

ONÜÇ YILLIK BİR SÜREDE A GRUBU STREPTOKOKLAR İÇİN PENİSİLİN G VE ERİTROMİSİNİN MİK DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞMELER*

Rahmiye BERKİTEN, Çiğdem BAL, Belgin ALTUN

ÖZET

Grup A streptokok (GAS) infeksiyonlarının tedavisinde öncelikle tercih edilen antibiyotikler penisilin G ve eritromisindir. GAS suşlarında günümüze kadar penisilin direnci saptanmamıştır. Eritromisin direnci ise genelde düşük düzeydedir; fakat bu, ilerleyen yıllar içinde de aynı düzeyde kalacağı anlamını taşımamaktadır. Ülkemizde bu konuda geçmiş yıllara ait veriler çok sınırlıdır. Bu nedenle 1982-1985 ve 1994 yıllarına ait toplam 240 beta-hemolitik streptokok suşu gruplandırılmış ve GAS olarak belirlenen 130 suşa penisilin G ve eritromisinin MİK değerleri agar dilüsyon yöntemi ile incelenmiştir. Penisiline iki suş orta duyarlı, diğerleri duyarlı; eritromisine bir suş orta duyarlı, diğerleri duyarlı bulunmuştur.

SUMMARY

Differences in penicillin G and erythromycin MIC values for group A streptococci during a 13 year period.

The antibiotics preferred for the treatment of group A *Streptococcus* (GAS) infections are penicillin G and erythromycin. In GAS strains, penicillin resistance has not yet been detected. Erythromycin resistance is still at a low level, but this does not mean that it will not increase in the coming years. Previous data on this subject are very limited in our country. For this reason, a total of 240 beta-hemolytic *Streptococcus* strains from 1982-1985 and 1994 were grouped and 130 strains which were found as group A were tested for MIC values of penicillin G and erythromycin by agar dilution method. Two strains were found moderately susceptible to penicillin G and the rest susceptible; one strain was found moderately susceptible to erythromycin and the rest susceptible.

GİRİŞ

Streptokoklar insan ve sıcak kanlı hayvanların derileri üzerinde, normal flora ihtiva eden vücut bölgelerinde ve mukozalarında flora bakterisi olarak bulunurlar. Streptokokların çoğu infeksiyon etkeni olmakla beraber grup A streptokoklar (GAS) insanlarda yaptıkları hastalıklar yönünden büyük öneme sahiptirler. Çünkü bu bakteriler üst solunum yolu (ÜSY) ve deri infeksiyonlarından sonra akut romatizmal ateş (ARA) ve akut glomerulonefrit (AG) gibi ciddi komplikasyonlara yol açarlar.

GAS'lar daha çok ilkökul çağı çocuklarında görülmekle birlikte, cinsiyet farkı gözetmeksizin her yaşta çeşitli infeksiyonlara neden olurlar. Ülkemizdeki yayınların çoğu, ÜSY şikayeti bulunan ve bulunmayan, özellikle kreş, okul gibi toplu yaşanan ortamlardaki insidansı belirlemeye yöneliktir (15,21,23,24,26).

* Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir (Proje No: 678/301194).
İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

GAS infeksiyonlarının tedavisi antibiyotiklerle yapılır. Bu bakteriler başta penisilin ve eritromisin olmak üzere birçok kemoterapötik maddeye duyarlıdır. Dolayısıyla tedavide ilk akla gelen antibiyotik penisilin, alerjisi olanlarda eritromisindir. Dünya'da bu güne kadar, bu bakterilerde ne penisilin direnci, ne de beta-laktamaz aktivitesi bildirilmiştir. Oysa diğer bakterilerde olduğu gibi bu grupta da direnç gelişimi ve beta-laktamaz pozitifliği bir olasılıktır. Alternatif antibiyotik eritromisin de etkili bir antibiyotiktir. Fakat bazı suşların bu antibiyotiğe direnç kazandığı yurt dışı ve yurt içi çalışmalarda bildirilmektedir.

