

Panel 2 sunuları

PEDİATRİDE A GRUBU STREPTOKOK İNFEKSİYONLARI

Yöneten: **Nuran SALMAN**

- Çocuklarda *Streptococcus pyogenes* infeksiyonları
Nuran SALMAN
- A grubu streptokok infeksiyonlarında bakteriyolojik tanı
Betigül ÖNGEN
- Streptokok antikor testlerinin klinik kullanımı ve yorumu
Nedret UZEL

ÇOCUKLARDA *STREPTOCOCCUS PYOGENES* İNFEKSİYONLARI

Nuran SALMAN

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İSTANBUL

ÖZET

Streptococcus pyogenes, çocuklarda piyodermi gibi hafif infeksiyonlardan toksik şok gibi ağır infeksiyonlara uzanan geniş bir yelpazede infeksiyonlara neden olmaktadır. En sık görülen infeksiyon olan tonsillofarenjitte altın standart olan penisiline alternatif ajanlar da tedaviye girmiştir. 10 günden daha kısa süreli tedavi gündemdedir. Grup A streptokoklarla bazı klinik tabloların ilişkili olabileceğine dair kanıtlar vardır. Bunlar arasında PANDAS ve Kawasaki sendromu dikkati çekmektedir.

Anahtar sözcükler: grup A *Streptococcus*, Kawasaki, PANDAS

SUMMARY

Streptococcus pyogenes Infections in Children

Streptococcus pyogenes infections in children have a wide spectrum ranging from mild pyoderma to severe infections like toxic shock. The most common infection is tonsillopharyngitis, where alternative therapies to gold standard penicillin are also used in practice. Shorter (less than 10 days) duration of therapy is also considered. There are certain clinical syndromes like PANDAS and Kawasaki which may have a link to group A *Streptococcus*.

Key words: group A *Streptococcus*, Kawasaki, PANDAS

En sık görülen grup A streptokok (GAS) infeksiyonları farenjit ve tonsillittir. 1-3 yaş arası çocuklarda ateş, huzursuzluk ve iştahsızlık ile seyreden streptokoksik ateş (streptokokkozis) gözlenir. Kızıl GAS'a bağlı eritrojenik toksinler ile oluşur. İmpetigo veya piyodermi gibi GAS'a bağlı deri infeksiyonları da sık görülür. Bunun dışında erizipel, perianal sellülit, vaginit, bakteriyemi, pnömoni, endokardit, perikardit, septik artritis, nekrotizan fasiitis, osteomyelitis, miyozit, cerrahi yara infeksiyonu, neonatal omfalit ve toksik şok sendromu da GAS'a bağlı klinik durumlardır⁽⁴⁾.

Streptokoksik farenjit

A grubu streptokokların tanı ve tedavisi ile ilgili çalışmalar uzun yıllardır çok yoğun olarak yapılmış ve bazı konular artık standardize edilmiştir. Tanıda boğaz kültürü altın standarttır. Son yıllarda birkaç çeşit hızlı tanı testi geliştirilmiştir. Bunlar deneyimli personel tarafından uygulandıkları durumda boğaz kültürü ile karşılaştırıldığında yüksek oranda özgündür (% 95 üstü). Buna karşın referans laboratuvarlarda bile hızlı testlerde yalancı negatiflik oranı yüksektir. Bu testlerin duyarlılık oranları % 70-85 olarak bulunmuştur. Bundan dolayı, önerilen, hastadan 2 örnek alınması ve 1. örnekte hızlı test negatif sonuç verirse ikinci örnekten boğaz kültürü yapılmasıdır⁽⁴⁾.

Tedavide ise altın standart penisilindir. Penisilinin yaygın kullanılmasına karşın A grubu streptokoklar arasında penisilin

direnci gelişmemiştir. Bu tedavinin ana amacı akut romatizmal ateşi engellemektir. İlk 9 gün içinde başlanılan penisilin tedavisi akut romatizmal ateşi önlemede çok etkindir. Penisilin tercihen oral yolla ve 10 gün süre ile verilir; 10 günden az kullanılıncaya başarımlar söz konusudur. Günde 2 defa kullanımda etkindir. Sefadoksil, sefiksim, sefidinir ve seftibuten için günlük tek doz kullanımı FDA onayı almıştır. Bazı antibiyotiklerin 10 günden daha kısa süreli kullanımı da etkilidir. Sefpoksime, sefidinir, sefuroksim aksetil ve azitromisin'in 5 günlük tedavileri GAS eradikasyonu için etkilidir. Oral sefalosporinler (sefadoksil, sefaklor, sefuroksim aksetil, sefiksim) penisilin V ile klinik başarı ve bakteri eradikasyonu açısından kıyaslandığında, kısmen daha etkin oldukları gözlenmektedir⁽³⁾.

