

## Sığır ve İnsan Orijinli Grup B Streptokokların Bazı Antimikrobiyel Maddelere İn Vitro Duyarlılıklarının Araştırılması

İsmail Hakkı EKİN<sup>1</sup> Kemal GÜRTÜRK<sup>1</sup> Çiğdem ARABACI<sup>2</sup>  
Neşe ÇÖLÇİMEN<sup>3</sup> Funda BABACAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, Van, Türkiye

<sup>2</sup>Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Özel Hayat Hastanesi, Kadın Doğum Polikliniği, Van, Türkiye

Geliş tarihi: 28.11.2010

Kabul Tarihi: 14.12.2010

### ÖZET

Bu çalışmada, Van ve İstanbul yörelerinden izole edilen sığır ve insan orijinli Grup B Streptokok (GBS)'ların farklı gruplardaki antimikrobiyel maddelere *in vitro* duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle belirlendi. Araştırma kapsamında 55 adet sığır ve 55 adet insan olmak üzere toplam 110 GBS izolatı test edildi. Clinical and Laboratory Standards Institute kriterlerine göre yapılan değerlendirmede, insan orijinli GBS izolatlarının tamamı  $\beta$ -laktam grubu antibiyotiklere duyarlı bulunurken, sığır orijinli izolatların 5 (%9.09)'ünün penisilin G'ye dirençli ve 11 (%20)'inin de orta derecede duyarlı olduğu tespit edildi. Makrolid ve/veya linkozamid direnç profili gösteren 25 (%45.45) insan izolatının 9(%36)'unda makrolid ve linkozamid direnç profili görülürken, 7 (%28) izolatta sadece linkozamidlere karşı direnç tespit edildi. Buna karşın 22 (%40) sığır izolatının sadece 3 (%13.63)'ünde makrolid ve linkozamid direnç profili ve 12 (%54.54)'sinde de linkozamid dirençliliği belirlendi. İnsan izolatlarında (%83.63) oksitetrasiklinlere karşı dirençlilik, sığır izolatlarına (%18.18) göre önemli derecede ( $p<0.001$ ) yüksek bulundu.

Sonuç olarak, sığır izolatlarında tespit edilen penisilin dirençliliğinin belirlenmesine yönelik detaylı araştırmalar yanında sağaltımda  $\beta$ -laktam grubu antibiyotiklere alternatif olarak kullanılacak makrolid ve linkozamid grubu antibiyotikler için *in vitro* antimikrobiyel duyarlılık testlerinin yapılmasının gerekli olduğu kanısına varıldı.

### Anahtar Kelimeler

Streptokok, GBS, Sığır, İnsan, Antibiyotik

## The Investigation of In Vitro Antimicrobial Susceptibility of Bovine and Human Group B Streptococci

### SUMMARY

In this study, the *in vitro* susceptibility of bovine and human Group B Streptococci (GBS) isolated from Van and Istanbul region to different groups of antimicrobial agents were investigated. A total of 110 GBS isolates each from 55 human and 55 bovine origins were tested. The evaluation performed according to Clinical and Laboratory Standards revealed that all the human GBS isolates were susceptible to  $\beta$ -lactam group antibiotics, whereas 5 (9.09%) of the bovine isolates were resistant and 11 (20%) of them were moderately susceptible to penicillin G. Twenty-five (45.45%) human and 22 (40%) bovine isolates showed macrolide and/or lincosamide resistance patterns. Nine (36%) human isolates had macrolide and lincosamides resistance pattern and 7 (28%) isolates were only resistant to lincosamides. On the other hand, macrolide and lincosamide resistance patterns were found only in 3 (13.63%) bovine isolates and 12 (54.54%) of them were resistant only to lincosamide. Human GBS isolates (83.63%) were more resistant ( $p<0.001$ ) to oxytetracycline than bovine isolates (18.18%).

It is concluded; the detailed researches are required for the evaluation of penicillin resistance of bovine isolates and *in vitro* antimicrobial susceptibility testing are necessary for GBS strains showing resistance to both macrolide and lincosamides preferred to  $\beta$ -lactam antibiotics before treatment.

### Key Words

Streptococci, GBS, Bovine, Human, Antibiotic

### GİRİŞ

Grup B Streptokok (GBS)'lar, hayvan ve insanlarda önemli enfeksiyonlara neden olan etkenlerdir. Hayvanlarda mastitis ve çeşitli yara enfeksiyonları, insanlarda ise neonatal septisemiler, meningitis, solunum ve üriner sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır (Regan ve ark. 1991; Schuchtat ve Wenger 1994; Berner 2002; Winn 2007; Ekin ve ark. 2010).