Dünyada GAS'lara penisilin ve eritromisinin MİK değerlerinin (1,11,13,18) bildirilmesine rağmen, ülkemizde bu konuda yapılmış pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada ülkemizdeki durumu belirlemek amacıyla farklı senelerde çeşitli örneklerden izole edilen BHS'lar gruplandırılarak A grubu olanlara penisilin ve eritromisinin MİK değerleri, 1994 yılında izole edilenler için saptanan MİK değerleri ile karşılaştırılarak, olması muhtemel direnç artışının gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tablo 1'de belirtilen yıllarda izole edilen 240 BHS suşu incelenmiştir. 1982-1985 yıllarına ait suşlar liyofilize edilerek, 1994 yılında izole edilenler -70°C'de saklama besiyerinde (%15 gliserol, %85 beyin-kalp infüzyon buyyonu) muhafaza edilmiştir. Açılan liyofilize suşlar %15 koyun kanlı Mueller-Hinton Agar (MHA) besiyerine yayılarak, saf kültürleri elde edilmiştir.

Suşların grup tayini gruplama kiti (The Binding Site-Birmingham, UK) ile, beta-laktamaz aktivitesi nitrosefin içeren dry-slide (Difco) ile belirlenmiştir.

MİK deneyi: Penisilin G ve eritromisinin GAS'lara MİK₉₀ değerlerine göre seçilen 0.00025-8 mcg/ml aralık kullanılmış (29) ve çift kat seri dilüe edilen antibiyotik çözeltisi ile antibiyotikli MHA plakları hazırlanmıştır. MİK % 5 koyun kanlı MHA'da, agar dilüsyon yöntemiyle saptanmıştır.

NCCLS standartlarına (19) göre hazırlanan bakteri süspansiyonlarından 0.5-10 ml aralıklı mikropipet ile belirli dilüsyonda antibiyotik içeren MHA plaklarının her birine yirmişer suştan 1-2 ml ekilmiştir. Her deneyde pozitif kontrol olarak antibiyotiksiz plaklar ve MİK kontrolü olarak da *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 suşları kullanılmıştır. 16-18 saat 35-37°C'de inkübe edilen petrilere ertesi gün MİK tayinleri yapılmıştır.

BULGULAR

1982-1985 ve 1994 yıllarına ait toplam 240 suşun 130'u GAS olarak belirlenmiş (Tablo 1) ve suşların tümü beta-laktamaz aktivitesi yönünden negatif bulunmuştur.

Tablo 1. GAS'ların yıllara göre dağılımı.

Yıl	Suş sayısı	GAS
1982	26	10
1983	77	43
1984	81	44
1985	28	15
1994	28	18
Toplam	240	130

MİK deneyi: 1982-1985 yılları arasında incelenen GAS'lara penisilin G'nin MİK değerleri 0.0005-0.06 mcg/ml arasında bulunmuştur. 1994 yılında izole edilen suşlardan birine penisilin G'nin MİK değeri 1 mcg/ml, birine 2 mcg/ml, diğerlerine ise 0.004-0.06 mcg/ml arasında bulunmuştur. Tablo 2'de penisilin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 2. Yıllara göre GAS suşları için penisilin G MİK değerleri (mcg/ml).

Yıl	0.00025	0.0005	0.001	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8
1982 n=10		3*	3		1	3										
1983 n=43		14	4	6	6	11	2									
1984 n=44				1	2	16	19	5	1							
1985 n=15		1	2	5	2	4	1									
1994 n=18					1	8	2	3	2				1	1		
Toplam n=130		18	9	12	12	42	24	8	3				1	1		

* Suş sayısı

GAS'lara eritromisinin MİK değerleri 1982-1985 yılları arasında 0.015-0.25 mcg/ml arasında bulunmuştur. 1994 yılında bir suşa eritromisinin MİK değeri 1 mcg/ml bulunurken, diğer suşlara 0.03-0.25 mcg/ml olarak saptanmıştır. Eritromisin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Yıllara göre GAS suşları için eritromisin MİK değerleri (mcg/ml).

Yıl	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8
1982 n=10		1*	3	4		2					
1983 n=43		7	9	8	11	8					
1984 n=44		1	9	16	16	2					
1985 n=15		4	1	7		3					
1994 n=18			2	9	5	1		1			
Toplam n=130		13	24	44	32	16		1			

