

DERLEME

CBU-SBED, 2015, 2(1):2-7

Akut Tonsillofarenjitler

Özlem Tünger¹

Yayınlanma: 30.03.2015

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

*Sorumlu Yazar Özlem Tünger, e-mail: otunger@hotmail.com

Özet

Akut tonsillofarenjit erişkin ve çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Hastalığa ait belirti ve bulgular genellikle klinik tanının konulmasında yeterli olmakla birlikte, sadece klinik tabloya bakılarak bakteriyel ve viral etiyolojinin ayırımının yapılması zordur. Özellikle bakteriyel tonsillofarenjit sonrası süpüratif (peritonsillar, parafarengeal, retrofarengeal apse) ve nonsüpüratif (akut romatizmal ateş, akut glomerulonefrit) ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle akut tonsillofarenjitlerin ayırıcı tanısı, izlem ve tedavisi önemlidir. Bu derlemede akut tonsillofarenjitlerin etiyolojisi, epidemiyolojik ve klinik özellikleri, komplikasyonları, patogenezi, laboratuvar tanısı ve tedavisi irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: A grubu beta hemolitik streptokok, akut tonsillofarenjit, tedavi

Abstract

Acute tonsillopharyngitis is one of the most common infection seen in adults and children. Although the symptoms and signs of this disease are usually sufficient to make a diagnosis, it is often difficult to make a distinction between bacterial and viral etiology on clinical grounds alone. The serious suppurative (peritonsillar, parapharyngeal, retropharyngeal abscess) and nonsuppurative (acute rheumatic fever, acute glomerulonephritis) complications may be occurred after the especially bacterial tonsillopharyngitis. For this reason differential diagnosis, management and treatment of acute tonsillopharyngitis are very important. In this review, we focus on the etiological, epidemiological and clinical features, complications, mechanisms of pathogenesis, laboratory diagnosis and on the treatment of acute tonsillopharyngitis.

Keywords: A group beta hemolytic streptococcus, acute tonsillopharyngitis, treatment.

Genel Bilgiler

Akut tonsillofarenjit, tonsil ve farenksin eritem, eküstasyon veya membran ile karakterize akut enfeksiyondür. Tonsillit, tonsillofarenjit, farenjit ve nazofarenjit tanımlarının tümünü içerir. Erişkin ve çocuk polikliniklerine en sık başvuru nedenlerinden biridir. Komplikasyon gelişmedikçe hayatı tehdit etmese de yaygın ve sık görülmesi, iş gücünde kayba yol açması ve akılcı olmayan antibiyotik kullanımına neden olmasından ötürü önemli bir sağlık sorunudur (1,2).

Etiyoloji

Virüsler akut tonsillofarenjitlerin en sık karşılaşılan etkenleridir ve oluşturdukları enfeksiyon klinik olarak A grubu beta hemolitik streptokok (AGBS) enfeksiyonlarından ayırt edilemez. Adenovirüsler, EBV ve coxsackie virüsler en yaygın viral tonsillofarenjit etkenleridir. Yüksek maliyet ve referans laboratuvarlarına gereksinim olması nedeniyle çoğu klinik laboratuvarında bu etkenler araştırılmazlar. Bu enfeksiyonlarda diğer etkenler ekarte edilerek veya toplumdaki bilinen salgınlara göre ampirik olarak tanı konulabilir. Bakteriyel etkenler arasında en sık görüleni ve önemli olanı AGBS (*Streptococcus pyogenes*)'dir. Bazı mikrobiyal etkenler ve tonsillofarenjit olgularındaki tahmini yüzdeleri Tablo 1'de gösterilmiştir (2,4).

Tablo 1. Akut tonsillofarenjit etkenleri ve görülme sıklıkları.

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

Epidemiyoloji

Akut tonsillofarenjit özellikle çocukluk çağında görülmektedir. Üç yaşın altındaki çocuklarda görülen tonsillofarenjitlerin hemen tamamında etkenler virüslerdir. Parainfluenza, influenza ve respiratuar sinsityal virüs (RSV) sonbahar ve kış aylarında epidemilere neden olur. İnfluenza tüm yaş gruplarında görülürken, parainfluenza ve RSV çocuklarda daha sık hastalık yapar. EBV ve HSV genç erişkinlerde hastalığa neden olur.

