

STREPTOCOCCUS PYOGENES SUŞLARINDA ERİTROMİSİN DİRENÇ FENOTİPLERİ VE 1970-2001 YILLARI ARASINDA TÜRKİYE'DE İZOLE EDİLEN SUŞLarda DİRENÇ*

Rahmiye BERKİTEN

ÖZET

Streptokoklarda kazanılan eritromisin direnci 3 fenotip ($cMLS_B$, $iMLS_B$, M) içinde incelenmektedir. Epidemiyolojik açıdan önemli olan fenotipler ülkelere göre fark gösterir. Ancak ülkemizde bu konu üzerine yapılan çalışma sayısı çok az olduğundan bölgesel karşılaştırma olanağı bulunmamaktadır.

Hemen hemen her bölgeden çalışmanın bulunduğu taramamızda 1970-2001 yıllarında incelenen *S.pyogenes* suşlarında en yüksek direnç oranı % 36 olarak bildirilmesine rağmen, genel olarak < % 10'dur.

Anahtar sözcükler: *Streptococcus pyogenes*, direnç fenotipleri, eritromisin direnci

SUMMARY

*The phenotypes of erythromycin resistance in *S.pyogenes* strains and the resistance in the strains isolated in Turkey (1970-2001).*

The erythromycin resistance in streptococci is observed in three phenotypes ($cMLS_B$, $iMLS_B$, M). The frequency of phenotypes, that are important for epidemiology, is not the same in every country. Unfortunately, the distribution of phenotypes in Turkey is not known due to the scarcity of available data.

In this review, many articles published from 1970 to 2001 from different parts of Turkey were screened and average erythromycin resistance in *S.pyogenes* strains was found around 10 %, with a highest rate of 36 % in one study.

Key words: *Streptococcus pyogenes*, resistance phenotypes, erythromycin resistance

GİRİŞ

Streptococcus pyogenes (Grup A streptokok: GAS) farenjitte viruslardan sonra en sık rastlanan bakteriyel etkendir. Deri infeksiyonları yanında puerperal sepsis, pnömoni, menenjit gibi çeşitli invaziv infeksiyonlara ve infeksiyon sonrası komplikasyonlara (akut romatizmal ateş ve akut glomerulonefrit) neden olurlar; 1980 ortalarından itibaren nekrotizan fasiit ve/veya toksik şok sendromu klinik tablosu ile görülen ve ölümle sonlanan çeşitli olgulardan da izole edilmişlerdir. HIV infeksiyonları, kanser, diyabet, aşırı alkol kullanımı önemli risk faktörleridir. Tedavide penisilin ilk seçenekdir ve kullanıma girdiği 1941 yılından beri dirençli suşa rastlanmadığı olması büyük bir avantajdır.

Penisilin allerjisi olan hastalarda kullanılan eritromisin makrolit grubunun ilk üyesidir. Bakteriyostatik etki gösteren

makrolitler makrosiklik bir lakton halkası ve buna glikozid bağları ile bağlanmış bir ya da daha fazla deoksikler gruplarından oluşur. Lakton halkasındaki atom sayısına göre 14, 15 ve 16 üyesi olarak sınıflandırılırlar. Eritromisin, klaritromisin, diritromisin, oleandomisin, roksitromisin, fluritromisin 14; azalit gurubun ilk üyesi olan azitromisin 15; spiramisin, josamisin, miokamisin, rokitamisin 16 üyesi makrolitlerdir.

S.pyogenes penisiline duyarlı, beta-laktamaz oluşturmayan bir bakteridir. İnfeksiyonlarının tedavisinde empirik olarak penisilin veya eritromisin kullanılır. Ancak, nadir de olsa eritromisine dirençli suşların infeksiyonlara yol açtığı unutulmamalıdır. Bu nedenle hekimlerin ülke çapındaki ve bölgelerindeki direnç oranlarını bilmeleri ve izlemeleri gereklidir.