* Suş sayısı

TARTIŞMA

GAS infeksiyonlarının tedavisinde 1930'larda modern kemoterapinin başlamasıyla sülfonamidler, tetrasiklin, kloramfenikol gibi geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmış, fakat kısa sürede direnç gelişimi nedeniyle bu tedaviler terkedilmiştir (10,18). 1948'de kullanıma giren tetrasikline 1954'de direnç gelişimi saptanmış; kotrimoksazole daha kısa sürede direnç gelişmiş ve rifampisine dirençli mutantlar ortaya çıkmıştır (18). GAS'larda 50 yılı aşkın süredir direnç gelişimi görülmeyen tek antibiyotik penisilin G'dir; penisilin kullanımı ise, ender olmakla birlikte olası anafilaksi riski yüzünden alternatif bir başka antibiyotiğe gereksinimi ortaya çıkarmıştır. Bu kapsamda eritromisin, 1952'de kullanıma sunulmasıyla, GAS infeksiyonlarının tedavisinde penisilin alternatifidir. Güvenilir ve kullanımı kolay olan eritromisine direnç gelişimi de 1958'de başlamıştır (18). Fakat direnç oranları genellikle düşük olduğundan alternatif konumunu sürdürmektedir.

Bu çalışmada GAS infeksiyonlarının tedavisinde klasik sayılan penisilin ve eritromisin için in-vitro MİK deneyleri yürütülerek 1980'li ve 1990'lı yıllarda izole edilmiş suşlara öncelikle penisilin, sonra da eritromisinin MİK'lerinde değişiklik olup olmadığı araştırılmıştır. Halen duyarlılık sınırlarında bile olsa penisilin MİK'lerinde olası bir yükselme, ya da eritromisinin MİK'lerinde yüksek oranda direnç bulgusu tedavilerde belirleyici olacaktır.

Bu amaçla çeşitli ülkelerde GAS'lar takipte tutulmaktadır. Genelde alınan sonuçlar penisilin MİK'lerinde önemli değişiklik olmadığı yönündedir. Eritromisine duyarlılık ise coğrafi bölgeler ve zaman kesitleri içinde değişiklik göstermektedir. Penisilin MİK değerlerini Jelinkova ve ark. (13) Çekoslovakya'da 1951-1981 yılları arasında izole edilmiş suşlar için 0.016, 1983-1991 yılları arasındakiler içinse 0.004 mcg/ml olarak bulmuşlar, yöntem farkına bağlı değer değişikliğinin dışında GAS'ların penisilin duyarlılığının sürdüğünü göstermişlerdir. Maruyama ve ark. (18) 1979'da yayınladıkları çalışmada penisilin direncine hiç rastlamazken, eritromisine %61.8 düzeyinde direnç saptamışlar; bu suşların eritromisin dışında linkomisin, kloramfenikol ve tetrasikline de dirençli olduğunu belirlemişler ve eritromisinin Japonya'daki GAS infeksiyonlarının tedavisinde artık kullanılmaması gereğini vurgulamışlardır. Güney İsveç'te Holstrom ve ark. (12) 1984-1985 yıllarında izole edilmiş 294 GAS suşunun tümünü eritromisine dirençli ve tip T-12 olarak belirlemişlerdir. Oysa yine İsveç'te fakat farklı bir bölgede Larsson ve ark. (17) 1987 ve 1988 yıllarına ait suşlarda eritromisin direncini %5.9 olarak saptamışlar ve genelde duyarlılığın sürdüğünü belirterek, eritromisinin alternatif konumunun devam ettiğini ileri sürmüşlerdir. Tunus'ta el-Bour ve ark. (6) 1988-1990 GAS suşlarında penisilin G ve eritromisine %100 duyarlılık saptamışlardır. Heggie ve ark. (11) 1989'da ABD denizcilerinde yaptıkları taramada GAS'larda penisilin ve eritromisin direncine rastlamamışlardır. Seppälä ve ark. (23) 1988-1989'da Finlandiya'da boğaz salgısı izolatlarında %29, cerahatten izole edilen GAS'larda ise %54 eritromisin direnci saptamışlardır. Forsgren ve Walder'in yine İsveç'te yürüttükleri üç ayrı çalışmada penisiline duyarlılığın sürdüğünü göstermişler; eritromisine direnci 1982'de %2 (7), 1983'de %0 (8) ve 1985, 1988, 1992 yıllarının izolatlarını kapsayan son çalışmada (9) ise %9 olarak belirlemişlerdir. Yamada ve ark (30) Japonya'da 1979-1980 yıllarına ait araştırmalarında GAS'larda makrolid direncini düşük (1.56-12.5 mcg/ml) ve yüksek (≥ 100 mcg/ml) düzey olarak ayırmışlar; %2.8 düşük düzeyde direnç bulurken, yüksek düzeydeki direncin %25.5'e vardığını ve başlıca T-12 tipinde ortaya çıktığını vurgulamışlardır. Fakat yine Japonya'da Nishijima ve ark. (20) 1992'de dermatoloji

