

1976-1994 YILLARI ARASINDA İZOLE EDİLEN A GRUBU DIŞI BETA-HEMOLİTİK STREPTOKOKLARDA PENİSİLİN G VE ERİTROMİSİN MİK DEĞERLERİ

Rahmiye BERKİTEN, Çiğdem BAL, Belgin ALTUN,
Habibe ERDENİZ

ÖZET

1976-1994 yılları arasında izole edilen, A grubu dışındaki gruplardan 117 beta-hemolitik streptokok suşunun penisilin G ve eritromisin için MİK değerleri bakterilerin izole edildiği yıllara ve gruplarına göre incelenerek karşılaştırılmıştır. Penisilin G MİK değerleri 0.0005-2 mcg/ml, eritromisin MİK değerleri 0.008-8 mcg/ml arasında bulunmuştur. Yalnız 1994 yılına ait F grubundan bir suşun penisilin G MİK düzeyi 2 mcg/ml ile orta derecede duyarlı; 1982 yılına ait C grubundan iki suşun eritromisin MİK değerleri ise 8 mcg/ml ve >32 mcg/ml ile direnç kategorisinde bulunmuştur. Diğer suşların MİK değerleri duyarlılık sınırları içinde kalmıştır.

SUMMARY

MIC values of various non-group A beta-hemolytic streptococci isolated between 1976 and 1994 to penicillin G and erythromycin.

The MIC values for penicillin G and erythromycin of 117 non-group A *Streptococcus* strains isolated between 1976 and 1994 were tested and compared according to their groups and years of isolation. The MIC ranges were found as 0.0005-2 mcg/ml for penicillin G and as 0.008-8 mcg/ml for erythromycin. The MICs for three strains were found to be above the susceptibility breakpoints: For penicillin G, the MIC of a 1994 group F isolate fell into the intermediate susceptibility category with 2 mcg/ml, and for erythromycin the MICs of two 1982 group C isolates expressed resistance with 8 mcg/ml and >32 mcg/ml. The MIC values of the rest for both antibiotics were within the susceptibility limits.

GİRİŐ

Grup A dışı beta-hemolitik streptokoklar (BHS) normal flora ihtiva eden vücut bölgelerinde hastalık yapmadan buldukları gibi, çeşitli infeksiyonlara da yol açarlar. Son yıllarda çeşitli infeksiyonlardan izole edilen beta-hemolitik Grup B (GB), Grup C (GC), Grup F (GF) ve Grup G (GG) streptokokların klinik örneklere göre dağılımı, tedavileri ve tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen dirençleri incelenmektedir.

Bu çalışmada yaklaşık 20 yıl içerisinde izole edilen A grubu dışı BHS'ların MİK değerleri belirlenerek, olası artışları araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1976-1994 yılları arasında başta boğaz sürüntüleri olmak üzere çeşitli örneklerden izole edilen A grubu dışı 117 BHS suşu incelenmiştir. Grup tayinleri serolojik yöntemle (Slidex Strepto-Bio Merieux, France; The Binding Site-Birmingham, UK), penisilin G ve eritromisin MİK deneyleri NCCLS (11) standartlarına göre agar dilüsyon yöntemi ile yapılmıştır.

BULGULAR

1976-1994 yılları arasında çeşitli örneklerden izole edilen 117 suşun 23'ü B, 48'i C, üçü F, 43'ü G grubu bulunmuştur (Tablo).

Tablo. Farklı yıllarda izole edilen BHS grupları.

Yıl	Gruplar				Toplam
	B	C	F	G	
1976	2*	7	-	-	9
1982	1	11	1	3	16
1983	2	20	-	12	34
1984	10	8	-	19	37
1985	5	2	1	5	13
1994	3	-	1	4	8
Toplam	23	48	3	43	117

* Biri 1977'ye ait.