Adenovirüs enfeksiyonları özellikle kışla gibi toplu yaşam yerlerinde enfeksiyon etkenidir (1). Özellikle sık bakteriyel etken olan AGBS %5-25 oranında normal popülasyonda izole edilmiştir. Sıklıkla hava yolu ve yakın temasla bulaşır, deri lezyonlarından da bulaş olabilir. Aile içi bulaşma yanında, özellikle kışla, kreş gibi toplu yaşam yerlerinde bulaşma yaygındır. AGBS tonsillofarenjitlerinin görülme sıklığı yaş ile yakından ilişkilidir. En sık 5-15 yaş arasındaki çocuklarda görülür ve bu gruptaki tonsillofarenjitler tüm bakteriyel tonsillofarenjitlerin %40-50'sini oluşturur (3). Erişkin yaşlarda sıklığı %5-10'dur. İki yaş altında maternal antikolar, AGBS'nin mukozaya yapışmasında yetersizlik ve yetişkinlerde parsiyel immünite nedeniyle nadirdir. Genel olarak tonsillofarenjit olgularının çoğu yılın soğuk dönemlerinde görülür. Cinsiyet arasında herhangi bir farklılık yoktur. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha sık görülür. Genel olarak ılıman iklimi olan bölgelerde daha sık, tropikal bölgelerde ise daha az rastlanır. Kırsal alanlarda kentsel bölgelere göre daha az oranda görülmektedir. Ülkemizde bu enfeksiyonun insidansı hakkında kesin bir bilgi yoktur. C ve G grubu streptokoklarla kontamine olmuş süt, yumurta, dondurma gibi yiyeceklerin alımına bağlı tonsillofarenjit şeklinde epidemiler meydana gelebilir.

Treponema pallidum'a benzeyen oral spiroketler ağız florasında bulunan sarmal yapıda bakterilerdir. Normal koşullarda saprofit olarak yaşarlarken, uygun durumlarda diğer ağız florası üyesi bakteriler ile birlikte nekrotizan gingivite yol açabilirler. Akut nekrotizan ülseratif gingivitin (Vincent hastalığı) etkenleri *Borrelia vincenti* ve *Spirochatea denticolata* adlı bakterilerdir (1,3).

Patogenez

Etken mikroorganizmaya göre farklılık gösterir. Rinovirüslere bağlı soğuk algınlığında viral sitopatik etki gözlenmez, ancak bradikinin ve lizil bradikinin gibi enflamatuar mediyatör salınımı gösterilmiştir. Adenovirüs ve coxsackie virüs gibi diğer viral tonsillofarenjitlerde direkt farengeal mukoza invazyonu kanıtlanmıştır. Viral tonsillofarenjitlerde ödem ve hiperemi gelişir. Enflamatuar eksüda ise adenovirüs ve EBV enfeksiyonlarında görülebilir. HSV ve bazı coxsackie virüs A enfeksiyonlarında vezikülasyon ve ülserasyonlar görülebilir.

AGBS, asemptomatik olarak farenksde kolonize olarak bulunabilir. Fakat invaziv hastalık gelişme mekanizması tam olarak açık değildir. Kolonizasyon ve invazyon arasındaki dengeyi, konağın sistemi ile orofarenkste bulunan bakteriler arasındaki ilişki etkileyebilmektedir. AGBS'de bulunan F proteini etkenin hücreye bağlanmasını sağlar. Salgılanan eritrojenik toksin, hemolizinler, streptokinaz, deoksiribonükleaz, proteinaz ve hiyaluronidaz gibi enzim ve toksinler ise invazyonu gerçekleştirir. Virülen suşlarda M proteini, hiyaluronik asit ve fibrin bulunur ve fagositoza karşı direnci sağlar. Streptokoksik tonsillofarenjite farenks ve uvulada belirgin ödem ve hiperemi görülür. Sıklıkla, tonsillerde eksüda vardır (1,4).

Klinik

Viral tonsillofarenjitler: Hastalarda belirgin halsizlik, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, öksürük, rinit, konjunktivit ve otit gibi belirti ve bulgular vardır. Ateş ve miyalji çok ön planda değildir. Tonsil ve farenksde hiperemi ve eksudasyon görülebilir. Klinik bulgulara bakılarak etken mikroorganizmayı ayırt edebilmek mümkün değildir. Ancak bazı ipuçları olabilir. Tonsillofarenjite konjunktivit ve tonsillerde folliküler görünüm eşlik ediyorsa adenovirus enfeksiyonları akla getirilmelidir. Parainfluenza enfeksiyonlarında tonsillofarenjite öksürük ve nezle, influenza enfeksiyonlarında ise şiddetli boğaz ağrısı, baş ağrısı, öksürük, rinit ve ateş eşlik eder. Ağız içinde ülseratif lezyonlar görülmesi durumunda HSV, hepingina (Echo ve coxsackie virüs) ve enteroviral enfeksiyonlar akla getirilmelidir. Herpetik lezyonlarda ağız içi ve farenksde tipik veziküler lezyonlar görülür. Enteroviral enfeksiyonlarda tonsillofarenjite ekzantem ve menenjit bulguları eşlik edebilir. Bunların yanı sıra CMV, kızamık, kızamıkçık gibi sistemik viral enfeksiyonların seyri sırasında da tonsillofarenjit görülebilir. Viral tonsillofarenjitler genellikle hafif seyirli ve kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlardır, semptomlar birkaç günde geriler, bir haftada iyileşme olur (4).

