

TONSİLLO-FARENJİTLER VE ANTİMİKROBİYAL TEDAVİLERİ

M. Haluk KÖSEMEN

Tonsillo-pharyngitis and antimicrobial therapy.

Aerodigestif traktusun girişinde lokalize Waldeyer halkası diye anılan lenfoid doku içeren anatomik oluşumu, tonsilla palatina, adenoid vejetasyon, dil kökü tonsillaları ve yanlarda da lateral farengeal bandlar oluşturur. Solunum ve beslenme fonksiyonları esnasında organizmanın dış yabancı cisimler ile ilk karşılaştığı yer bu bölgedir. Gerek özel yapısı, gerek yukarıda belirtilen anatomik yeri, söz konusu halkada infeksiyonların çok sık görülmesine yol açar. Spesifik kronik infeksiyonlar bu bölgeyi tutarlarsa da son yıllarda daha sık görülmelerine rağmen ihmal edilebilir sayıdadırlar. Daha sıklıkla virüs, mantar ve bakteri kökenli infeksiyonlar gözlenir.

Waldeyer halkasının infeksiyon etkenlerine en sık tutulan bölgeleri tonsilla palatina ve adenoid vejetasyon diye anılan tonsilla nazofarengeadır.

Nazofarenks ve farenks birçok tipte mikroorganizmanın vücuda girmesine müsaittir. Yukarı solunum yollarındaki normal flora doğumdan hemen sonra oluşur. Laktobasiller ve anaerobik streptokoklar bir iki gün içinde gelişir ve maksimum sayıya ulaşırlar. *Actinomyces*, *Fusobacterium* ve *Nocardia* 6 ay içinde yerleşirler. Bundan sonra *Bacteroides*, *Leptotrichia*, *Propionibacterium* ve *Candida* ağız florasının bir parçası olurlar. *Fusobacterium* topluluğu 1 yaş civarında maksimum sayıya ulaşırlar. Ağız boşluğunun mikroflorası kompleks ve birçok çeşitli anaeroplara da ihtiva eder. Anaerobik mikroorganizma sayısı oksijen konsantrasyonu değişimleri ile doğru orantılı değişkendir. Sağlıklı beş yaşına kadar olan çocuk ağızları aerobik patojen bakteriler için bir liman olarak kabul edilebilir. Yapılan bir araştırmada söz konusu patojenler ve oranları şu şekilde saptanmıştır: *Streptococcus pneumoniae* % 19, *Haemophilus influenzae* % 13, Grup A beta-hemolitik streptokok % 5, *Branhamella catarrhalis* ise % 36. Yaşla patojen sıklığı muhtemelen artan immünolojik defans nedeniyle azalır. Yine başka bir araştırmada semptom veren ve sağlıklı çocuklarda patojenler ağız florasında incelenmiş ve şu sonuca varılmıştır: *S. pneumoniae*, Grup A beta-hemolitik streptokoklar (GABHS) *Staphylococcus aureus*, alfa-hemolitik streptokoklar ve *Haemophilus* suşları semptomlu çocuklar kadar sağlıklı çocuklarda da yaklaşık miktarlarda bulunmuştur. Sadece semptomlu çocuklarda *S.pneumoniae* ve *Haemophilus* suşlarında izolasyon artışıları saptanmıştır. Ayrıca orofarenks florası ile otitis media etkenleri arasında yakın ilişki de tesbit edilmiştir. Viral infeksiyonlar esnasında farengeal bakteri florası değişmektedir. Bu değişiklik daha ziyade *S. aureus* ile Gram negatif enterik bakteriler lehine olmaktadır. Sağlıklı periodda orofarengeal kolonizasyon oranı Gram negatif enterikler için % 12-18, *S. aureus* için % 5-14 arasında değişkenlik gösterirken bir viral yukarı solunum yolu infeksiyonunda bu oranlar % 60 ila % 43 gibi büyük oranlara çıkarlar. Bu değişiklikler geçici olmakla beraber bakteriyel infeksiyon riskini artırır. Çeşitli mikroorganizmalar arasındaki baskınlık özellikle nazofarenkste dengeyi sağlar. Normal flora, şahısları patojen mikroorganizmalara dirençli kılar gibi görülmektedir. Söz konusu floradaki denge antibakteriyel tedavi ile bozulur. Oral ampisilin, sefalotin, tetrasiklin ve kloramfenikol alfa-hemolitik streptokoklar üzerine baskı kurarken Gram negatif enterik mikroorganizmaların çoğalmasına yol açar. Tonsiller bölgeden elde edilen verilere göre bakteriyel interferans, alfa ve beta-hemolitik streptokoklar ve alfa-hemolitik streptokoklar ile Gram negatif bakteriler arasında oluşmaktadır (2,3).

