

Boğaz Sürüntü Örneklerinde A Grubu Beta-Hemolitik Streptokokların Belirlenmesinde Bionexia Strep A Plus Hızlı Antijen Testinin Kullanımı

Nurcan SAYGILI, Emin BULUT, Rıdvan DENİZ, Nazan DALGIÇ, Elif AKTAŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

ÖZ

Amaç: Büyük bir kısımdan viral etkenlerin sorumlu olduğu çocukluk çağı farenjitlerinin, %20-40 kadarında etken A grubu beta-hemolitik streptokoklar (GAS)'dır. Etkenin erken belirlenmesi, viral olgularda gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi, GAS olgularında ise antibiyotik tedavisinin erken başlanması ve böylece komplikasyonların engellenmesi açısından kritik önem taşımaktadır. Duyarlılığı yüksek ve kullanımı kolay hızlı antijen testleri, erken tanı ve uygun tedaviye önemli katkı sağlamaktadır. Bu çalışmada amaç; boğaz sürüntü örneklerinde GAS tespitinde Bionexia hızlı antijen testinin etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 16 Kasım 2015 - 15 Şubat 2016 tarihlerinde laboratuvarımıza farenjit ön tanısıyla gönderilen 1934 boğaz sürüntüsü değerlendirilmiştir. Örnekler Bionexia Strep-A Plus (BioMérieux, Fransa) hızlı antijen testiyle eşzamanlı kültür yapılmıştır. Tanılamada basitrasın duyarlılığı, PYR, lateks agglütinasyon testleri ve matriks aracılı lazer dezorpsiyon/iyonizasyon-uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) kullanılmıştır. Kültürde GAS üreme yoğunluğu kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışma 861'i (%44,5) kadın, 1073'ü (%55,5) erkek olmak üzere 1934 hastayla yapılmıştır. Olguların yaşları 1-75 arasında olup, ortalaması 8,7±6,7'dir. Örneklerin 214'i (%11) kültür pozitif, 180'i (%9,3) antijen testi pozitif bulunmuştur. Üreme yoğunluğu daha fazla olan olguların hızlı antijen testi sonuçları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,013). Bionexia antijen testinin kültüre göre duyarlılığı %84,1, özgülüğü %100, pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %98, testin doğruluğu ise %98,2 olarak saptanmıştır.

Sonuç: GAS farenjiti tanısında yüksek duyarlılığa sahip hızlı antijen testlerinin yeğlenmesi, erken tanı ve uygun tedaviye katkı sağlayacağı gibi antibiyotiklerin uygun kullanımı ile direnç gelişiminin önlenmesine de katkı sağlayacaktır. Bununla birlikte, negatif antijen test sonuçlarının kültürle doğrulanması, yanlış tanı ve eksik tedavinin önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

ABSTRACT

Use of Bionexia Strep A Plus Rapid Antigen Test in the Identification of Group A Beta-Hemolytic Streptococci in Throat Swab Samples

Objective: Group A beta-hemolytic streptococci (GAS) are responsible for 20-40% of childhood pharyngitis which are mostly caused by viral agents. Early identification of the agent is crucial in preventing unnecessary use of antibiotics in viral infections and early initiation of antibiotic therapy and prevention of complications in GAS infections. Easy-to-use rapid antigen tests with higher sensitive contribute significantly to early diagnosis and appropriate treatment. The aim of this study is to evaluate the efficacy of Bionexia rapid antigen test in detecting GAS in throat swab samples.

Material and Methods: A total of 1934 throat swab samples submitted to our laboratory with a pre-diagnosis of pharyngitis were assessed between 16 November 2015 and 15 February 2016. The samples were simultaneously cultured and tested by rapid Bionexia Strep-A Plus (BioMérieux, France). For identification, bacitracin sensitivity, PYR test and latex agglutination test in addition to Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) were used. The density of GAS growth in the culture was noted.

Results: A total of 1934 patients, 861 (44.5%) female and 1073 (55.5%) male cases were included in the study. The ages of the cases ranged between 1, and 75 years (mean: 8.7±6.7 years). Two hundred and fourteen (214; 11%) culture-positive, and 180 (9.3%) rapid antigen-positive samples were detected. Rapid antigen test positivity was significantly higher in denser culture growth (p=0.013). When compared with the corresponding rates culture positivity, Bionexia antigen test has 84.1% sensitivity, 100% specificity, 100% positive predictive, 98% negative predictive values and diagnostic accuracy rate was 98.2%.

Conclusion: Preference for a highly sensitive rapid antigen test can contribute significantly to the diagnosis and treatment of pharyngitis, appropriate use of antibiotics and prevention of the spread of resistance. Besides, the confirmation of negative rapid antigen test results by culture is essential to avoid misdiagnosis and insufficient treatment.

