

## BOĞAZ KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLARDA ERİTROMİSİN DİRENCİ

### RESISTANCE TO ERYTHROMYCIN IN GROUP A BETA HEMOLYTIC STREPTOCOCCI ISOLATED FROM THROAT CULTURES

**Müjde ERYILMAZ, Ahmet AKIN**

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 06100,  
Tandoğan-Ankara, Türkiye

#### ÖZET

*Çalışmamızda Mart 2003-Ocak 2005 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'na gönderilen boğaz kültürlerinden izole edilmiş 110 adet A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) suşunun eritromisine duyarlılığı incelenmiştir.*

*Eritromisin duyarlılık testi Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda, agar disk difüzyon yöntemi ile standart eritromisin antibiyotik diski (15 mcg-Bio-Disc) kullanılarak çalışılmıştır.*

*Analize alınan 110 adet AGBHS suşunun 106 tanesi (% 96.36) eritromisine duyarlı bulunurken, 4 tanesinde (% 3.63) eritromisine karşı direnç gelişimi saptanmıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** *A grubu beta hemolitik streptokok, eritromisin direnci.*

#### ABSTRACT

*In this study, erythromycin susceptibilities of 110 group A beta hemolytic streptococci (GABHS) strains, isolated from throat cultures at Central Laboratories of Ankara University Medical School between March 2003-January 2005, was observed.*

*Susceptibility testing to erythromycin was applied, according to the Clinical Laboratory Standarts Institute (CLIS) guidelines, by using agar disc diffusion technique with standart erythromycin antibiotic disc (15 mcg-Bio-Disc).*

*While 106 of 110 GABHS strains (96.36%) were found susceptible to erythromycin, 4 of them (3.63%) were found resistant to erythromycin.*

**Key Words:** *group A beta hemolytic streptococci, resistance to erythromycin.*

\*21. ANKEM KLİNİKLER ve TIP BİLİMLERİ KONGRESİ'nde sunulmuştur

## GİRİŞ

Penisilin, streptokokal farenjitlerin tedavisinde kullanılan ilk seçenektir. Bununla beraber bu tedavi seçeneğinde  $\beta$ -laktamaz üreten mikroorganizmaların neden olabildiği başarısızlıklar bildirilmektedir. Bu gibi durumlarda ve penisilin alerjisi olan hastalarda, penisilin yerine amoksisilin-klavulanat, oral sefalosporinler veya eritromisin kullanılmaktadır (1).

Eritromisine direnç, ilk olarak 1955 yılında İngiltere'den bildirilmiştir (2). Bu dirençlilik farklı zaman kesitlerinde, özellikle kullanım alışkanlığına, yaşa ve enfeksiyon bölgesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Özellikle sık rastlanan çocuk farenjitlerinin eritromisin ve türevleri ile tedavi edilmesi, direnci arttıran önemli bir faktördür (3).

A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS)'larda bugüne kadar penisilin direnci doğrulanmış bir suş bildirilmemesine rağmen, eritromisine olan direncin giderek arttığı bildirilmektedir (4).

## MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada Mart 2003-Ocak 2005 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'na gönderilen boğaz kültürlerinden izole edilmiş 110 adet AGBHS suşunun eritromisine duyarlılık durumunun tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Suşların tiplendirilmesinde koyun kanlı agarda hemoliz özelliği, katalaz testi, basitrasin-SXT duyarlılığını takiben latex identifikasyon testi (Streptex-Remel) kullanılmıştır.

AGBHS suşlarının eritromisin duyarlılık testi koyun kanlı Müeller Hinton Agar besiyerinde, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda agar disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır. Çalışmada kullanılan eritromisin diskleri (Bio-Disc) 15 mcg miktarında antibiyotik içermektedir.

Ayrıca antibiyotik duyarlılık test kalite kontrolü *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 suşu kullanılarak yapılmıştır (5).

## SONUÇ VE TARTIŞMA

AGBHS'lar; boğaz ağrısı, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları yanında akut glomerülonefrit ve akut romatizmal ateş gibi ciddi post enfeksiyon hastalıklarına da yol açabilen önemli insan patojenleridir. Streptokok enfeksiyonlarının tedavisinde oral ya da paranteral penisilin türevleri ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Penisilin alerjisi olanlarda ise eritromisin, diğer makrolidler ve oral sefalosporinlerden yararlanılmaktadır (1, 6, 7).

Bugüne kadar AGBHS suşları için invitro penisilin direnci bildirilmemiş olmasına rağmen, klinik çalışmalarda %20'nin üstünde tedavi başarısızlığından söz edilmektedir. (6,8)

Son yıllarda AGBHS'ların üst solunum yollarından eradikasyonunda % 10-30 oranında başarısız sonuçlar alınmıştır. Bu başarısızlığın nedenleri arasında ağız ve üst solunum yollarının normal florasını oluşturan aerop ve anaerop bakterilerin beta-laktamaz enzimi salgılayarak penisilini inaktive etmesi, hastanın tedaviye uyum sorunu, tedavi süresinin gerektiğinden kısa tutulması, penisilinin enfeksiyon bölgesine yetersiz penetrasyonu ve penisiline tolerans sayılabilir. Penisilin kullanılmadığı durumlarda alternatif olabilecek antibiyotiklere karşı gelişen direnç, ayrı bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (9).