* 3rd Balkan Conference of Microbiology'de sunulmuştur (2-4 Ekim 2003, İstanbul).
İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

DİRENÇ MEKANİZMALARI VE DİRENÇ FENOTİPLERİ

S.pyogenes'de ilk azalmış eritromisin duyarlılığı 1958'de saptanmıştır. Önceleri düşük düzeyde ve nadir saptanan eritromisin direncine sonraki yıllarda bazı coğrafik bölgelerde oldukça yüksek oranda rastlanmıştır. Farklı zaman kesitlerinde, özellikle kullanım alışkanlığına, yaşa ve infeksiyon bölgесine bağlı olarak değişiklik gösterir. Özellikle sık rastlanan çocuk farenjitlerinin eritromisin ve türevleri ile tedavi edilmesi, direnci artıran önemli bir faktördür.

Direnç mekanizmaları bakterinin değişik antibiyotiklere gösterdiği direnç fenotiplerinden anlaşılabılır. Çünkü her mekanizmanın direnç sağladığı antibiyotikler farklı olabilmektedir. Bu konuda ilk çalışma 1973'de Hyder ve Streitfeld (20) tarafından yayınlanmış; makrolid ve linkozamid direncinin bakteriyel ribozomun yapısal ve/veya fonksiyonel değişikliğine bağlı olarak iki şekilde geliştiği bildirilmiştir: (i) Yapısal direnç (constitutive resistance), indükleme fazı olmaksızın, yüksek konsantrasyonda eritromisine ve klindamisine direnci, (ii) İndüklenebilen direnç (inducible resistance) ise bakterinin subinhibitör konsantrasyondaki eritromisin ile kısa süre temas (indükleme fazı) etmesi sonucu, eritromisine ve klindamisine direnci ifade eder. Daha sonra Finlandiya'da Seppälä ve ark. (35) 1993'de yayınlanan araştırmalarında direnç oluşumunda indükleme dışı (non-inducible) farklı ve yeni bir mekanizma olan M fenotipini tanımlamışlardır. Bu fenotip eritromisine (MİK 1-16 mg/l) direnci ve eritromisin indüksiyonuna rağmen klindamisine duyarlılığı ifade eder. Bu temel fenotipler dışında farklı subfenotipler de bildirilmiştir (21,35).

Günümüzde streptokoklarda iki eritromisin direnç fenotipi bilinmektedir.

I- MLS_B fenotipi: Bakteri ribozomunun 23S rRNA ünitesinde, adenin metilasyonu sonucu hedef yerinde meydana gelen değişikliğe bağlı olarak gelişen dirençtir. Aynı hedefe bağlanan linkozamid (linkomisin, klindamisin) ve streptogramin (streptogramin A ve B) grubu antibiyotiklere de çapraz direnç ortaya çıkar. Hedef yerinde meydana gelen değişiklik yapısal (constitutive) veya indüklenebilir (inducible) özellik gösteren metilaz sentezine bağlıdır. Yapısal olanı (cMLS_B) devamlı, indüklenebilir (iMLS_B) olanı ortamda ancak eritromisin bulunduğu sentezlenir.

cMLS_B: *S.pyogenes* her üç grup antibiyotiğe yüksek konsantrasyonda dirençlidir. İki alt tipi (35) vardır; birinde bakteri eritromisin ve klindamisinle inhibisyon zonu oluşturur (Şekil 1-a), diğerinde disklerden yalnız biri etrafında dar bir inhibisyon zonu oluşur.

iMLS_B: İndükleme özelliği, ondört ve onbeş üyeli makrolitlerde oldukça kuvvetli, onaltı üyeli makrolitlerde ve klindamisinde zayıftır. Yalnız indükleme sonucu sentezlenen metilaza bağlı olarak gelişen direnç seviyesi oldukça düşüktür. Klindamisin inhibisyon zonunun eritromisin diskı yönünde düzleşmesi (D harfi gibi: D testi) indüksiyonun varlığını gösterir (Şekil 1-b). Bu tip direnç rutin çalışmada her zaman

farkedilemez. Bu fenotipin saptanması tedavide önemlidir çünkü tedavi için hastaya uygulanan eritromisin enzim indüksiyonu yapabilir ve bu durumda tedavide eritromisin ve klindamisin etkisiz kalabilir.

