

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN STREPTOCOCCUS AGALACTIAE SUŞLARINDA DUYARLILIK*

Duygu EŞEL, Nuriye KARACA, Murat TELLİ, Bülent SÜMERKAN

ÖZET

Streptococcus agalactiae yenidoğanlarda, loğusalarda ve alt hastalığı olan erişkinlerde önemli infeksiyon etkenlerinden biridir. Bu infeksiyonların tedavisinde penisilin ilk tercih edilen antibiyotiktir. Haziran 1998-Ocak 2001 arasında Erciyes Üniversitesi Hastanesi Bakteriyoloji Laboratuvarına gelen klinik örneklerden hastalık etkeni olarak izole edilen 70 *S. agalactiae* suşu çalışmaya alınmıştır. Suşların doksisisiklin, siprofloksasin, gentamisin, eritromisin, sefotaksim, trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMZ), penisilin G, sefazolin ve ampisiline duyarlılıkları agar dilüsyon yöntemi ile NCCLS kriterlerine göre araştırılmıştır. Penisilin G, ampisilin, sefotaksim, sefazolin, TMP/SMZ ve siprofloksasine dirençli suş saptanmazken, suşların birinin ampisiline, ikisinin ise penisilin G'ye az duyarlı olduğu belirlenmiştir. Suşların % 40'ı doksisisikline az duyarlı, % 7'si ise eritromisine dirençli bulunmuştur. Bu sonuçlar bölgemizde *S. agalactiae* suşlarında penisiline ya da ampisiline direnç olmadığını ve bu infeksiyonların tedavisinde ilk tercih olma özelliklerini sürdürdüklerini göstermektedir.

SUMMARY

Antibiotic sensitivities of Streptococcus agalactiae strains isolated from clinical specimens.

Streptococcus agalactiae is one of the leading causes of infection in newborns, in women after child-birth, and in patients with underlying diseases. Penicillin is the first choice of treatment for these infections. In this study, 70 *Streptococcus agalactiae* strains isolated from clinical specimens in the Bacteriology Laboratory of Erciyes University Hospital from June 1998 to January 2001 were evaluated. In vitro activities of doxycycline, ciprofloxacin, gentamicin, erythromycin, cefotaxime, trimetoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMZ), penicillin G, cefazolin, and ampicillin against these strains were evaluated using agar dilution method according to the standards of NCCLS. While there were no strain resistant to penicillin G, ampicillin, cefotaxime, cefazolin, TMP/SMZ, and ciprofloxacin; one strain was found to be intermediately resistant to ampicillin and two strains to penicillin G. Of the strains 40 % was found to be intermediately resistant to doxycycline and 7 % was found to be resistant to erythromycin. This study shows that the resistance to penicillin or ampicillin is not a problem in this region and these antibiotics are still the first choice of treatment in these infections.

GİRİŞ

Streptococcus agalactiae [veya grup B streptokoklar (GBS)] yenidoğanlarda, loğusalarda ve diabetes mellitus, kanser, karaciğer hastalığı gibi alt hastalığı olan erişkinlerdeki invaziv infeksiyonların önemli bir kısmını oluşturur (8, 18). Centers for Disease Control

*16. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (4-9 Haziran 2001, Antalya). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

and Prevention (CDC)'ın (4) perinatal GBS infeksiyonlarının önlenmesi ile ilgili kılavuzuna göre, *S. agalactiae* tüm dünyada neonatal sepsisin en önemli nedenlerinden biridir. CDC 35-37. gebelik haftalarındaki kadınlarda GBS taşıyıcılığının belirlenmesini ve taşıyıcıların intrapartum antibiyotik profilaksisine alınmasını önermektedir. Taşıyıcılığın belirlenmesinde vajinorektal örneklerden GBS izole etmek için kullanılan selektif besiyerleri arasında Granada besiyeri üstün bulunmuştur (6, 11).

GBS infeksiyonlarının tedavisinde ampicilin ve penisilin G ilk tedavi seçeneğidir (8, 10, 18). Ancak bazı olgularda tedaviye cevapsızlık nedeni ile GBS'da penisiline tolerans gündeme gelmiştir (3).

Bu çalışmada bölgemizde infeksiyon etkeni olarak izole edilen GBS'da antibiyotik duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteriler

Haziran 1998-Ocak 2001 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Hastanesi Bakteriyo-loji Laboratuvarına gelen klinik örneklerden hastalık etkeni olarak izole edilen 70 *S. agalactiae* suşu çalışmaya alınmıştır. Suşların tanımlanmasında CAMP testi (15) uygulanmış ve streptokok gruplama kiti (The Binding Site, UK) ile grup tayini yapılmıştır.