AGBS tonsillofarenjiti: AGBS tonsillofarenjiti bakterinin solunum yolu ile vücuda girmesi ve 2,4 günlük inkübasyon periyodunun ardından ateş, yutma güçlüğü, boğaz, baş ve karın ağrısı, halsizlik gibi belirtilerle ani olarak başlar. Farenkste sıklıkla eksüda vardır (kriptik tonsillit) ve bu eksüda bazen sarımtırak renkte olabilir. Ancak, magma adı verilen sarı renkteki peynirimsi materyal enfeksiyon göstergesi olmayıp, fizyolojik bir debristir ve bu eksüdadan ayrılmalıdır. Farenks ve tonsiller parlak kırmızıdır ve üzerinde peteşiyal lezyonlar bulunabilir. "Doughnut lezyonları"nın görülmesi (ortası sarı renkte kabarık kırmızı veya hemorajik lezyonlar) streptokoksik tonsillofarenjitini desteklese de, bu bulgu hastaların ancak %10'unda saptanabilir. Bu lezyonların yanı sıra uvulanın ödemli ve kırmızı olması, ağrılı anterior servikal lenfadenopatinin bulunması da AGBS tonsillofarenjitini düşündürür (5,7). Tüm bu ipuçlarına karşın, streptokoksik tonsillofarenjitler viral tonsillofarenjitlerden klinik olarak ayrılamazlar. Yine de bazı klinik ve epidemiyolojik özellikler bu iki enfeksiyonun ayırımı yararlı olabilir (Tablo 2) (3).

Tablo 2. Tonsillofarenjitlerin ayırıcı tanısında kullanılacak klinik ve epidemiyolojik özellikler.

Etkenin AGBS olduğunu düşündüren özellikler	Etkenin virüs olduğunu düşündüren özellikler
Ani başlangıç	Konjunktivit
Boğaz ağrısı	Burun akıntısı
Ateş	Öksürük
Baş ağrısı	İshal
Bulantı, kusma ve karın ağrısı	
Farenks ve tonsillerin inflamasyonu	
Yama tarzında eksüda	
Ağrılı ve büyük anterior servikal lenf bezleri	
Yaşın 5-15 arasında olması	
Olgunun kış veya ilkbaharda görülmesi	
Temas öyküsü varlığı	

Akut tonsillofarenjit atakları eğer bir yılda en az yedi kez ya da son iki yılda beş kez ortaya çıkmışsa, bu durumda kronik tonsillofarenjit terimi kullanılır. Hastalarda sıklıkla tonsillerde ve adenoidlerde hipertrofi vardır. Klinik bulgu olmaksızın hastanın boğaz kültüründe AGBS üremesi durumuna asemptomatik farengeal taşıyıcılık adı verilir. Kolonizasyon ile invaziv enfeksiyon arasındaki dengeyi etkileyen faktörler, doğal ve kazanılmış konak direnci ile orofarenkste bulunan bakterilerin etkileşimidir. Bu hastalar için klinik bulgular olmadan tedavi verilmesi önerilmemektedir.

Vincent anjini: Hastalık normal ağız hareketlerini engelleyecek düzeyde ani ve şiddetli bir ağrı ile başlar. Kötü ağız hijyeni, sigara kullanımı, malnutrisyon, travma, endokrin ve metabolik bozukluklar gibi risk faktörleri rol oynar. Özellikle interdental papillalarda olmak üzere gingivada nekroz, farenkste ülserasyonlar ve gri renkli bir pseudomembran gözlenir. Ağız kokusu ve artmış tat duygusu da tipiktir. Tabloya ateş, halsizlik ve bölgesel lenf bezlerinde büyüme de eşlik eder. Bakteriemi ve sepsise kadar ilerleyebilir (1,3).

Komplikasyonlar

AGBS tonsillofarenjitlerinin komplikasyonları süpüratif (peritonsiller ve retrofarengeal apseler, süpüratif servikal adenit, otitis media, sinüzit, mastoidit, bakteriyemi), nonsüpüratif (akut romatizmal ateş, glomerulonefrit) veya toksine bağlı (kızıl, streptokoksik toksik şok sendromu) olabilir (1,3,4). Akut tonsillofarenjitin sık görülen komplikasyonlarından olan peritonsiller apse (Quinsy)'de akut tonsillit tablosu birden daha da ağırlaşarak hastanın çenesini hiç açamamasına, ağız kokusunun, ateş ve halsizlik şikayetlerinin daha da artışına neden olmaktadır. Bu durumda antibiyotik tedavisi etkisiz kalmakta ve cerrahi bir girişimle apsenin mutlaka drene edilmesi gerekmektedir. Komplikasyonlar gelişmediği sürece AGBS tonsillofarenjitleri genellikle kendi kendini sınırlar, ancak nonsüpüratif poststreptokoksik komplikasyonların önlenmesi amacıyla hastaya antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (8,9).