II- M fenotipi: İextrasellüler eritromisin konsantrasyonu yalnız makrolitlere etkili dışa atım mekanizması ile azaltılabilir (efflux resistance). M fenotipi adı verilen bu tipte 14 ve 15 üyeli makrolitler hücre dışına pompalanır, diğerleri (16 üyeli makrolitler, linkozamid ve streptograminler) pompalanmaz. Tanınması *S.pyogenes*'in eritromisin indüksiyonuna rağmen klindamisine duyarlı kalması ile olur (Şekil 1-c). Önce stafilocoklarda sonraları *S.pneumoniae* ve *S.pyogenes*'de gösterilen bu mekanizmada eritromisinin MİK'ı cMLS_B fenotipine göre çok daha düşüktür (35).

Bazı suşlar metilaz ve dışa atım mekanizmaları dışında, henüz açıklanamamış mekanizmalarla da direnç kazanabilir (13).

DİRENÇ FENOTİPLERİNİN BELİRLENMESİ

Eritromisin direnç fenotiplerini saptayan, epidemiyolojik amaçla yapılmış özellikle son yıllarda ait pek çok çalışma bulunmaktadır. Önceleri yalnız MLS_B fenotipi yaygın olarak saptanırken, bugün M fenotipinin de bazı ülkelerde yaygın olduğu görülmektedir.

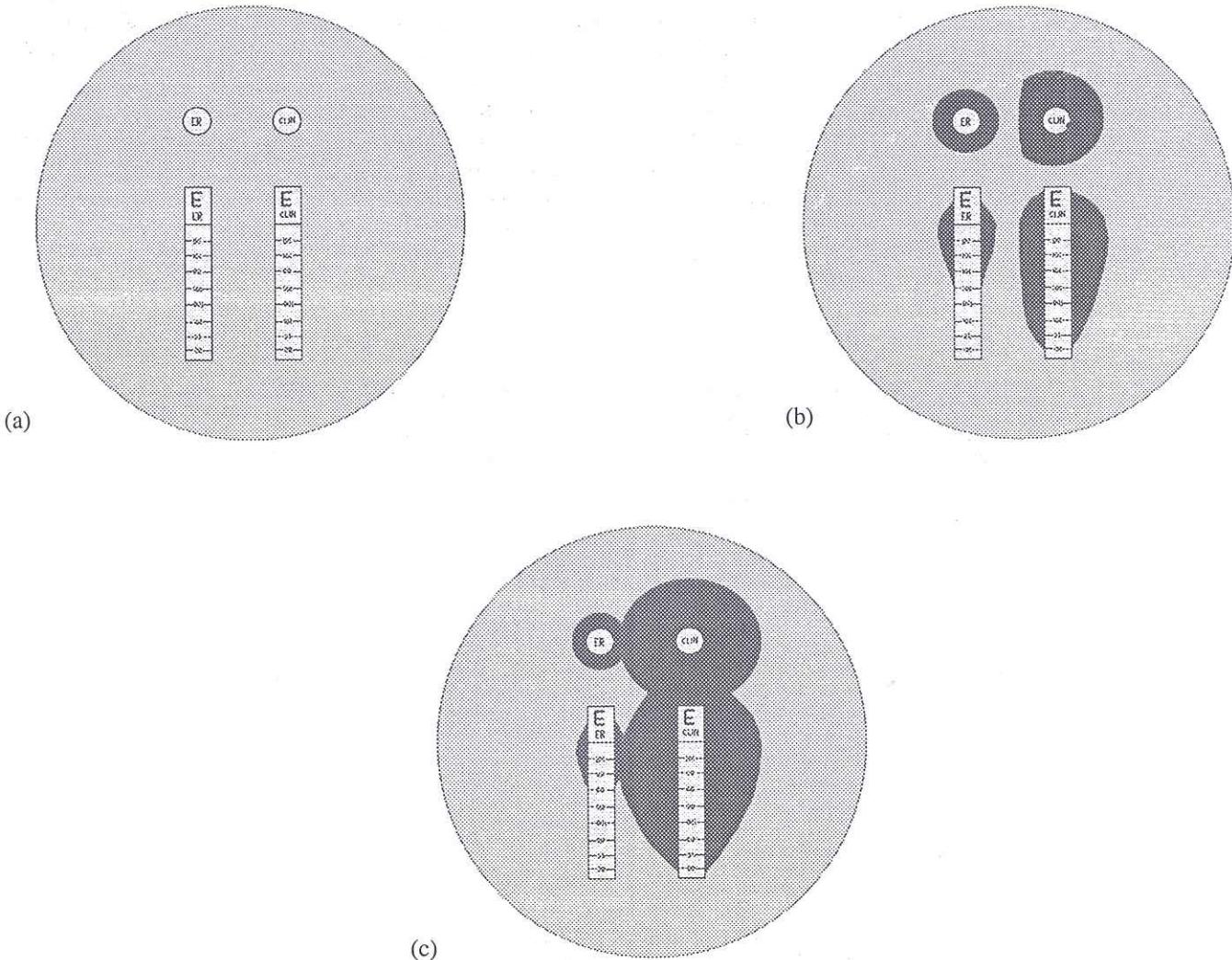
Fenotip tayini çift disk yöntemi (disk difüzyon) ve E test ile yapılabilir. Disk yönteminde eritromisin (15 µg) ve klindamisin diskleri (15 µg) aralarında 15-20 mm olacak şekilde yerleştirilir. Sonuçlar inhibisyon zonları incelenerek belirlenir. Diskler ve E test stripleri aynı besiyeri üzerine de konabilir (Şekil 1-a,b,c) (21,35).

