

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE KLİNİK İZOLATLARINDA ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIK

Antibiotic Susceptibilities of Clinical *Streptococcus agalactiae* Isolates

Mehmet ÖLÇÜ¹, Duygu EŞEL²

Özet : Grup B streptokoklar (GBS), yenidoğanlarda, gebe kadınlarda ve alt hastalığı olan erişkinlerde önemli infeksiyon etkenlerinden biridir. GBS'ler penisiline duyarlıdır ve tanı konduğunda tedavide ilk seçenek penisilin olmalıdır. Duyarlı olduğu diğer antibiyotikler ampisilin, vankomisin, teikoplanin, birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, imipenem ve meropenemdir. GBS'lerdeki klindamisin ve eritromisin direnci % 15-20 oranında olup bu oran giderek artmaktadır. 30 Temmuz 2005 ile 04 Ekim 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'ne başvuran hastalara ait klinik örneklerden izole edilen 131 *S. agalactiae* suşu çalışmaya alındı. Tüm GBS izolatlarının penisilin G, seftriakson ve vankomisine duyarlı olduğu saptanmıştır. GBS izolatlarında tetrasiklin, eritromisin ve klindamisin direnci sırasıyla % 90, % 14,5 ve % 13 oranlarında belirlenmiştir. Bölgede GBS suşlarında penisilin G ve seftriaksona direnç problemi yoktur ve bu antibiyotikler GBS infeksiyonlarında ilk tercih olma özelliklerini sürdürmektedir. Eritromisin direncinin geçmişteki çalışmalara oranla 2 kat arttığı tespit edilmiş olup, bu tür antibiyotikler beta-laktam alerjisi dışında tercih edilmemelidir.

Anahtar kelimeler: *Streptococcus agalactiae*, antibiyotik duyarlılığı, serotiplendirme

Summary : Group B streptococci (GBS) is one of the leading causes of infection in newborns, in pregnant women, and in patients with underlying diseases. GBS are sensitive to penicillin, that's why, penicillin must be the first choice in the treatment. Other antibiotics which GBS are sensitive to are; ampicillin, vancomycin, teicoplanin, first, second and third generation cephalosporins, imipenem and meropenem. Clindamycin and erythromycin resistance rates are 15-20 % and they are increasing worldwide. One hundred thirty one *S.agalactiae* strains, isolated from the clinical samples of patients applied to Erciyes University Medical Faculty Hospitals between the dates of 30th July 2005 and 4th October 2006, were included to the study. It was determined that all GBS isolates were susceptible to penicillin G, ceftriaxone and vancomycin. Among strains, tetracycline, erythromycin and clindamycin resistance rates were determined as 90 %, 14,5 % and 13 % respectively. In our region there is no resistance problem to penicillin G and ceftriaxone among GBS and they are still the first choice in GBS infections. It was determined that the erythromycin resistance doubled in comparison with the past studies and these kinds of antibiotics should not be preferred except for beta-lactam allergy.

Key words: *Streptococcus agalactiae*, antibiotic susceptibility, serotyping

¹ Bilim Uz. Erciyes Ün.Sağ.Bil.Ens.Mikrobiyoloji AD, Kayseri

² Doç.Dr.Erciyes Ün.Tıp Fak. Mikrobiyoloji AD, Kayseri,

Grup B Streptokoklar (GBS) ya da *Streptococcus agalactiae* yenidoğanda menenjit ve sepsiste esas etyolojik faktördür. Ayrıca erişkinlerde doğum sonu endometrit, maternal üriner sistem infeksiyonları, doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası bakteriyemi, korioamnionit ve lohusa

infeksiyonlarının da başlıca etkenidir (1, 2). GBS'ye bağlı neonatal menenjit ve sepsis insidansı bölgesel farklılıklar göstermekle beraber her 1000 canlı doğumda 0,5-3 arasındadır (3).

GBS infeksiyonlarına karşı esas koruyucu faktörün kapsül polisakkaridine karşı oluşan antikorlar olduğu bilinmektedir. GBS'ler penisiline duyarlıdır ve tanı konduğunda tedavide ilk seçenek penisilin olmalıdır (1). Duyarlı olduğu diğer antibiyotikler ampisilin, vankomisin, teikoplanin, birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, imipenem ve meropenemdir (1). GBS'lerdeki klindamisin ve eritromisin direnci % 15-20 oranında olup bu oran giderek artmaktadır (4). Bu nedenle antibiyotik duyarlılık testinin uygulanması tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir.

Bu çalışma ile çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve hastalık etkeni olduğu anlaşılan *Streptococcus agalactiae* suşlarının antimikrobialere duyarlılık durumlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

30 Temmuz 2005 ile 04 Ekim 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'ne başvuran hastalara ait klinik örneklerden izole edilen 131 *S. agalactiae* suşu çalışmaya alındı. Suşlar CAMP testi, hippürat hidrolizi ve lateks aglütinasyon kiti (Omega, UK) kullanılarak tanımlandı (5).