Ayırıcı Tanı

Tonsillofarenjitlerin ayırıcı tanısında bu anatomik bölgeyi ilgilendiren epiglottit, Ludwig anjini, retrofarengeal apse, peritonsiller apse, tirodit, gastroözefageal reflü, orofarengeal veya laringeal tümör, travmatik farenjit gibi klinik durumlar akla getirilmelidir (1).

Tanı

Difteri, tularemi ve Vincent anjini, gibi nadir görülen hastalıkların dışında antibiyotik tedavisinin gerekli olduğu bakteriyel tonsillofarenjitlerde en sık etken AGBS olduğu için tanıda asıl amaç AGBS tonsillofarenjitlerinin saptanmasıdır. Olguların çoğunda etiyolojik tanıyı klinik ile koymak çok güçtür. Farengeal ve tonsiller eksüdalardan, duyarlı lenfadenopatiler, deri döküntüleri ve konjunktivit ayırıcı tanıda önemli olmasına karşın, özgül bulgular değildir. Yine de özellikle McIsaac ve Centor'un yapmış olduğu klinik çalışmalar

doğrultusunda streptokoksik tonsillofarenjiti öngörmek için bazı klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir (Tablo 3) (10,12). Bu puanlama sistemine göre 4 ve üzerinde puan alan hastalarda bile streptokoksik enfeksiyon riski %51-53'tür. Üç puan alan hastalarda bu risk %28-35,2 puan alanlarda %11-17,1 puanda %5-10, sıfır puanda ise %1-2 ye düşmektedir.

Tablo 3. Tonsillofarenjitlerde klinik skorlama.

Klinik	Puan
Ateş > 38°C	1
Öksürük olmaması	1
Hassas ön servikal lenfadenopati	1
Tonsillada hipertrofi veya eksüda	1
Yaş 3-14	1
Yaş 15-44	0
Yaş ≥45	-1

Bu klinik skorlama sistemleri özellikle birinci basamak hekimlikte gereksiz antibiyotik kullanımını önleme açısından oldukça yardımcıdır. Bilindiği gibi streptokoksik tonsillofarenjitlerde streptokokları farenksten elimine etmek, nonsüpüratif ve süpüratif komplikasyonların gelişmesini önlemek ve klinik iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla antibiyotik tedavisi mutlaka gereklidir. Bu nedenle tonsillofarenjitlerde kesin tanı konulması gereklidir ve bu da sadece laboratuvar incelemeleri ile mümkündür. Tanıda kullanılan laboratuvar testleri nonspesifik ve spesifik olmak üzere iki grupta inceleyebilir:

1. Nonspesifik testler: Kanda lökosit sayısı, lökosit formülü, eritrosit sedimentasyon hızının belirlenmesi ve CRP tayinleri özgül olmayan laboratuvar testleridir. Streptokoksik tonsillofarenjitlerde 15.000/mm³'e kadar yükselebilen lökositoz ve periferik yaymada sola kayma saptanır. Viral tonsillofarenjitlerde periferik yaymada sola kayma olmaksızın başlangıçta lökosit sayısında hafif artma görülse de, hastalığın ilerleyen günlerinde hastaların %50'sinde 5000/mm³'ün altına iner. İnfeksiyöz mononükleoz olgularında periferik yaymada atipik mononükleer hücreler görülebilir (1,2).

2. Spesifik testler: Mikroorganizmaya özgül olarak yapılan bu testler ise kültür, serolojik testler ve antijen tarama testleri olarak ayrılabilir.

a. Boğaz kültürü: AGBS tonsillofarenjitinin tanısında altın standarttır. Ancak her olgudan boğaz kültürü almaya gerek yoktur. Sadece klinik olarak AGBS tonsillofarenjiti düşünülen hastalardan boğaz kültürü alınmalıdır (13,14). Boğaz kültürü için eküvyon posterior farenkse ve tonsillere sürülür, eğer varsa pürülan eksüdalardan da örnek alınır. Örnek alındıktan sonra eküvyon steril bir tüp içinde veya transport besiyerinde laboratuvara ulaştırılır. Sadece AGBS aranacaksa eküvyonun steril, boş ve kuru bir tüpe konularak gönderilmesi tercih edilmelidir. Çünkü

AGBS'ler kuruluğa dirençlidir. Kuru ortamda diğer flora bakterileri inhibe olurken, AGBS'ler canlı kalırlar, bu nedenle izolasyon şansları artar. Boğaz sürüntü örneklerinden %5 koyun kanlı agara yapılan kültür, streptokoksik tonsillofarenjitin tanısında kullanılan en güvenilir yöntemdir. Dikkatlice alınmış ve uygun koşullarda ekim yapılmış bir kültürün doğruluk derecesi %95'tir. Boğaz kültürünün sonuçlanabilmesi için en az 24 saatlik bir süre gereklidir. Streptokoksik tonsillofarenjiti geçiren hastalarda tedavi sonrasında boğaz kültür takibi önerilmemektedir. Ancak hastada geçirilmiş akut romatizmal ateş öyküsü varsa ya da rekürren tonsillofarenjit durumunda alınması önerilir (13).

