

KLİNİK ÇALIŞMA

Boğaz gargarası ile yapılan hızlı antijen testinin grup A beta-hemolitik streptokokları saptamadaki etkinliği

Effectiveness of rapid antigen test with throat gargle in detecting group A beta-hemolytic streptococci

Dr. Fahrettin YILMAZ,¹ Dr. Oğuz KARABAY,² Dr. Nevin KOÇ İNCE,² Dr. Hasan EKERBİÇER,³ Dr. Esra KOÇOĞLU⁴

Amaç: Grup A beta-hemolitik streptokok (BHS) tanısında kullanılan hızlı antijen testlerinin (HAT) en önemli dezavantajı düşük duyarlılıklarıdır. Bu çalışmada, boğaz gargarası ile yapılan HAT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya tonsillofarenjit öntanısı konan 106 hasta (53 kadın, 53 erkek, ortalama yaş 22±12; dağılım 16-65) alındı. Boğaz kültürü için steril pamuklu çubuk ile farenks arka duvarı ve tonsil yüzeyinden sürüntü örneği alındı. Daha sonra hastalara 10 saniye süreyle steril %0.9 NaCl ile gargara yaptırılarak örnek alındı. Bu örnekler HAT ile grup A BHS pozitifliği açısından değerlendirildi. Boğaz kültürleri standart yöntemlerle yapıldı.

Bulgular: Boğaz kültürü 12 hastada (%11.3) pozitif, 94 hastada (%88.6) negatif idi. Boğaz gargarasıyla yapılan HAT beş hastada (%4.7) pozitif, 101 hastada (%95.2) negatif bulundu. Boğaz gargarasıyla yapılan hızlı antijen testinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %41.7 ve %100, pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %93.1 idi.

Sonuç: Grup A BHS tanısında boğaz gargarasıyla yapılan HAT'nin özgüllüğü, pozitif ve negatif kestirim değerleri tatmin edici bulunmasına rağmen, duyarlılığı tatmin edici bulunmadı.

Anahtar Sözcükler: Antijen, bakteriyel/analiz; farenjit/mikrobiyoloji; duyarlılık ve özgüllük; streptokok enfeksiyonları/tanı/mikrobiyoloji; tonsillit/mikrobiyoloji.

Objectives: The most important disadvantage of rapid antigen tests (RAT) is low sensitivity for the diagnosis of group A beta-hemolytic streptococci (BHS). We determined the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of RAT in gargling samples.

Patients and Methods: The study included 106 patients (53 females, 53 males, mean age 22±12 years; range 16-65 years) with an initial diagnosis of tonsillopharyngitis. Swab samples were taken from the posterior pharyngeal wall and tonsil surface with a sterile cotton swab. Then, gargle samples were obtained by gargling for 10 seconds with sterile 0.9% NaCl to be examined by the RAT for group A BHS. Throat cultures were processed using standard microbiologic techniques.

Results: Throat cultures were positive in 12 patients (11.3%) and negative in 94 patients (88.6%). Rapid antigen test yielded five positive (4.7%) and 101 negative (95.2%) results. The sensitivity and specificity rates of RAT with throat gargling were 41.7% and 100%, with positive and negative predictive values of 100% and 93.1%, respectively.

Conclusion: Despite satisfactory specificity, positive and negative predictive rates of RAT with throat gargling, its low sensitivity limits its use for the diagnosis of group A BHS.

Key Words: Antigens, bacterial/analysis; pharyngitis/microbiology; sensitivity and specificity; streptococcal infections/diagnosis/microbiology; tonsillitis/microbiology.

♦ Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, ¹Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ⁴Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (Departments of ¹Otolaryngology, ²Infectious Diseases, and ⁴Clinical Microbiology, İzzet Baysal Medicine Faculty of Abant İzzet Baysal University), Bolu; ³Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı (³Department of Public Health, Medicine Faculty of Sütçü İmam University), Kahramanmaraş, Turkey.

♦ Dergiye geliş tarihi - 9 Ekim 2007 (Received - October 9, 2007). Düzeltme isteği - 17 Mart 2008 (Request for revision - March 17, 2008). Yayın için kabul tarihi - 9 Mayıs 2008 (Accepted for publication - May 9, 2008).