hastalarından izole ettikleri suşlarda eritromisin direncine rastlamamışlardır. 1980'de Dünyada en yüksek düzeydeki eritromisin direnci saptanan Japonya'da direnç oranı 1990'da düşmeye başlamıştır ve Bass ve ark. (2)'nin 1994'te yayınladığı çalışmada Dünyadaki en düşük düzeyler arasına girmiştir. Barry ve ark. (1) ABD'deki 19 laboratuvarın 1992 ve 1993 izolatlarıyla toplu çalışmalarında ancak %1 oranında eritromisin direnci bulmuşlardır.

Dünyanın çeşitli bölgelerinden yapılan bu bildirimlerde GAS'larda penisilin duyarlılığının değişmeden sürdüğü fakat, eritromisine duyarlılığın aynı ülke içinde farklı bölgelerde bile değişiklik gösterdiği, yıllara göre artan bir direnç şeklinde değil, coğrafi bölgelere göre belirlenen direnç ya da duyarlılık şeklinde ortaya çıktığı görülmektedir. Coğrafi bölgelere göre farklı direnç oranlarının başlıca nedeni ise o bölgelerde o dönem için sürdürülen tedavi alışkanlıklarıdır. Japonya'da GAS'larda 1972'den başlayarak artan makrolid direncine yönelik yapılan araştırmada 1976 yılındaki toplam eritromisin tüketiminin 50 ton olduğu saptanmıştır (18). 1990 sonrası görülen direnç düşüşü (2) ise makrolit kullanımının kısıtlanmasına bağlanmaktadır.

Ülkemizde de GAS'ların antimikrobiallere duyarlılığı takip edilmektedir. 1972'de İstanbul'da Kayhan ve ark. (14) 108 kronik sinüzit olgusundan izole ettikleri BHS'larda penisilin ve eritromisin direncine rastlamamışlardır. 1987 yılında Sultan ve ark. (25) 30 GAS suşunda beta-laktamaz aktivitesini negatif bulmuşlar; suşların tümünün penisiline ve eritromisine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Koçoğlu ve ark. (15) Eskişehir'de 1988-1989 yıllarında izole edilen 131 suшта penisilin direnci saptamamışlardır. Türet ve Karabiber (28) 1990'da yayınladıkları çalışmada Ankara'da 70 suşun tümünü penisiline duyarlı, üçünü eritromisine dirençli bulmuşlardır. Yine Ankara'da Köksalan ve Karabiber (16) inceledikleri 91 suşun tümünün penisilin ve eritromisine duyarlı olduğunu saptamışlardır. Durmaz ve Durmaz (5) Malatya'da 1992'de yaptıkları 108 suşluk çalışmayla penisilin duyarlılığını %100, eritromisin direncini %4 olarak bildirmişlerdir. Tunçkanat ve ark. (27) yalnız basitrasin duyarlılığını esas alarak belirledikleri 70 GAS suşunda penisilin direnci saptamazken; eritromisine ancak %2.8 oranında orta duyarlılık bulmuşlar, gerçek dirence ise rastlamamışlardır. Saniç ve ark. (22) 1993 yılında Samsun'da izole edilmiş 43 suшта penisilin direnci bulunmadığını, üç suшта eritromisin direncine rastlandığını bildirmişlerdir. Berkiten ve ark. İstanbul'da 1989'da (3) 37 suşun üçünü eritromisine dirençli bulmuşlar; 1991'de (4) eritromisin direnci saptamamışlar; her iki çalışmada da suşların tümünün penisiline duyarlı olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmamızda penisiline dirençli suşa rastlanmamakla birlikte, 1994 yılında izole edilen 1 mcl/ml ve 2 mcl/ml MİK değerli iki suş orta duyarlı olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar Dünyadaki penisilin MİK'ları ortalamasının üzerindedir. Ancak sonuçlar yıllara göre incelendiğinde, istatistik açıdan anlamlı ($p>0.05$) bir fark bulunmamıştır. Eritromisine duyarlılığın da aynı şekilde sürdüğü belirlenmiş, fakat yine 1994 yılında izole edilen ve penisilin MİK değeri 1 mcg/ml olan bir suş için eritromisin MİK değeri de 1 mcg/ml ile orta duyarlı bulunmuştur. 10 yıl öncesi ve sonrasına ait duyarlılıklarda anlamlı bir fark gözlenmemiştir. GAS suşlarında ülkemizde olduğu gibi Dünyada da bu güne kadar penisilnaz aktivitesi ve penisiline direnç görülmemiştir. Tedavide başarısızlık kaygısıyla değil, penisilin olası allerjik yan etkileri nedeniyle alternatif kemoterapötik olarak kullanıma giren eritromisine direnç bildirimini ise 1958'den bu yana görülmektedir. Gelişebilecek penisilin direncini gözden kaçırmamak, eritromisine yüksek direnç oranları saptandığında penisilin alternatifi başka antimikrobiallere geçmek amacıyla GAS'lar tüm Dünyada takip edilmekte; tam periyodik olmasa da

