

## Tonsillofaranjitli çocuklardan izole edilen A grubu beta-hemolitik streptokokların sık kullanılan antibiyotiklere karşı direnci

### *Resistance of group A beta Haemolytic streptococcus isolated from children with tonsillopharyngitis against commonly used antibiotics*

Cüneyt Tayman <sup>1</sup>, Alparslan Tonbul <sup>1</sup>, Gül Güner Soylu <sup>2</sup>, Halise Akça <sup>3</sup>, Ferhat Çatal <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 26.04.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 10.06.2011

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada tonsillofarenjitli çocukların boğaz kültüründe üreyen A grubu beta-hemolitik streptokokların (AGBHS) penisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, azitromisin gibi antibiyotiklere'e karşı antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çocuk hastalıkları polikliniğine ateş, boğaz ağrısı ve yutma güçlüğü ile başvuran 5-15 yaş arası çocukların boğaz sürüntü örneklerinden izole edilen AGBHS suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları CLSI kriterine uygun olarak saptandı. İzolatların penisilin, amoksisilin-klavulanat, amoksisilin ve azitromisin duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle belirlendi.

**Bulgular:** Toplam olarak 821 hastanın boğaz kültürü örneklerinin 216 'sında (%26,3) AGBHS izole edildi. En duyarlı olduğu antibiyotiğin amoksisilin-klavulanat (%99,5) olduğu, daha sonra amoksisiline (%95,8), penisiline (%95,3) ve azitromisine (%78,7) hassas olduğu bulundu (P < 0.05). Ancak bakterinin %21,3 oranında azitromisine dirençli olduğu belirlendi.

**Sonuç:** AGBHS izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotiğin amoksisilin-klavulanat olduğu ve azitromisine karşı direnç oranının yüksek olduğu saptandı. Tonsillofarenjitli çocuklarda azitromisinin gereksiz kullanımının önlenmesi ile bu antibiyotiğe karşı direnç azaltılabilir.

**Anahtar kelimeler:** A grubu beta hemolitik streptokok, tonsillofaranjit, antibiyotik duyarlılığı, azitromisin, çocuklar

#### ABSTRACT

**Objectives:** We aimed to assess the antimicrobial susceptibility (penicillin, amoxicillin-clavulanate, amoxicillin and azithromycin), of A group beta haemolytic streptococci (AGBHS) isolated from children with tonsillopharyngitis.

**Materials and methods:** AGBHS were isolated from throat swabs cultures according to CLSI criteria from children aged 5 to 15 years who applied to the Pediatric outpatient polyclinics with complaints of high fever, sore throat and difficulty in swallowing. Antimicrobial susceptibilities were assessed. Susceptibilities of isolates to penicillin, amoxicillin-clavulanate, amoxicillin and azithromycin were determined by disk diffusion method.

**Results:** AGBHS were isolated from 216 (26,3%) of 821 of throat swabs cultures samples. Amoxicillin-clavulanate was found to be the most sensitive antibiotic with a sensitivity of 99,5%, which was followed by amoxicillin (95,8%), penicillin (95,3%), and azithromycin (78,7%) (p<0.05). However, 21.3% percent of the bacteria were found to be resistant to azithromycin.

**Conclusion:** Amoxicillin-clavulanate was found to be the most sensitive antibiotic, and AGBHS isolates were found to be highly resistant to azithromycin. The resistance to azithromycin can be decreased by preventing unnecessary use of this antibiotic in children with tonsillopharyngitis.

**Key words:** Group A beta haemolytic streptococci, tonsillopharyngitis, antimicrobial susceptibility, azithromycin, children

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Dr. Cüneyt Tayman

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ. ve Hast. AD, Ankara, Türkiye Email: ctayman22@gmail.com

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## GİRİŞ

A grubu beta-hemolitik streptokoklar (AGBHS) çocuklarda boğaz ağrısı, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları yanında akut glomerulonefrit ve akut romatizmal ateş gibi enfeksiyon sonrası non-süpüratif hastalıklara da yol açabilen önemli insan patojenleridir. <sup>1,2</sup> Penisilinler AGBHS'lara bağlı enfeksiyonların oral ya da parenteral tedavisinde halen ilk tedavi seçeneği olarak durmaktadır. <sup>1,2,3</sup> Ancak beta-laktam antibiyotiklere karşı alerjisi olanlarda ya da bu antibiyotiklerle tedavi başarısız olduğunda makrolitler alternatif olarak tedavide kullanılabilir. <sup>1,2,3</sup> Makrolit antibiyotikleri içinde azalid sınıfının ilk örneği olan Azitromisin yüksek etkinliği ve güvenirliliği nedeniyle üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. <sup>4</sup> Ayrıca Azitromisin gibi belirli makrolitlerle kısa süreli tedavinin orofaringeal AGBHS eradikasyonunda etkili olduğu bildirilmiştir. <sup>5</sup> Azitromisin gibi makrolit grubu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanımı AGBHS'ların bu antibiyotiğe karşı direnç geliştirmesine katkıda bulunmaktadır. <sup>6,7</sup>