Penisilin G'nin MİK değerleri GBS'larda 0.001-0.06 mcg/ml; GCS'larda 0.0005-0.015 mcg/ml; GFS'larda 0.008-2 mcg/ml; GGS'larda 0.002-0.06 mcg/ml aralığında bulunmuştur (Grafik).

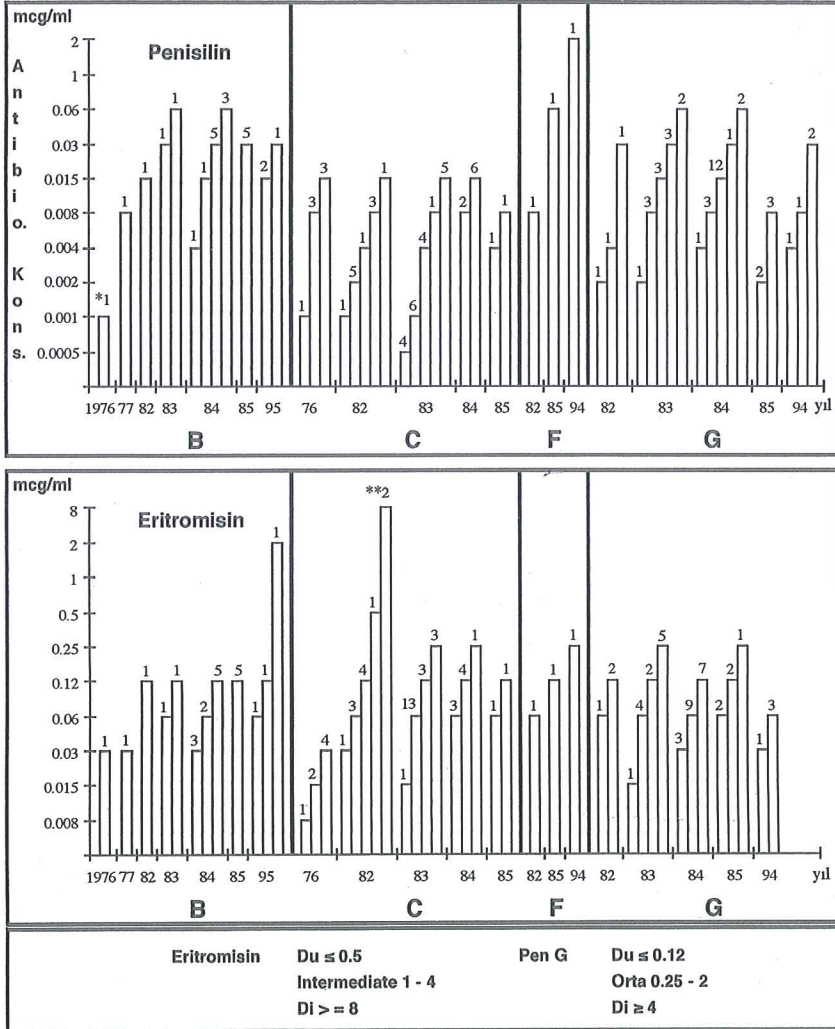
Eritromisinin MİK değerleri GBS'larda 0.03-2 mcg/ml; GCS'larda 0.008-8 mcg/ml; GFS'larda 0.06-0.25 mcg/ml; GGS'larda 0.015-0.25 mcg/ml bulunmuştur. Yalnız 1982 yılına ait C grubundan bir suş için MİK değeri >32 mcg/ml bulunmuştur (Grafik). MİK'lerin yıllara göre dağılımı da grafikte verilmiştir.

TARTIŞMA

Streptokok infeksiyonlarının çoğu A grubu suşlarla meydana gelir. B, C, F, G grupları seyrek olarak izole edilir.

B grubu streptokoklar genitoüriner sistemin normal flora bakterisidir. Hamile kadınların %10-20'sinde herhangi bir belirti vermeden buldukları gibi doğum sonrası yeni doğan infeksiyonları, menenjit, septik artrit, peritonit, pnömoni gibi çeşitli infeksiyonlara da yol açarlar (5,9,10,15,18). Ayrıca çeşitli tiplerin infeksiyonlardaki yaygınlığı araştırılmaktadır (6).