Anahtar kelimeler: Boğaz kültürü, GAS, hızlı antijen testi

Keywords: Throat culture, GAS, rapid antigen test

Alındığı tarih: 07.02.2017

Kabul tarihi: 13.06.2017

Yazışma adresi: Nurcan Saygılı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Şişli / İstanbul

e-posta: nrcnsygl@gmail.com

GİRİŞ

Çocukluk çağı farenjit olgularının büyük kısmı viral olmakla birlikte, %20-40'ında grup A streptokoklar (GAS) etkindir⁽¹⁾. Servikal lenfadenopati, yüksek ateş ve tonsiller eksüda ile karakterize olan GAS farenjiti tanısını, kış mevsiminde akut başlangıç, baş ağrısı ve karın ağrısı gibi faktörlerin varlığı desteklemektedir⁽²⁾. Farenjitin akut semptomlarına ek olarak GAS, peritonsiller apse, otit, mastoidit gibi süperatif komplikasyonlara ve akut romatizmal ateş (ARA), glomerülonefrit gibi süperatif olmayan komplikasyonlara yol açabilir⁽³⁾. Ancak, yalnızca klinik bulgulara dayanarak GAS farenjitini viral farenjitten ayırmak oldukça zordur⁽²⁾. Boğaz kültürü, streptokokal farenjit tanısında altın standart metot olarak kullanılmaktadır⁽⁴⁾. Ancak numunenin toplanmasından son mikrobiyolojik teşhise kadar geçen süre oldukça uzun olduğundan, boğaz kültürü yeterince pratik bir yöntem değildir. Sürecin uzun olması hastalığın etkili yönetimini kısıtlamakta, tedavide gecikmeye ya da gereksiz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır⁽³⁾. Özellikle GAS farenjitine bağlı ARA komplikasyonunun hâlâ önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu ülkelerde, boğaz ağrısı ile gelen hastanın GAS'a bağlı farenjitinin olup olmadığına en kısa sürede karar vermek önemli bir klinik adımdır⁽⁵⁾.

Hızlı tanı ve erken antibiyotik tedavisi ile hastalık süresinin kısaltılması, bulaşıcılığın azaltılması ve komplikasyonların önlenmesi olası olmaktadır⁽⁶⁾. Tonsillofarenjitli olgularda etkenin daha hızlı belirlenmesi için hızlı antijen testleri geliştirilmiştir⁽⁷⁾. Hızlı antijen testlerinin 1980'lerin başında kullanıma başlanmasından bu yana çeşitli metodolojik yöntemler geliştirilmiştir. Birinci nesil hızlı antijen testlerinde lateks aglütinasyon, Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA), lateral flow immunoassay (lateral migrasyon immunoassay) ve optik immunoassay yöntemleri kullanılmış, son yıllar-

da DNA prob, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), floresan in situ hibridizasyon yöntemleri gibi moleküler tabanlı teknikler geliştirilmiştir⁽⁸⁾. Günümüzde en yaygın kullanılan hızlı antijen testleri lateral migrasyon immunoassay veya hızlı immünokromatografik temelli yöntemlerdir⁽⁹⁾. Bu testler streptokokal farenjitin birkaç dk. içinde teşhis edilmesi avantajını, %95'ten fazla özgüllükle sağlarken, duyarlılık %59 ile %96 arasında değişkenlik gösterebilmektedir⁽³⁾. Duyarlılığı yüksek bir hızlı antijen testi kullanımı tanıya önemli oranda katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmada amaç, akut tonsillofarenjit ön tanı hastalarda, boğaz sürüntü örneklerinde GAS tespitinde Bionexia hızlı antijen testinin etkinliğini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Laboratuvarımıza 16 Kasım 2015-15 Şubat 2016 tarihleri arasında farenjit tanısıyla gönderilen 1934 boğaz sürüntüsü değerlendirilmiştir. İşe girme öncesi muayene, genel tıbbi muayene ve rutin çocuk sağlığı muayenesi için gönderilen örnekler dışlanmıştır. Örnekler, BD BBLTM CultureSwab™ EZ II (Le Pont de Claix, Fransa) ikili eküvyon çubukla alınmıştır.

