral sefalosporinler oldukça etkilidir. 19 çalışmanın ayrıntılı incelenmesinde streptokok eradikasyonu ve klinik tedavi başarısı penisiline göre hafif daha yüksektir(58,63,67). Bu farkın boğazdaki beta laktamaz üreten bakterilerden kaynaklandığı ileri sürülmüş fakat ispatlanmamıştır(68). Günümüzde penisilin hala tercih edilen bir ilaçtır çünkü spektrumu dardır, ucuzdur ve ARA'den

koruduğu ispatlanmıştır(39,56). Yine de oral sefalosporinler alternatif bir tedavi grubudur(58,63).

Tetrasiklinler AGBHS'lara karşı dirençlidirler ve tedavide önerilmezler(3). Sülfonamidler profilakside yüksek etkinlik göstermekle beraber faringial mikroorganizma eradikasyonunda etkisizdirler ve akut infeksiyon'unda kullanıldıklarında ARA riskini önleyemezler(39).

AGBHS'lara bağlı boğaz infeksiyonunun dokuzuncu gününde dahi tedaviye başlanması ile ARA'ı önlenebilmektedir(37,39). Hasta erken evrede yakalanırsa, pozitif boğaz kültürü halinde tedavinin başlanmasında geç kalınmamalıdır. Ciddi hastalığı olan, sinüzit veya otit bulgusu olan hastalarda ilk muayeneden sonra boğaz kültürü alınarak tedaviye hemen başlanabilir. Bu tedavi ile infektivite periyodu kısaltılabilir. Klinik belirtiler daha erken düzeltilir. Oral tedavi uygulanırsa kültür sonuçlarına bakarak 10 günlük tedavi gerekliliğine karar verilir. Akut farenjit bulgu ve semptomları olan hastalar ile, AGBHS'ların karbonhidrat antijenlerine karşı pozitif test sonucu olan hastalarda uygun antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır(22).

Tekrarlayan antibiyotik tedavilerine rağmen boğaz kültür pozitifliğinin olması asemptomatik hastalarda korkulacak bir durum değildir. Bu kişiler streptokok taşıyıcılarıdır. ARA yönünden risk taşımazlar ve yüksek oranda bulaştırıcı değildirler(18,20,30,35). Tıbbi veya psikolojik nedenlerle kronik streptokok taşıyıcılarında eradikasyon gerekli ise Klindamisin veya Amoksisilin-Klavulanat veya Penisilin-Rifampisin kombinasyonu etkili olabilir(37,61,68).

2.3.GRUP B STREPTOKOKLAR (*Streptococcus agalactiae*)

B Grubu streptokoklar (BGS) ilk kez Fry tarafından 1935'te insan patojenleri olarak bildirilmiş ve üç fatal puerperal sepsis vakası tanımlanmıştır(5,13,69,70). 1960'lara kadar GBS infeksiyonu çok sık bildirilmediyse de, birçok otoriteye göre bu organizma ile olan hastalığın daha önce tahmin edildiğinden fazla olduğu belirtilmiştir(5,70). 1970'lerden sonra BGS'lar postpartum ateşi olan kadınlar ve yeni doğan infeksiyonlarında sık rastlanan bir patojen haline geldi. Son zamanlarda ise hamile olmayan erişkenlerde de hastalık oranları önemli düzeylere ulaşmıştır(69,71).

S. Agalactiae, Lancefield sınıflandırmasına göre BGS'lardır. Hemolitik streptokokların serolojik ayrımları 1933'te tanımlanmıştır. Buda hücre duvarındaki grup spesifik karbonhidrat antijenleri arasındaki kapiller presipitin reaksiyonu temeli üzerine kurulmuştur(1,6,9). BGS'lar fakültatif anaerob, gram pozitif koklardır ve birçok ortamda kolayca ürerler. İzole edilen kolonilerin çapı 3-4 mm'dir ve kanlı agarda gri-beyaz koloniler şeklindedir. Yassı mukoid koloniler dar bir beta hemolitik zon ile çevrilidir. Bazı suşlarda hemolizin görülmesi için koloninin kaldırılması gerekebilir. Suşların % 1-2'si nonhemolitik olabileceği gibi nadiren de alfa hemolitik olabilir(1,13,69).

BGS'ların tanısı tüm suşlarda ortak olan grup B hücre duvarı spesifik antijenini tespiti temeline dayanır. Basitliği ve ticari temin edilebilirliği açısından en uygun metod lateks aglütinasyon (LA) testidir. Firmaların tavsiyeleri yerine getirildiği takdirde BHS'ların serolojik gruplandırılmasında en doğru sonuçlar alınmıştır(72,73). BGS'ların nonserolojik tanı metotları arasında basitrasin, trimetoprim-sülfometoksazol (SMX)'a direnç olması, pozitif sodyum hippurat hidrolizi ve anaerob ortamda turuncu pigment oluşumu vardır(1,2,5).

2.4.GRUP C ve G STREPTOKOKLAR

BHS'lar Lancefield anti serumu ile LA ile gruplandırılabilir. Bu sınıflandırma klinik izolatların sınıflandırılmasında yararlı bir yöntem olmaya devam etmektedir(4,25,34,46,47). Birçok mikrobiyoloji laboratuvarında AGBHS'ları diğerlerinden ayırmak için basitrasin duyarlılık testi uygulanmaktadır. Standart 0.04 ünitelik basitrasin diskiyle yapılan çalışmalarda grup C ve G BHS'larda basitrasin duyarlılık oranı % 6-8 bulunmuştur(7,9,11).

C Grubu streptokoklar (CGS)'ın çoğu kanlı agarda beta hemoliz yaparlarsa da tüm hemoliz tipleri bildirilmiştir(4,9,15,34,46). Basitrasin direnci her ne kadar fazla bilinse de CGS'ların en azından 1/3'ü, bir çalışma da % 62'si basitrasine duyarlı bulunmuştur. Bu nedenle grup A'nın tanımlanmasında basitrasin duyarlılık testi ile yetinilirse grup C'lerde yanlışlıkla grup A gibi değerlendirilebilir. Buda tüm basitrasin duyarlı veya dirençli BHS'larda Lancefield serolojik testlerinin uygulanması gerektiğini göstermektedir(4,74).

Streptococcus equisimilis insanlarda kolonize olan ve infeksiyona en sık neden olabilen CGS üyesidir. Streptokinaz ve streptolizin O oluşturur ve streptolizin S oluşturmaz. İnsanlarda trombolitik tedavi amacı ile uygulanan streptokinaz S. equisimiliden üretilir. Streptolizin O ürettiği için infeksiyonlarında ASO titresi yükselir(25,30,31,34,45,46).

CGBHS'lar insanın normal bir florası olarak nazofarinks'de tespit edilmektedir(9,11,47). Ayrıca deride ,genital yollarda, asemptomatik yeni doğanların göbek kültüründe ve rutin peuperal vajinal kültürlerden izole edilmişlerdir(71). Ek olarak birçok hayvan türleri CGBHS ile kolonize olup, insan infeksiyonları hayvanlardan bulaşma ile oluşmaktadır(11,34).

Grup G antijeni taşıyan suşlar ilk defa 1935'de Lancefield ve Hare tarafından tanımlanmıştır. Beta hemolizi yaparlar(1,4,9,50). A grubunu diğerlerinden ayırma da basitrasın duyarlılık testi uygulanır. Oysa nongrup A BHS'ların (NGABHS) % 3-30'unda basitrasine duyarlılık saptanmıştır. G Grubu BHS'ların (GGBHS) % 8-67'si basitrasine duyarlı bulunabilir(4,7,75). GGBHS'ların ürettiği streptolizin O, grup A'nın ürettiği streptolizin O'ya çok benzer. Bu nedenle GGBHS infeksiyonlarında ASO titresi belirgin olarak yükselebilir(7,14). Grup G streptokokların nazofarinks, cilt, genital yollar, intestinal sistemde kolonize oldukları bildirilmiştir(4,7,71,74,).