Fenotipler ile bakteri serotipleri (M,T,OF) arasında olası bağlantıya araştıran çeşitli çalışmalar da vardır (21,23); ancak dirençli suşlarla serotipler arasında herhangi bir bağlantıya henüz rastlanmamıştır.

DİRENÇ GENLERİ

Kazanılan eritromisin direncine neden olan genler *ermA* (subclas *ermTR*), *ermB* (subclas *ermAM*) ve *mefA*'dır. Duyarlı suşlarda bulunmayan bu genlerin dağılımları ülkelere göre fark gösterir. Hedef yerinde değişiklik yaparak MLS_B fenotipinin meydana gelmesine neden olan metilaz, *erm* (erythromycin resistance methylase; erythromycin ribosome methylase) geni tarafından kodlanır. Plazmid ve transpozonlar üzerinde kodlanmış en az 12 *erm* geni bildirilmiştir. En son saptanan *ermTR* 1998'de idantifiye edilmiştir (36). Bu genin nukleotid dizisi stafilocoklarda bulunan *ermA* ile % 82.5 oranında homoloji gösterir. Genellikle *ermA* indüklenebilir, *ermB* ve *ermTR* cMLS_B ve iMLS_B suşlarında bulunur (24). M fenotipinden sorumlu gen *mefA*'dır ve dışa atım, bu genin kodladığı membran proteini ile gerçekleşir.

Son yıllarda ait on Avrupa ülkesini kapsayan bir çalışmada, en fazla saptanan genler sırasıyla *ermA*, *mefA* ve *ermB*'dir (28). Finlandiya'dan bildirilen bir çalışmada da *ermTR* geni baskın olarak bulunmuştur (24).



Şekil 1. Çift disk ve E test yöntemleri ile eritromisine dirençli *S.pyogenes* fenotipleri: (a) Yapısal direnç ($cMLS_B$), (b) İndüklenen direnç ($iMLS_B$), (c) M fenotipi (21, 35).

TÜRKİYE'DE DİRENÇ

Türkiye'nin direnç profilini belirlemek amacıyla son 31 yıl içinde elde edilen sonuçlar taranarak, yıllara göre dağılımları ve direnç fenotipleri incelenmiştir.

Anabilim dalımızda 1970-2001 yılları arasında incelenen çeşitli örneklerden üretilen toplam 573 *S.pyogenes* suşu değerlendirilmiş; disk difüzyon veya MİK değerleri saptanarak yapılan çalışma sonuçlarına göre % 2.9'unun (n:17) dirençli, % 1'inin (n:7) orta duyarlı olduğu bulunmuştur (Tablo 1) (4-11). İlk orta duyarlı suş 1970-1994 yılları arasında izole edilen 258 suştan 1994 yılında izole edilen yalnız

birinde saptanmış (4), bu yıllarda dirençli suşa rastlanmamıştır. İlk dirençli suş 1995'de belirlenmiş (5) ve 1995-2001 yıllarına ait 315 suştan % 5.3'ünün (n:17) dirençli, % 2'sinin (n: 6) orta duyarlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca dilüsyon yöntemi uygulanan 128 suştan birinde 8 µg/ml, ikisisinde 256 µg/ml MİK değerleri saptanmıştır (4,5).