İnfekte hayvanların süt ve süt ürünleri, insanlardaki hayvan kökenli GBS enfeksiyonlarının önemli kaynaklarından biridir. İnsanlarda özellikle boğaz ve kadınların genital floralarında tespit edilen ve yeni doğan bebeklerde neonatal enfeksiyonlara neden olan GBS'lar ile hayvanlardan izole edilen GBS'lar arasında önemli ilişkilerin olduğu saptanmıştır. Özellikle insan orijinli izolatlara ait bazı polisakkarit ve protein antijenlerinin mastitisli hayvanlardan izole edilen suşlar ile benzer

yapıda oldukları tespit edilmiştir (Jelinkova 1977; Keefe 1997; Ekin ve Gürtürk 2006). Sığır orijinli izolatlar a R protein antijenine sahip GBS'ların insanlardaki izolasyon oranının %45-50 olduğuna dikkat çekilmiştir (Linden ve ark. 1983; Keefe 1997).

Sığırlarda mastitis ve insanlarda çeşitli infeksiyonlara neden olan GBS'ların virulens ve patojenite faktörleri de dikkate alınarak, etkin bir tedavi programının uygulanması büyük önem arz etmektedir. GBS infeksiyonlarının hayvanlarda önemli bir sürü problemi olmasının yanında, özellikle etkenin insanlarda yeni doğanlarda oluşturduğu ölümcül infeksiyonlar dikkate alındığında, bu etkenlerin neden olduğu infeksiyonların tedavisine yönelik yapılacak araştırmalarda, ilgili yörede yaygın olarak gözlenen suşların antimikrobiyel maddelere duyarlılıklarının düzenli olarak araştırılması gerekmektedir. Öte yandan kontrolsüz ve düzensiz antimikrobiyel madde kullanımı ile duyarlı oldukları ajanlara karşı direnç geliştiren suşların varlığının ortaya konulması ve etkili antimikrobiyel maddenin tespiti de dikkate alınması gereken diğer önemli bir ayrıntıdır (Keefe 1997; Guérin-Fauble ve ark. 2002; Ekin ve Gürtürk 2006).

Bu çalışmada, sığır sütleri ile kadınların rutin vaginal sıvap örneklerinden izole edilen GBS'ların disk difüzyon yöntemi ile çeşitli antimikrobiyel maddelere in vitro duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlandı.

## MATERYAL ve METOT

**GBS izolatları:** Araştırmada Van ve yöresinde sığır sütlerinden izole edilen 55, kadınların rutin vaginal sıvap örneklerinden izole edilen 20 ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında rutin vaginal sıvap örneklerinden izole edilen 35 adet olmak üzere toplam 110 adet GBS izolatı kullanıldı.

**Antimikrobiyel maddelere duyarlılık testi:** İzolatların test edilecek antimikrobiyel maddelere duyarlılıklarının belirlenmesinde, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI-2007) kriterleri dikkate alındı ve test Kirby - Bauer disk difüzyon yöntemine göre yapıldı. Testte penisilin grubu [penisilin (10 IU), amoksisilin (25 µg)], β-laktam / β-laktamaz inhibitör kombinasyonu [amoksisilin / klavulanik asit (30 µg)] linkozamid grubu [klindamisin (2 µg), linkomisin (15 µg)], makrolid grubu [eritromisin (15 µg)], glikopeptid grubu [vankomisin (30 µg)], tetrasiklin grubu [oksitetrasiklin (30 µg)] ve folat yolu inhibitörü grubu [sulfametoksazol / trimetoprim (25 µg)] antimikrobiyel maddelerin ticari diskleri (Oxoid, İngiltere) kullanıldı.

Antimikrobiyel duyarlılığın tespitinde, test edilecek izolatların kanlı agarla 24 saat süreyle hazırlanan saf kültüründen tek koloni alınarak 5 ml Todd-Hewitt Broth (Oxoid, UK)'a pasajı yapıldı. Sıvı kültürün 37°C'de 4-6 saat süreyle inkübe edilmesinden sonra yoğunluğu %0.9'luk steril fizyolojik tuzlu su ile McFarland standart No: 0.5'e ayarlandı. Daha sonra bakteri süspansiyonlarının 100 µl'si %5 koyun kanlı Mueller Hinton Agar (Oxoid, UK) besi yerine yayma şeklinde ekildi. İncelenecek antimikrobiyel maddeleri içeren diskler, besiyerine eşit aralıklarla yerleştirildikten sonra 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Değerlendirme, dijital kumpas ile disklerin etrafında oluşan inhibisyon zon çapları ölçülerek yapıldı. Sonuçlar CLSI-2007'de belirtilen referans değerler ile karşılaştırılarak incelenen GBS izolatları dirençli, duyarlı ve orta derecede duyarlı olarak kaydedildi.