2.4.3.Klinik infeksiyonlar

Grup C ve G infeksiyonları çoğunlukla şiddetlidir. Grup A ve B BHS infeksiyonlarına benzerler(4,11,14).

Nongrup A BHS'lar bazı farenjit salgınlarıyla ilgilidir. Epidemik farenjite neden olmalarındaki asıl rolleri tam belirlenememiştir(8,9,76). Sporadik faranjitli çocuk ve adölesanlarla ilgili bir raporda BHS izolatlarının % 17'si nongrup A,bunların da yarısından azının grup C ve G olduğu bildirilmiştir(14,45,47). Grup C streptokok farenjiti bulgu ve semptomları A grubu ile benzerdir ve ateş, boğaz ağrısı, farengial eksuda ve servikal adenopatiden oluşur(4,14,45,47,76)

İnsanların % 23'ünde Grup G BHS'ların asemptomatik farengial taşıyıcılığı söz konusudur(30). Grup G streptokoksik farenjitin bulgu ve belirtileri hafif bir üst solunum yolu infeksiyonu ile ateşle ve lenf adenopati ile birlikte olan eksudatif farenjit arasında

değişebilir. Bununda grup C'deki gibi AGBHS farenjitinden ayırt edilmesi mümkün değildir(7,30).

Grup C ve G farenjiti ile ilişkili ARA vakası bildirilmemiştir(14,15).

Grup C BHS'ların poststreptokoksik akut glomerulonefrit etiyolojisinde rol alabileceği bildirilmiştir. AGBHS'larda glomerulonefrit (GN) patogeneğinde rol oynayan endostreptosin (ESS) sitoplazmik bir polipeptiddir ve grup C BHS'ların sitoplazmasında tespit edilmiştir(9,12,30,44,76). Grup G streptokok infeksiyonu ile ilişkili GN vakaları bildirilmiştir. AGBHS'ların nefritojenik antijenlerine benzeyen tip M12 antijenleri grup G BHS'larda tespit edilmiştir(11,23,44).



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Eylül 1996-Şubat 1997 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı servis laboratuvarında yapıldı.

Çalışma kapsamına randomize olarak seçilen 256 kişinin boğaz kültür örnekleri alındı. Olgularda ön tanı, yaş ve cinsiyet farkı gözetilmedi. Boğaz kültürü Amerikan Kalp Birliği(A.H.A)'nin önerileri doğrultusunda uygun bir şekilde alındı. Kültürler % 5 insan kanlı besi yerlerine ekildi. Hastalara boğaz ağrısı şikayeti olup olmadığı soruldu ve ateş, LAP ve eksudatif farenjit olup olmadığı tespit edildi.

Kanlı agar plakları 37 °C aerob şartlarda 24 saat inkübe edildikten sonra beta hemoliz açısından değerlendirildi. 24 saat sonra beta hemolizi bulunmayan koloniler bir 24 saat daha inkübasyon için bekletildi. 48 saatin sonunda beta hemoliz bulunmayan koloniler normal boğaz florası olarak değerlendirildi.

Üreyen BHS kolonilerinden aynı tip besi yerine pasaj yapılarak basitrasın duyarlılık testi uygulandı. Basitrasine duyarlılığı olan ve olmayan bütün BHS kolonileri strepslide-II lateks aglütinasyon test kiti (Shield Diagnostics. UK) ile serolojik olarak tiplendirmeye tabi tutuldu.

Bu kit; streptokokların Lancefield grup A, B, C, D, F, G'nin enzimle ekstrakte edilmiş grup spesifik antijenlerinin, spesifik antikorlarla kaplı lateks partiküllerinin aglütinasyonu ile tiplendirilmesi için kullanılmaktadır. Test şu şekilde yapıldı:

1. Ekstraksiyon enzim içeriği 10 cc distile su ile tamamlandı ve ara ara çalkalanarak çözünmesi sağlandı.
2. 0.4 cc ekstraksiyon enzimi temiz bir test tüpüne alındı. Öze ile 2-6 BHS kolonisi alınarak ekstraksiyon enzimi ile emülsifiye edildi.
3. Bakteri-enzim süspansiyonu su banyosunda, 37 °C'de 10dk süre ile inkübe edildi.
5. dakikanın sonunda çalkalandı.
4. Her bir grup için işaretlenmiş test slaytlarının üzerine bir damla süspanse edilmiş lateks reaktanı ve yanına bir damla ekstraksiyon enzim solüsyonu damlatıldı.
5. Test slaydındaki her grup ayrı çubuklarla karıştırıldı ve 1dakikayı geçmemek şartı ile aglütinasyon değerlendirildi.

6. Zayıf ve granüler reaksiyonlar değerlendirmeye alınmadı. Sadece güçlü agltinasyonlar değerlendirildi.

7. Testin pozitif kontrolü yapıldı.

Test sonuçlarına göre üreyen 113 BHS kolonisi serolojik olarak tiplendirildi. Üreyen BHS kolonilerinin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları % 5 insan kanlı agarda Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemiyle saptandı. Çalışmada; penisilin, ampisilin, amoksisilin, sulbaktam-ampisilin, eritromisin, klaritromisin, sefuroksim, sefaleksim ve trimetoprim-sulfometoksazol diskleri kullanıldı. Disk çevresindeki rememe çapı ölçülerek kaydedildi. Antibiyogram sonuçları dirençli ve duyarlı olarak kaydedildi.

İstatistiki karşılaştırmalar için ki-kare testi kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 1-60 (yaş ortalaması 23.115 ± 12.883) arasında değişen 60 kadın (%53.09) ve 53 erkek (%49.91) toplam 256 hasta alındı. Bunlardan 143 hastanın boğaz kültürü normal boğaz florası olarak değerlendirildi (%55.86).

Boğaz kültürlerinden izole edilen 113 BHS izolatının lateks aglütinasyon metodu ile yapılan tiplendirme sonuçları Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. İzole edilen Beta Hemolitik Streptokokların serogruplara göre dağılımı (n:113).

Grup	Sayı (n)	Oran (%)
A	95	84.07
B	5	4.42
C	8	7.07
G	5	4.42

Hastaların cinsiyeti ile boğaz kültürlerinden izole edilen streptokok serogrupları arasındaki ilişki değerlendirilmiş (Tablo 2); hem grup A, hem nongrup A streptokokların boğaz kültürlerinde izole edilme oranlarının kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptanmıştır ($p > 0.05$).

Tablo 2. Tespit edilen BHS gruplarının cinsiyete göre dağılımı.

Grup	Sayı (n)	Kadın	Erkek
A	95	53	42
Nongrup A	18	7	11
Toplam	113	60	53

Nongrup A: Grup B,C ve G.

Hastaların yaşları ile streptokok serogrupları arasındaki ilişki araştırıldığında (Tablo 3), tüm yaş gruplarında en fazla A grubu beta hemolitik streptokok izole edilmesine rağmen nongrup A beta hemolitik streptokoklarla arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 3. İzole edilen BHS'ların yaş gruplarına göre dağılımı.

Grup	Sayı (n)	0-5 yaş	6-15 yaş	> 16 yaş
A	95	7	20	68
Nongrup A	18	2	4	12
Toplam	113	9	24	80

Tablo 4. Hastaların şikayet ve fizik muayene bulgularının görülme sıklığı.