1998 yılına ait 44 suşun disk difüzyon yöntemi ile saptanan direnç oranı oldukça yüksektir (% 15.9). Aynı araştıracı grubuna ait ve retrospektif olarak yapılan bu değerlendirme, direnç oranının yüksekliği çeşitli varsayımlar ileri sürlüse dahi kesin olarak açıklanamamıştır (8).

Ülkemizdeki direnç oranları, bazı çalışmalar dışında genel olarak < % 10'dur (3,31,44) ve 2001 yılı izolatları dahil Ankara (3) ve Erzurum'dan (44) bildirilen çalışmalarda % 0-6'dır. Ülkemizde ilk dirençli suş muhtemelen 1987'de Sultan ve ark. (37) tarafından bildirilmiştir (% 3). Kürekçi ve ark. (25)'nın 1988-1995 yıllarına ait yaptıkları çok merkezli çalışmalarında, farklı infeksiyon bölgelerinden izole edilen suşlarda % 3.29-16.78 direnç saptanmış ve direnç oranları 1993-1995 izolatlarında % 15'i aşmıştır (Tablo 2). Yine Ankara'dan Erdemoğlu ve ark. (17,18), Aslantürk ve ark.(2),

Malatya'dan Durmaz ve ark. (16), Afyon'dan Altındış ve Dereköy (1) son yıllarda ait suşların incelendiği çalışmalarında sırasıyla % 21.9, % 23, % 13, % 36, % 19 direnç bildirmiştir (Tablo 3).

Ülkemizde MLS_B ve M fenotipi belirleyen çalışmalar son yıllarda bildirilen birkaç yayın dışında, henüz yok denecek kadar azdır. Öngen ve ark. (30) 7 suşun 5'ini M, 2'sini iMLS_B; Şenses ve ark.(39) 4 suşun 3'ünü M, 1'ini iMLS_B tipi bulmuşlar, cMLS_B tip dirence rastlamamışlardır.

Tablo 1. 1970-2001 yılları arasında aynı merkezde incelenen *S.pyogenes* suşlarında eritromisine direnç oranları.

İzolasyon yılı	n	Direnç n (%)	Kaynak
1970-1994	258	1 (0.38)*	4,5,11
1995-1997	178	12 (6.7)**	5-7
1998	44	9 (20)***	8
1997-2001	93	2 (2)	9,10
1970-2001	573	24 (4)	4-11

*orta duyarlı, **4'ü orta duyarlı, ***2'si orta duyarlı.

Tablo 2. *S.pyogenes* suşlarında yıllara göre eritromisine direnç oranları (25).

Yıllar	Direnç (%)
1988	3.29
1989	4.78
1990	6.14
1991	7.49
1992	8.96
1993	16.78
1995-96	15.74

Tablo 3. *S.pyogenes*'de farklı merkezlerde belirlenen eritromisine direnç oranları.

İzolasyon yılı	n	Direnç (%)	Kaynak
1998	41	21.9	17
1998	85	36	16
1999	35	23	18
2000	16	19	1
1997	103	9.7	42
1998-2001	3365	13	2

DÜNYADAKİ DİRENÇ ORANLARI VE FENOTİPLER

Çeşitli ülkelerde eritromisin direnci, bazı çalışmalar dışında, genellikle düşük orandadır. Ancak Japonya'da 1979 yılında Maruyama ve ark. (26) % 61.8; Finlandiya'da 1992'de Seppälä ve ark. (34) farenjit ve cerahatten izole edilen suşlarda sırasıyla % 29 ve % 54; İtalya'da 1998'de Esposto ve ark. (19) % 37.9; San Francisco'da 1999'da York ve ark. (45) invaziv infeksiyonlardan ve farenjitten izole edilen suşlarda sırasıyla % 32 ve % 9; İspanya'da 1999'da Portillo ve ark. (32) % 29.2; Taiwan'da 2000 yılında Yan ve ark. (43) % 64.3 direnç bildirmiştirlerdir. Ayrıca invaziv infeksiyonlardan ve çocukların izole edilen suşlarda oranın daha yüksek olduğu görülmektedir (29,45).