GBS'lerin penisilin ve seftriaksona duyarlılık durumları NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) (6) önerileri doğrultusunda agar dilüsyon yöntemi ile araştırıldı. Penisilin G ve seftriakson stok çözeltilerinden seri dilüsyonlarla 2, 1, 0,5, 0,25, 0,12, 0,06, 0,03 ve 0,01µg/mL şeklinde 8 değişik konsantrasyon hazırlanarak % 5 koyun kanlı Mueller-Hinton

agara katıldı ve 10⁴'lük bakteri süspansiyonu bu besiyerine otomatik pipet ile inoküle edildi. İnoküle edilen plaklar 35°C'de 16-20 saat inkübe edildi. Üremeyi inhibe eden en düşük antimikrobik ilaç konsantrasyonu MİK (Minimal İnhibitör Konsantrasyon) olarak kaydedildi. Çalışılan izolatların duyarlılık durumları CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (7) tarafından önerilen sınır değerlere göre belirlendi. Eritromisin, klindamisin, tetrasiklin ve vankomisin duyarlılık durumları Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile test edildi (6). Diskler % 5 koyun kanlı Mueller-Hinton agara yerleştirildikten sonra 35°C'de 16-18 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında zon çapları cetvel ile mm cinsinden tam sayı olarak ölçüldü. Ölçülen zon çapları not edilerek CLSI'deki (7) değerler ile karşılaştırıldı ve sonuç "duyarlı, orta dirençli, dirençli" şeklinde not edildi. Her iki duyarlılık çalışmasında da kontrol suşu olarak *S. pneumoniae* (ATCC 49619) kullanıldı.

BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'ne başvuran hastalardan izole edilen, 131 *S. agalactiae* suşunun izole edildikleri yerlere göre dağılımı Tablo I'de gösterildi.

Bütün suşların (n: 131) eritromisine, klindamisine, vankomisine ve tetrasikline duyarlılık durumları Tablo II'de gösterilmiştir. GBS suşlarının % 14,5'i eritromisine, % 13'ü klindamisine ve % 90'ı da tetrasikline dirençli bulunurken, vankomisine direnç bulunmamıştır.

GBS suşlarının penisilin G ve seftriakson duyarlılık durumları, MİK₅₀ (Bütün suşların % 50'sini inhibe eden MİK değeri), MİK₉₀ (Bütün suşların %90'ını inhibe eden MİK değeri) değerleri ve MİK aralıkları Tablo III'de gösterilmiştir. GBS

Tablo I. GBS suşlarının izole edildikleri yerlere göre dağılımları (n: 131)

İzolasyon yeri	Sayı	%
İdrar	99	75,6
Yara yeri sürüntüsü	20	15,3
Kan	10	7,6
Vajinal sürüntü	2	1,5
Toplam	131	100

Tablo II. GBS suşlarının antibiyotik duyarlılık durumu (n: 131)

Antibiyotik	Duyarlı	%	Orta Dirençli	%	Dirençli	%
Eritromisin	112	85,5	0	0,0	19	14,5
Klindamisin	114	87,0	0	0,0	17	13,0
Vankomisin	131	100,0	0	0,0	0	0,0
Tetrasiklin	12	9,2	1	0,8	118	90,0

Tablo III. GBS izolatlarının penisilin G ve seftriakson antibiyotiklerine karşı duyarlılık durumları

Antibiyotik	MİK (µg/ml)			İzolatların yüzdesi (n: 131)		
	Aralık	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Duyarlı (%)	Orta dirençli (%)	Dirençli (%)
Penisilin G	<0,01-0,06	< 0.01	0.03	100,0	0,0	0,0
Seftriakson	<0,01-0,25	0.03	0.03	100,0	0,0	0,0

suşlarının tamamı penisilin G ve seftriaksona duyarlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

GBS yenidoğanlarda ve alt hastalığı olan erişkinlerde invaziv infeksiyon oluşturabilen önemli etkenlerden biridir. Bu infeksiyonlar nadiren fatal olmasına rağmen, tedavi gerektiren infeksiyonlardır (1, 8). Yenidoğanlarda GBS infeksiyonlarının tedavisi, gentamisin ve penisilin kombinasyonu kullanılarak yapılmaktadır. Beta-laktamlara alerjisi olan hastaların tedavisinde ise alternatif olarak eritromisin ve klindamisin kullanılmaktadır (9). Çalışmaların çoğunda GBS'nin penisilin ve ampiciline direnç bildirilmezken, eritromisine ve diğer makrolid antibiyotiklere direnç olduğu rapor edilmiştir (9-15).

Amerika'da yapılan duyarlılık çalışmalarında, GBS suşlarının tamamı penisilin, ampicilin, vankomisin ve sefalosporinlere duyarlı bulunurken, eritromisine % 3,2-27, klindamisine % 2,5-8 ve tetrasikline % 75-85 oranları arasında direnç bulunmuştur (11, 12).