Bu çalışmada akut tonsillofarenjit tanısı alan hastalardan gönderilen boğaz sürüntü materyallerinden izole edilen AGBHS'ların polikliniklerde sıklıkla kullanılan antibiyotiklere olan duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 01-05-2010 ile 30-11-2010 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı Hastalıkları polikliniğimizin ateş, boğaz ağrısı ve yutma güçlüğü ile başvuran 5-15 yaş arası çocuklarda yapıldı. Çalışma öncesi gerekli izin hastane etik kurulundan alındı. Boğaz sürüntü örneği alınarak merkez mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Boğaz sürüntüsü örnekleri %5 defibrine koyun kanlı agar besi yerine ekildi. Aerobik koşullarda 18-24 saat 37°C de inkübasyondan sonra beta-hemoliz yapan katalaz negatif koloniler beta-hemolitik streptokok olarak değerlendirildi. İzole edilen suşlar basitrasin (0,04 IU) ve sulfome-

taksazol-timetoprim (125+75 µg) duyarlılık özelliklerine göre gruplandırıldı. Sonrasında lateks aglütinasyon testi (Avipath-Strep, Omega Diagnostic) ile doğrulama işlemi yapıldı. Boğaz kültürlerinden izole edilen AGBHS suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları %5 koyun kanlı Mueller-Hinton besiyerinde, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterline uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle saptandı. <sup>8</sup> Çalışmada "Oxoid, UK" firmasının hazırlamış olduğu penisilin (10 İ.U/ml), amoksisilin-klavulanat (30 µg/ml), amoksisilin (25 µg/ml) ve azitromisin (15 µg/ml) diskleri kullanıldı. Plaklar 18-24 saat 37°C de inkübe edildi. Bu süre sonunda diskler etrafında oluşan zon çapları değerlendirilerek CDC ve NCCLS tanımlama önerilerine uygun olarak duyarlı ve dirençli olarak kaydedildi. Antibiyotik duyarlılık test kalite kontrolü Streptococcus pyogenes ATCC 19615 suşu ile yapıldı. <sup>8</sup>

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Hastalardan elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak sayısallaştırıldı. Gerekli hata kontrolleri ve düzeltmeler yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde gösterimi kullanıldı. Verilerin kıyaslanmasında ki-kare testi kullanıldı. P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

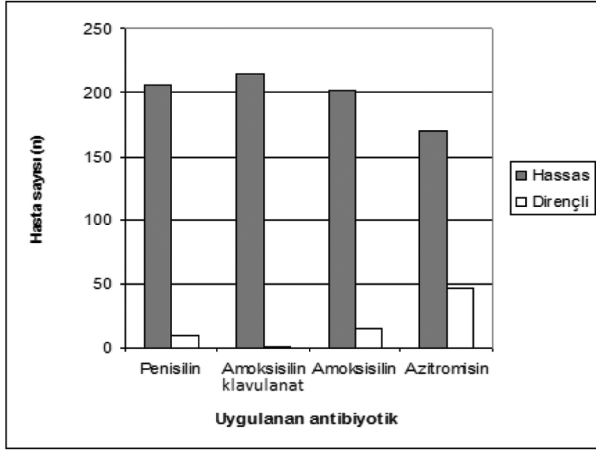
## BULGULAR

Çalışma süresi boyunca çalışma kriterlerine uyan 5-15 yaş arası, 486'sı (%59,2) erkek, 335'i (%40,8) kız toplam 821 hastadan alınan boğaz kültürü örneklerinin 216'sında (%26,3) AGBHS izole edildi. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildiğinde en duyarlı antibiyotiğin %99,5 ile amoksisilin-klavulanat kombinasyonu olduğu, daha sonra amoksisilin'e (%95,8), penisilin'e (%95,3) ve azitromisin'e (%78,7) hassas olduğu görüldü (P<0.05). Ancak bakterinin %21,3 oranında azitromisin'e dirençli olduğu bulundu (Tablo 1, Şekil 1).