Boğaz sürüntü örneklerinden GAS antijen saptanması için lateral-flow immunoassay temelli Bionexia Strep-A Plus (BioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Eşzamanlı olarak boğaz kültürü yapılmıştır. İnkübasyon sonrası plaklar beta hemolitik koloni yönünden 24 ve 48 saat sonra değerlendirilmiştir. Üreme varlığında, üreme yoğunluğu (+1)'den (+4)'e derecelendirilmiştir⁽¹⁰⁾. Gram pozitif ve katalaz negatif koloniler; BD BBLTM DrySlide™ PYR Kit (Becton Dickinson, ABD), lateks aglütinasyon Streptokok Gruplama Test Kiti (Plasmatec, Birleşik Krallık) ve basitrasın duyarlılık (0.04U disk) (Oxoid, Birleşik Krallık) testleri ve Bruker (Daltonics, Almanya) MALDI-TOF MS sistemi kullanıla-

rak tanımlanmıştır. Daha önceden moleküler yöntemle tanımlanmış bir klinik *Streptococcus pyogenes* izolatu kalite kontrolü amacıyla kullanılmıştır⁽¹¹⁾.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, ABD) programı kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Duyarlılık ve özgüllük hesaplamalarında tanı tarama testlerinden yararlanılmıştır. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışma 861'i (%44.5) kadın, 1073'ü (%55.5) erkek olmak üzere 1934 hastayla yapılmıştır. Olguların yaşları 1-75 arasında olup, ortalaması 8.7 ± 6.7 'dir. Örneklerin, 1625'i acil-çocuk kliniği olmak üzere toplam 1830'u (%94.7) çocuk kliniklerinden, 104'ü (%5.3) erişkin kliniklerinden gönderilmiştir.

Bionexia hızlı antijen testinin kültüre göre duyarlılığı %84.1, özgüllüğü %100, pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %98,

Tablo 1. Kültür-hızlı antijen test sonuçlarının karşılaştırılması.

		Hızlı Antijen Test		
		Pozitif	Negatif	Toplam
GAS Saptanması	Pozitif	180	34	214
	Negatif	0	1720	1720
Kültür	Toplam	180	1754	1934

GAS, Grup A *Streptokok*

Tablo 2. Beş-15 yaş kültür-hızlı antijen test sonuçlarının karşılaştırılması.

		Hızlı Antijen Test		
		Pozitif	Negatif	Toplam
5-15 yaş	Pozitif	155	29	184
	Negatif	0	1087	1087
Kültür	Toplam	155	1116	1271

GAS, Grup A *Streptokok*

doğruluğu %98.2 olarak saptanmıştır. Kültür ve hızlı antijen testinin karşılaştırmalı sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Kültür sonucu pozitif olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımında; 24 hasta 5 yaş altında, 184 hasta 5-15 yaş arasında, altı hasta ise 15 yaş üstü grupta yer almıştır. Beş-on beş yaş grubunda kültür ve hızlı antijen testinin karşılaştırmalı sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Cinsiyetlere göre kültür sonuçlarının dağılımında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Örneklerin 179'unda üreme yoğunluğu (+3) ve (+4), 35'inde (+1) ve (+2) olarak değerlendirilmiştir. Üreme yoğunluğuna göre olguların hızlı antijen testi sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0.013$). Yoğun üreme (+3, +4) görülen olguların hızlı antijen testlerinin pozitif çıkma oranı, az yoğun üreme (+1, +2) görülenlerden anlamlı olarak fazladır. Üreme yoğunluğuna göre olguların Bionexia hızlı antijen testi sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Kültür sonucu pozitif olan olgularda farklı üreme yoğunluklarında Bionexia hızlı antijen testinin pozitiflik değerleri ve duyarlılıkları.

Üreme Yoğunluğu	Hızlı Antijen Testi Pozitif	Kültür Pozitif Duyarlılık n (%)
+1	8	11 (72.7)
+2	17	24 (70.8)
+3	17	23 (73.9)
+4	138	156 (88.5)
Toplam	180	214 (84.1)

Mantel-Haenszel "Linear-By-Linear" ilişkili ki-kare testi; $p = 0.013$

TARTIŞMA

Akut farenjit, özellikle 5-15 yaş grubunda hastane başvurularının en sık nedenlerindedir. Tüm vakaların %30-37'sini bu grup oluştururken, 5 yaş altı çocuklar tüm olguların yalnızca %5-10'undan sorumludur⁽¹²⁾. GAS farenjitleri ile viral farenjitlerin semptomları benzerlik gösterse de yalnız klinik özelliklere bakılarak yapılan tanının duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür⁽¹³⁾. GAS farenjitinde antibakteriyel tedavinin gecik-

meden başlanması süpüratif (peritonsiller apse, otit, mastoidit gibi) ve süpüratif olmayan (ARA, glomerülonefrit gibi) komplikasyonların gelişimini önlerken, klinik semptomların görülme süresi ve bulaş riskini azaltması nedeniyle etkenin GAS olup olmadığına karar vermek önemli bir klinik adımdır⁽¹⁴⁾.

Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Japonya, Avustralya ve Brezilya’da yapılan sekiz farklı araştırmanın verilerinin incelendiği bir çalışmada, çocuklarda GAS prevalansının %21-%48 (ortalama %36) olduğunu bildirmiştir⁽¹⁵⁾. Afrika’da yapılan bir çalışmada, GAS prevalansı %22.5 olarak belirlenmiştir⁽¹⁶⁾. Mısır’da 4-16 yaş arası hastaları kapsayan bir çalışmada ise GAS prevalansı %42.2 olarak bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Arap ülkelerinde de benzer yüksek prevalans oranlarının (%40-%41.5) bulunduğu çalışmalar yapılmıştır^(18,19). Ülkemizde, 0-18 yaş arası hastaları kapsayan bir çalışmada, GAS prevalansı %25 olarak belirlenmiş, bir başka çalışmada da prevalans benzer şekilde %24.6 bulunmuştur^(6,20). İki ayrı yaş grubu arasında yapılan bir prevalans çalışmasında 0-6 yaş grubunda prevalans %19.4 iken, 7-17 yaş grubunda neredeyse iki katına çıktığı (%35.9) görülmektedir⁽²¹⁾. Laboratuvarımızda daha önce yaptığımız çalışmalarda, GAS farenjitini prevalansı olguların tamamı değerlendirildiğinde %15-15.5, 5-15 yaş arası çocuklarda %18.4-20.5 olarak belirlenmiştir^(22,23). Bu çalışmada ise, GAS farenjitini prevalansı olguların tamamı değerlendirildiğinde %11, 5-15 yaş arası çocuklarda ise %14.4 olarak belirlenmiş ve diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

GAS farenjitinin mikrobiyolojik tanısında boğaz kültürü altın standart yöntemdir. Doğru kişiden, doğru yerden, uygun şekilde alınan örneklerin uygun koşullarda kültürü yapıldığında duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir⁽¹³⁾. Boğaz kültürü standart yöntem olmakla birlikte, sonuç için 24-48 saate gereksinim duyulması dezavantaj olarak görülmektedir. Sürecin uzaması teda-

vide gecikmeye ya da gereksiz antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir. Amerika’da tedavileri ayaktan düzenlenen solunum yolu enfeksiyonlu 12 yaş altı hastaların %75’inde antibiyotik kullanıldığı ve bu hastaların büyük çoğunluğunu farenjit tanısı alan 6-12 yaş arası çocukların oluşturduğu rapor edilmiştir⁽²⁴⁾. On yedi ülkenin katılımıyla yapılan antibiyotik kullanımına yönelik bir çalışmada, Türkiye’nin en sık antibiyotik kullanımıyla birinci sırada yer aldığı bildirilmiştir. Yalnızca genel antibakteriyel ilaç kullanımında değil, çoğu geniş spektrumlu olan çeşitli antibakteriyel alt gruplarının kullanımı konusunda da Türkiye’nin en ön sırada yer aldığına vurgu yapılmıştır⁽²⁵⁾. Türk İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) antibakteriyel ilaç sürveyans 2011 raporu verilerine göre ülkemizde ayaktan tedavi alan hastalarda sistemik olarak tüketilen antimikrobiyal ilaçların toplam tüketim değeri, 46.70 DID (bir günde 1000 kişi başına düşen tanımlanmış günlük doz) olarak hesaplanmış, bunların büyük kısmını 42.28 DID değeriyle antibakteriyel ilaç grubunun oluşturduğu saptanmıştır. Bu değerler ile yalnızca çalışmadaki 17 ülke arasında değil, “European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network” (ESAC-Net) ülkeleri olarak tanımlanan Avrupa ülkelerinin de dâhil olduğu büyük grupta yapılan inceleme ve karşılaştırmalarda da Türkiye’nin antibakteriyel ilaç kullanımında ilk sıralarda yer aldığı gösterilmiştir. Buna örnek olarak, Türkiye’nin DID değerinin ESAC-Net ülkeleri arasında yer alan ve antibakteriyel DID değeri en düşük ülke olan Hollanda’nın yaklaşık 3.5 katı olduğu gösterilmektedir^(25,26).

Akut tonsillofarenjitin tanısında yaygın olarak kullanılan hızlı antijen testleri, son 10 yılda antibiyotik reçetelerinde belirgin düşüşe neden olmuştur⁽²⁷⁾. İlk olarak 1980’li yıllarda basit bir test olarak geliştirilen bu testlerde ELISA ve lateks aglutinasyon yöntemleriyle, boğaz sürüntüsünden direkt olarak bakteri hücre duvarında bulunan Lancefield A grup spesifik karbonhidratı