**İstatistiksel analiz:** İncelenen GBS izolatlarının antimikrobiyel maddelere duyarlılıkları ve aralarındaki farklar, Minitab (Demo ver 16 - Erişim: 15 Ekim 2010) istatistiksel paket programı ile Z oran testi yöntemine göre analiz edildi.

## BULGULAR

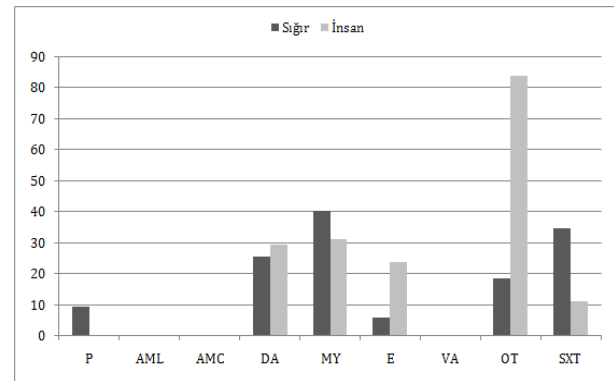
Sığır orijinli GBS izolatlarında linkomisin, sulfametoksazol / trimetoprim, klindamisin, oksitetrasiklin, penisilin G ve eritromisine karşı dirençlilik oranları sırasıyla %40, %34.54, %25.45, %18.18, %9.09 ve %5.45 olarak tespit edilirken; amoksisilin, amoksisilin / klavulanik asit ve vankomisine dirençli izolat saptanmadı. İnsan orijinli GBS izolatlarında ise oksitetrasiklin, linkomisin, klindamisin, eritromisin ve sulfametoksazol / trimetoprime dirençlilik oranları sırasıyla %83.63, %30.90, %29.09, %23.63 ve %10.90 olarak bulunurken; amoksisilin, amoksisilin / klavulanik asit ve vankomisin yanında penisilin G'ye dirençli izolat tespit edilmedi (Tablo 1, Şekil 1).

**Tablo 1.** Sığır ve insan izolatlarının bazı antimikrobiyel maddelere dirençlilik oranları

**Table 1.** The antimicrobial resistance of bovine and human isolates

Antimikrobiyel Maddeler	Dirençli izolat oranı (%)	
	Sığır GBS	İnsan GBS
P	9.09 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>
AML	0	0
AMC	0	0
DA	25.45	29.09
MY	40	30.9
E	5.45 <sup>b</sup>	23.63 <sup>b</sup>
VA	0	0
OT	18.18 <sup>a</sup>	83.63 <sup>a</sup>
SXT	34.54 <sup>b</sup>	10.9 <sup>b</sup>

P: Penisilin G (10 IU); AML: Amoksisilin (25 µg); AMC: Amoksisilin Klavulanik asit (30 µg); DA: Klindamisin (2 µg); MY: Linkomisin (15 µg); E: Eritromisin (15 µg); VA: Vankomisin (30 µg); OT: Oksitetrasiklin (30 µg); SXT: Sulfametoksazol/Trimetoprim (25µg); <sup>a</sup>: p<0.001, <sup>b</sup>: p<0.01, <sup>c</sup>: p≤0.05



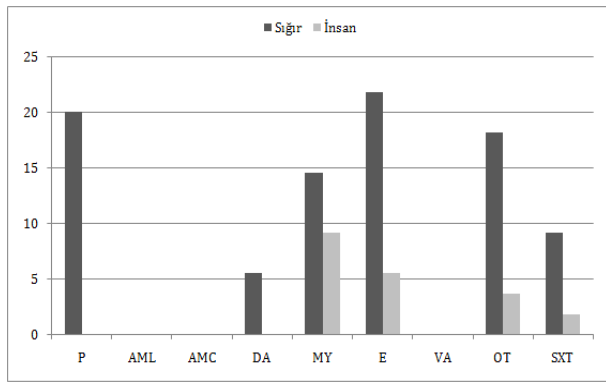
**Şekil 1.** İncelenen izolatların bazı antimikrobiyel maddelere dirençlilik oranlarının dağılımı

**Figure 1.** Distribution of resistance rates for detected antimicrobial agents

**Tablo 2.** İncelenen izolatların bazı antimikrobiyel maddelere orta derecede duyarlılık oranları**Table 2.** The intermediate antimicrobial susceptibility of bovine and human isolates

Antimikrobiyel Maddeler	Orta derecede duyarlı izolat oranı (%)	
	Sığır GBS	İnsan GBS
P	20 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>
AML	0	0
AMC	0	0
DA	5.45	0
MY	14.54	9.09
E	21.81 <sup>c</sup>	5.45 <sup>c</sup>
VA	0	0
OT	18.18 <sup>c</sup>	3.63 <sup>c</sup>
SXT	9.09	1.81