Dünyada yaklaşık elli yıldır kullanılmasına karşın henüz *Streptococcus pyogenes* suşlarında penisiline karşı direnç saptanmamıştır. Penisiline karşı direnç olmayışı *S.pyogenes*'in beta-laktamazları ya da düşük afiniteli penisilin bağlayan protein eksprese edilmeyişi ile kısmen açıklanmaktadır (10).

Eritromisinin test edilmesi ile aynı zamanda azitromisin, klaritromisin ve diritromisine karşı da duyarlılık ya da direnç saptanmış olur (5).

1992 yılında Seppala ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada Finlandiya'da analize aldıkları AGBHS'ların % 44'ünün eritromisine karşı dirençli olduklarını saptamışlardır. Oldukça yüksek olan bu oran, ayakta tedavi edilen hastalarda giderek artan eritromisin tüketimine bağlanmıştır (11).

1999 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise, bu dirençliliğin sadece % 2 olduğu belirtilmiştir (12).

Ülkemizde 1998 yılında yapılan 'beta hemolitik streptokokların solunum yolu enfeksiyonlarındaki yeri ve eritromisin direnci' konulu bir çalışmada ise, 100 izolattın sadece % 5'inde eritromisin direnci saptanmıştır (13).

Arvand ve arkadaşları 2000 yılında 212 AGBHS izolatu üzerinde yaptıkları araştırmada, yetişkinlerde eritromisin direncinin % 10.7, çocuklarda ise % 18.9 olduğunu belirlemişlerdir (14). 2004 yılında tamamı çocuklardan soyutlanan 206 AGBHS izolatu üzerinde yapılan bir çalışmada ise, çocuklarda bu oranın % 14.5 olduğu gözlenmiştir (15).

Crotti ve arkadaşları bir çalışmalarında eritromisin dirençliliğinin % 27.7 (9), Gordillo ve arkadaşları ise 100 AGBHS izolatu üzerinde yaptıkları bir çalışmada bu oranın % 39 olduğunu saptamışlardır (16).

Green ve arkadaşları 2004 yılında 708 AGBHS izolatın 68 (% 9.6) tanesinin eritromisine karşı dirençlilik gösterdiğini (17), Ikebe ve arkadaşları ise 2005 yılında 211 AGBHS izolatında bu oranın % 3.8 olduğunu belirlemişlerdir (18).

Ülkemizde ise Erdemoğlu ve arkadaşlarının 2000 yılında analize aldıkları 35 suşun 8 (% 23)'inin, yine aynı yıllarda Er ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 458 suşun 7 (% 1.5) tanesinin eritromisine dirençli olduğu saptanmıştır (19, 20).

Açıkgöz ve arkadaşları tarafından 2003 yılında Ankara'da 1355 AGBHS izolatı üzerinde yapılan bir çalışmada, eritromisin dirençliliğinin % 2.6, aynı yıl tamamı çocuklardan soyutlanan 72 adet izolatta ise bu oranın % 8.3 olduğu görülmüştür (21, 22).

Bu şekilde farklı sonuçlar alınmasında AGBHS'larda eritromisin direncinin hastanın yaşı ile ilişkilendirilebileceği ileri sürülmektedir (14).

Çalışmamızda ise kullanılan 110 adet AGBHS suşunun 106 tanesi (% 96.36) eritromisine duyarlı bulunurken, 4 tanesinde (% 3.63) eritromisine karşı direnç gelişimi saptanmıştır.

Bu verilerin ışığında, ülkemizde henüz sorun olmamakla beraber ileride ortaya çıkabilecek direnç artışlarını saptayabilmek amacıyla, AGBHS'larda eritromisin direncinin izlenmesinin faydalı olacağı sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. **Alberti S., Garcia-Rey C., Dominguez M.A., Aguilar L., Cercenado E., Gobernado M., Garcia-Perea A.** "Survey of emm Gene Sequences From Pharyngeal *Streptococcus pyogenes* Isolates Collected in Spain and Their Relationship With Erythromycin Susceptibility" *J Clin Microbiol*, 41(6),2385-2390 (2003).
2. **Lowbury E.J.L., Hurst L.** "The Sensitivity of Staphylococci and Other Wound Bacteria to Erythromycin, Oleandomycin and Spiramycin" *J Clin Pathol*, 12,163-164 (1959).
3. **Berkiten R.** "*Streptococcus pyogenes* Suşlarında Eritromisin Direnç Fenotipleri ve 1970-2001 Yılları Arasında Türkiye'de İzole Edilen Suşlarda Direnç" *Ankem Derg*, 17(4),429-434 (2003).
4. **Öngen B., Erdoğan H., Öksüz L., Gürler N., Töreci K.** "A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklarda Antibiyotik Direnci ve Makrolit Direnç Fenotipinin Saptanması" *Ankem Derg*, 14(2),129 (2000).
5. **National Committee for Clinical Laboratory Standards**, Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests, M100-S12, NCCLS, Wayne (2002).