Duyarlılık testleri

Suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları agar dilüsyon yöntemi ile ve NCCLS (13) standartlarına göre belirlenmiştir. Duyarlılık testlerinde % 5 koyun kanlı Mueller-Hinton agar kullanılmıştır. Her bir antibiyotik için 2 kat seri dilüsyonlar hazırlanarak besiyerlerine katılmış ve 10^4 lük bakteri süspansiyonu bu besiyerlerine otomatik pipet ile inoküle edilmiştir. Besiyerleri 35°C 'de 16-20 saat inkübe edildikten sonra minimal inhibitör konsantrasyonlar (MİK) belirlenmiştir. Üreme kontrolü için antibiyotik içermeyen besiyerlerine inokülasyon yapılmıştır. *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. coli* ATCC 25922 kontrol suşları olarak kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan antibiyotiklerden penisilin G, gentamisin, trimetoprim ve sulfametoksazol İ.E. Ulagay; doksisisiklin, siprofloksasin, sefazolin, ampicilin ve eritromisin Fako; sefotaksim ise Hoechst Marion Roussel'dan temin edilmiştir.

BULGULAR

Yirmi biri çocuk 49'u erişkin hastadan hastalık etkeni olarak izole edilen suşların izole edildiği klinik örnekler tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *S. agalactiae* suşlarının izole edildiği klinik örnekler.

Örnek	Sayı	%
Serviks ve vajen	22	31
Yara	18	26
Kan	16	23
İdrar	9	13
Boğaz	2	3
Göbek sürüntüsü	2	3
Kateter ucu	1	1
Toplam	70	100

Suşların 9' antibiyotik için MİK aralıkları, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ve direnç oranları tablo 2'de özetlenmiştir. Beklenildiği gibi bütün suşlar gentamisine dirençli bulunmuştur. Suşların % 83'ünde gentamisin MİK'u $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ olarak belirlenirken, % 17'sinde $8 \mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. Penisilin, ampicilin, sefazolin, sefotaksim, kotrimoksazol ve siprofloksasine direnç gösterilememiştir.

Tablo 2. S. agalactiae suşlarının test edilen antibiyotiklere duyarlılık durumları.

Antibiyotik	($\mu\text{g/mL}$)			(Sayı)	
	MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Az duyarlı	Dirençli
Penisilin G	$\leq 0.03-1$	≤ 0.03	0.06	2	-
Ampisilin	$\leq 0.06-2$	≤ 0.06	0.12	1	-
Gentamisin	8-32	16	32	-	70
Sefazolin	$\leq 0.03-4$	≤ 0.06	0.12	-	-
Sefotaksim	$\leq 0.03-0.5$	≤ 0.03	≤ 0.03	-	-
TMP/SMZ	$\leq 0.06-1$	0.5	0.5	1	-
Doksisiklin	$\leq 0.06-16$	4	8	28	2
Eritromisin	$\leq 0.03-4$	0.06	0.12	1	5
Siprofloksasin	0.06-2	0.5	1	3	-

TARTIŞMA

GBS yenidoğanlarda ve alt hastalığı olan erişkinlerde invaziv infeksiyon oluşturabilen önemli etkenlerden biridir. Perinatal infeksiyon oluşturabilen birçok organizma olmakla birlikte, GBS yenidoğan menenjit ve sepsislerinde en başta yer almaktadır (4, 18). Bu infeksiyonlar nadiren fatal olmasına rağmen, tedavi gerektiren infeksiyonlardır (8, 18). Tedavide ilk seçenek penisilin G veya ampicilindir (8, 10, 18). Bugüne kadar GBS'da penisiline direnç görülmemekle birlikte (2, 3, 9, 10, 12), sadece Erzurum'dan bildirilen bir çalışmada GBS'in % 7.4'ünün penisiline dirençli olduğu bildirilmiştir (5). Çalışmamızda penisilin ve ampiciline dirençli suş bulunmazken, suşların ikisinin penisilin G'ye, birinin ise ampiciline az duyarlı olduğu belirlenmiştir. Penisilin ve ampiciline az duyarlı suşlar nadir olmakla birlikte literatürde vardır (3, 17).

Penisiline in-vitro duyarlılık devam etmesine rağmen, tedaviye cevap alınamayan ya da relaps görülen bazı GBS infeksiyonları bildirilmiştir (7, 20). Bu nedenle penisiline tolerans çalışmaları gündeme gelmiştir. İspanya'dan bildirilen bir çalışmada % 17 oranında penisiline tolerans bulunmuşken (3), Babacan ve arkadaşları (1) 44 GBS suşundan birinin toleran, birinin ise orta derecede toleran olduğunu bildirmişlerdir. Bu tedavi başarısızlıkları nedeniyle ciddi GBS infeksiyonlarında penisilin ya da ampicilin ile gentamisin kombinasyonunun yararlı olacağı iddia edilmiştir.