Japonya'da yapılan bir çalışmada, hamile kadınlar ve yenidoğanlardan izole edilen bütün GBS suşları penisilin G, sefotaksim, seftriakson, vankomisin ve meropenem duyarlı bulunmuştur. Çalışmada eritromisin direnci %3, klindamisin direnci ise %1 olarak bulunmuştur. Ayrıca kloramfenikole, tetrasikline ve gentamisine sırasıyla %8, %26 ve %100 oranlarında direnç kaydedilmiştir (16).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, yenidoğan invaziv enfeksiyonlarından sorumlu GBS izolatlarında, eritromisin direncinin % 7-46, klindamisin direncinin % 3-43 oranlarında olduğu rapor edilmiştir (17, 18). Bizim çalışmamızda GBS izolatlarının tümü penisilin, seftriakson ve vankomisine duyarlı bulunurken, % 90'ı tetrasikline, % 14.5'i eritromisine ve % 13'ü klindamisine dirençli bulundu. Eşel ve ark. (19), daha önce aynı bölgede yaptıkları çalışmada eritromisin direncini % 7 oranında bulmuşlardı. Bu verilere göre bölgemizdeki eritromisin direncinin

geçen süre zarfında iki kat arttığı belirlendi. Bunun nedeni reçetesiz antibiyotik kullanımı ve kontrolsüzce uygun olmayan antibiyotiklerin kullanımı olabilir. Antibiyotik kullanımı hakkında hastaları bilgilendirme ve reçetesiz antibiyotik kullanımını önleme, antibiyotiklere karşı oluşan bu dirençlerin gelişimini engellemede etkili olabilir.

Sonuç olarak, bölgemizde GBS suşlarında penisilin G, seftriakson ve vankomisine direnç problemi yoktur ve bu antibiyotikler GBS infeksiyonlarında ilk tercih olma özelliklerini sürdürmektedir. Suşların, eritromisin ve klindamisine direnci giderek arttığı rapor edildiğinden bu antibiyotikler beta-laktam alerjisi dışında tercih edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus). In: Mandell GL, Douglas RC, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2156-2164
2. Main EK, Slagle T. Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in a private hospital setting: the superiority of culture-based protocols. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1344-1347
3. Schuchat A. Group B streptococcus. *Lancet*, 1999; 353: 51-56
4. Farley MM. Group B streptococcal disease in non pregnant adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 556-561
5. Pratt-Rippin K, Pezzlo M. Identification of commonly isolated aerobic gram-positive bacteria. In: Isenberg HD (ed). *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, American Society for Microbiology, Washington, 1992: 1.20.12
6. NCCLS *Methods for Dilution Antimicrobial Disk Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-8th ed.* NCCLS document M7-A6 (ISBN 1-56238-486-

- 4). NCCLS 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003
7. CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement*. CLSI document M100-S16 (ISBN 1-56238-588-7). Clinical and laboratory standards institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006
 8. Schuchat A. *Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 497-513
 9. [Ruess M](#), [Muller U](#), [Sander A](#), [Berner R](#). *Antimicrobial susceptibility patterns of Streptococcus agalactiae in a German university hospital*. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 623-626
 10. Uh Y, Jang IH, Hwang GY, et al. *Serotypes and genotypes of erythromycin-resistant group B streptococci in Korea*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3306-3308
 11. [Croak A](#), [Abate G](#), [Goodrum K](#), [Modrzakowski M](#). *Predominance of serotype V and frequency of erythromycin resistance in Streptococcus agalactiae in Ohio*. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1148-1150
 12. Dogan B, Schukken YH, Santisteban C, Boor KJ. *Distribution of serotypes and antimicrobial resistance genes among Streptococcus agalactiae isolates from bovine and human hosts*. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5899-5906
 13. Aitmhand R, Moustou N, Belabbes H, Elmdaghri N, Benbachir M. *serotypes and antimicrobial susceptibility of group B streptococcus isolated from neonates in Casablanca*. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 339-340
 14. Sweih NA, Jamal M, Kurdia M, Abduljabar R, Rotimi V. *Antibiotic susceptibility profile of group B streptococcus (Streptococcus agalactiae) at the maternity hospital, Kuwait*. *Med Princ Pract* 2005; 14: 260-263
 15. Eren A, Küçükercan M, Oğuzoğlu N, Ünal N, Karateke A. *The carriage of group B streptococci in Turkish pregnant women and its transmission rate in newborns and serotype distribution*. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 28-33
 16. Matsubara K, Nishiyama Y, Katayama K, et al. *Change of antimicrobial susceptibility of group B streptococci over 15 years in Japan*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 579-582
 17. Motlova J, Strakova L, Urbaskova P, Sak P, Sever T. *Vaginal & rectal carriage of Streptococcus agalactiae in the Czech Republic: incidence, serotypes distribution and susceptibility to antibiotics*. *Indian J Med Res* 2004; 119: 84-87
 18. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, et al. *High incidence of erythromycin resistance among clinical isolates of Streptococcus agalactiae in Taiwan*. *Antimicrob Agents Chemoth* 2001; 45: 3205-3208
 19. Eşel D, Karaca N, Telli M, Sümerkan B. *Klinik örneklerden izole edilen Streptococcus agalactiae suşlarında duyarlılık*. *Ankem Derg* 2001; 15: 678-682

Streptococcus agalactiae klinik izolatlarında antibiyotiklere duyarlılık