Benzatin penisilin G'nin kas içi tek enjeksiyon olarak (30 kg'ın altındaki çocuklarda 600,000 U, 30 kg'ın üzerindeki çocuklarda 1,200,000 U) verilmesi de uygun tedavi seçeneğidir. GAS farenjitinde penisiline direnç gelişimi bildirilmemesine karşın tedavide başarımlar yaşanabilmektedir. Bunların nedenleri şöyle sıralanabilir:

- a) taşıyıcılık (tedavi sonunda % 10 olguda asemptomatik taşıyıcılık),
- b) beta-laktamaz üreten *Staphylococcus aureus* gibi başka bir bakterinin varlığı,
- c) tonsil kriptlerinde derin yerleşimde infeksiyon,
- d) tedaviye hasta uyumsuzluğu⁽⁴⁾.

Tekrarlayan GAS farenjitinde alternatif oral bir ilaç verilebilir veya kas içi benzatin penisilin uygulanabilir. GAS taşıyıcılarına normalde antibiyotik verilmez, ancak aşağıdaki durumlarda antibiyotik verilebilir.

- a) çevrede akut romatizmal ateş veya post-streptokoksik glomerulonefrit salgını varsa,
- b) kapalı veya yarı kapalı topluluklarda GAS farenjit salgını varsa,
- c) ailede romatizmal ateş hikayesi varsa,
- d) uygun tedaviye rağmen aile içinde dokümanite GAS farenjiti tekrarlıyorsa,
- e) tonsillektomi düşünülüyorsa⁽⁴⁾.

Taşıyıcılık durumunda klindamisin, amoksisilin-klavulanat ve rifampinin penisilin V veya benzatin penisilin G ile kombinasyonu uygulanır. En etkili tedavinin klindamisin tedavisi olduğu gösterilmiştir.

İnvazif streptokok infeksiyonları

GAS'a bağlı invazif streptokok infeksiyonları 1980 sonlarına doğru dikkati çekmiştir. Daha evvel nekrotizan fasiitis ve streptokoksik toksik şok sendromu tabloları bilinmesine rağmen, bu son olgularda görülen infeksiyonların ortak özelliği, alta hiçbir hastalığı olmayan immünkompetan kişilerde görülmeleridir⁽³⁾.

Bu son olgularla bağlantılı GAS infeksiyonlarının iki ayırt edici özelliği vardır. Birincisi, genellikle 1, 3, 28 ve 12 M serotiplerinden oluşan bir gruba (bu tipler deri infeksiyonları ya da farenjit etkeni olan ve en sık rastlanan GAS formları değildir) aittir. İkincisi, bu suşlar A, B ve kimi zaman da C tipi pirojenik ekzotoksin üretir. Eskiden kızılın eritrojenik toksinleri olarak bilinen bu streptokoksik ekzotoksinler, *S.aureus*'la bağlantılı toksik şoka benzer toksinlerle ilişkilidir (örneğin TSST-1). Pirojenik ekzotoksinler bir dizi etkinliği artırır ve tümör nekroz faktörü, interlökin-1 ve interlökin-6 gibi çeşitli sitokinlerin üretimine neden olurlar. M proteini de patogeneizde bir rol oynar, çünkü streptokokların fagositozunu engeller. Ek olarak, hem M proteini hem de pirojenik ekzotoksinler süperantijen gibi hareket edebilir. Bu özellikleri ile, klasik antijen işlemine gerek kalmadan yardımcı T hücrelerini uyarak sitokin üretmelerine neden olurlar. Sitokinlerin klonal üretimi inflamatuvar kaskatı harekete geçirerek ateşe, toksisiteye ve şoka yol açar⁽³⁾.

Çocuklarda da GAS'a bağlı yumuşak doku infeksiyonu ile birlikte stafilokoksik toksik şok sendromuna benzer bir toksik şok sendromu tanımlanmıştır. Bu olguların % 40-50'sinde suçiçeği zemini vardır. Çeşitli bildirilerde nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla (NSAİD) GAS'a bağlı fasiitis arasında bir ilişki kurulmuştur. NSAİD'ların granülosit fonksiyonlarını bozduğu ve sitokin yapımını arttırdığı gösterilmiştir. Suçiçeği ile beraber NSAİD kullanımı ile invazif GAS infeksiyonu ilişkisi tam kurulamamıştır⁽²⁾.