Şikayet	Sayı (n)	Oran (%)
Boğaz ağrısı	97	85.84
Ateş	75	66.37
LAP	39	34.51
Eksudatif tonsiller	24	21.23

LAP: Lenf adenopati

Tablo 4'de hastaların şikayet ve fizik bulgularının dağılımı görülmektedir. En sık başvuru şikayeti boğaz ağrısı olarak tespit edilmiştir (% 85.84). Bunları sırasıyla ateş (% 66.37), lenf adenopati (% 34.51) ve tonsiller eksuda (% 21.23) izlemiştir.

Klinik şikayetlerle serogruplar arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı (Tablo 5). En sık görülen şikayet olarak tespit edilen boğaz ağrısı açısından A ve nongrup A streptokoklar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Yine ateş ($p>0.05$), lenf adenopati ($p>0.05$) ve eksuda ($p>0.05$) açısından da gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 5. Klinik şikayet ve fizik muayene bulguları ile serogruplar arasındaki ilişki.

Grup	Sayı (n)	Boğaz ağrısı	Ateş	LAP	Eksudatif tonsiller
A	95	80	62	34	18
Nongrup A	18	17	13	5	6
Toplam	113	97	75	39	24

İzole edilen BHS'ların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları test edildi. Sonuçlar Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6. İzole edilen BHS'ların antibiyotik duyarlılık testi sonuçları.

Antibiyotik	Duyarlı sayısı	suş Duyarlılık oranı (%)
Amoksisilin	106	93.80
Ampisilin	104	92.03
Eritromisin	103	91.15
Klaritromisin	105	92.92
Penisilin	107	94.69
Sefaleksim	97	85.84
Sefuroksim	107	94.69
Sulbaktam-Amp	104	92.03
SMX	89	78.76

SMX: Trimetoprim-Sülfometoksazol

Tablo 6'da görüldüğü gibi BHS'lara karşı en duyarlı antibiyotik olarak penisilin bulunmuştur (%94.69). Bunu %94.69 duyarlılık oranı ile sefuroksim sodyum takip etmektedir. En yüksek direnç ise SMX'e karşı gözlenirken (%21.24), eritromisin direnci de % 8.85 olarak belirlenmiştir.

Tablo 7. İzole edilen BHS'ların serogruplara göre antibiyotik duyarlılık test sonuçları.

			Antibiyotik Duyarlılıkları (%)								
Grup	Sayı (n)	Oran (%)	Amok.	Amp.	Erit.	Klarit.	Pen.	Sefal.	Sefur.	Sul-Amp.	SMX
A	95	84.07	94.73	91.57	93.68	94.73	97.89	89.47	97.89	91.57	82.1
B	5	4.42	80	80	80	80	60	60	80	80	60
C	8	7.07	87.5	100	75	87.5	87.5	75	75	100	62.5
G	5	4.42	100	100	80	80	80	60	80	100	60

Amok: Amoksisilin, Amp.: Ampisilin, Erit.: Eritromisin, Klarit.: Klaritromisin, Pen.: Penisilin, Sefal.: Sefaleksim, Sefur.: Sefuroksim, Sul-Amp.: Sulbaktam-Ampisilin, SMX: Trimetoprim-Sülfometoksazol.

A grubu BHS'lara karşı penisilin ve sefuroksim en duyarlı antibiyotikler olarak görülmektedir (% 97.89). Diğerlerinin duyarlılık oranları ise amoksisilin ve

klaritromisin (%94.73), eritromisin (%93.68), ampisilin ve sulbaktam-ampisilin (%91.57), sefaleksine (%89.47) ve SMX (% 82.10) olarak gözlemlenmiştir. Tüm A grubu BHS'lar basitrasine duyarlı bulunmuştur. Tabloda da görüldüğü gibi en yüksek direnç SMX'e karşı saptanmıştır. AGBHS'lara karşı eritromisin direnci ise %6.32 olarak belirlenmiştir.

B grubu BHS'lara karşı en duyarlı antibiyotik olarak amoksisilin %80, ampisilin %80, eritromisin %80, klaritromisin %80, sefuroksim %80 ve sulbaktam-ampisilin %80 olarak belirlenirken; penisilin, sefaleksine ve SMX duyarlılıkları %60 olarak belirlenmiştir.

C grubu BHS'lara karşı en duyarlı antibiyotik olarak ampisilin (%100) ve sulbaktam-ampisilin (%100) bulunurken; amoksisiline %87.5, klaritromisine %87.5, penisiline %87.5, eritromisine %75, sefaleksine %75, sefuroksime %75, SMX'e karşı ise %62.5 oranında duyarlılık belirlenmiştir.

G grubu BHS'lara karşı en duyarlı antibiyotik olarak amoksisilin (%100), ampisilin (%100) ve sulbaktam-ampisilin (%100) belirlenirken; eritromisin %80, klaritromisin %80, penisilin %80, sefuroksim %80, sefaleksine %60 ve SMX %60 oranında duyarlı olarak belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Streptokoklar üst solunum yolu infeksiyonlarının önemli bakteriyel nedenlerinden ve A grubu beta hemolitik streptokoklar (AGBHS) da akut tonsillo farenjitin en sık etkenidirler(3,11,17,20,77). Ayrıca diğer gruplarda, özellikle C ve G grubu BHS'larda neden olabilmektedirler(11,30,34,40,56).Berkiten ve ark.(78) akut tonsillofarenjitli hastaların boğaz kültürlerinde %37 oranında A grubu,%14 oranında B grubu ve %49 oranında da nonAnonB grubu BHS izole etmişlerdir.

Palabıyıkoglu ve Kandilci(79), boğaz kültürlerinden %45.7 oranında AGBHS izole etmişlerdir.Yine akut tonsillofarenjitli hastaların boğaz kültürlerinden;Söyletir ve ark.(21)%71.5,Berkiten ve ark.(80) %78 oranında AGBHS izole etmişlerdir.Akut tonsillofarenjitli hastalarda AGBHS oranını Roos ve ark(81) %79.8,Paradise(82) %40.7 ve Okuyama ve ark.(83) %47.7 oranında tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak en sık AGBHS izole edilmiştir (%84.07). Diğer çalışmalarla bizim çalışma sonuçlarımız akut tonsillofarenjitin en sık bakteriyel etkeninin AGBHS'lar olduğunu göstermektedir.

Çeşitli solunum yolları infeksiyonlarına neden olan BHS'ların tiplendirilmesi ve antibiyotiklere direnç durumlarının saptanması kesin tanı, uygun ve erken tedavi ve epidemiyolojik açıdan büyük önem taşımaktadır. Non grup A BHS infeksiyonlarının da son yıllarda giderek arttığı bildirilmektedir. Bunlardan özellikle C ve G grubu BHS'lar farenjite neden olmaktadırlar(11,30,46,56, 84). A grubu BHS'ların kanlı agarda kültürünün yapılarak tanısının konması otuz yılı aşkın bir süreden beri yapılmaktadır. AGBHS'ların tanısında en yaygın olarak kullanılan test basitrasın duyarlılık testidir. A grubu BHS'lar 0.04 Ünite basitrasın içeren diskin çevresinde % 95-100 oranında bir inhibisyon zonu oluştururlar. Non grup A BHS'ların çevresinde ise % 83-97 oranında bu inhibisyon zonu oluşmaz(16,50,85).