♦ İletişim adresi (Correspondence): Dr. Fahrettin Yılmaz, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, 14280 Bolu, Turkey. Tel: +90 374 - 253 46 56 / 3353 Faks (Fax): +90 374 - 217 50 61 e-posta (e-mail): yilmazfahrettin@yahoo.com

Üst solunum yolu enfeksiyonlarının (ÜSYE) büyük kısmı viraldir. Bakteriyel ÜSYE'nin %15-20'sinden grup A beta-hemolitik streptokok (BHS) sorumlu tutulmaktadır.^[1,2] Bu nedenle, ÜSYE tanısı grup A BHS izolasyonu üzerinde yoğunlaşmaktadır. Kültürle grup A BHS izolasyonu için genellikle 24-48 saatlik bir süre gereklidir. Bu süreyi kısaltmak amacıyla hızlı antijen testi (HAT) geliştirilmiştir. Ancak, HAT'nin düşük duyarlılığı en önemli dezavantajıdır.^[3-5] Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda boğaz sürüntüsü ile alınan HAT örnekleri klasik boğaz kültürleriyle karşılaştırılmış ve HAT'nin duyarlılığı %47-90 oranında bildirilmiştir.^[6]

Sürüntü ile boğazdaki birkaç noktadan örnek almak yerine, daha fazla yüzeyin taranmasına olanak sağlayan gargarayla HAT'nin düşük olan duyarlılığını artırabileceğimizi düşündük. Yaptığımız literatür taramasında böyle bir karşılaştırmanın yapıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmada, ÜSYE öntanımlı hastalardan boğaz kültürü altın standart kabul edilerek, boğaz gargarası örneklerinden yapılan HAT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerlerinin araştırılması amaçlandı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Etik kurul onayını takiben, 2005-2006 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'ne başvuran ve boğaz ağrısı, tonsillerde hiperemi, hipertrofi ya da kript bulunan 106 hastadan (53 kadın, 53 erkek; ortalama yaş 22±12; dağılım 16-65) çalışma grubu oluşturuldu. Hastalarda aşağıdaki belirti ve bulgulardan en az ikisini taşımaları şartı arandı: Ağrılı yutma, ateş (>38 °C), baş ağrısı, karın ağrısı, tonsillofarengeal eksüda, deri döküntüleri ve ağrılı ön servikal lenfadenopati.

Yaşı 16'dan küçük veya 65'ten büyük hastalar, baş-boyun kanserli olgular, romatizmal kalp kapak hastaları, enfeksiyöz mononükleoz saptananlar, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar, anti-HIV pozitifler ve son yedi günde sistemik antimikrobiyal tedavi görenler çalışma dışı bırakıldı.

Farenks arka duvarı ve tonsil yüzeyinden steril bir pamuklu çubuk yardımıyla alınan sürüntü örneği %5 koyun kanlı agar ekildi. Bu besiyerine basitrasin (0.04 U) ve trimetoprim/sulfametoksazol (SXT) (1.25/23.75 µg) içeren antibiyotikli diskler ilave edildi. Besiyerleri 37 °C'de 24 saat süreyle inkübe

edildi. Basitrasine duyarlı ve SXT'ye dirençli olan beta-hemolitik kolonilerin gram boyaması yapıldı. Gram-pozitif ve katalaz negatif koklardan PYR pozitifliği saptananlar grup A BHS olarak tanımlandı. İlk 24 saatte beta-hemolitik koloni saptanmaması durumunda inkübasyon süresi 48 saate uzatıldı.

Kültür örneği alındıktan sonra, hastalardan %0.9 NaCl ile 10 saniye gargara yapmaları ve gargara sıvısını steril ve kapaklı kaba boşaltmaları istendi. Alınan gargara örneği 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Daha sonra hazır ticari kitle, üretici firmanın (QuickVue+, ABD) önerileri doğrultusunda grup A BHS hızlı antijen testi yapıldı. Test şeridinde tek çizgi varlığı negatif, çift çizgi varlığı pozitif sonuç kabul edildi.

Kültür sonuçları altın standart olarak alındı ve HAT sonuçlarının duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri hesaplandı.