Uzak ve yakın komşularımızda saptanan direnç oranları da genellikle düşük düzeydedir (<% 10). Son verilere göre İran'da Jasir ve ark. (22) % 0.6, Yugoslavya'da Mihajlovic-Ukropina ve ark. (27) % <1-1.3, Romanya'da Ungureanu ve ark. (40) % 3-8, Bulgaristan'da Detcheva ve ark. (15) % 2.1 oranında direnç bildirmiştirlerdir. Yunanistan'da Syrogiannopoulos ve ark. (38) çocukların izole edilen ve % 38'i eritromisine dirençli bulunan suşların, aynı zamanda klaritromisin ve azitromisine de dirençli; ayrıca *ermA* geni taşıyanların klinik damasına orta düzeyde direnç gösterdiğini bildirmiştirlerdir.

Seppälä ve ark. (35) 1993'de yaptıkları araştırmalarında suşların % 62'sinin MLS_B (% 2 cMLS_B, % 60 iMLS_B),

% 38'inin M fenotipinde olduğunu ve M fenotipi suşların tümünün, iMLS_B suşlarının % 96'sının eritromisine dirençli olduğunu saptamışlardır.

İtalya'da Rondini ve ark. (33) farenjitli hastalardan izole edilen suşların % 23.7'sinin eritromisine dirençli ve bunların % 31.7'sinin cMLS_B, % 26.6'sının iMLS_B ve % 41.7'sinin M fenotipinde olduğunu, cMLS suşların tümü 14, 15 ve 16 üyeli makrolitlere (rokitamisin hariç) dirençli, tüm M ve bazı iMLS_B tiplerinin klindamisine duyarlı olduğunu saptamışlardır.

Fransa ve Almanya'da son yıllarda ait suşların direnç oranları sırasıyla % 6.2 ve % 7.8 olarak bildirilmiştir (12,14); Almanya'da dirençli 17 suştan 5'inin iMLS_B, *mefA* geni bulunan 12'sinin M; Fransa'da dirençli suşların % 3.4'ünün cMLS_B, % 2.8'inin M fenotipi olduğu ve suşların sırasıyla *ermB* ve *mefA* geni taşıdığı; yine Fransa'da (41) farenjitli hastalardan izole edilen suşların % 9.6'sının dirençli ve bunların % 4.3'ünün cMLS_B, % 2'sinin iMLS_B, % 3.3'ünün M fenotipi olduğu, cMLS_B fenotipinde *ermB*, iMLS_B'de *ermTR*, M fenotipinde *mefA* geni bulunduğu saptamışlardır.

Penisilin ve eritromisin *S.pyogenes* infeksiyonlarında ampirik tedavide ilk tercih edilen antibiyotiklerdir. Penisilin karşı olası direnç gelişiminin ve artan eritromisin direncinin saptanabilmesi için etken beta-hemolitik streptokokların gruplandırılarak duyarlılıklarının belirlenmesi epidemiyoloji ve ampirik tedavi açısından gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1- Altındış M, Dereköy S: İshitme engelli çocuklarda boğaz florası ve saptanan grup A beta-hemolitik streptokokların bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 14:131 (2000).
- 2- Arslantürk A, Üstün C, Rad AY, Çöl H: Boğaz kültürlerinden izole edilen beta-hemolitik streptokokların tiplendirilmesi ve bazı antibiyotiklere direnç durumları, 10. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program kitabı s. 279, Adana (2001).
- 3- Atbaş MH, Erdinç FŞ, Karakoç EA, Tülek N, Acar N: A grubu beta hemolitik streptokoklarda makrolit direnci, 10. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program kitabı s.279, Adana (2001).
- 4- Berkiten R, Bal Ç, Altın B: Onuç yıllık bir sürede A grubu streptokoklar için penisilin G ve eritromisinin MİK değerlerindeki değişimler, *ANKEM Derg* 10:367 (1996).
- 5- Berkiten R, Erdeniz H: 1970'li yıllarda 1995 yılında izole edilen grup A streptokoklarda penisilin G ve eritromisinin MİK değerleri, *ANKEM Derg* 11:19 (1997).
- 6- Berkiten R, Gürol SD: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen beta hemolitik streptokokların gruplandırılması ve bazı kemoterapötik maddelere duyarlılıkları, *Mikrobiyoloji Bült* 31:339 (1997).
- 7- Berkiten R, Gürol SD: Beta hemolitik streptokokların solunum yolu infeksiyonlarındaki yeri ve eritromisin direnci, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 28:37 (1998).
- 8- Berkiten R, Gürol SD: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen beta-hemolitik streptokoklar ve eritromisin direnci, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 30:20 (2000).
- 9- Berkiten R, Gürol SD: Erişkin hastaların solunum sisteminde izole edilen beta-hemolitik streptokokların serogrupları, penisilin ve eritromisin duyarlılığı, *ANKEM Derg* 15:735 (2001).
- 10- Berkiten R, Gürol SD: Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pyogenes* and other beta-haemolytic streptococci isolated from respiratory tract infections in Istanbul, 12th ECCMID, Program kitabı, s.177, Milano (2002).
- 11- Berkiten R, Mustafa JM: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen beta-hemolitik streptokoklar ve kemoterapötik maddelere duyarlılıkları, *Infeksiyon Derg* 5:233 (1991).
- 12- Bingen E, Ftoussi F, Doit C et al: Resistance to macrolides in *Streptococcus pyogenes* in France in pediatric patients, *Antimicrob Agents Chemother* 44:1453 (2000).
- 13- Bingen E, Leclercq R, Ftoussi F et al: Emergence of group A *Streptococcus* strains with different mechanisms of macrolide resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 46:1199 (2002).