**Tablo 1.** A grubu beta-hemolitik streptokok (AGBHS) izolatlarının antibiyotik duyarlılığının değerlendirilmesi

	Penisilin n(%)	Amoksisilin-klavulanat n(%)	Amoksisilin n(%)	Azitromisin n(%)	P
Hassas	206(95.3)	215(99.5)	207(95.8)	170(78.7)	<0.001*
Dirençli	10(4.7)	1(0.5)	9(4.2)	46(21.3)	0.007† 0.013‡ 0.35€

\* Amoksisilin ve penisilin ile azitromisin arasında fark var. † Azitromisin ile penisilin arasında fark var. ‡ Penisilin ile amoksisilin-klavulanat arasında fark var. € Amoksisilin ve penisilin arasında fark yok.



**Şekil 1.** A grubu beta-hemolitik streptokok (AGBHS) izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları

## TARTIŞMA

Çocuklarda akut tonsillofaranjit olgularının hepsi bakteriyel etkenlere bağlı olmayıp atakların büyük kısmından viral etkenler de sorumlu olabilmektedir. Bu nedenle AGBHS'lara bağlı tonsillofaranjit olgularının doğru tanınması ve uygun tedavi verilmesi süpüratif ve non süpüratif komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. <sup>1,3</sup> Bu çalışmada tonsillofarenjit bulguları ile başvuran hastalarda AGBHS'un %26,3 oranında etken olduğu saptandı. AGBHS'lara bağlı tonsillofaranjit olguları değişik ülkelerde değişik insidanslarda (%16,9) <sup>9</sup> bulunmakla birlikte, ülkemizde yapılan çalışmalarda insidansı %55 <sup>10</sup>, %78 <sup>11</sup>, %50,6 <sup>12</sup>, %15 <sup>13</sup> olarak bulunmuştur. Bu değerler farklılıklar oluşturmasının nedeni bakteri izolasyonunun bölge, mevsim ve yaş grubu gibi etkenlere bağlı olarak değişmesi olabilir.

Bakterilerin birçok antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi enfeksiyon hastalıklarının başarılı tedavisinde zorluklar oluşturmaktadır. Daha önceleri Streptococcus pyogenes'lerin makrolit direnci daha az olmasına rağmen son zamanlarda birçok ülkede makrolitlere Streptococcus pyogenes direncini arttığı bildirilmektedir. <sup>3,6-8,14</sup> Streptococcus pyogenes'in makrolit direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda makrolitlerin kullanımının artmasına paralel olarak bakterinin antibiyotiğe direncinin yıllar içinde arttığı izlenmiştir. <sup>14</sup> Ülkemizde yapılan bir çalışmada 2006 yılında makrolit direncinin %6,8 olduğu <sup>15</sup>, diğer bir çalışmada zaman içinde bu direncin arttığı ve bu artışta fenotipik farklılaşmanın da katkısı olduğu belirtilmiştir. <sup>16</sup> Yine ülkemizde 2001 yılında

yapılan bir çalışmada çocuklarda makrolit direncinin %4 olduğu bildirilmiştir. <sup>10</sup> Başka bir çalışmada çocuklarda faranjit olgularında Streptococcus pyogenes makrolit direncinin %95 gibi yüksek oranda olduğu ve bu antibiyotiklerin aşırı kullanımının bu sonuca neden olduğu rapor edilmiştir. <sup>17</sup> Çocuklarda bakterinin değişik makrolit antibiyotiklere olan direnci ile ilgili bir diğer çalışmada azitromisin direnci %14,9<sup>18</sup> olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda azitromisin direncinin çocuklarda AGBHS'ların etken olduğu tonsillofaranjit olgularında %21,3 olduğu bulundu. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, sonuçlarımız makrolit direncinin yıllar içinde çocuk hastalarda arttığını; muhtemelen bununun antibiyotiğin tonsillofaranjit olgularında yaygın olarak kullanımına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

A grubu beta-hemolitik streptokoklara bağlı akut tonsillofaranjit olgularının tedavisinde etkinliği ve düşük maliyetli olması nedeniyle penisilin halen ilk tercih ilaç olarak durmaktadır. <sup>3,19</sup> Ancak bir beta-laktam antibiyotik olan amoksisilin ya da amoksisilin-klavulanat kombinasyonun da penisiline alternatif ilaç olarak kullanılabilirliği hatta penisilinden daha etkili olabileceği bildirilmiştir. <sup>1,3,20</sup> Çalışmamızda bakterinin penisilin ve amoksisilin duyarlılığının benzer olduğu ancak amoksisilin-klavulanat kombinasyonunun duyarlılığının daha fazla olduğu ve bu kombinasyonun daha etkili olduğu görüldü. Ancak amoksisilin ya da amoksisilin-klavulanat kombinasyonunun penisiline göre daha geniş antimikrobiyal kapsama alanına sahip olması bu antibiyotiğe direnç gelişimini konusunda dikkatli olmayı gerektirecektir. <sup>3</sup>