saptanmaktaydı⁽⁷⁾. Yapılan bir metaanaliz çalışmasında, lateks aglutinasyon için duyarlılığın %53'e kadar düştüğü belirlenmiştir⁽³⁾. Duyarlılıktaki sınırlılık nedeniyle lateks aglutinasyon yöntemi günümüzde daha az yeğlenmektedir. Ayrıca son yıllarda DNA prob, PCR, floresan in situ hibridizasyon yöntemleri gibi moleküler tabanlı teknikler de geliştirilmiştir⁽⁹⁾. Moleküler yöntemlerin ortalama %92 duyarlılık, %99 özgüllük değerleriyle özellikle duyarlılık açısından en iyi performans gösteren testler olduğu ortaya konmuştur⁽³⁾. Ancak moleküler yöntemlerin uygulanması diğer yöntemlere oranla daha uzun süre ve daha donanımlı laboratuvar ortamı gerektirmektedir. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan hızlı antijen testleri, lateral migrasyon immunoassay ve hızlı immünokromatografik yöntemlere dayalı yeni jenerasyon testlerdir⁽⁷⁾. Bu testler ile yaklaşık 5-10 dk. gibi kısa bir sürede sonuç alınabilmektedir. Böylece hastanın başvurusu sırasında verilen tedavi kararı nesnel kanıtlara dayandırılabilir⁽²⁸⁾. Kullanılan her teknik için değerler değişkenlik göstermiş olsa da genel olarak ele alındığında hızlı antijen testlerinin duyarlılığı %83-88, özgüllüğü ise %94-97 olarak belirlenmiştir. Ancak immünokromatografik yöntemlere dayalı hızlı antijen testlerinde duyarlılık %59 ila %96 arasında değişkenlik göstermektedir⁽³⁾.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, hızlı testler için kullanılan yöntem, ticari kit ve hasta popülasyonuna göre değişen duyarlılık ve özgüllük oranları saptanmıştır. Çoban ve ark.⁽¹²⁾ beş yıllık bir süreçte Ecotest® strep A hızlı test kiti (Wellkang, İngiltere, Birleşik Krallık) veya SD® hızlı test kiti (Standard Diagnostic, Kore) kullanılarak hızlı antijen tarama testinin duyarlılığını %68.1, özgüllüğü %92.2 bulmuştur. Altun ve ark.⁽²⁰⁾ 0-18 yaş arası hastalarda Strep A Abon kit (Hangzhou, Çin) kullanarak duyarlılığı %73, özgüllüğü %96.8 belirlemiştir. Küçük ve ark.⁽²¹⁾ 0-6 yaş arası ve 7-17 yaş arası olmak üzere iki

grup oluşturmuş, hızlı QuickVue+Strep A Antijen testi (Quidel Corporation, ABD) ile 0-6 yaş grubunda duyarlılığı %58, özgüllüğü %97.2, 7-17 yaş grubunda duyarlılığı %61.5, özgüllüğü %96.9 bulmuştur. Sarıkaya ve ark.⁽²⁹⁾ da hızlı QuickVue+Strep A Antijen testi (Quidel Corporation, ABD) kullanmış, duyarlılığı %68.2, özgüllüğü %89.7 olarak bildirmiştir. Çamurdan ve ark.⁽³⁰⁾ INTEX Strep A Test II (INTEX Diagnostika Pharmazeutische Produkte AG, Muttentz, İsviçre) ile duyarlılığı %89.7, özgüllüğü %97.2 şeklinde belirlemiştir. Laboratuvarımızda yapılan maliyet etkinlik değerlendirmesi kapsamında hızlı antijen testleriyle ilgili çeşitli markalar test edilmiştir. Hızlı QuickVue+Strep A Antijen testi (Quidel Corporation, ABD) ile duyarlılık %89.07, özgüllük %99.0, pozitif kestirim değeri %94.2, negatif kestirim değeri %98.02 ve testin doğruluğu %97.46 olarak tespit edilmiştir⁽²²⁾. Mascia Brunelli hızlı antijen testi (Mascia Brunelli S.p.a, İtalya) ile duyarlılık %75.2, özgüllük %100, pozitif kestirim değerini %100, negatif kestirim değerini %95.81, testin doğruluğu ise %96.28 olarak saptanmıştır⁽²³⁾. Çalışmamızda, Bionexia hızlı antijen testi değerlendirilmiş ve duyarlılık %84.1, özgüllük %100, pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %98, testin doğruluğu ise %98.2 olarak saptanmıştır.

Hızlı antijen testinin duyarlılık ve özgüllüğünü etkileyen en önemli faktörlerden biri inokulum miktarıdır⁽¹⁵⁾. Bir çalışmada, in vitro ortamda GAS'ın çeşitli dilüsyonlarında beş farklı testin duyarlılığı araştırılmış ve inokulum miktarının artmasının test duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir⁽²⁸⁾. Çalışmamızda da, üreme yoğunluğu ile olguların hızlı antijen testi pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.013). Yoğun üreme (3 ve 4) görülen grubun hızlı antijen testi pozitiflik oranı %86.5 iken, üreme yoğunluğu düşük (1 ve 2) saptanan grupta ise pozitiflik oranı %71.4 olarak belirlenmiştir.