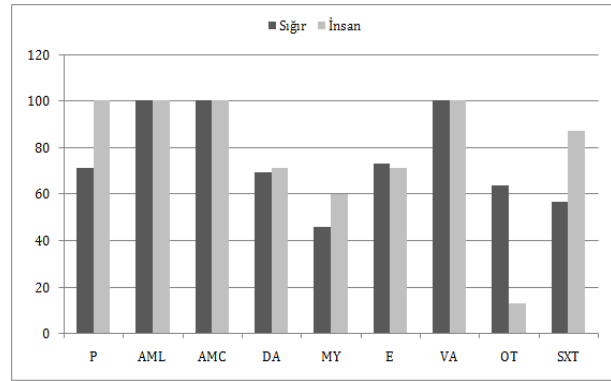
<sup>a</sup>: p<0.001, <sup>c</sup>: p≤0.05

**Şekil 2.** İncelenen izolatların bazı antimikrobiyel maddelere orta derecede duyarlılık oranlarının dağılımı**Figure 2.** Distribution of intermediate susceptibility for detected antimicrobial agent**Tablo 3.** İncelenen izolatların bazı antimikrobiyel maddelere duyarlılık oranları**Table 3.** The antimicrobial susceptibility of bovine and human isolates

Antimikrobiyel Maddeler	Duyarlı izolat oranı (%)	
	Sığır GBS	İnsan GBS
P	70.9 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>
AML	100	100
AMC	100	100
DA	69.09	70.9
MY	45.45	60
E	72.72	70.9
VA	100	100
OT	63.63 <sup>a</sup>	12.72 <sup>a</sup>
SXT	56.36 <sup>a</sup>	87.27 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: p<0.001

Sığır ve insan izolatlarının oksitetrasiklin, eritromisin, sulfametoksazol / trimetoprim ve penisilin G'ye dirençlilikleri arasındaki farklar önemli (p<0.001, p<0.01, p<0.01 ve p≤0.05) bulundu. Diğer antimikrobiyel maddelere dirençlilik yönünden izolatlar arasındaki farkın önemsiz (p>0.05) olduğu görüldü (Tablo 1).

**Şekil 3.** İncelenen izolatların bazı antimikrobiyel maddelere duyarlılık oranlarının dağılımı**Figure 3.** Distribution of susceptibility rates for detected antimicrobial agent

İncelenen izolatların test edilen antimikrobiyel maddelere karşı duyarlı veya orta düzeyde duyarlılıkları Tablo 2 ve 3 ile Şekil 2 ve 3'te gösterildi. Penisilin G, eritromisin ve oksitetrasikline karşı orta derecede duyarlılık, daha çok sığır izolatlarında gözlemlendi. İzolatlar arasındaki fark, istatistiksel olarak P (p<0.001), E (p≤0.05) ve OT (p≤0.05) yönünden önemli bulundu (Tablo 2).

Sığır orijinli GBS izolatlarında oksitetrasikline, insan orijinli GBS izolatlarında ise sulfametoksazol/trimetoprim ve penisilin G'ye duyarlılığın daha yüksek ve izolatlar arasındaki farkın da önemli (p<0.001) olduğu tespit edildi. İzolatların tamamı amoksisilin, amoksisilin / klavulanik asit ve vankomisine duyarlı bulundu (Tablo 3).

**Tablo 4.** Makrolid - linkosamid direnç profilinin insan ve sığır orijinli GBS'lardaki dağılımı**Table 4.** Distribution of macrolide - lincosamide resistance profiles

Direnç profili	Dirençli izolat sayısı (%)	
	Sığır GBS (n:22)	İnsan GBS (n:25)
DA	0	2 (8)
MY	7 (31.8)	3 (12)
E	0	4 (16)
DA, MY, E	2 (9.1)	5 (20)
DA, E	0	2 (8)
MY, E	1 (4.5)	2 (8)
DA, MY	12 (54.5)	7 (28)

İnsan ve sığır orijinli GBS izolatlarında makrolid-linkozamid direnç profilleri değerlendirildiğinde; incelenen insan orijinli 25 (%45.45) ve sığır orijinli 22 (%40) GBS izolatının makrolid ve/veya linkosamidlere dirençli olduğu belirlendi. İnsan orijinli GBS izolatlarının 9 (%36)'u eritromisin veya linkozamidlerden birine, 5 (%20)'inin eritromisin ve linkozamidlere, 4 (%16)'ünün eritromisin ve linkozamidlerden birine, 7 (%28)'sinin de sadece linkozamidlere dirençli olduğu görüldü. Buna karşın sığır orijinli GBS izolatının 7 (%31.8)'si sadece linkomisine dirençli bulunurken, klindamisin veya eritromisine dirençli izolat gözlenmedi. Üç (%13.6) izolatın eritromisin ve linkozamid dirençli profile sahip olduğu görülürken, 12 (%54.5) izolatın ise sadece linkozamidlere dirençli olduğu saptandı (Tablo 4).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