zaman zaman MİK tayinleriyle duyarlılıkları incelenmektedir. Türkiye’de de konu, görüldüğü gibi, hiçbir dönemde gündem dışına düşmemiştir. İlk bakışta gündemin yan konusu gibi görünen eritromisin ise Japonya ve İskandinav ülkelerinde belirli bölgelerde saptanan yüksek orandaki direnç nedeniyle birçok GAS çalışmasında ana başlık haline gelmiştir. Ülkemizde eritromisin direncinin düşük düzeylerde bulunması sevindirici olmakla birlikte, takip gereğini ortadan kaldırmamaktadır.

Sonuç olarak; bu çalışmada 1980’li ve 1990’lı yıllara ait çeşitli örneklerden izole edilmiş 130 GAS suşunun beta-laktamaz aktivitesi, penisilin G ve eritromisinin MİK değerleri incelenmiş ve sonuçları bu konuda yapılmış diğer sonuçlarla karşılaştırılarak olması muhtemel beta-laktamaz aktivitesi ve direnç artışı aranmıştır. Bu bakterilerde olabilecek değişikliklerin tespit edilebilmesi için çalışmaların devam etmesi, hatta tip tayini yapılarak gruplandırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Barry AL, Pfaller MA, Fuchs PC, Packer RR: In vitro activities of 12 orally administered antimicrobial agents against four species of bacterial respiratory pathogens, *Antimicrob Agents Chemother* 38: 2419 (1994).
- 2- Bass JW, Weisse ME, Plymyer MR, Murphy S, Ebirly BJ: Decline of erythromycin resistance of group A beta-hemolytic streptococci in Japan. Comparison with worldwide reports, *Arch Pediatr Adolesc Med* 48: 67 (1994).
- 3- Berkiten R, Ağaçfidan A, Mustafa J: Boğaz salgılarından izole edilen beta-hemolitik streptokoklar ve kemoterapötiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 3: 564 (1989).
- 4- Berkiten R, Mustafa J: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen beta-hemolitik streptokoklar ve kemoterapötik maddelere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 5: 233 (1991).
- 5- Durmaz B, Durmaz R: Boğaz salgılarından izole edilen beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve duyarlılıklarının araştırılması, *ANKEM Derg* 6: 25 (1992).
- 6- el-Bour M, Fendri C, Ben-Hassen A, Kamoun A, Boudabbous A, Ben-Redjeb S: Study of antibiotic sensitivity of *Streptococcus pyogenes* isolated in the hospital milieu (Charles Nicolle Hospital of Tunis), *Med Trop Mars* 53: 13 (1993).
- 7- Forsgren A, Walder M: *Haemophilus influenzae*, pneumococci, group A streptococci and *Staphylococcus aureus*: Sensitivity of outpatient strains to commonly prescribed antibiotics, *Scand J Infect Dis* 14: 39 (1982).
- 8- Forsgren A, Walder M: Activity of common antibiotics against *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, pneumococci, group A streptococci and *Staphylococcus aureus* in 1983, *Acta Otolaryngol Suppl-Stockh* 407: 43 (1984).
- 9- Forsgren A, Walder M: Antimicrobial susceptibility of bacterial isolates in south Sweden including 0-13 year follow-up study of some respiratory tract pathogens, *APMIS* 102: 227 (1994).
- 10- Hansman D: Chemotherapy of streptococcal infections: Implications of antimicrobial drug resistance in *Streptococcus pyogenes*, *Med J Australia* 150: 611 (1989).
- 11- Heggie AD, Jacobs MR, Linz PE, Han DP, Kaplan EL, Boxerbaum B: Prevalence and characteristics of pharyngeal group A beta-hemolytic streptococci in US Navy recruits receiving benzathine penicillin prophylaxis, *J Infect Dis* 166: 1006 (1992).
- 12- Holmstrom L, Nyman B, Rosengren M, Wallander S, Ripa T: Outbreaks of infections with erythromycin-resistant group A streptococci in child day care centers, *Scand J Infect Dis* 22: 179 (1990).