Akut tonsillofarenjit olgularında hızlı antijen testlerinin tanıya katkısı oldukça önemlidir. Ancak bu testlerin düşük duyarlılık oranları nedeniyle saptayamadığı olası bir GAS farenjitini atlamamak için, hızlı antijen testi negatif olanlara kültür yapılması çeşitli kılavuzlarda önerilmektedir^(10,31). Her ne kadar Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ARA insidansı 1/100.000 oranla ender olsa da gelişmekte olan ülkelerde 50/100.000'e kadar yükselebilen oranlarla hâlâ kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerindedir⁽³⁾. Türkiye geneli için ARA insidansını yansıtan yeterince veri olmasa da Ankara'da 1980 ve 2009 yılları arasındaki ARA hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, insidans 1980-1989 yılları arasında 37/100.000, 1990-1999 yılları arasında 60/100.000 ve 2000-2009 yılları arasında 21/100.000 olarak hesaplanmıştır⁽³²⁾. Negatif hızlı antijen test sonuçlarının kültürle doğrulanması, yanlış tanı ve eksik tedavinin önlenmesi, böylece ARA gibi önemli komplikasyonların engellenmesi açısından oldukça kritiktir.

Akut tonsillofarenjit olgularında doğrudan kültür ve antibiyotik tedavisi yerine, öncesinde hızlı antijen testlerinin kullanımının daha maliyet etkin bir seçenek olacağı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁽³⁾. Bir hızlı antijen testinin maliyeti ticari kitleler arasında farklılık gösterse de 5-12 TL arasındadır. Hızlı antijen testi negatif olanlara önerilen kültür maliyeti ise GAS şüphesi olmayan olgularda yaklaşık bir kanlı agar maliyeti kadar olup, ortalama 1 TL civarı iken, GAS şüphesi olanlarda ilave testlerle birlikte maliyet ortalama 10-12 TL olmaktadır. GAS farenjitli hastalarda ideal tedavi IV penisilin olmakla birlikte, hasta reçetelerinde sıklıkla oral antibiyotiklerin yer aldığı gözlenmekte, tedavi maliyetinin hızlı antijen testinin maliyetinden daha düşük olmadığı görülmektedir. Bununla birlikte, GAS farenjitli olgularda erken tanı ile hastalık süresinin kısaltılması, bulaşıcılığın azaltılması ve komplikasyonların önlenmesi ile de önemli

bir maliyet yükünden kurtulmuş olunmaktadır. Hızlı antijen testlerinin yüksek özgüllük gücü, erken tanı olanağı ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi avantajını sunarak akut tonsillofarenjit olgularında maliyet etkin bir yönetimi olası hâle getirmektedir⁽³⁾.

Gereksiz antibiyotik kullanımı, antibiyotiğe bağlı yan etkilerin görülmesi ve tedavi maliyetini arttırmasından öte, antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırması açısından kritik öneme sahiptir. Ciddi dirençli bakteriyel enfeksiyon nedeniyle, her yıl yalnızca Avrupa'da yaklaşık 25.000 hasta ölmektedir. Ayrıca çok ilaca dirençli bakterilerin, Avrupa'da her yıl 1.5 milyar Euro'dan fazla bir ekonomik zarara neden olduğu tahmin edilmektedir⁽³³⁾. "Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance" (CAESAR) 2014 raporunda, ülkemizde özellikle enterik bakterilerde genel olarak antibakteriyel direnç oranlarının yüksek olduğu belirtilmiştir⁽³⁴⁾. Sürveyans verilerinden elde edilen bilgiler doğrultusunda 2012 yılı invaziv *Escherichia coli* izolatlarının GSBL pozitiflik oranı %42.50 olarak belirlenirken, bu oranın 2013 yılı sürveyans verilerinde %44.90'a yükseldiği belirlenmiştir. Avrupa ülkelerinin direnç verilerinin rapor edildiği Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (EARS-Net) 2013 Raporu ile Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) 2013 Sürveyans verileri birlikte değerlendirildiğinde; EARS-Net 2013 raporunda invaziv *E. coli* izolatlarında aminopenisillinlere direnç oranı Avrupa ortalaması %57.80 olarak belirlenirken, ülkemiz verilerinde bu oran %70.70 olarak belirlenmiştir. Ayrıca EARS-Net 2013 raporunda üçüncü kuşak sefalosporinler için Avrupa ortalaması ise %12.60 olarak bildirilmiş, Türkiye'de ise %40.15 olarak belirlenmiştir. Bu oranın diğer Avrupa ülke verileri ile kıyaslandığında çok yüksek olarak belirlenmesi ülkemizde antibiyotik kullanım politikaları açısından yeni düzenlemelerin yapılması gerekliliğini ortaya

koymaktadır⁽³⁵⁾. Akut farenjit olgularında hızlı antijen testlerinin kullanımı, reçete edilen antibiyotik oranlarını düşüreceğinden, direnç gelişimini önlemede kritik bir adımdır.