BULGULAR

Olguların tümünde boğaz ağrısı şikayeti (%100) vardı. Hastaların 85'inde (%79.2) baş ağrısı, 103'ünde (%97) ateş, 76'sında (%71.6) eklem ağrısı, 91'inde (%85.8) servikal lenfadenopati, 61'inde (%57.5) öksürük, 101'inde (%95.2) ağrılı yutma, 68'inde (%64) tonsillofarengeal eksüda, 15'inde (%14) deri döküntüsü, 100'ünde (%94.3) tonsillofarengeal hiperemi saptandı. Spiroketler için karanlık alan mikroskopisi yapıldı ve incelenen örneklerin tümü negatif bulundu.

Boğaz kültürü 12 hastada (%11.3) pozitif, 94 hastada (%88.6) negatif idi. Boğaz gargarasıyla yapılan hızlı antijen testi beş hastada (%4.7) pozitif, 101 hastada (%95.2) negatif bulundu. Boğaz gargarasıyla yapılan hızlı antijen testinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %41.7 ve %100, doğruluk değeri %100, pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %93.1 idi.

TARTIŞMA

İlaç tüketiminde 2001 yılı verilerine göre, dünyada ilk sırada kalp-damar sistemi ilaçları tüketilirken, ülkemizde ilk sırayı antibiyotikler (%18.1) almaktadır.^[7] Türkiye'de antibiyotik kullanımına dair birçok çalışmanın ortak sonucu, antibiyotiklerin sık ve uygunsuz tüketildiğidir.^[8] Birinci basamakta antibiyotik reçetelemenin en sık nedeni ÜSYE'dir.^[8,9] Özellikle kış aylarında kulak burun boğaz polikliniklerine başvuruların büyük bir kısmını ÜSYE'li hastalar oluşturmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının ise büyük kısmı viraldir ve olguların sadece %15-20'sinde antibiyotik tedavisi gerek-

tedir.^[2,10,11] Grup A BHS tanımlamada altın standart boğaz kültürüdür. Bu testin en önemli dezavantajı 24-48 saat gerektirmesidir. Kültür testinin 72 saate kadar uzatılmasıyla duyarlılığının daha da artacağını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır.^[12]

Kültür testindeki zaman sorununu aşmak amacıyla geliştirilen HAT yaklaşık 20 yıldır klinik kullanımdadır. Pozitif HAT sonucuyla, kültür sonucu beklenmeksizin grup A BHS'lere karşı antibiyotik tedavisine başlanabilmektedir. Fakat bu testlerin kullanımındaki en önemli dezavantajları düşük duyarlılıklarıdır. Çeşitli araştırmalarda bu testlerin duyarlılığı %47-90 arasında bildirilmiştir.^[6] Anhalt ve ark.'nın^[13] yaptığı araştırmada HAT'nin duyarlılığı %68 bulunmuştur. Wegner ve ark.^[14] ise HAT'nin duyarlılığını %31-50 olarak bildirmişlerdir. Düşük duyarlılığı nedeniyle, negatif HAT sonuçlarının kültürlü doğrulanması gerekmektedir.^[15-20]

Çalışmaya başlarken, boğazdan bir iki noktadan pamuklu çubukla alınan az miktarda örnek yerine, gargarayla daha fazla yüzeyden örnek alınabileceğini ve bu durumun testteki duyarlılığı yükseltebileceğini düşündük. Çalışmaya aldığımız 106 örnekten 12'sinin (%11.3) kültüründe grup A BHS üredi. Literatürde ÜSYE semptomları ile kliniğe başvuran ve tonsillofarenjit öntanısı alan hastalarda grup A BHS saptanma olasılığı %10-15 arasında bildirilmiştir. Sonuçlarımız literatürle uyumludur. Aynı olgularda boğaz gargara örneğiyle HAT'de ise, sadece beş olguda (%4.7) grup A BHS pozitifliği saptandı. Dolayısıyla HAT ile, pozitif olguların yedisi (%58) tanımlanamamıştır. Sonuçlarımıza göre boğaz gargarasıyla yapılan antijen testinin özgüllüğü, pozitif ve negatif kestirim değerleri tatminkar olsa bile duyarlılığı (%41.6) yetersizdir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlaması örnek sayısının azlığıdır. Bu nedenle, konuyla ilgili iyi tasarlanmış ve daha fazla örnek sayıları içeren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, boğaz gargarasıyla HAT'nin sürüntü yöntemine üstünlüğü saptanamamıştır ve duyarlılığı düşüktür. Bu yöntemle yapılan ve negatif sonuç elde edilen örneklerin boğaz kültürüyle doğrulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Teşekkür