GBS'lar, süt sığırlarında meme dokusunun obligat etkeni olup nadiren kendiliğinden iyileşme gösteren, genellikle bulaşıcı karakterde meme infeksiyonlarına neden olmaktadır. GBS'ların bulaştığı sürülerde infeksiyonun prevalansının %44 gibi oldukça yüksek oranlara çıkabildiği bildirilmektedir (Schucat ve Wenger 1994; Keefe 1997). Mastitis ile ilgili yapılan bazı etiyolojik çalışmalarda (Hogan ve ark. 1988; Akay ve ark. 1993; Ekin ve Gürtürk 1998), vakaların %13-34'ünden *Streptococcus* cinsine bağlı bakterilerin izole edildiği ve bunlar arasında GBS'ların önemli bir yer tuttuğu (%10-58) görülmektedir. GBS'lar sığırların meme dokusunun kronik patolojik bozukluklarının önemli bir etkeni olarak bilinmesine rağmen, son yıllarda insanlarda özellikle neonatal purulent meningitis olgularından sorumlu olan önemli bir etken olduğu belirlenmiştir (Schucat ve Wenger 1994; Winn 2007). Farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda, GBS'ların hamile kadınlardaki kolonizasyon oranının %10-30 arasında değiştiği görülmektedir (Regan ve ark. 1991; Fraile ve ark. 1999; Paoletti ve ark. 1999; Turow ve Spitzer 2000; Ekin ve Gürtürk 2006).

Beşeri hekimlikte tespit edilen GBS infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak penisilin G ve ampisilin gibi  $\beta$ -laktam grubu antimikrobiyel maddeler kullanılmaktadır. Buna karşın ABD ve Kanada gibi ülkelerde, penisilin alerjisi olan bireylerde öncelikle klindamisin ve eritromisin tercih edilmekte, bazı vakalarda ise etkin bir tedavi sağlanamamaktadır (Aracil ve ark. 2002; Moore ve ark. 2003). GBS suşlarında penisiline karşı direnç oluşumu rapor edilmemesine karşın, makrolid ve linkosamid grubu antibiyotiklere direnç gelişiminin bulunduğu bildirilmektedir (Bernier 2002). Betriu ve ark. (2003), 1992-2001 yılları arasında insanların çeşitli klinik örneklerinden izole ettikleri 1462 adet GBS suşunda eritromisin dirençliliğinin %4.2'den %17.4'e; klindamisin dirençliliğinin ise %0.8'den %12.1'e yükseldiğini bildirmişlerdir. Bland ve ark. (2001) da, kadınların rektovaginal örneklerinden izole ettikleri GBS'larda klindamisin ve eritromisine dirençliliğin sırasıyla %8, %19 olduğunu ifade etmişlerdir.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda hamile kadınlar ve yeni doğanlardan izole edilen GBS'larda klindamisin ve eritromisine dirençliliğin sırasıyla %13-%11 (Eren ve ark. 2005) ve %13-%15 (Ölçü ve Eşel 2007) olarak bulunduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada ise insan orijinli GBS izolatlarında klindamisin, linkomisin ve eritromisine dirençliliğin daha yüksek (%29.1, %30.9 ve %23.63) olduğu tespit edildi. Morales ve ark. (1999), kadınların vaginal örneklerinden izole ettikleri GBS suşlarının %18'inin eritromisine, %5'inin klindamisine; Persson ve ark. (2008) ise insan orijinli GBS suşlarının %46'sının eritromisine ve %35'inin de klindamisine dirençli bulunduğunu rapor etmişlerdir. Bazı benzer çalışmalarda (Panda ve ark. 2009; Sahnoun ve ark. 2007) da insanlardan izole edilen GBS'larda makrolid ve linkosamidlere karşı dirençliliğin yüksek düzeyde (%35-%36) olduğu bildirilmektedir. Alhambra ve ark. (2004), kan ve idrar örneklerinden izole ettikleri GBS suşlarının %22'inin eritromisine, %20'inin de klindamisine dirençli olduğunu tespit etmişlerdir.