C grubu suşlar da çeşitli infeksiyonlardan izole edilmektedir (1,3). Turner ve ark. (19) farenjit, Bateman ve ark. (3) ölümlü sonlanan iki olguda bildirmişlerdir. G grubu suşların infeksiyonlardaki yeri 1980'lerde tartışmalı iken, bugün çeşitli infeksiyonların etkeni olduğu bilinmektedir (9,14). Bugün C ve G gruplarının poststreptokoksik komplikasyon olarak akut romatizmal ateşe neden olduğu henüz tespit edilmemiş



Grafik 1. Farklı BHS grupları için penisilin ve eritromisin MİK'larının yıllara göre dağılımı.

olmakla beraber, G grubundan suşların akut glomerulonefrite yol açtığı gösterilmiştir. C grubunun bu konudaki rolü henüz kesin değildir, fakat toksik şok benzeri tabloya yol açtığı bildirilmektedir.

F grubu nadir izole edilen bir gruptur ve genellikle piyojenik infeksiyonlara yol açan bir türü olan *S.constellatus*, toksik şok benzeri sendroma neden olabilmektedir (8).

A dışı gruplarla meydana gelen infeksiyonlar ülkemizde de bildirilmektedir (4,12,16). Özgüneş ve ark (12)'nin 1988-89 tarihlerini kapsayan çalışmalarında boğaz sürüntüsünden 16'sı C, 11'i G, biri D; cerahatten dördü D, biri G; vagina salgısından üçü B, ikisi D, biri G; idrardan ikisi D; kandan biri C grubundan olan streptokok suşlarının izolasyonu bildirilmiştir.

Söyletir ve Ener (16) boğaz sürüntüsünden altısı B, biri C, beşi D, sekizi F, yedisi G; idrardan 12'si B, 42'si D grubundan olan BHS suşları izole etmişlerdir.

BHS'ların tedavisinde tercih edilen antibiyotik penisilindir. A grubuyla olduğu gibi diğer gruplarla meydana gelen infeksiyonlarda da çeşitli nedenlere bağlı olarak tedavi yanıtı farklı olabilir, fakat burada ilk akla gelen, bakterinin uygulanan antibiyotiğe direnç kazanmış olabileceği değil, beta-laktamaz üreten diğer mikroorganizmaların indirekt patojen olarak varlığı, ya da bazı gruplarda görülebilen penisilin toleransı gibi nedenler olmalıdır. Beta-hemolitik streptokoklar penisiline duyarlılıklarını sürdürmektedirler.

Antibiyotiklere duyarlılık genellikle disk difüzyon yöntemi ile belirlenirken son yıllarda MİK değerleri üzerinde durulmaktadır. Berkowitz ve ark. (5)'nin 1990 yılında yayınlanan bir çalışmalarında hamile kadınların vajina salgılarından izole edilen 156 GBS suşunun penisilin duyarlılığına disk difüzyon yöntemi ile bakılmış ve suşların tümü duyarlı bulunmuştur. Munoz ve ark. (10) üriner sistem infeksiyonuna neden olan 60 GBS suşunun tümünü 0.03 mcg/ml MİK değeri ile yine duyarlı bulmuşlardır. Ülkemizde GBS'larda penisilin direncini bildirir yayınlar bulunmakla birlikte (12), bunlar uluslararası planda doğrulanmamıştır ve saptanan GBS direnci büyük olasılıkla idantifikasyon ya da duyarlılık deneyindeki yöntem hatasına bağlıdır. Bu çalışmada MİK değerleri yıllara göre anlamlı bir fark göstermemiş ve 0.001-0.06 mcg/ml arasında bulunmuştur.