Son zamanlarda BHS'ların tiplendirilmesi için ko-aglütinasyon ve lateks aglütinasyonu gibi serolojik testler geliştirilmiştir(86). Yapılan araştırmalara göre lateks aglütinasyon testi tanısal testler arasında en hızlı ve duyarlı test olarak bulunmuştur. Bu testte streptokok hücre duvarındaki grup spesifik C antijeni enzimatik işlem ile solüsyon(tuzlu su) içinde ekstrakte edilir. Daha sonra bu antijen grup spesifik antijenlere

karşı oluşan antikorlarla kaplı lateks partikülleri ile muamele esasına dayanır. LA testi AGBHS'ların tayininde hızlı ve popüler bir yöntemdir(51,53,87). AGBHS'ların hızlı tanısı, zamanında antibiyotik tedavisine başlayarak semptomların süresinin kısalması ve akut romatizmal ateş (ARA)'i önlemesi yönünden önemlidir(19,88). Bu testin sensitivitesi ve spesifitesi birçok çalışmada değişik oranlarda bulunmuştur.

Friedman ve arkadaşları ile Rench ve ark. (89) 1984 yılında yaptıkları çalışmalarda bu testin sensitivitesini % 90-100, spesifitesini ise % 81-98.7 arasında bulmuşlardır. Clark ve ark.(72) çalışmalarında bu testin sensitivitesini % 30 ve spesifitesini % 93 olarak buldular. Ülkemizde Rota ve ark.(90) 1989'da yaptıkları bir çalışmada lateks aglütinasyon testinin sensitivitesini % 60 ve spesifitesini % 90 olarak bulmuşlardır.LA testinin sensitivitesinin düşüklüğü nedeniyle kültür ile beraber uygulanmasının en uygun klinik yaklaşım olabileceği düşünülmektedir(91). Lieu ve ark.(53)'nın 1986 yılında yaptıkları çalışma sonuçları bu fikri destekler niteliktedir. Bu çalışmada LA testinin eklenmesi tedavi oranını %44' den %65'e çıkarmıştı.Testin kültür ile beraber kullanılması tedavi oranını anlamlı olarak yükseltmişti.Testin sensitivitesinin düşüklüğü nedeni ile tek başına uygulanması çok güvenilir değildir.

Palabıyıkoglu ve Kandilci(79), tonsillofarenjitli hastaların boğaz kültürlerinde üreyen BHS'ları LA metodu ile tiplendirdiler ve en sık AGBHS'ları tespit ettiler(% 45.7). B grubu % 10, C grubu % 15.7, G grubu % 17.1 ve F grubu % 11.5 olarak buldular.LA testi Roos ve ark.(81) % 79.8 A grubu, % 13.6 C grubu ve % 6.6 G grubu olarak tiplendirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise bu metotla AGBHS % 84.7, B grubu % 4.42, C grubu % 7.07 ve G grubu % 4.42 oranında bulunmuştur. Streptokok farenjitinde ilk iki gün içinde tedaviye başlamanın önemi düşünüldüğünde hızla tanıya gitmenin önemi büyüktür. Kültür ve hızlı tanı testinin beraber kullanılması ile tedaviye erken başlama imkanı doğmakta, semptomlar hızlı bir şekilde düzelmekte, enfeksiyonun bulaşıcılık periyodu azalmakta ve ARA önlenmektedir. Sonuç olarak erken tanı ve uygun tedavinin önemi dikkate alındığında LA yöntemini hızlı serotiplendirme için kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz. Akut tonsillofarenjit her iki cinste de eşit oranlarda görülür(22).Reed ve ark.(51)'nın prospektif ve retrospektif olarak yaptıkları çalışmalarda;akut farenjitli hastalarda AGBHS görülme sıklığı cinsiyet farkı göstermemiştir.Lieu ve ark.(52) 255

semptomatik hasta ve 100 kontrol grubunda cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Bizim çalışmamızda da BHS'ların kadın ve erkeklerde dağılımı arasında istatistiksel olarak bir farklılık olmadığı saptanmıştır($p>0.05$).

Streptokoksik farenjit en sık görülen infeksiyonlar arasındadır. Öncelikle 5-15 yaş arası çocuklarda görülür(92,93). Esas yayılımı kişilerle direk temas sonucu burun ve tükürük salgıları aracılığı ile olur. Kalabalık yaşam bulaşmayı kolaylaştırır. Okul çağı grubunda genellikle salgınlar yapar.Mevsim ve yaş gibi epidemiyolojik faktörler BHS oranlarını etkiler(18,92,94).Kılıç ve ark.(92) en fazla 12-14 yaş grubunda BHS izole etmişlerdir (% 66.7). 6-8 yaş grubunda % 11.1,15-18 yaş grubunda ise %11 oranında BHS izole etmişlerdir.Buchta(95)'nın çalışmasında en fazla 3-6 yaş arasında AGBHS tespit edilmiştir(% 36).Bu çalışmada 7-10 yaş arasında % 32, 11-14 yaş % 22, 15-18 yaş % 11 oranında BHS izole edilmiştir. Tuncer ve ark.(96)'nın çalışmalarında hastaların yaşları 2-14 arasında değişmekte ve en sık 2-4 yaş arasında AGBHS izole edilmiştir(% 90).BHS üretimi ile yaş grubu arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Bizim çalışmamızda yaş aralığı 1-60 ve yaş ortalaması 23.115 ± 12.883 idi. BHS üreyen hastaların çoğunluğu 16 yaşın üzerindeydi(% 70.79). Yaş grupları ile BHS serogrupları arasında istatistiki yönden bir ilişki bulunamadı($p>0.05$). Diğer bazı çalışma sonuçları ile bizim sonuçlarımız arasındaki uyumsuzluktan 1-16 yaş arasındaki hastaların daha çok çocuk hastalıkları kliniğine başvurması nedeniyle çalışmaya dahil edilememesinin sorumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Streptokoksik farenjitlerin akut döneminde en sık şikayet, boğaz ağrısı ve en sık fizik muayene bulguları 38.5°C ve üzeri ateş, servikal LAP ve eksudatif tonsillerdir. Boğaz ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda sağlam olgulara kıyasla BHS görülmekle sıklığı önemli oranda artmıştır(93,97).

Tuncer ve ark.(96) çalışmalarında AGBHS izole edilen ve edilmeyen hastaların tamamında(%100) ateş saptamışlardır.Bu çalışmada; AGBHS izole edilen hastalarda servikal LAP varlığı%53.6 iken AGBHS izole edilmeyenlerde %72,9 idi.AGBHS izole edilen hastaların %9,3'ünde ise eksudatif tonsillit tespit edilmişti.Kılıç ve ark.(92)boğaz

kültürlerinde BHS izole edilen hastaların ancak %14,1 inde üst solunum yollarına ait klinik bir şikayet tespit edebilmişlerdir.

Klinik şikayet ve fizik muayene bulguları ile BHS görülme sıklığı arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızda boğaz ağrısı en sık görülen şikayet olarak tespit edilmiştir(% 85.84). Ateş % 66.37, LAP % 35.51 ve eksudatif tonsiller % 21.23 oranında bulunmuştur. Sonuçlarımız literatürlerle uyumlu olup şikayet ve muayene bulguları ile üretilen BHS'lar arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Streptokoksik tonsillofarenjitin erken ve uygun tedavisi hastalık tablosunu düzeltecek, bulaşıcılığı önleyecek, ARA ve AGN gibi önemli komplikasyonların gelişmesine engel olacaktır(90,98). Bu amaçla kullanılan penisilin, 1950'lerden beri AGBHS tonsillo farenjitinin tedavisindeki seçkin yerini korumaktadır (19,37,62,77,93,99).