Penisilin ile yapılan antimikrobiyal tedavi orofarenkste beta-laktamaz üreten bakterilerin çoğalmasına yol açmaktadır. Yapılan ayrı iki araştırmada penisilin tedavisinden sonra dirençli flora oluşma oranları şu şekilde belirlenmiştir. Tedaviden önce % 15, sonra % 45 ve tedaviden önce % 14, sonra % 48. Bu iki araştırmada elde edilen sonuçlar birbirlerine çok yakındır. Artış gösteren bakteriler ise şu şekilde belirlenmiştir: *Bacteroides melaninogenicus*,

Bacteroides oralis, *S. aureus* ve *H.influenzae*. Bu nedenle özellikle penisiline dirençli bakterilerin florada artması sonucu son zamanlarda özellikle ülkemizde hala çok yaygın kullanılan söz konusu ilacın orofarengeal infeksiyonlarda başarı şansını azaltmaktadır (2,3).

Flora konusuna açıklık getirdikten sonra Waldeyer halkasının infeksiyonlarına değinmek istiyorum. Waldeyer halkasının komponentleri organizmayı infeksiyonlara karşı koruyan lenfoid doku yapısındaki oluşumlardır. Oral ve farengeal boşluk lenfatiklerinin bu halkaya drene olmaları nedeni ile birçok patojen buradan geçer. Evvelce de belirttiği gibi bu halka tonsilla palatina, lingual tonsiller, adenoid vejetasyon ve Rosenmüller çukuru lenfatik dokusunu ihtiva eder. Tüm bu dokular basitçe bağ dokusu ile desteklenen lenfoid doku kitleleri ve lenfoid epitelin oluşturduğu kısımları ve kripler şeklinde bir yapı gösterir. Halkanın her bölümünün birbirine bağlı olması nedeni ile infeksiyon önce halkaya kolayca yayılır ve buradan da jeneralize olur. Etken aerob, anaerob bakteriler, virüsler, *Chlamydia*, küfler, parazit ve riketsiyalardır. Bu mikroorganizmaların bir kısmı normal boğaz florasında bulunurken virülans kazanabilirler. Halkadaki enflamasyon infeksiyonun major bölgesi olmakla beraber sistemik bir hastalık da olabilir. Orofarenks birçok mikroorganizmanın kolonileşme bölgesi olduğundan halkanın birçok infeksiyonu polimikrobiyaldir. Patojenler arasındaki etkileşim çoğunlukla sinerjiktir ve bu sinerjizm muhtemelen fagositoz ve intraselüler ölüme karşıdır. Bu sinerjizm konak organizmada oluşan oksidasyon ve redüksiyona karşı aerobik ve anaerobik sinerjizmdeki mikst infeksiyonlarda görülür (1). Yine mikst infeksiyonların bir özelliği de antibiyotiklere karşı direnç kazanmak amacıyla dokulara enzimler salgılamalarıdır. Buna misal GABHS'nin penisiline ve birinci jenerasyon sefalosporinlere karşı korunmak amacıyla beta-laktamaz salgılayan suşlarıdır. Bu konu ileride yine irdelenecektir. Tonsillitler veya Waldeyer halkası infeksiyonlarında polimikrobiyal natür nedeni ile yapılan laboratuvar tetkiklerde kesin etken ayırımı ve antibiyogram net değildir. Ayrıca bazı *Bacteroides* suşları infeksiyon esnasında yardımcı rol oynarlar.