Sonuç olarak, çocuklarda AGBHS'ların etken olduğu tonsillofaranjit olgularında antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce etkenin tespit edilmesi gereksiz antibiyotik kullanımını azaltacaktır. Antimikrobiyal etki genişliği ve gereksiz direnç gelişimini önlemek amacıyla penisilin öncelikli tercih olmalı; ancak amoksisilin ve amoksisilin-klavulanat'ın da alternatif olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Azitromisin'in uygunsuz ve sık kullanımı bu antibiyotiğe bakterinin direnç geliştirmesine neden olmakta, bu da beta-laktam antibiyotiklere karşı alerjisi olanlar için alternatif olan azitromisin'le tedavi şansının azalmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle AGBHS'lara bağlı tonsillofaranjit olgularında azitromisin'in gereksiz kullanılmasının önlenmesi

bakterinin bu antibiyotiğe karşı direncinin azalmasına neden olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Shulman ST. Acute streptococcal pharyngitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2003;5(1):13-23.
2. Gerber MA. Group A Streptococcus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF(eds), *Nelson Textbook Of Pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008;1135-45.
3. Schwartz B, Marcy SM, Phillips WR, et al. Pharyngitis—Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents. *Pediatrics* 1998; 101:171-4.
4. Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(6): 613-34.
5. Morita JY, Kahn E, Thompson T, et al. Impact of azithromycin on oropharyngeal carriage of group A Streptococcus and nasopharyngeal carriage of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(1): 41-6.
6. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, et al. Streptococcus pyogenes resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997). *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(6): 959-64.
7. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997; 337(7): 441-6.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, M100-S12, NCCLS, Wayne (2002).
9. Kim S, Lee NY. Epidemiology and antibiotic resistance of group A streptococci isolated from healthy schoolchildren in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54(2): 447-50.
10. Demirel M, Tosun SY, Gündüz T, Aksu S. Çocuklarda yapılan boğaz kültürlerinde A grubu Beta hemolitik streptokok sıklığı ve antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2001;15(4): 744-47.
11. Öztıp AY, Şanlıdağ T, Erandaç M. Üst solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda izole edilen beta hemolitik streptokokların gruplandırılması ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2000; 30(2): 73.
12. Cavit Ö, Toksoy HB, Bakıcı MZ. Çocukluk çağı farenjitlerinde beta hemolitik streptokok gruplarının yeri ve streptokok farenjitlerinin tedavisinde penisilin G ile sefuroksim aksetilin karşılaştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1997; 31(3): 237-40.
13. Övet G, Balcı YI, Polat Y, et al. Akut tonsillofarenjit tanısı olarak antibiyotik başlanan hastaların ne kadarında a grubu beta hemolitik streptokok sorumludur? *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2009; 7(3): 122-5.
14. Cizman M, Pokorn M, Seme K, et al. The relationship between trends in macrolide use and resistance to macrolides of common respiratory pathogens. *J Antimicrobial Chemother* 2001; 47(4): 475-7.
15. Colakoglu S, Alacam R, Hascelik G. Prevalence and mechanism of macrolide resistance in Streptococcus pyogenes in Ankara, Turkey. *Scandinavian J Infect Dis* 2006; 38(6-7): 456-9.
16. Acıkgöz ZC, Gocer S, Tuncer S. Macrolide resistance determinants of group A streptococci in Ankara, Turkey. *J Antimicrobial Chemother* 2003; 52(1): 110-2.
17. Liu X, Shen X, Chang H, et al. High macrolide resistance in Streptococcus pyogenes strains isolated from children with pharyngitis in China. *Pediatr Pulmonol* 2009; 4(5): 436-41.
18. Michos AG, Bakoula CG, Braoudaki M, et al. Macrolide resistance in Streptococcus pyogenes: prevalence, resistance determinants, and emm types. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64(3): 295-9.
19. Meşe S, Temiz H, Özbek E, et al. A grubu beta hemolitik streptokokların penisiline invitro duyarlılığı. *Dicle Tıp Dergisi* 2005; 32(3): 113-6.
20. Curtin-Wirt C, Casey JR, Murray PC, et al. Efficacy of penicillin vs. amoxicillin in children with group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42(3):219-25.