- 13- Jelinkova J, Urbaskova P, Motlova J, Jelinek J: Sensitivity of Streptococcus pyogenes to penicillin over a period of forty years. *8th Mediterranean Congress of Chemotherapy*, Abstract No.56, Athens (1992).
- 14- Kayhan V, Güvener Z, Kösemen H, Anđ Ö: Kronik sinüzitkenleri ve antibiyotiklere hassasiyetleri, *İst Tıp Fak Mecm* 35: 753 (1972).
- 15- Koçoğlu T, Kiraz N, Özgüneş İ, Akşit F, Akgün Y: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve penisilin G'ye duyarlılıklarının araştırılması, *Mikrobiyol Bült* 25: 219 (1991).
- 16- Köksalan H, Beri S, Mert A: Group A beta-hemolitik streptokokların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi, *ANKEM Derg* 6: 157 (1992).
- 17- Larsson P, Roos K, Lind L, Zackrisson G: A follow-up of an outbreak of erythromycin-resistant hemolytic streptococci group A in Göteborg, *Scand J Infect Dis* 22: 119 (1990).
- 18- Maruyama S, Yoshioka H, Fujita K, Takimoto M, Satake Y: Sensitivity of group A streptococci to antibiotics, *Am J Dis Child* 133: 1143 (1979).
- 19- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, Approved Standard M7-A2, NCCLS, Villanova (1985).
- 20- Nishijima S, Namura S, Kawai S, Akamatsu H, Asada Y, Kawabata S: Sensitivity of Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes isolated from skin infections in 1992 to antimicrobial agents, *J Dermatol* 21: 233 (1994).
- 21- Özsan K, İmamoğlu A, Bilgin Y, Tezcan S, Özme S, Mert A, Çetin ET, Neyzi O, Uzel N: Türkiye'de okul çocuklarında streptokok infeksiyonlarının kontrolü, *Dođa Tıp Ecz Derg* 11: 282 (1987).
- 22- Saniç A, Pirinççiler M, Leblebiciođlu H, Günaydın M: Grup A beta-hemolitik streptokokların antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 7: 53 (1993).
- 23- Seppälä H, Nissinen A, Jarvinen H, Nouvinen S, Henriksson T, Herva E, Holm SE, Jahkola M, Katila ML, Klaukka T, Kontiainen S, Liimatainen O, Oinonen S, Passi-Metsomaa L, Houvinen P: Resistance to erythromycin in group A streptococci, *New Engl J Med* 30: 292 (1992).
- 24- Söyletir G, Ener B: Beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve klinik örneklere göre dağılımı, *Mikrobiol Bült* 23: 190 (1989).
- 25- Sultan N, Demirsoy S, Olguntürk R, Türet S, Kurtar K: A grubu beta-hemolitik streptokokların penisilin ve türevlerine karşı duyarlılığı ve beta-laktamaz aktivitesi yönünden incelenmesi, *G Ü Tıp Fak Derg* 3: 57 (1987).
- 26- Tuncer I, Fındık D, Kart H: Boğaz sürüntülerinden izole edilen A grubu beta-hemolitik streptokokların antibiyotik duyarlılığının araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 9: 19 (1995).
- 27- Tunçkanat F, Şener B, Akan Ö, Berkman E: A grubu beta-hemolitik streptokoklara bazı makrolid antibiyotiklerin in vitro etkileri, *ANKEM Derg* 7: 51 (1993).
- 28- Türet S, Karabiber N: A grubu beta-hemolitik streptokoklardan penisilin G ve eritromisin duyarlılığı, *ANKEM Derg* 4: 479 (1990).
- 29- Wiedemann B, Atkinson BA: Susceptibility to antibiotics: Species incidence and trends, "Lorian V (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 3. baskı" kitabında s.1145, Williams-Wilkins, Baltimore (1991).
- 30- Yamada T, Kosakai N: Macrolide resistance in Streptococcus pyogenes and its correlation with T-type, *Jpn Circ J* 46: 1176 (1982).