AEROP İNFEKSİYON ETKENLERİ

Streptokoklar:

Muhtemel ciddi süpüratif ve non-süpüratif patolojiler için tonsillitlerde en sık gözönünde tutulan bakteri GABHS'dir. Zaman zaman grup B,C ve G beta-hemolitik streptokoklar da patoloji etkeni olurlar. Her ne kadar romatizmal ateş veya akut eklem romatizması insidansı düşüyse de olduğunda hemen daima beta-hemolitik streptokok grupları olaya iştirak ederler. GABHS infeksiyonlarında iyileşme oranı yaşa göre değişmekle beraber en çok ilkökul çağındadır. Erişkinlerde non-GABHS izolasyonu çocuklara oranla iki misli fazladır. Kültürleri pozitif olan çocuklarda GABHS oranı % 75'dir. Diğer beta-hemolitik streptokok grupları ise geri kalan % 25'lik dilim içinde kalırlar. Non-GABHS'ların patojenitesi tanımlanmış ve birçok respiratuar veya non-respiratuar infeksiyonlardan izole edilmişlerdir. Bununla beraber non-GABHS'ın boğaz infeksiyonlarındaki özelliği halen tam açık değildir. Bu çalışmada asemptomatik çocuklarda % 24 izolasyon oranına karşı semptomlu çocuklarda % 19'lük bir oran saptanmıştır. Grup B streptokoklar genç erişkinlerin akut farenjitlerinden büyük miktarlarda izole edilirler. Grup C streptokoklar çocuk anjinlerinde % 2 oranında izole edilmişlerdir. Grup G streptokoklar ise çok nadiren tesbit edilirler.

Streptokoklar hem tonsillit ve hem de tonsillit komplikasyonu olan peritonsiller, parafarengeal ve retrofarengeal abse etkeni olarak önemli rol oynarlar. Ayrıca *S. pneumoniae* hem tonsillit ve hem de diğer organizma bölgelerinde infeksiyon yaparlar (3).

Corynebacterium grubu:

C.diphtheriae'nin etkeni olduğu difteri infeksiyonu insidansı aşılanmanın artması ile ters orantılı olarak azalmıştır. Adı geçen organizma infeksiyon yaptığı zaman erken eksüdatif farengo-tonsilit ve kalın bir membran ile karakterizedir. Bundan sonra infeksiyon boğaz, tonsil, damak ve larenkse yayılır. Yine bu organizma uzak organlarda zarar meydana getirebilen letal bir ekzotoksin yapar. Klinik olarak difteriye benzeyen membranöz farenjit *Corynebacte-*

rium hemolyticum tarafından da meydana getirilir.

Neisseria suşları:

N. gonorrhoeae'ya bağlı farenjit ve tonsillitler daha ziyade homoseksüel erkeklerde görülür. Her ne kadar infeksiyon asemptomatik seyretse de, bakteriyemi oluşabilir ve tedaviden sonra kalıcı bir ısrar gösterir. Akut eksüdatif tonsillit gonokokal farenjitin nadir görülen bir şeklidir. *Neisseria* menenjit semptomatik veya asemptomatik nazofarenjit meydana getiren septisemi veya menenjitin invazif şeklidir, önce prodrom safhasını geçirir.

Haemophilus suşları:

H. influenzae infekte tonsillerden çok sık elde edilir. Çocuklarda daha sık olmak üzere akut tonsillit, epiglottit, otitis media ve sinüzit etkindir. Son zamanlarda yapılan bir araştırmada *H. influenzae*'nin en sık yukarı solunum yolu infeksiyonu yapan bakteri olduğu, ancak sıklıkla gözden kaçtığı belirtilmektedir. Bu bakterinin üretilmesi çok kolay olmamakta, bu yüzden de laboratuvar araştırmalarında gözden kaçmaktadır. Akut yukarı solunum yolu infeksiyonlarında antibakteriyel tedavi planlanırken kültürde rastlanmasa da seçilen ajanın mutlaka *H. influenzae*'ye etkili olması gereklidir.

Staphylococcus aureus:

Waldeyer halkasının genellikle kronik infeksiyonlarında tonsiller ve peritonsiller abselerde elde edilir. Beta-laktamaz meydana getirdiği için infekte bölgede GABHS ile birlikte bulunur.