Bu çalışmaya olan desteğinden dolayı AİBÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Uhl JR, Adamson SC, Vetter EA, Schleck CD, Harmsen WS, Iverson LK, et al. Comparison of LightCycler PCR, rapid antigen immunoassay, and culture for detection of group A streptococci from throat swabs. *J Clin Microbiol* 2003;41:242-9.
2. Araujo Filho BC, Imamura R, Sennes LU, Sakae FA. Role of rapid antigen detection test for the diagnosis of group-A beta-hemolytic streptococcus in patients with pharyngotonsillitis. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72:12-6. [Abstract]
3. Chapin KC, Blake P, Wilson CD. Performance characteristics and utilization of rapid antigen test, DNA probe, and culture for detection of group A streptococci in an acute care clinic. *J Clin Microbiol* 2002;40:4207-10.
4. Venezia RA, Ryan A, Alward S, Kostun WA. Evaluation of a rapid method for the detection of streptococcal group A antigen directly from throat swabs. *J Clin Microbiol* 1985;21:395-8.
5. Baker DM, Cooper RM, Rhodes C, Weymouth LA, Dalton HP. Superiority of conventional culture technique over rapid detection of group A Streptococcus by optical immunoassay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;21:61-4.
6. Radetsky M, Solomon JA, Todd JK. Identification of streptococcal pharyngitis in the office laboratory: reassessment of new technology. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:556-63.
7. Top M, Tarcan M. Türkiye ilaç ekonomisi harcamalar 1998-2003 dönemi değerlendirilmesi. *Liberal Düşünce Derg* 2004;35:177-200.
8. Karabay O. Birinci basamakta antibiyotik kullanımında Türkiye'de durum. *ANKEM Derg* 2007; 21(Ek 2):252-6.
9. Akici A, Kalaca S, Ugurlu MU, Oktay S. Prescribing habits of general practitioners in the treatment of childhood respiratory-tract infections. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:211-6.
10. Sheeler RD, Houston MS, Radke S, Dale JC, Adamson SC. Accuracy of rapid strep testing in patients who have had recent streptococcal pharyngitis. *J Am Board Fam Pract* 2002;15:261-5.
11. Johansson L, Mansson NO. Rapid test, throat culture and clinical assessment in the diagnosis of tonsillitis. *Fam Pract* 2003;20:108-11.
12. Kocoglu E, Karabay O, Yilmaz F, Ekerbicer H. The impact of incubating the throat culture for 72 h on the diagnosis of group A beta-hemolytic streptococci. *Auris Nasus Larynx* 2006;33:311-3.
13. Anhalt JP, Heiter BJ, Naumovitz DW, Bourbeau PP. Comparison of three methods for detection of group A streptococci in throat swabs. *J Clin Microbiol* 1992; 30:2135-8.
14. Wegner DL, Witte DL, Schrantz RD. Insensitivity of rapid antigen detection methods and single blood agar plate culture for diagnosing streptococcal pharyngitis. *JAMA* 1992;267:695-7.
15. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991;325:783-93.
16. Gerber MA. Culturing of throat swabs: end of an era? *J Pediatr* 1985;107:85-8.
17. Schwartz B, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA,

- Dowell SF. Pharyngitis-principles of judicious use of antimicrobial agents. 1998;101(Suppl 1):171-4.
18. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2002;35:113-25.
19. Cabbarpur C, Büyüklü F, Çakmak Ö, Haşimoğlu R, Ergin F, Özhan ZR ve ark. Akut tonsillofarenjitte rapid strep A testi kullanımı. KBB-Forum 2004;3:10-2.
20. Uygur M, Kirazlı T, Bilgen C. Akut tonsillofarenjit hastalarında rapid strep A testinin güvenilirliği. Türk Otolarengoloji Arşivi 2002;40:36-40.