İnsan orijinli GBS suşlarının aksine, bu çalışmada incelenen sığır orijinli GBS izolatlarının %9.09'u penisilin G'ye dirençli bulunurken, %20'sinde orta düzeyde direnç tespit edildi. Bu çalışmada, penisilin dirençliliğine yönelik kantitatif (MİK) veri elde edilmediğinden, incelenen GBS izolatlarında tespit edilen penisilin

dirençliliğine yönelik yorum yapılamadı. Bununla beraber, sığırların klinik mastitis olgularından izole edilen *S. agalactiae* suşlarının  $\beta$ -laktam grubu antibiyotiklere duyarlı olduğu ancak penisilin G için tespit edilen MİK değerlerinin (0.03-0.06  $\mu$ g/ml) kritik MİK değerine (0.12  $\mu$ g/ml) yakın bulunduğu rapor edilmiştir (Guérin-Faubleé ve ark. 2002). Diğer taraftan daha önce yapılan çalışmalarda (Bergash ve Dunny 1985) da, penisiline dirençli sığır orijinli GBS suşları rapor edilmiş ve penisilin dirençliliğinin transformasyon yolu ile penisiline duyarlı GBS suşlarına aktarılabilirdiği vurgulanmıştır. Sığır orijinli GBS'larda tespit edilen penisilin direncinin, daha önce viridans streptokok ve *S. pneumoniae* suşlarında da görülebildiği gibi, GBS suşlarında penisilin bağlayan proteinlerindeki mutasyonal değişikliklerin,  $\beta$ -laktam grubu antibiyotiklere olan duyarlılığın azalmasına neden olabileceği bildirilmiştir (Bergash ve Dunny 1985; Woodford 2005; Chu ve ark. 2007).

Makrolidler, direnç gelişimini iyi indükleyen ajanlardır. Linkozamidlere karşı direnç gelişimini uyarması ise değişkenlik göstermektedir. Gram pozitif koklarda en sık rastlanan Makrolid-Linkosamid (ML) direnç fenotipi MLS<sub>B</sub> tipidir. Makrolid ve linkosamid ile Grup B streptogamin arasında, *erm* genlerinde kodlanıp 23S RNA molekülünde farklı metilasyonlara neden olan ve bu antibiyotiklere karşı affiniteyi azaltan mekanizmalara bağlı çapraz direnç gelişimi gözlenebilmektedir. *Erm* determinantları da indüksiyona bağlı veya konstitatif olarak sentezlenebilmektedir. Ancak indüklenemeyen MLS<sub>B</sub> direnç tipi, konstitatif MLS<sub>B</sub> tipinden veya 23S RNA genlerindeki mutasyonlarla oluşan ML fenotiplerinden ayırt edilememektedir (Woodford 2005; CLSI-2007). Bu çalışmada, makrolid ve/veya linkosamidlere dirençli bulunan 22 (%40) sığır GBS suşundan sadece 3 (%13.63)'ünün, 25 (%45.5) insan GBS suşundan ise 9 (%36)'unun ML direnç profili gösterdiği tespit edildi. İnsan orijinli GBS suşlarında yüksek oranda makrolid ve linkosamid dirençliliğinin olduğu bildirilmektedir (González ve ark. 2004). Sığırlardan izole edilen GBS suşlarında ise ML direnç fenotipinin tespit edilmediği rapor edilmiştir (Guérin-Faubleé ve ark. 2002).

İncelenen insan orijinli GBS suşlarının %83.63'ü oksitetrasikline dirençli bulunurken, sığır GBS izolatlarında bu oranın önemli ölçüde düşük (%18.18; p<0.001) olduğu tespit edildi. İnsanlarda klinik olgulardan izole edilen GBS'ların %22.6'sının tetrasikline dirençli olduğu rapor edilmesine (Panda ve ark. 2009) karşın, bazı çalışmalarda (Betriu ve ark. 2003; Alhambra ve ark. 2004), bu çalışmada elde edilen bulgulara paralel olarak, tetrasikline dirençlilik sırasıyla %83.5, %86.2 olarak rapor edilmiştir. Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda (Eren ve ark. 2005; Ölçü ve Eşel 2007), da insan orijinli GBS izolatlarında tetrasikline karşı dirençliliğin yüksek (%96 ve %91.8) bulunduğu bildirilmektedir.

Bu çalışmada incelenen sığır orijinli GBS suşlarının %34.54'ü sulfametoksazol/trimetoprim dirençli bulunurken, insan orijinli GBS izolatlarında bu oranın önemli ölçüde düşük (%10.9; p<0.01) olduğu tespit edildi. Pearson ve ark. (2008) insan orijinli GBS izolatlarında sulfametoksazol/trimetoprim dirençliliğini düşük (%6), Guérin-Faubleé ve ark. (2002) da sığır orijinli izolatlarda bu oranın yüksek (%62.5) bulunduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmanın yapıldığı yöredeki sığırlarda mastitis olgularının tedavisinde penisilin G, linkomisin ve sulfametoksazol/trimetoprim preparatlarının yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Çeşitli vakalarda düzensiz kullanımdan dolayı bu preparatlara direnç gelişimi doğal karşılandı. Diğer antimikrobiyel maddelerin

direnç oranlarının literatür verilerinden düşük veya benzer bulunması da saha izolatlarının çok çeşitli kaynaklardan izole edilmiş veya mastitis preparati olarak tercih edilmemesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Elde edilen verilerin GBS'ların sığırlarda mastitis olguları yanında insanlardaki kolonizasyonu veya bunun neden olabileceği neonatal enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek uygun antimikrobiyel madde seçimine yönelik katkı sağlaması beklenmektedir.