Branhamella catarrhalis:

B. catarrhalis artan şekilde gözlenen potansiyel bir yukarı solunum yolu infeksiyonu etkenidir. Bir çok suşu beta-laktamaz yaptığı için penisilin tedavisine dirençlidir.

Treponema pallidum:

Orofarenkste sifilisin 1. ve 2. devresi görülebilir. Birinci devrede şankrin ortaya çıkması temastan sonra 1-3 hafta içindedir. Eritemle sınırlanmış gri yüzeyel mukoza lezyonları 2. devrede görülür. Tonsillalar nadir lokalizasyon gösterirler.

Mycobacterium grubu:

Gelişmiş ülkelerde tonsil tüberkülozu çok nadirdir. Kronik karakterli bu infeksiyon daha ziyade boyun gangliyonlarının tutulmasıyla birliktedir. Tüberküler infeksiyon *M. tuberculosis*'den çok atipik diğer *Mycobacterium* suşlarıncaya ortaya çıkarılır. Son yıllarda ülkemizde söz konusu patolojiyi sık görür olduk.

Mycoplasma suşları:

M. pneumoniae ve *M. hominis* her ne kadar sistemik bir hastalığın belirtileri ile birlikte olursa da farengotonsillit yaparlar. Küçük yaşlarda çocuklarda nadir bulunurken yaşın ilerlemesi ile artarlar ve farenjitli erişkinlerden % 10.6 oranında izole edilirler.

ANAEROP İNFEKSİYON ETKENLERİ

Waldeyer halkasının infeksiyonları için elde edilen materyallerde anaeroblar aeroblara nazaran hem sayıca hem de çeşitçe üstündürler. Bir kısmı patojen olarak tanınırken diğer bir kısmı ise klinik olarak önemli değildirler. Anaerobların hemen çoğunlukla hazır bulunmaları nedeniyle alınan bir materyalde 8 izolasyon elde edilirse infeksiyon polimikrobiyal olarak kabul edilmelidir.

Anaerob Gram pozitif koklar:

Bu grubun en sık görüleni *Peptostreptococcus*'lardır. Bu mikroorganizmalar normal floranın parçalarıdır ve halkanın tüm infeksiyonlarında bulunurlar. Tek başlarına etken de ola-

bilirler. Diğer aerobik ve anaerobik bakteriler ile sinerjizm gösterirler ve virulanslarını arttırlar.

Bacteroides suşları:

Bu gruptaki mikroorganizmalar kapsül teşkil ettikleri için önemli patojenlerdir. Yine önemli bir özellikleri beta-laktamaz yaptıkları için penisilin ve birinci jenerasyon sefalosporinlere dirençli olmalarıdır. Kronik tonsillitli hastalardan elde edilen *Bacteroides* suşlarının % 45'i penisiline dirençlidir. Bu nedenle giderek penisilin tedavisinde görülen orofarenks patolojilerindeki başarısızlık bu grup bakteriler nedeniyle oluşmaktadır. Kapsül teşkil etmeleri fagositoza mani olarak patojenitelerini artırır. Kronik tonsillit ve adenoiditler peritonsiller ve tonsiller abselerden sıklıkla izole edilirler. Çocuklarda ise daha ziyade akut tonsillite yol açarlar. Bu gruba üye diğer mikroorganizmalar daha ziyade gastrointestinal ve respiratuar sistemde infeksiyon meydana getirirler.

Fusobacterium suşları:

F. nucleatum orofasial infeksiyonlardan en sık elde edilen bakteridir. Kronik tonsillit ve adenoidit ile tonsiller ve peritonsiller abselerden izole edilirler. Vincent anjiniinde spiroketlerle sinerjizm gösterirler. Birçok suş penisiline hassastır ancak son zamanlarda direnç kazanmaya meyil gösterdiklerine dair çalışmalar vardır.