Kiraz(98),Tuncer(96),Berkiten ve ark.(78) çalışmalarında izole ettikleri AGBHS'ların tamamının(%100) Penisilin G,ampisilin ve amoksisilin-klavulonik aside duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir.Berkiten ve ark.(78)'nın çalışmalarında amoksisilin duyarlılığı %92 bulunmuştur.Durmaz ve ark.(94)'nın çalışmalarında AGBHS'ların tamamı(%100) sulbaktam-ampisiline duyarlı idi.Bu çalışmada nonAnonB grupta penisilin direnci %9,8 olarak bildirilmiştir. Cengiz ve arkadaşları(56) yaptıkları çalışmalarında; AGBHS'lara karşı penisiline % 24, ampisiline % 59,amoksisiline %17, sefaleksine %22 oranında direnç tespit etmişlerdir.

Son zamanlarda birçok çalışmada penisilin tedavisinde % 2-43 oranında başarısızlıktan bahsedilmektedir(57,60,63,68,98). Penisilin tedavisindeki bu başarısızlık tolerans olarak değerlendirilmektedir(76). Pichichero(93) penisilin tedavi başarısızlığını % 10 civarında bildirmiştir. Bu tedavide başarısızlıkta ;hastaların tedaviye uyumsuzluğu, AGBHS taşıyıcısı olan hastaların tedavisi, infeksiyon bölgesinde beta laktamaz üreten mikroorganizmaların varlığı rol oynayabilir(68). Orrlig ve ark.(100) penisilin tedavisinde yetersizlik yanında penisilin direncide olabileceğinden bahsetmektedirler.Beta laktamaz üreten patojenlere etkinliğinin azaldığı gerekçesiyle

bazı klinisyenler streptokoksik farenjitin tedavisinde penisilin kullanımının azaldığını iddia ediyorlar(68).

Bizim çalışmamızda **penisiline** duyarlılık % 97.89, **amoksisiline** % 94.73, **ampisilin** ve **sulbaktam- ampisiline** % 91.57 oranında bulunmuştur. Klinik bilgilerin aksine penisiline karşı saptadığımız direncin kullandığımız test metodunun duyarlılığı ve uygulama yöntemi ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Gerçek bir penisilin direncinden bahsedebilmek için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin saptanabildiği daha duyarlı ve kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Son yıllarda penisilin tedavisinde yetersizlik oranlarının saptanması streptokoksik tonsillo farenjit tedavisinde alternatif tedavi şekillerini gündeme getirmiştir(57,60,81). Makrolid ve betalaktam grubu antibiyotikler üst solunum yolu infeksiyonlarında sıklıkla kullanılırlar. Makrolid grubu antibiyotikler ve özellikle eritromisin penisiline allerjisi olan hastalarda penisilin alternatifi olarak en yaygın kullanılan antimikrobiyal dir(62,64,101,102). Son yıllarda ise eritromisinle tedaviye artan oranlarda direnç bildirilmiştir. Eritromisin direnci % 5'den daha fazladır(22,60).AGBHS'lara karşı eritromisin direncinin sıklığı Japonya'nın bir bölümü, Finlandiya, Avustralya, İngiltere ve diğer yerlerde oldukça yüksek oranlarda bildirilmiştir. Bu direnç artan eritromisin kullanımı ile paralellik göstermektedir. Eritromisin direnç sıklığının bilindiği yerlerde AGBHS tedavisinde eritromisin ve diğer makrolidler kullanılacaksa antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır(22).

Japonya'da Maruyama ve ark.(62) yaptıkları bir çalışmada AGBHS'lara karşı eritromisin direncini çok yüksek oranda(%61.8) tespit ettiler ve eritromisinin streptokok infeksiyonlarında seçim dışı bırakılmasını önerdiler. AGBHS'lara karşı eritromisin direncini Saniç ve ark.(103) % 7,Berkiten ve ark.(78) % 8.1,Durmaz ve ark.(94) % 4.62, Bourbeau ve ark.(104) % 3,Kiraz ve ark.(98) % 6.25 veOkuyama ve ark.(105) % 5.9-%8.6 oranında saptanmışlardır.

Bizim çalışmamızda ise **eritromisin** direnci AGBHS'larda % 6.32 oranında saptanmıştır. Bu oran diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Klaritromisin yeni, sentetik makrolid grubu bir antiyobitiktir ve AGBHS'lara karşı invitro olarak eritromisin, roksitromisin, josamisin ve miyokamisin gibi diğer

makrolidlerden daha aktiftir(65,106).Scaglione(65) çalışmasında AGBHS sonucu gelişen tonsillofarenjitli hastalarda tedavi başarısını klaritromisinle % 97.3, eritromisinle % 92.5 bulmuştur. Bu çalışmada klaritromisin daha iyi tolere edilebilirliği ile önerilmektedir. Klaritromisinle tedavide başarı Levenstein(107)'ın çalışmasında % 96 oranında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda AGBHS'lara karşı **klaritromisin** % 94.73 oranında duyarlı bulunmuştur. Bu sonuç diğer çalışmalarla uyumludur.

Sefuroksim geniş spektrumlu, bakterisid ve beta laktamazlara dirençli bir sefalosporindir. Streptokoksik tonsillofarenjitin tedavisinde penisilin kadar etkilidir(58). AGBHS'lara karşı sefuroksim duyarlılığını Saniç ve ark.(103) % 100, Berkiten ve ark.(78) çalışmasında %91.7, Durmaz ve ark.(94) % 100, Okuyama ve ark.(105) %100, Gooch ve ark.(108) % 94.2 oranında bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda AGBHS'lara karşı tonsillofarenjit tedavisinde **sefuroksim** duyarlılığı penisilin kadar ve % 97.89 idi. Bu sonuç literatür bilgileri ve diğer çalışma sonuçları ile büyük oranda yakınlık göstermektedir.

Çalışmamızda AGBHS'lara karşı **sefalekssin** % 89.47 ve **SMX**'te % 82.10 oranında duyarlı bulunmuşlardır.

AGBHS'lar basitrasine yüksek oranda duyarlıdır(79).Kiraz ve ark. (109)izole ettikleri 118 AGBHS suşunun tamamını basitrasine duyarlı olarak saptamışlardır. Non grup A BHS'ların tamamında basitrasine dirençliydi. Bizim çalışmamızda da bütün AGBHS suşları **basitrasine** duyarlı (% 100) ve non grup A BHS'ların tamamı da basitrasine dirençli bulundu.

Sonuçlarımız boğaz kültürlerinden izole edilen BHS'ların tiplendirilmesinde LA testinin hızlı ve güvenilir bir test olarak kullanılabileceğini; ayrıca AGBHS'lara bağlı tonsillo farenjit tedavisinde ise penisilin en seçkin ilaç olduğunu, eritromisin ve diğer makrolid grubu antibiyotiklerle sefuroksiminde alternatif tedavide yer alabileceğini göstermektedir.

6. ÖZET

Streptokoksik tonsillofarenjit vakalarının büyük bir kısmından A grubu beta hemolitik streptokoklar(AGBHS) sorumludurlar.Ancak diğer serogruplarda,özellikle C ve G grubu BHS larda akut bakteriyel farenjitin nedeni olabilmektedirler.

Selçuk üniversitesi tıp fakültesi klinik bakteriyoloji ve infeksiyon hastalıkları polikliniğine ateş,boğaz ağrısı gibi şikayetlerle başvuran ve akut tonsillofarenjit düşünülen 256 hastanın boğaz kültürleri değerlendirildi.BHS saptanan 113 örneğin streptokok serogrupları lateks aglütinasyon(LA) metodu ile yapıldı ve %84.1 Agrubu, %4.4 B grubu, %7.1 Cgrubu ve %4.4 G grubu olarak tiplendirildi. İzole edilen suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları saptandı.AGBHS'lar penisilin ve sefuroksime en yüksek oranda (%97.89) duyarlı bulundular.Amoksisilin ve klaritromisin duyarlılığı %94,73,ampisilin ve sulbaktam-ampisilin duyarlılığı %91.57, sefalekssin duyarlılığı %89.47 veSMX duyarlılığı %82.1 idi. AGBHS' larda eritromisin direnci ise %6.32 olarak belirlendi.AGBHS ların tamamı basitrasine duyarlı bulundu.