N.gonorrhoea, *C. diphtheriae* düşünülen olgularda özel besiyerlerine ekim yapılmalıdır. Vincent anjininde etkilenen dokudan Gram boyama incelemesi tanıda yardımcıdır. Gram pozitif kok, Gram negatif basil ve fusobacteriumlar gösterilebilir. Ayrıca debride edilen materyalden anaerob kültür yapılması gerekir. Viral tonsillofarenjit düşünüldüğü durumlarda viral kültür yapılması epidemiyolojik araştırmalar dışında önerilmez.

b. Serolojik testler: Streptolizin O, AGBS tarafından salgılanan ve bakterinin virülansına katkıda bulunan bir enzimdir. Streptolizin O insan için immünojendir ve insanda antistreptolizin O antikorlarının (ASO) oluşumuna neden olur. Bağışıklıkla bir ilişkisi yoktur. İnsanda ASO titresinin yüksek olarak bulunması yakın zamanda (3-4 hafta) geçirilmiş AGBS enfeksiyonunun kanıtıdır. Bu nedenle ASO incelemeleri genellikle geçirilmiş veya tedavi edilmemiş streptokoksik tonsillofarenjiti gösterir, akut enfeksiyonda değerli değildir ve genellikle retrospektif tanıya yardımcı olur. Titre bir yıla kadar yüksek düzeyde kalabilir. ASO Todd ünitesi (TU) ile değerlendirilir ve 200 T_U'nin üzerindeki değerler anlamlı olarak kabul edilir. Akut streptokok enfeksiyonunda ASO titresinde artış %80 oranındadır. Tedavi verilen vakalarda ASO titre artışı % 40 oranında bildirilmiştir. ASO yanında anti-D_{Naz}-B antihyaluronidaz ve antistreptokinaz bakılırsa antikor yanıtı %95 oranında görülür. Bunların yanı sıra C-reaktif protein (CRP) bakteriyel tonsillofarenjitlerin viral tonsillofarenjitlerden ayırımında yardımcı olabilir (13). İnfeksiyöz mononükleoz düşünülen tonsillofarenjit olgularında monospot veya heterofil antikor testleri tanıda kullanılabilecek nonspesifik serolojik testlerdir. Spesifik olarak viral kapsid antijenine karşı oluşan antikorlar (Anti VCA IgM) araştırılabilir.

c. AGBS antijeni aranması: Boğaz sürüntü örneklerinde direkt olarak AGBS antijenlerinin aranmasına ait testler kısa sürede sonuçlanmaları, erken antibiyotik tedavisine başlanabilmesi ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi gibi avantajlara sahiptir. En önemli dezavantajları ise pahalı olmalarıdır. Testlerin duyarlılıkları %75-90, özgüllüğü ise %85-100 arasındadır. Duyarlılığının düşük olması nedeni ile bu testlerin boğaz kültürlerine, yukarıda sayılan avantajları dışında bir üstünlükleri yoktur. Klinik olarak ve diğer nonspesifik laboratuvar testleri ile kuvvetle streptokoksik

tonsillofarenjit düşünülen hastalarda test negatif çıkarsa ayrıca boğaz kültürü yapılmalıdır (15).

Tedavi

Tonsillofarenjitlerin tedavisini semptomatik tedavi, antibiyoterapi ve cerrahi tedavi olmak üzere üç başlık altında özetlenebilir:

1. Semptomatik tedavi: Hastaların yakınmasına yönelik uygulanan tedavidir. Hastalarda ılık garagara, ortamın nemli tutulması ve hidrasyon semptomatik iyileşmeyi artırır. Özellikle şiddetli boğaz ağrısı ve ödemi olan hastalarda gargara şeklinde kullanılan topikal antiinflamatuvarlar hastayı rahatlatır. Ateş yüksekliği durumunda antipiretikler verilebilir. Bu amaçla en güvenilir ilaç parasetamoldür. Aspirin özellikle çocuk yaş grubunda Reye sendromu riski nedeniyle önerilmemektedir. Ateş ve ağrının azaltılmasında ibuprofen gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar oldukça etkili ve güvenilir ilaçlardır. Ancak gastrointestinal yakınması olan hastalarda dikkatli kullanılmaları gerekir (1,6).