İnvazif GAS infeksiyonları tedavisinde penisilin ile, GAS'ların penisiline duyarlı olmalarına rağmen, iyi bir sonuç alınamamıştır. Klindamisin daha etkili bulunduğundan, çoğu merkez klindamisini penisiline ilave olarak kullanmıştır.

Birçok çalışmada intravenöz immunglobulin kullanımı da değerlendirilmiştir. Yine son zamanlarda M proteini aşısı üzerinde yoğun çalışmalar yürütülmektedir⁽²⁾.

Son yayınlarda tonsillektomi sonrası ciddi invazif *S.pyogenes* infeksiyonu geçiren 2 çocuk tanımlanmıştır⁽⁷⁾.

PANDAS

(Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections)

Obsessif-kompulsif hastalık multifaktöryel etiyojisi olan nörobiyolojik bir hastalık olarak nitelendirilir. Son yıllarda çocukluk çağında başlayan obsessif-kompulsif hastalığın etiyojisinde yeni bir mekanizma önerisi sürülmüştür; post-streptokokkal otoimmünite⁽¹⁾.

Streptokoklara bağlı obsessif-kompulsif hastalığın patofizyolojisi Sydenham koresine çok benzer. Sydenham koresinde GAS'a bağlı antistreptokokkal antikorlar, moleküler benzeşme ile duyarlı konağın bazal gangliasındaki epitoplara çapraz reaksiyon vererek bağlanır. Benzer bir mekanizmanın PANDAS'ta rol oynadığı düşünülmektedir. Swedo⁽⁶⁾'nın öne sürdüğü PANDAS kriterleri tablodaki gibi özetlenebilir:

Tablo: PANDAS tanı kriterleri.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Obsessif-kompulsif hastalık (DSM IV kriterleri) veya tik hastalığı olması2. Semptomların 3 yaş ile puberte arasında görülmesi3. Hastalığın epizodik olması, ani semptom alevlenmeleri görülmesi4. Semptomların başlamasının ve alevlenmesinin GAS infeksiyonu ile ilişkili olması5. Semptom alevlenmelerinde nörolojik anormalliklerin olması |
|--|

PANDAS'ın bulguları Sydenham koresine benzeyebilir. PANDAS'ta romatizmal ateş bulguları olan kardit, poliartrit ve aşıkare kore hiçbir zaman gözlenmez.

PANDAS'ın streptokoksik infeksiyon sonucu otoimmün bir mekanizma ile oluştuğuna dair oldukça fazla kanıt vardır⁽¹⁾.

S. pyogenes ile Kawasaki ilişkisi

Kawasaki (KS) hastalığı ilk olarak 1967'de Japonya'da tarif edilen bir vaskülitir. Bu akut hastalıkta şu özellikler vardır:

- a) Antibiyotiğe yanıt vermeyen ve 5 günden uzun süren ateş,
- b) Konjunktivit,
- c) Dudaklarda çatlamalar, mukozalarda inflamasyon,
- d) Servikal lenfadenopati,
- e) Gövdede ve ekstremitelerde döküntü, daha sonra ayak ve el parmak uçlarında soyulma,
- f) Ödem⁽⁵⁾.

Bu klinik özellikler streptokoksik hastalıklarda da gözlenebilir. KS hastalarında anormal immün sistem aktivasyonu vardır. Bu, KS ile süperantijen arasında bir ilişki olduğunu

düşündürmektedir. KS olgularında pirojenik ekzotoksin A (SPEA) antikorlarının yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir⁽⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. Bottas A, Richter MA: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS), *Pediatr Infect Dis J* 2002;21: 67.
2. Committee on Infectious Diseases - American Academy of Pediatrics: Severe invasive group A streptococcal infections. A subject review, *Pediatrics* 1998;101:136.
3. Efstratiou A: Group A streptococci in the 1990s, *Antimicrob Chemother* 2000;45: 3.
4. Hayden GF, Turner RB: Pharyngitis, "Jenson HB, Baltimore RS (eds): *Pediatric Infectious Diseases*" kitabında s. 711-21, WB Saunders, London (2002).
5. Meissner HC, Leung DYM: Superantigens, conventional antigens and the aetiology of Kawasaki syndrome, *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:91-3.
6. Swedo SE: Sydenham's chorea: A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders, *JAMA* 1994;272:1788.
7. Timmers-Raaijmakers BC, Wolfs TF, Jansen NJ, Bos AP, van Vught AJ: Invasive group A streptococcal infection after tonsillectomy, *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:929.