Türkiye'de sığır ve insanlardan izole edilen GBS'ların antimikrobiyel maddelere duyarlılıklarının karşılaştırmalı değerlendirilmesine yönelik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu araştırma ile Türkiye'de sığır ve insanlardaki GBS enfeksiyonlarının sağaltımı ve kontrolüne katkıda bulunacak insan ve sığır orijinli GBS suşlarının antimikrobiyel direnç özelliklerine yönelik kalitatif bulgular elde edilmiştir. Sığır sütlerinden izole edilen GBS suşlarında penisiline yönelik tespit edilen direncin dilüsyon testleri ile elde edilecek kantitatif verilerle karşılaştırılarak irdelenmesi gerekmektedir.

Diğer taraftan CLSI kaynaklarında disk difüzyon testi için önerilen duyarlılık kriterleri, insanlardan izole edilen  $\beta$ -hemolitik streptokoklara yönelik elde edilen verilere dayanmaktadır. Sığır izolatlarında tespit edilen penisilin direncinin tam olarak ortaya konulabilmesi için değerlendirmenin hayvan orijinli izolatlara yönelik duyarlılık kriterleri dikkate alınarak yapılması zorunluluğunu öne çıkarmakta ve bu konuda detaylı çalışmalar yapılmasını gerekli kalmaktadır.

Ayrıca araştırmada, özellikle insan orijinli GBS'larda makrolid ve linkozamid grubu antibiyotiklere karşı tespit edilen direnç,  $\beta$ -laktam grubu antibiyotiklere alternatif olarak kullanılan bu antibiyotikler arasındaki çapraz direnç gelişimi nedeniyle sağaltımdan önce antimikrobiyel duyarlılığın belirlenmesinin zorunlu hale geldiğini bir kez daha göstermektedir.

## TEŞEKKÜR

Bu araştırmayı 2007 VF B20 nolu proje ile kısmen destekleyen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

- Akay Ö, İzgür M, Esendal Ö, Çetin C (1993). İnek sütlerinden izole edilen streptokok suşlarının serotiplendirilmesi, *Türk J Vet Anim Sci*, 17, 89-95.
- Alhambra A, Gómez-Garcés JL, Alós JI (2004). Susceptibility of *Streptococcus agalactiae* isolates from blood and urine to 18 widely used and recently marketed antibiotics. *Clin Microbiol Infect*, 10 (3), 267-268.
- Aracil B, Minambres M, Oteo1 J, De la Rosa M, Gomez-Garce's JL, Alos JI (2002). Susceptibility of strains of *Streptococcus agalactiae* to macrolides and lincosamides, phenotype patterns and resistance genes. *Clin Microbiol Infect*, 8, 745-748.
- Berghash SR, Dunny GM (1985). Emergence of multiple beta-lactam resistance phenotypes in group B streptococci of bovine origin. *J Infect Dis*, 151 (3), 494-500.
- Berner R (2002). Group B streptococci during pregnancy and infancy. *Curr Opin Infect Dis* 15, 307-313.
- Betriu C, Culebras E, Gomez M, Rodríguez-Avial I, Sanchez BA, Agreda MC, Picazo JJ (2003). Erythromycin and clindamycin resistance and telithromycin susceptibility in *Streptococcus agalactiae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 47, 1112-1114.
- Bland ML, Vermillion ST, Soper DE, Austin M (2001). Antibiotic resistance patterns of group B streptococci in late third-trimester rectovaginal cultures. *Am J Obstet Gynecol* 184, 1125-1126.
- Chu YW, Tse C, Tsang GK, So DK, Fung JT, Lo JY (2007). Invasive group B *Streptococcus* isolates showing reduced susceptibility to penicillin in Hong Kong. *J Antimicrob Chemother*. 60 (6), 1407-1409.