Çalışmamızın güçlü yönleri, literatürdeki pek çok çalışma ile karşılaştırıldığında yüksek sayıda örnek ile çalışılmış olması ve çalışılan bütün örneklerle eş amanlı altın standart yöntem olan kültür de yapılarak hızlı antijen testinin yalancı pozitiflik yönünden de değerlendirilmesi ile “Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies” (QUADAS) kriterlerine göre kalite standartlarını karşılamış olmasıdır⁽³⁶⁾. Ancak elektronik reçete yazılımının tam olarak uygulanamamış olması hastaların antibiyotik kullanımı takibini güçleştirmiş, buna bağlı olarak testin antibiyotik kullanımının azaltılmasına etkisinin sayısal olarak gösterilememiş olması çalışmamızdaki kısıtlılığı oluşturmuştur.

Sonuç olarak, GAS farenjiti tanısında yüksek duyarlılığa sahip hızlı antijen testlerinin kullanımı, erken tanı ve uygun tedaviye katkı sağlamaktadır. Kliniklere başvurusu sırasında pozitif sonuç alınan hastalara erken antibiyotik tedavisi başlanabilecek, hastalık süresinin kısaltılıp bulaşıcılığın azaltılması yanında ülkemizde hâlâ önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan, ARA gibi komplikasyonların önlenmesi olası olacaktır. Negatif sonuç alınan hastalarda ise gereksiz antibiyotik kullanımı engellenerek, önemli bir sorun olan direnç gelişiminin önlenmesine de katkı sağlanmış olacaktır. Bununla birlikte, hızlı antijen test sonucu negatif olduğunda kültür yapılması, yanlış tanı ve eksik tedaviyi önleyecek, GAS farenjitli olguların klinik yönetimi daha güçlü hâle gelecektir.

KAYNAKLAR

1. Cohen J F, Chalumeau M, Levy C, et al. Spectrum and inoculum size effect of a rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *PLoS One* 2012; 7:e39085.
2. Ji M J, Noh J S, Cho B K, Cho Y S, Kim S J, Yoon B S. Evaluation of SD BIOLINE Chagas Ab rapid kit. *Korean J Lab Med* 2009; 29:48-52. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2009.29.1.48>
3. Lean W L, Arnup S, Danchin M, Steer A C. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2014; 134:771-81. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1094>
4. Maltezou H C, Tsagrid V, Antoniadou A, et al. Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1407-12. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn376>
5. Bisno A L. Primary care: Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001; 344:205-11. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101183440308>
6. Gözüküçük R, Göçmen İ, Nas Y, Yılmaz F, Ünüvar E. Streptokoksik tonsillofarenjit tanısında strep-A hızlı testinin etkinliği. *Çocuk Dergisi* 2011; 11:157-9.
7. Cohen J F, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:CD010502. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010502.pub2>
8. Öngen B. A Grubu streptokok infeksiyonlarında tanı. *ANKEM Derg* 2004; 18:45-50.
9. Winn W C, Hall G S, Allen D S, et al. Gram-Positive Cocci Part II: *Streptococci, Enterococci* and the *Streptococcus*-like bacteria. Koneman's Color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology (7th). Lipincott Williams an Wilkins 2015:733-843.
10. Church D L. Aerobik Bakteriyojoloji. (eds.) Garcia L S, Isenberg H D. Klinik Mikrobiyoloji Yöntemleri El kitabı. 3. Baskı. 2007 Güncellemesi. Bölüm: 3.
11. Kolukirik M, Yılmaz M, Ince O, Ketre C, Tosun A I, Ince B K. Development of a fast and low-cost qPCR assay for diagnosis of acute gas pharyngitis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15:46. <https://doi.org/10.1186/s12941-016-0162-0>
12. Çoban B, Kaplan H, Topal B, Ülkü N. The sensitivity and the specificity of rapid antigen test in Group A streptococcal tonsillopharyngitis. *J Pediatr Inf* 2013; 7:143-6. <https://doi.org/10.5152/ced.2013.1533>
13. Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P, et al. *Streptococcal pharyngitis* in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr* 2014; 173:1275-83. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2395-2>
14. Llor C, Madurell J, Balagué-Corbella M, Gómez M, Cots J M. Impact on antibiotic prescription of rapid antigen detection testing in acute pharyngitis in adults: a randomised clinical trial. *Br J Gen Pract* 2011; 61:e244-51. <https://doi.org/10.3399/bjgp11X572436>
15. Cohen J F, Cohen R, Levy C, et al. Selective testing strategies for diagnosing group A streptococcal infection in children with pharyngitis: a systematic review and prospective multicentre external validation study. *CMAJ* 2015; 187:23-32. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140772>
16. Gonsu H K, Bomki C M, Djomou F, et al. A comparative study of the diagnostic methods for Group A strep-