2. Antimikrobiyal tedavi: Öksürük ve burun akıntısı yoksa, tonsillalarda eksüda, ön servikal bölgede hassas lenfadenopati ve ateş varsa ön planda AGBS'ler etken olarak düşünülüp tedavi planlanmalıdır. Ayrıca daha önceden romatizmal ateş öyküsü veren hastada antimikrobiyal tedaviye hemen başlanmalıdır. Streptokoksik tonsillofarenjite tedavinin amaçları nazofarenksten streptokokların eradikasyonu, süperatif ve nonsüperatif komplikasyonların önlenmesi ve klinik iyileşmenin hızlandırılmasıdır (8).

Streptokok tonsillofarenjiti düşünülen hastaya iki farklı yaklaşım vardır. Antibiyotik uygulaması ya hemen ya da kültür sonucu beklenerek başlanır. Her iki uygulamanın avantaj ve dezavantajları vardır. AGBS tonsillofarenjitlerinde ilk dokuz gün içinde tedavi başlanırsa, romatizmal ateş gelişimi engellenir. Yapılan çalışmalarda kültür alınır alınmaz antibiyotik uygulamasının, kültür sonuçları belli olana dek geçen 48 saatin ardından başlamaya göre herhangi bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. Erken başlanan antimikrobiyal tedavi ile semptomların daha erken gerilediği gösterilmiştir. Diğer yandan erken tedavinin en önemli dezavantajı kültür negatif olguların gereksiz yere antimikrobiyal tedavi almasıdır. Bu nedenle antibiyotik başlama zamanı her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Şiddetli enfeksiyon geçiren, ateşi 38.3°C'nin üzerinde olan hastalarda ve altta yatan romatizmal kalp hastalığı olan kişilerde antimikrobiyal tedaviye hemen başlanabilir (6,8,14).

AGBS tonsillofarenjitinde birinci seçenek antibiyotik penisilindir. Tedaviye uyum sağlayabilecek, oral penisilini tolere edebilecek, genel durumu iyi hastalarda oral olarak başlanabilir. Ateş tedavinin 2-4. gününde genellikle düşer. Hastaların genel durumu düzelir. Yine de komplikasyonların önlenmesi açısından tedavi süresinin 10 güne tamamlanması oldukça önemlidir (8,16,17).

Parenteral penisilin tedavisi ile bakteriyolojik eradikasyon %93, oral penisilin tedavisi ile %88 olarak bildirilmiştir. Benzatin penisilin G uygulaması özellikle oral tedaviyi tolere edemeyenlerde, tedaviye uyum sorunu yaşanabilecek kişilerde, tekrarlayan AGBS tonsillofarenjit ataklarında ve romatizmal kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda tercih edilir (18).

Penisilin alerjisi durumunda anaflaktik tipte bir alerji değilse tedavide eritromisin veya sefalosporinler kullanılabilir. Anaflaktik tipte alerji söz konusu ise eritromisin kullanılmalıdır. Çünkü penisilin alerjisi olanlarda %10 oranında sefalosporinlere de alerji olabilir. Yeni makrolidlerin streptokoklara karşı etkinliği eritromisine benzer, bununla birlikte daha az gastrointestinal yan etkiye neden olurlar ve bu nedenle eritromisinin kullanıldığı endikasyonlarda veya eritromisin intoleransı olan hastalarda yeni makrolidler seçilebilirler. Tedavide kullanılan diğer antibiyotikler ise ampisilin, amoksisilin, sefalekssin, sefadroksil, sefaklor, sefprozil, sefuroksim aksetildir (Tablo 4) (1,6,8).

Tablo 4. Tonsillofarenjit tedavisinde kullanılabilen antibiyotikler ve doz şeması

Antibiyotik	Erişkin dozu	Çocuk dozu
Penisilin V	4x250 mg veya 2x500 mg	25-50 mg/kg/gün
Benzatin penisilin G	1.200.000 Ü	<27 kg 600.000 Ü >27 kg 1.200.000 Ü
Aminopenisilinler		
Amoksisilin	3x250-500 mg	20-45 mg/kg/gün
Ampisilin	4x250-500 mg	50-100 mg/kg/gün
1. kuşak sefalosporinler		
Sefalekssin	3-4x250-500 mg	25-50 mg/kg/gün
Sefadroksil	2x1 g	30 mg/kg/gün
2. kuşak sefalosporinler		
Sefaklor	2-3x250-500 mg	20-40 mg/kg/gün
Sefuroksim aksetil	2x250-500 mg	30-40 mg/kg/gün
Sefprozil	1-2x250-500 mg	15-30 mg/kg/gün
Makrolidler		
Eritromisin	4x250-500 mg	40 mg/kg/gün
Klaritromisin	2x250-500 mg	10-12 mg/kg/gün
Azitromisin	1x250-500 mg	7.5 mg/kg/gün

Aminoglikozidler, sulfonamidler, kotrimoksazol, kloramfenikol ve tetrasiklinler streptokoksik tonsillofarenjit tedavisinde kesinlikle kullanılmamalıdır.