- 14- Brandt CM, Honscha M, Truong ND et al: Macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* isolates from throat infections in the region of Aachen, Germany, *Microb Drug Resist* 7:165 (2001).
- 15- Detcheva A, Facklam RR, Beall B: Erythromycin-resistant group A streptococcal isolates recovered in Sofia, Bulgaria from 1995 to 2001, *J Clin Microbiol* 40:3831 (2002).
- 16- Durmaz B, Otlu B, Elibey E: Streptokokların makrolitlere ve penisilnlere duyarlılığının karşılaştırılması, 28. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program kitabı P12-173, Antalya (1998).
- 17- Erdemoğlu A, Kocabeyoğlu Ö, Emekdaş G, Altanlar N, Erden D: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* ve *Enterococcus faecalis* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 28:64 (1998).
- 18- Erdemoğlu A, Özcan Ş, Diler M, Sezer O, Kurukuyu T: Boğaz kültürlerinden izole edilen *Streptococcus pyogenes* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 14:130 (2000).
- 19- Esposito S, Ritis GD, D'Errico G, Noviello S, Ianniello F: Clinical comparison of cefaclor twice daily versus amoxicillin-clavulanate or erythromycin three times daily in the treatment of patients with streptococcal pharyngitis, *Clin Ther* 20:72 (1998).
- 20- Hyder SL, Streitfeld MM: Inducible and constitutive resistance to macrolide antibiotics and lincomycin in clinically isolated strains of *Streptococcus pyogenes*, *Antimicrob Agents Chemother* 4:327 (1973).
- 21- Jasir A, Schalén C: Survey of macrolide resistance phenotypes in Swedish clinical isolates of *Streptococcus pyogenes*, *J Antimicrob Chemother* 41:135 (1998).
- 22- Jasir A, Tanna A, Noorani A, Mirsalehian A, Efstratiou A, Schalén C: High rate of tetracycline resistance in *Streptococcus pyogenes* in Iran, *J Clin Microbiol* 38:2103 (2000).
- 23- Kataja J, Huovinen P, Muotiala A A, Vuopio-Varkila J, Efstratiou A, Hallas G, The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance and Seppälä H: Clonal spread of group A *Streptococcus* with the new type of erythromycin resistance, *J Infect Dis* 177:786 (1998).
- 24- Kataja J, Huovinen P, Skurnik M, The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance and Seppälä H: Erythromycin resistance genes in group A streptococci in Finland, *Antimicrob Agents Chemother* 43:48 (1999).
- 25- Kürekçi AE, Baysallar M, Karaarslan A et al: The frequency of resistance to erythromycin in group A streptococci in Ankara, *Eur J Pediatr* 155:780 (1996).
- 26- Maruyama S, Yoshioka H, Fujita K, Takimoto M, Sarake Y: Sensitivity of group A streptococci to antibiotics, *Am J Dis Child* 133:1143 (1979).
- 27- Mihajlovic-Ukropina M, Dreher-Doroski H, Medic D: Antibiotic resistance in *Streptococcus pyogenes*, 2. *Balkar Conference of Microbiology*, Abstract Book s. 198, Thessaloniki (2001).
- 28- Nagai K, Appelbaum PC, Davies TA, Kelly LM, Hoellman DB et al: Susceptibility of telithromycin in 1011 *Streptococcus pyogenes* isolates from 10 central and eastern European countries, *Antimicrob Agents Chemother* 46:1199 (2002).