Barnham ve ark. (1) 1989'da İngiltere, Nijerya ve Yeni Zelanda'da kan ve beyin-omurilik sıvısı gibi örneklerden izole edilen 308 GCS suşunu incelemişler ve disk difüzyon yöntemiyle yapılan duyarlılık deneyinde suşların tümünü penisiline duyarlı bulmuşlardır. Özgüneş ve ark. (12) izole ettikleri 16 suşu duyarlı bildirmişlerdir. Çalışmamızda da GCS'lar 0.0005-0.015 mcg/ml MİK aralığı ile yine duyarlı bulunmuştur.

Krishna ve ark. (8) ile Srfuengfung ve ark (17) GF'den BHS'ları penisiline %100 duyarlı bulmuşlardır. Çalışmamızda üç GFS suşundan birinin MİK'i 2 mcg/ml ile orta duyarlı kategorisinde bulunmuş, diğerlerinin duyarlı olduğu saptanmıştır.

Gaunt ve Seal (7) 1987'de yayınlanan bir çalışmalarında GGS'larla meydana gelen infeksiyonları toplu olarak değerlendirmiş, Smyth ve ark. (14) 1988'de yayınlanan çalışmasında iki endokardit olgusundan izole edilen suşlara penisilin G'nin MİK değerlerini 0.01 ve 0.02 mcg/ml olarak bildirmişlerdir. Rolston ve ark. (13) 1981-1993 tarihleri arasında çeşitli örneklerden izole edilen 35'i G, 26'si C grubundan BHS suşları için penisilin G'nin MİK değerlerini 0.03-0.06 mcg/ml olarak saptamışlardır. Özgüneş ve ark. (12) aynı gruptan 13 suşu duyarlı bulmuşlardır. Bu çalışmamızda da suşlar 0.002-0.06 mcg/ml MİK değerleri ile duyarlı bulunmuştur.

A grubu dışı BHS'lar genelde eritromisine duyarlıdırlar. Fakat kullanım yoğunluğuna bağlı olarak direnç geliştirebilmekte ve tedavide başarısız sonuçlar alınabilmektedir. Eritromisin duyarlılığını GBS'larda Munoz ve ark. (10) ile MacGowan ve ark. (9) %100, Berkowitz ve ark. (5) %91, Srifuengfung ve ark (17) ise %88.6 olarak saptamışlardır. Srifuengfung ve ark. (17) eritromisin duyarlılığını GCS, GGS ve GFS için %100 olarak bulmuş; Krishna ve ark. (8)'nın GFS ile ilgili çalışmasında oran yine %100 olmuştur. MacGowan ve ark. (9) 1984-1991 yılları arasında izole edilen toplam 7311 BHS suşuyla yürüttükleri çalışmalarında, farklı gruplardan tüm beta-hemolitik suşlar için eritromisin duyarlılığını %96.4 olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda 117 BHS suşundan yalnız C grubundan iki suşun dirençli, diğer suşların tümünün ise duyarlı olduğu saptanmıştır.