Antimikrobiyal tedavi başarısızlığı: Antimikrobiyal tedaviye rağmen hastalığın tekrarı tedaviye yanıtızsızlığı gösterir. AGBHS enfeksiyonlarında oral penisilin tedavisinden sonra %6-38 oranında başarısızlık olduğu bildirilmiştir. Tedavinin etkisizliğinin nedenleri; antibiyotiklerin uygun sürede ve doz aralığında kullanılmaması, boğaz florasında bulunan *Haemophilus influenzae*, stafilokoklar ve anaeroplara gibi bakterilerin salgıladıkları betalaktamazların etkisi ile penisilin parçalanması, antibiyotiğe tolerans gelişmesi veya kronik AGBS taşıyıcılığıdır (1,2).

Rekürren tonsillofarenjitlerde antimikrobiyal tedavi: Rekürren AGBS tonsillofarenjitlerinde, tedavide

penisilinlerin kullanılması mikrobiyal florada betalaktamaz yapan *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *S.aureus* ve *Bacterioides* suşlarının artmasına ve olasılıkla penisilin tedavisine yanıt alınmamasına neden olmaktadır. Rekürren AGBS tonsillofarenjitlerinin tedavisi için ilk önerilen ilaç benzatin penisilin G, ikinci seçenek ilaç amoksisilin- klavulanat, penisiline alerjik hastalar için ise klindamisindir (Tablo 5) (19).

Taşıyıcılarda tedavi: Hasta olmayan çocukta boğaz kültür pozitifliği veya semptomatik ve kültür pozitif olan bireyde serolojik yanıt yoksa taşıyıcılık söz konusudur. Taşıyıcılığın nedeni hasta uyumunun olmaması, farenksde betalaktamaz yapan mikroorganizmaların varlığı veya konağa ait faktörler olabilir.

Tablo 5. Rekürren tonsillofarenjitte kullanılacak antibiyotikler ve doz şeması.

Antibiyotik	Erişkin dozu	Çocuk dozu
Benzatin penisilin G	1.200.000 Ü	<27 kg 600.000 Ü >27 kg 1.200.000 Ü
Amoksisilin klavulanat	3x250-500 mg, 2x500-875 mg	20-45 mg/kg/gün
Klindamis	4x150 mg, 2x300 mg	20-30 mg/kg/gün
Benzatin penisilin G	1.200.000 Ü	<27 kg 600.000 Ü
+ rifampisin	+ 2x600 mg	>27 kg 1.200.000 Ü + 20 mg/kg/gün

Taşıyıcıların boğazındaki streptokoklar avirulandır ve bunların hastalığı bulaştırma riski yoktur. Aynı zamanda taşıyıcılarda akut eklem romatizması riski de çok düşüktür, bu nedenle AGBS taşıyıcısı çocukların tedavisi gereksizdir (2,6).

Antimikrobiyal direnç mekanizmaları: A grubu streptokokların yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde 50 yıldır penisilin yaygın ve birçok kez de gelişigüzel kullanımına rağmen, günümüze kadar penisiline dirençli hiçbir suş tanımlanmamıştır. Ancak bu AGBS’de diğer antibiyotiklere karşı direnç meydana gelmediği anlamında değildir ve birçok çalışmada eritromisin ve tetrasiklinlere karşı direnç gösterilmiştir. AGBS’lerde penisilin direncinin gelişmemesi ile ilişkili olarak öne sürülen birkaç teori vardır. Bunlardan birine göre direnç gelişimi için uygun koşullar henüz oluşmamış olabilir ve zaman faktörünün düşünülmesi gerekir. Örneğin penisiline dirençli pnömokok suşları deney hayvanlarında insanlardaki suşlardan çok daha önce izole edilmiştir. Bu teoriye göre AGBS’lerde ileride penisilin direnci gelişme olasılığı hala vardır. Genetik transfer mekanizmalarının yetersizliği veya DNA alımı ve replikasyonu için bariyerlerin varlığı bir başka neden olabilir. Antibiyotik direncinin yayılması, genetik transfer için uygun koşulların varlığına bağlıdır. Bakteri türleri arasında restriksiyon bariyerleri, ekolojik yerler, nükleaz varlığı ve bakteriyofajlara duyarlılıkta değişkenlik söz konusudur. Bakteriler dört farklı tipte ekstraselüler DNaz üretirler ve bunlar ekzojen DNA’nın transformasyonla alımını sınırlayabilir. Faj kökenli restriksiyon sistemleri DNA alımı ve replikasyonunu önleyebilir ve sonuçta ekstraselüler ve intraselüler nükleazların kombinasyonu teorik olarak aşılması güç

bir engel yaratabilir. AGBS'ler diğer gram pozitif bakterilere kıyasla sınırlı konjugasyon yeteneğine sahiptirler ve AGBS'lerin klinik izolatları nadiren plazmid içerirler. Bunun dışında stafilkoklardaki metisilin direnci mekanizmasından farklı olarak penisiline düşük afiniteli PBP'ler ya AGBS'lerde eksprese edilmiyor ya da bunların varlığı yaşamı mümkün kılmıyor da olabilir (2,3).