- Clinical and Laboratory Standards Institute (2007). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility 17<sup>th</sup> informational supplement. CLSI document M100-S17, (Updated with M2-A9 and M7-A7) Wayne, Pennsylvania, USA.
- Duarte RS, Miranda OP, Bellei BC, Brito MAVP, Teixeira LM (2004). Phenotypic and molecular characteristics of *Streptococcus agalactiae* isolates recovered from milk of dairy cows in Brazil. *J Clin Microbiol*, 42, 4214-4222.
- Ekin İH, Gurtürk K (1998). İneklere subklinik mastitis olgularından izole edilen streptokokların serotiplendirilmesi ve çeşitli biyokimyasal özellikleri üzerine araştırmalar, *YYÜ Sağ Bil Ens Derg*, 4 (1-2), 21-27.
- Ekin İH, Gurtürk K (2006). Characterization of bovine and human group B streptococci isolated in Turkey. *J Med Microbiol*, 55, 517-521.
- Ekin İH, Gurtürk K, Yaman G, Yesilova A (2010). Biotyping of nontypeable group B streptococci. *YYU Vet Fak Derg*, 21 (2), 117-122.
- Eren A, Küçükercan M, Oğuzoğlu N, Ünal N, Karateke A (2005). The carriage of group B streptococci in Turkish pregnant women and its transmission rate in newborns and serotype distribution. *Türk J Pediatr*, 47 (1), 28-33.
- Fraile MR, Granger JR, Lopez MC, Sampedro A, Gaye EB, Haro JM, Andreu A (1999). Use of Granada medium to detect group B streptococcal colonization in pregnant women. *J Clin Microbiol*, 37 (8), 2674-2677.
- González JJ, Andreu A, Grupo de Estudio de Infección Perinatal, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (2004). Susceptibility of vertically transmitted group B streptococci to antimicrobial agents. Multicenter study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 22 (5), 286-291.
- Guérin-Faubleé V, Tardy F, Bouveron C, Carret G (2002). Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus* species isolated from clinical mastitis in dairy cows. *Int J Antimicrob Agents*. 19 (3), 219-226.
- Hogan JS, Smith KL, Todhunter DA, Schoenberger PS (1988). Sensitivity and specificity of latex agglutination tests used to identify *Streptococcus agalactiae* and *Staphylococcus aureus* isolated from bulk tank milk. *Am J Vet Res*, 49 (9), 1537-1539.
- Jelinkova J (1977). Group B streptococci in the human population. *Curr Top Microbiol Immunol*. 76, 127-165.
- Keefe GP (1997). *Streptococcus agalactiae* mastitis : a review. *Can Vet J*, 38 (7), 429-437.
- Linden V, Christensen KK, Christensen P (1983). The occurrence of R-protein among isolates of group B streptococci from human sources. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Sect B*, 91, 153-156.
- Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A (2003). Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis* 3, 201-213.
- Morales W J, Dickey SS, Bornick P, Lim DV (1999). Change in antibiotic resistance of group B streptococcus: impact on intrapartum management. *Am J Obstet Gynecol*, 181 (2), 310-314.
- Nam HM, Lim SK, Kang HM, Kim JM, Moon JS, Jang KC, Joo YS, Kang MI, Jung SC (2009). Antimicrobial resistance of streptococci isolated from mastitic bovine milk samples in Korea. *J Vet Diagn Invest*, 21 (5), 698-701.
- Owens WE, Ray CH, Watts JL, Yancey RJ (1997). Comparison of success of antibiotic therapy during lactation and results of antimicrobial susceptibility tests for bovine mastitis. *J Dairy Sci*, 80 (2), 313-317.
- Ölçü M, Eşel D (2007). *Streptococcus agalactiae* klinik izolatlarında antibiyotiklere duyarlılık. *Sağ Bil Derg (J Health Sci)*, 16 (1), 23-27.
- Panda B, Iruretagoyena I, Stiller R, Panda A (2009). Antibiotic resistance and penicillin tolerance in ano-vaginal group B streptococci. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 22 (2), 111-114.
- Paoletti LJ, Bradford J, Paoletti LC (1999). A serotype VIII strain among colonizing Group B Streptococcal isolates in Boston, Massachusetts. *J Clin Microbiol*, 37, 3759-3760.
- Persson E, Berg S, Bergseng H, Bergh K, Valsö-lyng R, Trollfors B (2008). Antimicrobial susceptibility of invasive group B streptococcal isolates from south-west Sweden 1988-2001. *Scand J Infect Dis*, 40, 308-313.
- Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP (1991). The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 77 (4), 604-610.
- Sahnoun O, Ben Abdallah H, Noomen S, Ben Elhadj Khélifa A, Mastouri M (2007). Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus agalactiae* strains in Monastir. *Med Mal Infect*. 37 (11), 734-737.
- Schuchat A, Wenger JD (1994). Epidemiology of group B streptococcal disease. *Epidem Rev*, 16, 374-402.
- Turow J, Spitzer AR (2000). Group B streptococcal infection early onset disease controversies in prevention guidelines and management strategies for the neonate. *Clin Pediatr*, 39 (6), 317-326.
- Wibawan IW, Lautrou Y, Lämmler CH (1991). Antibiotic resistance patterns and pigment production of streptococci of serological group B isolated from bovines and humans. *Zentralbl Veterinarmed B*, 38 (10), 731-736.
- Winn HN (2007). Group B streptococcus infection in pregnancy. *Clin Perinatol*. 34 (3), 387-392.
- Woodford N (2005). Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of Gram-positive cocci. *Clin Microbiol Infect*, 11 (3), 2-21.