BETA-LAKTAMAZ HUSULE GETİREN BAKTERİLERİN STREPTOKOKKAL TONSİLLİT ÜZERİNE ETKİLERİ

Rekürren GABHS tonsillo-farenjitleri hala ciddi bir klinik problem olmaya devam etmektedir. Streptokoksik infeksiyonların eradikasyonundaki başarısızlık sıklıkla romatizmal ateş, daha az sıklıkla da glomerülo nefrite yol açar. Bu nedenle oldukça sık tekrarlanan GABHS da penisilin etkisizliği büyük bir önem taşır. Son yapılan bir çalışmada ilk penisilin tedavisi uygulamasından sonra farenkste GABHS bulunma oranı % 25, ikinci tedaviden sonraki oran ise % 42 bulunmuştur. Bu nedenle en son çare olarak birçok klinisyen değişik antimikrobiyal tedavilere rağmen düzelmeyen kronik rekürren tonsillitli veya portör hastalarda tonsilleri çıkarmayı tercih etmişlerdir. Penisilin başarısızlığını izah etmeye çalışan muhtelif teoriler geliştirilmiştir. Bunlardan bir tanesi tekrarlayan penisilin uygulamalarının boğaz mikroflorasında *H. influenzae*, *S. aureus*, *B. catharrhalis* gibi beta-laktamaz üreten mikroorganizmaların lehine bir değişim yapmasıdır. Beta-laktamaz üreten mikroorganizmalar böylece antibiyotikleri inaktive etmek suretiyle GABHS'ı penisilinden korur. Bu organizmalar lokalize yumuşak doku infeksiyonlarında olduklarında, infeksiyon bölgesinde penisilini etkisiz hale getirerek hem kendilerini hem de penisiline hassas patojenleri korurlar. Böylece kültürde penisiline hassas mikroorganizma tesbit edilip direkt penisiline hassas mikroorganizmalara yönlendirilen tedavi bu yolla etkisiz kalır.

Bu fenomen hem in-vitro hem de in-vivo çalışmalarla ortaya konmuştur. GABHS, *S. aureus* ile birlikte inoküle edildiğinde penisiline direnci 200 misli artırmaktadır. Keza *Haemophilus* ve *B. fragilis* ile GABHS'ın mikst kültürlerinde penisiline direnç 8500 kez yükselmektedir. Bazı çalışmalar polimikrobiyal infeksiyonlarda beta-laktamaz enziminin aktivitesini ortaya koymuştur. Bu fenomen keza hayvanlarda da geçerlidir. Hackmann ve Wilkins penisiline dirençli *B. fragilis*, *B. melaninogenicus*, *B. oralis* suşlarının penisiline hassas *F. necrophorum* suşlarını farelerde penisiline karşı koruduklarını belirlemişlerdir. Brook ve ark. farelerde deri altı abselerinde GABHS'ı penisilinden korumayı *B. fragilis* ve *B. melaninogenicus* ile başarmışlardır. Bu tür infeksiyon eradikasyonunda klindamisin veya aminopenisilin + beta-laktamaz inhibitörü hem GABHS'a hem de *Bacteroides* suşlarına karşı aktif olmaları nedeniyle daha etkilidir. Beta-laktamaz üreten mikroorganizmaların penisiline hassas patojenleri korudukları yolundaki ilk klinik şüphe 1963'de ortaya çıkmıştır. Knudsin ve Miller penisiline dirençli *S. aureus* oranlarını penisilin tedavisinin başarısız olduğu olgularda başarılı olanlara nazaran daha yüksek bulmuştur. Buna karşılık Quie ve ark. penisilina üreten *S. aureus* varlığı