Nongrup A BHS ların,özellikle C ve G grubu,basitrasine duyarlı olabileceği düşünülmektedir.Bu da basitrasine duyarlı ve dirençli tüm suşların tiplendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak;akut tonsillofarenjitli hastalarda erken tanı ve uygun tedavi dikkate alındığında izole edilen BHS ların tiplendirilmesinde LA testi, kültürle beraber kullanıldığında hızlı ve güvenilir bir test olarak göz önüne alınmalı;ayrıca AGBHS ların tedavisinde penisilin birinci seçenek olarak düşünülmelidir.Klaritromisin,eritromisin ve sefuroksim de alternatif tedavide düşünülmelidir

7. SUMMARY

A Group beta hemolytic streptococci are responsible for majority of streptococcal tonsillopharyngitis cases. But also other serogroups, especially C and G group beta hemolytic streptococci, may cause acute bacterial pharyngitis

256 patients applying to the Selcuk University Faculty of Medicine, Clinical Bacteriology and Infectious Diseases Department with complaints of fever and sore throat were evaluated with throat cultures. Serotyping of BHS detected 113 samples were done by latex agglutination (LA) method and of which %84.1 were typed as group A, %4.4 as group B, %7.1 as group C, %4.4 as group G. Ratios of antibiotic susceptibility of strains were detected.

A Group beta hemolytic streptococci had the highest sensitivity to penicillin and cefuroxime (%97.89). Sensitivity to amoxicillin and clarithromycin were %94.73 and these were %91.57 for ampicillin and sulbactam-ampicillin, %89.47 for cephalexin, %82.1 for SMX. Erythromycin resistance was found to be %6.32 in AGBHS. All AGBHS were sensitive to bacitracin.

It is thought that non AGBHS, especially group C and G might be sensitive to bacitracin and this shows that all strains sensitive and resistant to bacitracin should be serotyped.

Considering early diagnosis and suitable treatment of acute tonsillopharyngitis patients LA test, when was used with culture, should be accepted as a fast and reliable method for evaluating isolated BHS. Besides, penicillins still remains as distinguished modality for treatment of AGBHS. Erythromycin and the other macrolides, and cefuroxime should be considered as alternative treatment.

8. KAYNAKLAR

1. Bıno AL, Rijn IVD. Classification of streptococci. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Principles and Practise of Infectious Diseases. 4th Ed. New York; Churchill-Livingstone. 1995; 1784-85.
2. Ruoff KL. Streptococcus. In: Murray RP, Baron JE, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. Manual of Clinical Microbiology 6th ed. Washington D.C. 1995; 299-307.
3. Hasçelik G, Bergman E. Boğaz kültürlerinde basitrasine dirençli beta hemolitik streptokok görülme sıklığı ve invitro antibiyotik duyarlılıkları. Mikrobiyol Bült. 1989; 23: 312-317.
4. Vartian C, Lerner PI, Shales MD, Gopalakrishna KV. Infections due to Lancefield group G Streptococci. 1985; 64(2): 75-88.
5. Hood M, Janney A, Dameron G. Beta hemolytic streptococcus group B associated with problems of perinatal period. Am J Obstet Gynecol. 1961; 82: 809-18.
6. Ayhan Z, Günalp A. BHS gruplandırılmasının önemi ve gruplamada kullanılan çeşitli testlerin karşılaştırılması Mikrobiyol Bült. 1984; 18: 81.
7. Cudney NJC, Albers AC. Group C streptococci. A review of the literature. Am J Med Technol. 1982; 48: 37-42.
8. Stilerman M, Bernstein S. Streptococcal pharyngitis. Am J Child. 1961; 476-89.
9. Cimolai N, Elford RW, Bryan L, et al. Do the B-hemolytic nongroup A streptococci cause pharyngitis? Rev Infect Dis. 1988; 10: 587-601.
10. Kellog JA, Manzella JP. Detection of group A streptococci in the laboratory or physician's office. JAMA. 1986; 255: 2638-42.
11. Richard HS, Stanford T. Group C and Group G streptococci. Clinical Pediatrics. 1986; 25: 496-502.
12. Lebrun L, Guibrent M, Wallat P, et al. Human Fc receptors for differentiation in throat cultures of group C "streptococcus equisimilis" and group C "streptococcus milleri". J Clin Microbiol. 1988; 24: 705-7.
13. Fry RM. Fatal infections by hemolytic streptococcus group B. Lancet. 1938; 1: 199-201.
14. Pichichero ME. Cephalosporins are superior to penicillin for treatment of streptococcal tonsillopharyngitis: is the difference worth it? Pediatr Infect Dis J. 1993; 12: 268-274.
15. Feingold DS, Stagg NL, Kunz LJ. Extra respiratory streptococcal infections. N Engl J Med. 1966; 275: 356-61.
16. Maxted WR. The use of bacitracin for identifying group A haemolytic streptococci. J Clin Pathol. 1953; 6: 224-6.

17. O'Conner SP, Cleary PP. In vivo streptococcus pyogenes C5a peptidase activity: Analysis using transposon and nitrosoguanidine-induced mutants. J Infect Dis. 1987; 156:495-504.
18. Karabiber N. Streptokokal Farenjit. Mikrobiyol Blt. 1990; 24:272-278.
19. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis: Placebo controlled double blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. JAMA. 1985; 253: 1271-1274.
20. Wannamaker LW. Perplexity and precision in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. Am J Dis Child. 1972; 124:352-358
21. Söyletir G, Ener B. Beta hemolitik streptokokların serolojik gruplandırılması ve klinik rneklere dağılımı. Mikrobiyol Blt. 1989; 23:190-196.
22. Bisno AL. Streptococcus pyogenes and Streptococcal pharyngitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Principles and Practise of Infectious Diseases. 4th Ed. New York: Churchill -Livingstone 1995:1786-1799
23. Maxted WR, Potten EV, The presence of type 12 M-protein antigen in group G streptococci. J Gen Microbiol. 1967; 49:119-25.
24. Lancefield RC. Current knowledge of type spesific M antigens of group A streptococci. J. Immunol. 1962; 89:307-313.
25. Schwartz RH, Shulman ST. Group C and group G streptococci. In-office isolation from children and adolescents with pharyngitis. Clin Pediatr. 1986; 25:496-502.
26. Treci K. Streptococcus pyogenes'in virulans faktrleri. Tekeli E, Willke A. In : 8. Trk klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları kongre kitabı. 1997; 128-140.
27. Kaplan EL, Top FH Jr, Dudding BA. Diagnosis of streptococcal pharyngitis: Differentiation of active infection from the carrier state in the symptomatic child. J Infect Dis. 1971; 123:490-501.
28. Hasty DL, Ofek I, Courtney HS, et al. Multiple adhesins of streptococci. Infect Immun. 1992; 60:2147-52.
29. Berkiten R, Ağağfıdan A. 1987 Yılında incelenen ocuk hastaların boğaz salgılarının genel değerlendirilmesi. Trk Mikrobiyol Cem Derg. 1990; 20(1-2):46-51.
30. Aktaş F, Ulutan F, Usta D, Sultan N. Boğaz kültürlerinde Beta hemolitik streptokoklar: infeksiyon mu, taşıyıcılık mı? Trk mikrobiyol Cem Derg. 1990; 20 (1-2) :52-56.
31. Marder VJ. The use of thrombolytic agents: Choic of patients, drug administration, laboratory monitoring. Am Intern Med .1979; 90:802-8.
32. Willet HP. Streptococcus. In: Jocklik WK, Willet HP, Amos DB, Wilfert CM, eds. Zinsser Microbiology 20 th ed. Norwalk-Connecticut Appleton and Lange. 1992; 417.
33. Glezen WP, Clyde WA Jr, Senior RJ. Group A streptococci, mycoplasmas, and viruses associated with acute pharyngitis. JAMA. 1967; 202:455-60.