6. **Kılıç H.** “A Grubu Beta Hemolitik Streptokokların İdentifikasyon ve Tedavi Sorunları” *Mikrobiyol Bült.*, 25.206-211 (1991).
7. **Koneman E.W., Allen S.D., Janda W.M., Schreckenberger P.C., Winn W.C.** Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 4th ed. JB Lippincott, New York, (1992).
8. **Karadenizli A., Kolaylı F., Vahabođlu H.** “İki Yıl Arayla İzole Edilmiş Olan *Streptococcus pyogenes* Suşlarında Penisilin ve Makrolit Duyarlılığının Araştırılması” *İnfeksiyon Derg.*, 17(1),35-37, (2003).
9. **Crotti D., D’annibale M.L., Ubaldi M., Fonzo G., Medori M.C.** “Pharyngotonsillitis Caused by *Streptococcus pyogenes*: Clinical and Epidemiological Aspects and Resistance-Fenotypes Towards Macrolides” *Infez Med*, 10(4),213-219 (2002).
10. **Horn D.L., Zabriskie J.B., Austrian R., et al.** “Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin? Report on a symposium” *Clin Infect Dis*, 26,1341-1345 (1998).
11. **Seppala H., Nissinen A., Jarviren H., Huovinen S., Henriksson T., Herva E., et al.** “Resistance to erythromycin in group A streptococci” *New England Journal of Medicine*, 326,292-297, (1992).
12. **Des Rosiers A., Dolce P., Jutras P., Jette L.P.** “Susceptibility of Group A Beta Hemolytic Streptococci in The Lower St. Lawrence Region, Quebec” *The Journal of The Canadian Infectious Disease Society*, 10(4),279- 285, (1999).
13. **Berkiten R., Grol S.D.** “Beta Hemolitik Streptokokların Solunum Yolu İnfeksiyonlarındaki Yeri ve Eritromisin Direnci” *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, 28,37-39 (1998).
14. **Arvand M., Hoeck M., Hahn H., Wagner J.** “Antimicrobial Resistance in *Streptococcus pyogenes* Isolates in Berlin” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46,621-623 (2000).
15. **Mariani-Kurkdjian P., Doit C., Deforche, D., Brahimi N., Francois M., Van Den Abbeele T., Bingen E.** “Emergence of macrolide resistant *Streptococcus pyogenes* strains in pediatric patients in France” *Pathol Biol*, 52(8),489-492 (2004).
16. **Gordillo R.M., Lacasa M.J., Ibarra A., Rodriguez F., Casal M.** “Susceptibility of *Streptococcus pyogenes* Isolates From Pharyngeal Exudates in Cordoba (Spain)” *Rev Esp Quimioter*, 16(1), 58-60 (2003).

17. **Green M., Martin J.M., Barbadora K.A., Beall B., Wald E.R.** “Reemergence of Macrolide Resistance in Pharyngeal Isolates of Group A Streptococci in Southwestern Pennsylvania” *Antimicrob Agents Chemother*, 48(2),473-476 (2004).
18. **Ikebe T., Hirasawa K., Suzuki R., Isobe J., Tanaka D., Katsukawa C., Kawahara R., Tomita M., Ogata K., Endoh M., Okuno R., Watanabe H.** “Antimicrobial susceptibility survey of *Streptococcus pyogenes* isolated in Japan from patients with severe invasive group A streptococcal infections” *Antimicrob Agents Chemother*, 49,788-90 (2005).
19. **Erdemoğlu A., Özcan Ş., Diler M., Sezer O., Kurukuyu T.** “Boğaz Kültürlerinden İzole Edilen *Streptococcus pyogenes* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları” *Ankem Derg*, 14(2),130 (2000).
20. **Er E., Akdoğan M., Köksal F., Gümüş M., Samastı M., Özdemir A.** “Boğaz Kültüründe Üretilen Beta Hemolitik Streptokoklar ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları” *İnfeksiyon Derg*, 14(4):519-521, (2000).
21. **Açıkgöz Z.C., Göçer S., Tuncer S.** “Macrolide Resistance Determinants of Group A Streptococci in Ankara, Turkey” *J Antimicrob Chemother*, 52(1),110-112 (2003).
22. **Altındış M., Dereköy F.S., Çeri A.** “İlkokul Öğrencilerinde A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Portörlüğü Ve Suşların Eritromisine Duyarlılıkları” *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 33,104-108 (2003).

Received: 11.07.2006

Accepted: 15.09.2006