ile penisilin tedavi başarısızlığı veya başarısı ile ilgisi olmadığını tedaviden önce veya takip esnasında bulmuşlardır. Son çalışmalar *H. parainfluenzae* ve *B. catarrhalis*'in penisilin başarısızlığında rolü olabileceğini ortaya koymuştur. Anaerobik beta-laktamaz üreten mikroorganizmaların GABHS varlığında etkin olabileceği Brook ve ark. tarafından düşünülmüş, rekürren tonsillitli 50 çocuktan elde edilen kültürlerde bu konu irdelenmiştir. Bir veya iki aerobik ve/veya anaerobik beta-laktamaz üreten mikroorganizma % 74 tonsilden elde edilmiştir. Anaerobik suşların içinde *B. fragilis*, *B. melaninogenicus* ve *B. oralis* başta gelen beta-laktamaz üreten anaerobikler olarak özetlenmiştir. 39 olgunun içinde (% 85) florada beta-laktamaz üreten mikroorganizma olan ve tonsillalarda yuvalanan olgularda serbest enzim bulunmuştur. Bununla beraber beta-laktamaz üreten mikroorganizma ihtiva etmeyen 11 tonsillanın hiçbirinde enzim saptanmamıştır. Bu çalışma Reilly ve ark. tarafından yapılmış, tonsillerden izole edilen *Bacteroides* suşlarında % 78 penisiline direnç saptamışlardır. Tuner ve Nord 167 hastasının 122'sinde (% 73) aerobik ve anaerobik beta-laktamaz üreten mikroorganizma saptamışlardır. 202 beta-laktamaz üreten *Bacteroides* suşundan 98'i *B. ruminicola* idi. Bir çalışma da beta-laktamaz üreten mikroorganizmanın 10 günlük oral penisilin tedavisinden önce ve sonra bulunduğunu ortaya koymuştur. Penisilin tedavisinden önce ve sonra bulunduğunu ortaya koymuştur. 98 çocuk akut GABHS tonsillitinden yakınmakta iken 36'sı tedaviye cevap vermemiştir.

Brook ve Gober penisilin tedavisinden sonra beta-laktamaz üreten mikroorganizmalar da ani bir artma tesbit etmişlerdir. Penisilin tedavisinden sonra 21 çocuktan (% 15) 3'ünde beta-laktamaz üreten mikroorganizma izole etmişlerken bir kür penisilin tedavisinden sonra 21 çocuktan 10'unda (% 48) beta-laktamaz üreten mikroorganizma tesbit etmişlerdir. Söz konusu mikroorganizmalar *B. melaninogenicus*, *S. aureus*, *B. catarrhalis* ve *H. influenzae*'dir. Bu mikroorganizmalar keza evvelce sık penisilin tedavisi görmüş çocukların evde ilişkide oldukları insanlarda da gözlenmiş ve aile içi muhtemel transferi düşündürmüştür. Bütün bu çalışmalar antimikrobiyal tedavi planlanırken GABHS ve aerobik, anaerobik beta-laktamaz üreten mikroorganizmalara etkili olabilecek ajanların kullanılması gereğini özellikle rekürren tonsillitlerde açıkça ortaya koymaktadır. Diğer bir deyimle özellikle akut tonsillo-farenjitlerde yaygın olarak kullanılan penisilin, kültürde hassasiyet bile bulunsa dikkatle kullanılması gerektiğini ortaya koymaktadır (2,3).

Bütün bu sıraladığımız faktörler gözönüne alınarak akut tonsillo-farenjitlerin ampirik antimikrobiyal tedavilerini şu şekilde yapmamız gereğine inanıyorum. Bir kez tek başına penisilin tedavisi artık bir nostaljidir. *H. influenzae* ve *B. catarrhalis* değişimleri nedeni ile kullanılacak antimikrobiyal ajan mutlaka beta-laktam olmalıdır.

1. Seçenek: Şayet penisilin seçilirse aminopenisilin + beta-laktamaz inhibitörü minimum 5 gün kullanılmalıdır.

2. Seçenek: Makrolid ise eritromisin tek başına etkili olmayabilir. Direnç kazanan suşlar bildirilmiştir. Ko-trimoksazol ile kombinasyonu makul bir yaklaşım olur. Klindamisin de burada kullanılabilir.

3. Seçenek: Sefalosporinlerdir. Ancak hemen şunu belirtmekte fayda vardır. O da bu seçimde 2.jenerasyon sefalosporinlerin ilk sırayı almalarıdır. Tedavi süresi ise minimum 10 gün olarak belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Becker W, Naumann H H, Pfaltz C R.: *Hals-Nasen-Ohren Heilkunde*, Thieme, Stuttgart (1983).
2. Brook I: The clinical microbiology of Waldeyer's ring, *Otolaryngol Clin North Am* 20: 259 (1987).
3. De Rio R M, Tom L W L, Mc Gowan K L, Wetmore R F, Handler S D, Potsic W P: Microbiology of the tonsils and adenoids in a pediatric population, *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 114: 763 (1988).