34. Barnham M, Kerby J, Chandler RS, Millar MR. Group G streptococci in human infection: a study 308 isolates with clinical correlations. *Epidem Inf.* 1989; 102: 379-390.
35. Kaplan EL, Wannamaker LW. C-reactive protein in streptococcal pharyngitis. *Pediatrics.* 1977; 60:28-32.
36. Bisno AL. Nonsuppurative poststreptococcal sequelae: Rheumatic fever and glomerulonephritis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 4th Ed. New York; Churchill-Livingstone 1995; 1799-1810.
37. Kaplan EL, Johnson Dr, Eradication of group A streptococci from the upper respiratory tract by amoxicillin with clavulanate after oral penicillin V treatment failure. *J Pediatr.* 1988; 113:400-3.
38. Leblebicioğlu H. Akut Tonsillofarenjit. In: Wilke TA, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları.* Türkiye: Nobel, 1996:320-329.
39. Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ. Symposium on rheumatic fever and rheumatic heart disease: The role of streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med.* 1954; 17:749-56.
40. Hill HR, Caldwell GG, Wilson E, et al. Epidemic of pharyngitis due to streptococci of Lancefield group G. *Lancet.* 1969; 2 (616):371-374.
41. Baird RW, Bronze MS, Krause W, et al. Epitopes of group A streptococcal M protein shared with antigens of articular cartilage and synovium. *J Immunol.* 1991; 146:3132-7.
42. Wald E. Acute rheumatic fever. *Current Probl Pediatr.* 1993; 230-264.
43. Stollerman GH. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol.* 1991; 61:131.
44. Gnann JW Jr, Gray BM, Gniffin FM Jr, et al. Acute glomerulonephritis following group G streptococcal infection. *J Infect Dis.* 1987; 156:411-2.
45. Meier FA, Centor RM, Graham L Jr, et al. Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci. *Arch Intern Med.* 1990; 150:825-9.
46. Turner JC, Fox A, Fox K, et al. Role of group C hemolytic streptococci in pharyngitis: Epidemiologic study of clinical features associated with isolation of group C streptococci. *J Clin Microbiol.* 1993; 31:808-11.
47. Cimolai N, Morrison BJ, Mac Culloch L, et al. Beta hemolytic non group A streptococci and pharyngitis: A case-control study. *Eurs J Pediatr.* 1991; 150:776-9.
48. Karpathios T, Drakonakis, Zervoudaki A, et al. *Arcanobacterium haemolyticum* in children with presumed streptococcal pharyngotonsillitis or scarlet fever. *J Pediatr.* 1992; 121:735-7.

49. Tacket CO, Davis BR, Carter G, et al. *Yersinia enterocolitica* pharyngitis. *Ann Intern Med.* 1983; 99:40-42.
50. Coleman DJ, McGhie D, Tebbutt Gun. Further studies on the reliability of the bacitracin inhibition test for the presumptive identification of Lancefield group A streptococci. *J Clin Pathol.* 1977; 30:421-6.
51. Redd SC, Facklam RR, Collin S, Cohen ML. Rapid group A streptococcal antigen detection kit: Effect on antimicrobial therapy for acute pharyngitis. *Pediatrics.* 1988; 82:576-581.
52. Lieu TA, Fleisher GR, Schwartz JS. Clinical evaluation of a latex agglutination test for streptococcal pharyngitis: Performance and a impact on treatment rates. *Pediatr Infect Dis J.* 1988; 7:847-854.
53. Lieu TA, Fleisher GR, Schwartz JS. Clinical performance and effect on treatment rates of latex agglutination testing for streptococcal pharyngitis in an emergency department. *Pediatr Infect Dis.* 1986; 5:655-659.
54. Kellogg JA. Suitability of throat culture procedures for detection of group A Streptococci and as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits. *Journal of Clinical Microbiology.* 1990; 28:165-169.
55. Berke CM. Development of rapid strep test technology. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8:825-828.
56. Cengiz TA, Kıyan M, Çiftçiöğlü N. A grubu beta hemolitik streptokokların antibiyotiklere duyarlılığı *Mikrobiyol Bült.* 1989; 23: 163-173.
57. Rosenstein BJ, Markowitz M, Goldstein E, et al. Factors involved in treatment failures following oral penicillin therapy of streptococcal pharyngitis. *The Journal of Pediatrics.* 1968; 73(4): 513-20.
58. Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta hemolytic streptococcal pharyngitis: A meta analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10:275-81
59. Breese BB, Disney FA, Talpey BW. Penicillin in streptococcal infections. *Am J Dis Child.* 1965; 110:125-130.
60. Gerber M, Spadaccini JL, et al. Twice daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child.* 1985; 139:1145-1148.
61. Tanz RR, Poncher Jr, Corydon KE, et al. Clindamycin treatment of chronic pharyngeal carriage of group A streptococci, *J Pediatr.* 1991; 119:123-8.
62. Maruyama S, Yoshioka H, Fujita K. Sensitivity of group A streptococci to antibiotics. *Am J Dis Child.* 1979; 133:1143-1145.
63. Pichichero ME. Cephalosporins are superior to penicillin for treatment of streptococcal tonsillopharyngitis: Is the difference worth it? *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12:268-74.

64. Ritchie DJ, Hopoff WA, et al. In vitro activity of claritromisin, cefprozil, and other common oral antimicrobial agents against gram-positive and gram-negative pathogens. *Clinical Therapeutics*. 1993; 15(1): 107-113.
65. Scaglione F. Comparison of the clinical and bacteriological efficacy of clarithromycin and erythromycin in the treatment of pharyngitis. *Current Medical Research and Opinion*. 1990; 12:25-33.
66. Vann RL, Harris BA. Twice a day penicillin therapy for streptococcal upper respiratory infections. *Southern Medical Journal*. 1972; 65:203-205.
67. Gooch MW, Higbee DM, Cocchetto MD, Evans ED. Cefuroxime axetil and penicillin V compared in the treatment of group A beta hemolytic streptococcal pharyngitis. *Clinical Therapeutics*. 1987; 9:670-677.
68. Brooke I. The role of Beta-lactamase -producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection. *Rev Infect Dis*. 1984; 6:601-7.
69. Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (Group B *Streptococcus*) group C and G streptococci. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed. New York; Churchill-Livingstone. 1995:1835-1845.
70. Eickhoff TC, Klein JO, Daly AL, et al. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. *N Engl J Med*. 1964; 271:122-8.
71. Christensen KK, Christensen P, Flanholm L, et al. Frequency of streptococci of groups A, B, C, D and in urethra and cervix swab specimens from patients with suspected gonococcal infection. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1974; 82:470-4.
72. Clark P, Armer T, Duff P, Davidson K. Assessment of a rapid latex agglutination test for group B streptococcal colonization of the genital tract. *Obstetrics-Gynecology*. 1992; 79:358-363.
73. Greenspoon JS, Fishman A, Wilcoks JG, Greenspoon R, Lewis W. Comparison of culture for group B streptococcus versus enzyme immunoassay and latex agglutination rapid tests: Results in 250 patients during labor. *Obstetrics-Gynecology*. 1991; 77:97-100.
74. Johnson CC, Tunkel AR. Viridans streptococci and group C and G streptococci. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed. New York; Churchill-Livingstone 1995; 1845-1860
75. Matthieu NE, Wasilaukas BL, Stallings RA. A rapid staphylococcal coagulation technique to differentiate group A from other streptococcal groups. *Am J Clin Pathol*. 1979; 72:463-5.
76. Benjamin J, Perriello NA. Pharyngitis due to group C hemolytic streptococci in children. *J Pediatr*. 1976; 89:254-5.
77. Pichichero ME. Group A streptococcal tonsillopharyngitis cost-effective diagnosis and treatment. *Ann Emerg Med*. 1995; 25:390-403.