GBS hamile kadınların % 15-35'inde vajina ve/veya rektumda kolonize olabilmektedir (18). Özinel ve Tokbaş (14) değişik gruplardan toplam 531 kadında GBS kolonizasyonunu araştırmışlar ve % 3 olarak bulmuşlardır. Perinatal invaziv GBS infeksiyonlarının önlenmesi için CDC (4) 35-37. gebelik haftalarındaki kadınların GBS kolonizasyonu yönünden taranmasını ve kolonizasyon belirlenenlere antibiyotik profilaksisi uygulanmasını önermektedir. Kolonizasyon taramasında $10 \mu\text{g/mL}$ kolistin ve $15 \mu\text{g/mL}$ nalidiksik asit veya $8 \mu\text{g/mL}$ gentamisin ve $15 \mu\text{g/mL}$ nalidiksik asit içeren Todd-Hewith Broth kullanılmaktadır (16). Karşılaştırmalı çalışmalarda Granada besiyerinin bu besiyerine üstün olduğu

gösterilmiştir (6, 11). Çalışmamızda kullanılan suşların % 17'si için gentamisinin MİK'u 8 µg/mL'dir. Dolayısıyla 8 µg/mL gentamisin içeren besiyerleri GBS izolasyonunda % 17 oranında başarısızlığa sebep olacaktır. Bu nedenle bölgemizdeki tarama programlarında buna dikkat edilmelidir. Bu bölgede gentamisin içermemesi nedeniyle Granada besiyeri tercih edilebilir.

Sonuç olarak, bölgemizde GBS suşlarında penisilin G ve ampisiline direnç problemi yoktur ve bu antibiyotikler GBS infeksiyonlarında ilk tercih olma özelliklerini sürdürmektedir. Suşların % 40'ı doksisikline az duyarlı, % 14'ü ise eritromisine dirençli bulunmuştur. Dolayısıyla bu antibiyotikler beta-laktam alerjisi dışında tercih edilmemelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Babacan K F, Topkaya A, Uzuner A: Beta hemolitik streptokokların penisilin toleransı, *İnfeksiyon Derg 11*: 1 (1997).
- 2- Berkowitz K, Regan J A, Greenberg E: Antibiotic resistance patterns of group B streptococci in pregnant women, *J Clin Microbiol 28*: 5 (1990).
- 3- Betriu C, Gomez M, Sanchez A, Cruceyra A, Romero J, Picazo J J: Antibiotic resistance and penicillin tolerance in clinical isolates of group B streptococci, *Antimicrob Agents Chemother 38*: 2183 (1994).
- 4- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective, *Morbid Mortal Weekly Rep 45*: 1 (1996).
- 5- Çelebi S: Değişik infekte ortamlardan üretilen beta hemolitik streptokoklar ve penisilinaz oluşumları, *ANKEM Derg 6*: 153 (1992).
- 6- De La Rosà M, Perez M, Carazo C, Pareja L, Peis J I, Hernandez F: New Granada medium for detection and identification of group B streptococci, *J Clin Microbiol 30*: 1019 (1992).
- 7- Dorand R D, Adams G: Relaps during penicillin treatment of group B streptococcal meningitis, *J Pediatr 89*: 188 (1976).
- 8- Edwards M S, Baker C J: Streptococcus agalactiae (Group B Streptococcus), "Mandell GL, Bennett JF, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s. 1835, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 9- Feridon E, Mohammad G: Gebe kadınların vajina salgısından izole edilen B grubu streptokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg 6*: 147 (1992).
- 10- Fernandez M, Hickman M E, Baker C J: Antimicrobial susceptibilities of group B streptococci isolated between 1992 and 1996 from patients with bacteremia or meningitis, *Antimicrob Agents Chemother 42*: 1517 (1998).
- 11- Garcia Gil E, Rodriguez M C, Bartolome R, Berjano B, Cabero L, Andreu A: Evaluation of the Granada agar plate for detection of vaginal and rectal group B streptococci in pregnant women, *J Clin Microbiol 37*: 2648 (1999).
- 12- Jacobs M R, Kelly F, Speck W T: Susceptibility of group B streptococci to 16 β-lactam antibiotics, including new penicillin and cephalosporin derivatives, *Antimicrob Agents Chemother 22*: 897 (1982).
- 13- NCCLS. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, Fourth edition, Approved standard M7-A4, NCCLS, Wayne (1997).

- 14- Özinel M A, Tokbaş A: Kadın genital sisteminde B grubu streptokok kolonizasyonu, *İnfeksiyon Derg* 7: 35 (1993).
- 15- Pratt-Rippin K, Pezzlo M: Identification of commonly isolated aerobic gram-positive bacteria, "Isenberg HD (ed): *Clinical Microbiology Procedures Handbook*" kitabında s. 1.20.20, ASM Press, Washington (1992).
- 16- Ruoff K L, Whiley R A, Beighton D: Streptococcus, "Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, Teno-ver F C, Tenover F C, Tenover F C, Tenover F C (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 7. baskı" kitabında s.283, ASM Press, Washington (1999).
- 17- Sanders C C: Comparative activity of mezlocillin, penicillin, ampicillin, carbenicillin, and ticar-cillin against gram-positive bacteria and Haemophilus influenzae, *Antimicrob Agents Chemother* 20: 843 (1981).
- 18- Schuchat A: Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States:shifting para-digms, *Clin Microbiol Rew* 11: 497 (1998).
- 19- Swingle H M, Bucciarelli R L, Ayoub E M: Synergy between penicillins and low concentrations of gentamicin in the killing of group B streptococci, *J Infect Dis* 152: 515 (1985).
- 20- Truog W B, Davis R F, Ray C G: Recurrence of group B streptococcal infection, *J Pediatr* 89: 185 (1976).