AGBS'lerde eritromisin direnci ilk olarak 1958 yılında tanımlanmıştır. Eritromisine dirençli suşların çoğunda diğer makrolidlere ve sıklıkla tetrasiklin, linkomisin ve kloramfenikole de direnç vardır. Dirençli izolatların sıklığındaki artış, sadece suşlardaki değişiklik ile değil, artmış olan makrolid tüketimiyle de ilişkilendirilmiştir. Eritromisine direnç gelişiminin moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, eritromisine dirençli streptokokların, eritromisinin bakteri ribozomunda bağlandığı bölgeyi metile eden bir enzim salgılayarak antibiyotiğin etkisinden korundukları gösterilmiştir (2).

3. Cerrahi tedavi: Tonsillofarenjit sonrası günlük yaşamı etkileyecek şekilde beslenme ve solunuma ait obstrüksiyon bulguları gelişmişse veya peritonsiller apse (Quincy apsesi) oluşmuşsa tonsillektomi önerilir. Bunun yanı sıra uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen 6 aydır iyileşmeyen, sıklıkla halitosis, persistan boğaz ağrısı ve servikal LAP olan kronik tonsillofarenjit olgularında tonsillektomi endikasyonu vardır. Özellikle bir yılda yedi veya daha fazla tonsillit atağı ya da iki yıl boyunca her yıl beş veya daha fazla atak görülen rekürren tonsillofarenjitlerde de tonsillektomi yapılmalıdır (6).

Bağışıklık ve Korunma

Maternal antikorlar nedeniyle bebeklik döneminde streptokoksik enfeksiyonlar görülmez. Yaş ilerledikçe temasın artması nedeniyle enfeksiyon ya da taşıyıcılık oluşur ve M proteinine karşı serotipe özgül antibakteriyel bağışıklık gelişir. Antibakteriyel bağışıklık enfeksiyon gelişimini önlerken taşıyıcılık gelişimini engelleyemez. Eritrojenik toksine karşı ise gruba özgül antitoksik bağışıklık meydana gelir. Antibakteriyel ve antitoksik bağışıklık durumuna göre farenjit ve/veya kızıl tablosu gelişir.

Bulaş özellikle damlacık yolu ile olduğu için kalabalık yaşanan yerlerde havalandırmanın iyi olmasına dikkat edilmeli, el yıkama, ortak eşya kullanılmaması gibi kişisel koruyucu önlemler alınmalıdır. Hastaların izole edilmesine gerek yoktur, ancak bulaştırıcılık açısından hastaların bilgilendirilmesi yararlı olur. AGBS'lere karşı spesifik C maddesinden hazırlanan aşilar hayvan deneylerinde etkili bulunmakla birlikte insanlarda kullanımıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bunun yanı sıra influenza ve pnömokok aşılmasının akut tonsillofarenjit ataklarını azalttığı gösterilmiştir (1,3).

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Referanslar

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107:265.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116:3724.
3. Braeuninger A, Küppers R, Strickler JG, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in lymphocyte predominant Hodgkin disease represent clonal populations of germinal center-derived tumor B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:9337.
4. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, et al. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. *N Engl J Med*. 1997;337:453.
5. Ohno T, Stribley JA, Wu G, et al. Clonality in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1997;337:459.
6. Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, Küppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:151.
7. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, et al. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*. 1993;71:2062.
8. Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol*. 1999;17:776.
9. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:5739.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2.2015). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
11. Chen RC, Chin MS, Ng AK, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *J Clin Oncol*. 2010;28:136.
12. Wirth A, Yuen K, Barton M, et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer*. 2005;104:1221.
13. Nogová L, Reineke T, Eich HT, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. 2005;16:1683.
14. Wilder RB, Schlembach PJ, Jones D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte very favorable and favorable, lymphocyte-predominant Hodgkin disease. *Cancer*. 2002;94:1731.
15. Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3495.
16. Hall GW, Katzilakis N, Pinkerton CR, et al. Outcome of children with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - a Children's Cancer and Leukaemia Group report. *Br J Haematol*. 2007;138:761.
17. Fanale MA, Lai CM, McLaughlin P, et al. Outcomes of nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma (NLPHL) patients treated with R-CHOP [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010;116:2812.
18. Bodis S, Kraus MD, Pinkus G, et al. Clinical presentation and outcome in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1997;15:3060.
19. Karuturi M, Hosing C, Fanale M, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:991.