78. Berkiten R, Ağaçfıdan A, Jassim M. Boğaz salgılarından izole edilen beta hemolitik streptokoklar ve kemoterapotiklere duyarlılığı. *Ankem. Derg.* 1989; 3 (No: 4): 564-568.
79. Palabıykoğlu İ, Kandilci S, Boğaz kültürlerinden izole edilen beta hemolitik streptokokların gruplandırılmaları ve penisiline duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyol Bült.* 1995; 29: 111-116.
80. Berkiten R, Jassim MM. Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen BHS ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfeksiyon Derg.* 1991; 5: 233.
81. Roos K, Holm SE, Ekedahl C. Treatment. Failure in acute streptococcal tonsillitis in children over the age of 10 and in adults. *Scand J Infect Dis.* 1985; 17: 357-365.
82. Paradise JL. Etiology and management of pharyngitis and pharyngotonsillitis in children: A current review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992; 101: 51-57.
83. Okuyama M, Sagayama Y, Nokaşima K. An epidemiological study of group A, B, C, and G hemolytic streptococci. *Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases.* 1994; 68(5): 656-664.
84. Turner JC, Hayden GF, et al. Association of group C beta hemolytic streptococci with endemic pharyngitis among college students. *JAMA.* 1990; 264(20): 2644-7.
85. Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8: 820-824.
86. Gerber MA, Sapadaccini JL, Wright LL, Deutsch L. Latex agglutination tests for rapid identification of group A streptococci directly from throat swabs. *The Journal of Pediatrics.* 1984; November: 702-705.
87. Edwards EA, Philips IA, Suiter WC. Diagnosis of group A streptococcal infections directly from throat secretions. *Journal of Clinical Microbiology.* 1982; Mar: 481-483.
88. Randolph MF, Gerber MA, De Meo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *The Journal of Pediatrics.* 1985; 106: 870-75.
89. Terrance JZ, Christensen B, Hall RT. Latex agglutination detection of group B streptococcal inoculum in urine. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1991; 14: 191-194.
90. Rota S, Beyazova U, Atalay Y, İmer T. A grubu streptokokların tanısında hızlı testler ile boğaz kültürlerinin karşılaştırılması. *Gazi Üni. Tıp Fak. Derg.* 1989; 5 (2): 363-369.
91. Lieu TA, Fleisher GR, Schwartz JS. Cost effectiveness of rapid latex agglutination testing and throat culture for streptococcal pharyngitis. *Pediatrics.* 1990; 85(3): 246-256.
92. Kılıç Z, Özel E, Akşit F. Eskişehir ili yetiştirme yurdundaki çocukların boğaz kültürlerindeki beta hemolitik streptokok prevalansı. *Anadolu Tıp Dergisi.* 1981; 3: 46-51.
93. Shulman ST, Gerber MA, et al. Streptococcal pharyngitis: The case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13: 1-7.

- 94.Durmaz B, Durmaz R. Boğaz salgılarından izole edilen BHS'ların gruplandırılması ve duyarlılıklarının araştırılması. *Ankerm Derg.* 1992; 6(1): 25-28.
- 95.Buchta MR.Use of a rapid strep test (first response)by parents for detection of streptococcal pharyngitis.*Pediatr Infect Dis J.*1989;8:829-833.
96. Tuncer MA, Kunak B, Kırsaç N ve ark. Akut farenjitte A grubu streptokok sıklığı, penisilin tedavisi ile başarısız olgularda sefadroksil, klavulonik asitle kombine amoksisilin ve eritromisinle alınan sonuçlar. *Mikrobiyol Bült.* 1987; 21: 171-177.
- 97.Turgut H, Gürkan C. Farklı gruplarda boğazda patojen stafilokok ve BHS kolonizasyonu. *Dicle tıp bült.* 1991; 18 (3): 33-38.
98. Kiraz N, Akşit F, Koçoğlu T. Boğaz sürüntülerinden izole edilen grup A streptokokların antibiyotik duyarlılık sonuçları. *Mikrobiyol Bült.* 1990; 24: 237-240.
- 99.Stillerman M,Bernstein S.Streptococcal pharyngitis therapy.*Am J Dis Child.*1964;107:73-84.
- 100.Orrling A,Desatnik AS,Schalen C,Kamme C.Treatment failure in streptococcal pharyngotonsillitis.An attempt to identify penicillin tolerant *Streptococcus pyogenes*. *Scand J Infect Dis.* 1996;28:143-147.
- 101.Chin NX,Neu MN,Labthavikul P,Saha G,Neu HC.Activity of A-56268 compared with that of erythromycin and other oral agents against aerobic and anaerobic bacteria.*Antimicrobial Agent and Chemother.*1987;31:463-466.
- 102.Reising SF,Hindler JA,Young LS.In vitro activity of A-56268(TE-0.31).a new macrolide antibiotic,compared with that of erythromycin and other antimicrobial agents.*Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*1987;31(4):640-642
- 103.Saniç A,Pirinççiler M,Leblebicioğlu H,Günaydın M.Grup A beta hemolitik streptokokların antimikrobiklere duyarlılıkları.*Ankem Derg.*1993;7(no2):53.
- 104.Bourbeau P,Campos MJ.Current antibiotics susceptibility of group A beta hemolytic streptococci.*The Journal of Infect Dis.*1982;145(6)916.
- 105.Okuyama M, Sagayama Y, Nakajima K. An epidemiological study of group A,B,C, and G hemolytic streptococci. *Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases.* 1994; 68(5): 665-679.
- 106.Bachand TR Jr.A comparative study of clarithromycin and penicillin VK in the treatment of outpatients with streptococcal pharyngitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1991;27(Suppl.A):75-82.
- 107.Levenstein JH.Clarithromycin versus penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.*1991;27(suppl A):67-74.

108. Gooch WM, Mc Linn SE, Kaplan EL, et al. Streptococcal pharyngitis. *Antimicrobs Agents Chemother.* 1993; 37(2): 159-163.
109. Kiraz N, Akşit F. Comparison of latex agglutination and bacitracin-SXT methods used for the identification of 142 beta hemolytic streptococci. *Microbiol Bullt.* 1991; 25(4): 326-329.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren,değerli hocam ve tez danışmanım klinik bakteriyoloji ve enfeksiyon hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Mehmet BİTİRGEN'e,tez çalışmalarım ve eğitimimde emeği geçen hocalarım: Sayın Doç.Dr.Onur URAL'a ve Sayın Y.Doç.Dr.Emel TÜRK ARIBAŞ'a en içten şükranlarımı sunarım.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Uz.Dr.Ekrem ÇOPUR'a,birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma,eşim Dr.Berna ERAYMAN'a, laboratuvar teknisyeni İsmail OĞUZYİĞİT'e ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

KONYA-1997

Dr. İbrahim ERAYMAN