Direnç sorununun önemli olduğu günümüzde BHS'ların penisiline duyarlılıklarını korudukları bilinmektedir. Bununla birlikte hiçbir mikroorganizma için sonsuza kadar duyarlılık garantisinden söz edilemeyeceği için çeşitli araştırmacılar dönem dönem BHS'ların penisilin duyarlılığını da gözden geçirme gereğini haklı olarak duymaktadırlar. Öte yandan Japonya örneğinde A grubundan suşlar için olduğu gibi yoğun kullanıma bağlı olarak çeşitli ülkelerde farklı oranlarda eritromisin direnci değişik BHS'lar için bildirilmektedir. Eritromisin duyarlılığı konusunda da sürveyans çalışmasının gereği açıktır. Dolayısıyla A grubu dışı BHS'ların da kullanılan antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılmasına devam edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Barnham M, Kerby J, Chandler RS, Millar MR: Group C streptococci in human infection: A study of 308 isolates with clinical correlations, *Epidem Infect* 102: 379 (1989).
- 2- Bass JW, Weisse ME, Plymyer MR, Murphy S, Eberly BJ: Decline of erythromycin resistance of group A beta-hemolytic streptococci in Japan. Comparison with worldwide reports, *Arch Pediatr Adolesc Med* 148: 67 (1994).
- 3- Bateman AC, Ramsay AD, Pallet AP: Fatal infection associated with group C streptococci, *J Clin Pathol* 46: 965 (1993).
- 4- Berkiten R, Mustafa J, Ağaçağidan A: Muayene maddelerinden izole edilen BHS'ların serolojik olarak gruplandırılması ve kemoterapötiklere duyarlılığı (özet), *ANKEM Derg* 4: 201 (1990).
- 5- Berkowitz K, Regan JA, Greenberg E: Antibiotic resistance patterns of group B streptococci in pregnant women, *J Clin Microbiol* 28: 5 (1990).
- 6- Blumberg HM, Stephens DS, Modansky M, Erwin M, Elliot J, Facklam RR, Schouchat A, Baughman W, Farley NM: Invasive group B streptococcal disease: The emergence of serotype V, *J Infect Dis* 173: 365 (1996).
- 7- Gaunt PN, Seal D: Group G streptococcal infections, *J Infection* 15: 17 (1987).
- 8- Krishna RM, Brahmadathan KN, Lalitha MK, John TJ: Biological characterization of group F streptococci causing human infections, *Indian J Med Res* 95: 130 (1992).
- 9- MacGowan AP, Brown NM, Holt HA, Lovering AM, McCulloch SY, Reeves DS: An eight-year survey of the antimicrobial susceptibility patterns of 85971 bacteria isolated from patients in a district general hospital and the local community, *J Antimicrob Chemother* 31: 543 (1993).
- 10- Munoz P, Coque T, Créixems MR, Bernaldo de Quirós JC, Moreno S, Bouza E: Group B Streptococcus: A cause of urinary tract infection in nonpregnant adults, *Clin Infect Dis* 14: 492 (1992).

- 11- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, Approved Standard M7-A2, NCCLS, Villanova (1985).
- 12- Özgüneş I, Koçoğlu T, Akşit F, Kiraz N, Akgün Y: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve penisilin G'ye duyarlılıklarının araştırılması, *Mikrobiol Bült* 25: 219 (1991).
- 13- Rolston KVI, Chandrasekar PH, Le Frock JL: Antimicrobial tolerance in group C and group G streptococci, *J Antimicrob Chemother* 13: 389 (1984).
- 14- Smyth EG, Pallett AP, Davidson RN: Group G streptococcal endocarditis: Two case reports. A review of the literature and recommendations for treatment *J Infect* 16: 169 (1988).
- 15- Solorzano-Santos F, Echaniz-Aviles G, Conde-Glez CJ, Calderon-Jaimes E, Arredondo-Garcia JL, Beltran-Zuniga M: Cervicovaginal infection with group B streptococci among pregnant Mexican women, *J Infect Dis* 159: 1003 (1989).
- 16- Söyletir G, Ener B: Beta hemolitik streptokokların serolojik gruplandırılması ve klinik örnekler göre dağılımı, *Mikrobiol Bült* 23: 190 (1989).
- 17- Srifuengfung S, Gherunpong V, Nimrat S: Sero-group distribution and antimicrobial susceptibility of beta-hemolytic streptococci in clinical isolates, *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 25: 139 (1994).
- 18- Thomsen AC, Morup L, Hansen KB: Antibiotic elimination of group B streptococci in urine in prevention of preterm labour, *Lancet* i: 591 (1987).
- 19- Turner JC, Fox A, Fox K, Addy C, Garrison CZ, Herron B, Brunson C, Betcher G: Role of Group C beta-hemolytic streptococci in pharyngitis: Epidemiologic study of clinical features associated with isolation of group C streptococci, *J Clin Microbiol* 31: 808 (1993).