- tococcal sore throat in two reference hospitals in Yaounde, Cameroon. *Pan Afr Med J* 2015; 20:139. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.139.4810>
17. **Abd El-Ghany SM, Abdelmaksoud AA, Saber SM, Abd El Hamid DH.** Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis and carriage rate among Egyptian children: A case-control study. *Ann Saudi Med* 2015; 35:377-82. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2015.377>
 18. **Ba-Saddik IA, Munibari AA, Alhilali AM, et al.** Prevalence of Group A beta-hemolytic *Streptococcus* isolated from children with acute pharyngotonsillitis in Aden, Yemen. *Trop Med Int Health* 2014; 19:431-9. <https://doi.org/10.1111/tmi.12264>
 19. **Telmesani AM, Ghazi HO.** A study of group a streptococcal bacteria isolation from children less than 12 years with acute tonsillitis, pharyngitis and healthy primary school children. *J Family Community Med* 2002; 9:23-6.
 20. **Altundağ Altun H, Meral T, Türk Arıbaş E.** The specificity and sensitivity results of the rapid antigen test used in the diagnosis of group a beta hemolytic *Streptococcal tonsillopharyngitis*. *Acta Medica Mediterr* 2015; 31:287-90.
 21. **Küçük Ö, Biçer S, Giray T, et al.** Validity of rapid antigen detection testing in group a beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Indian J Pediatr* 2014; 81:138-42. <https://doi.org/10.1007/s12098-013-1067-y>
 22. **Deniz R.** Boğaz sürüntü örneklerinde A grubu beta-hemolitik streptokokların tespitinde hızlı antijen testi ve matris aracılı lazer desorbsiyon iyonizasyon-uçuş zamanlı-kütle spektrometresinin (MALDI-TOF MS) kullanımı [Tıpta uzmanlık tezi]. İstanbul: Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2016.
 23. **Barış A, Anlıaçık N, Bulut ME, Deniz R, Yücel E, Aktaş E.** A Grubu Beta-hemolitik streptokok farenjitisi tanısında Mascia Brunelli hızlı antijen testinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2017; 51:73-8. <https://doi.org/10.5578/s12098-013-1067-y>
 24. **Vaz LE, Kleinman KP, Raebel MA, et al.** Recent trends in outpatient antibiotic use in children. *Pediatrics* 2014; 133:375-85. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2903>
 25. **Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, et al.** Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:381-7. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70071-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70071-4)
 26. **Ulusal Antibakteriyel İlaç Sürveyansı -2011,** Sağlık Bakanlığı, Ankara 2015: 995.
 27. **Gazzano V, Berger A, Benito Y, et al.** Reassessment of the role of rapid antigen detection tests in diagnosis of invasive group A streptococcal infections. *J Clin Microbiol* 2016; 54:994-9. <https://doi.org/10.1128/JCM.02516-15>
 28. **Lasseter GM, McNulty CA, Richard Hobbs FD, Little P; PRISM Investigators.** In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-hemolytic streptococcal sore throat infections. *Fam Pract* 2009; 26:437-44. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmp054>
 29. **Sarikaya S, Aktaş C, Ay D, Cetin A, Celikmen F.** Sensitivity and specificity of rapid antigen detection testing for diagnosing pharyngitis in the emergency department. *Ear Nose Throat J* 2010; 89:180-2.
 30. **Camurdan AD, Camurdan OM, Ok I, Sahin F, Ilhan MN, Beyazova U.** Diagnostic value of rapid antigen detection test for *Streptococcal pharyngitis* in a pediatric population. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2008; 72:1203-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.04.008>
 31. **Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al.** Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A *Streptococcal pharyngitis*: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1279-82. <https://doi.org/10.1093/cid/cis847>
 32. **Orün UA, Ceylan O, Bilici M, et al.** Acute rheumatic fever in the Central Anatolia Region of Turkey: a 30-year experience in a single center. *Eur J Pediatr* 2012; 171:361-8. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1555-x>
 33. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/data-and-statistics>. (Erişim tarihi: 07.02.2017).
 34. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/285405/CAESAR-Surveillance-Antimicrobial-Resistance2014.pdf?ua=1. (Erişim tarihi: 07.02.2017).
 35. **TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı - Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 2013 Yıllık Raporu,** 2014.
 36. **Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, et al.** Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy. Version 0.9.0. Londra: The Cochrane Collaboration 2010.