- 29- Orden B, Perez-Trallero E, Montes M, Martinez R: Erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* in Madrid, *Pediatr Infect Dis J* 17:570 (1998).
- 30- Öngen B, Erdoğan H, Öksüz L, Gürlü N, Töreci K: A grubu beta-hemolitik streptokoklarda antibiyotik direnci ve makrolid direnç fenotipinin saptanması, *ANKEM Derg* 14:129 (2000).
- 31- Öztop AY, Şanlıdağı T, Erandaç M: Üst solunum yolu infeksiyonlu çocuklardan izole edilen beta hemolitik streptokokların gruplandırılması ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 30:73 (2000).
- 32- Portillo A, Lantero M, Gastañares MJ, Ruiz-Larrea F, Torres C: Macrolide resistance phenotypes and mechanisms of resistance in *Streptococcus pyogenes* in La Rioja, Spain, *Int J Antimicrob Agents* 13:137 (1999).
- 33- Rondini G, Cocuzza Ce, Cianflone M, Lanzafame A, Santini L, Mattina R: Bacteriological and clinical efficacy of various antibiotics used in the treatment of streptococcal pharyngitis in Italy. An epidemiological study, *Int J Antimicrob Agents* 18:9 (2001).
- 34- Seppälä H, Nissinen A, Jarvinen H et al: Resistance to erythromycin in group A streptococci, *N Engl J Med* 326:293 (1992).
- 35- Seppälä H, Nissinen A, Quan Y, Huovinen P: Three different phenotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland, *J Antimicrob Chemother* 32:885 (1993).
- 36- Seppälä H, Skurnik M, Soini H, Roberts MC, Huovinen P: A novel erythromycin resistance methylase gene (*erm TR*) in *Streptococcus pyogenes*, *Antimicrob Agents Chemother* 42:257 (1998).
- 37- Sultan N, Denirsoy 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. Tip Fak Derg* 3:57 (1987).
- 38- Syrigiannopoulos GA, Grivea IN, Fitoussi F, et al: High prevalence of erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* in Greek children, *Pediatr Infect Dis J* 20:863 (2001).
- 39- Şenses Z, Başustaoglu A, Gür D, Kocagöz S, Doğancı L: A grubu beta hamolitik streptokoklar'da eski ve yeni makrolit direnç paternlerinin irdelemesi, XXIX. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program ve özet kitabı s.324, Antalya (2000).
- 40- Ungureanu V, Ciucu I, Gheorghe M: Beta-haemolytic streptococci circulating in Romania. Macrolide resistance, 2. *Balkan Conference of Microbiology*, Abstract Book s.196, Thessaloniki (2001).
- 41- Weber P, Filipecki J, Bingen E et al: Genetic and phenotypic characterization of macrolide resistance in group A streptococci isolated from adults with pharyngo-tonsillitis in France, *J Antimicrob Chemother* 48:291 (2001).
- 42- Yavuzdemir Ş, Bengisun JS: Boğaz kültürlerinden izole edilen beta hemolitik streptokok grupları ve antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, *Mikrobiyol Bült* 31:149 (1997).
- 43- Yan JJ, Wu HM, Huang AH, Fu HM, Lee CT, Wu JJ: Prevalence of polyclonal *mefA*-containing isolates among erythromycin-resistant group A streptococci in southern Taiwan, *J Clin Microbiol* 38:2475 (2000).
- 44- Yazgı H, Ertek M, Aktaş AE: Üst solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen A grubu beta hemolitik streptokokların eritromisine duyarlılıklarları, 10. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Program kitabı s. 279, Adana (2001).
- 45- York MK, Gibbs L, Perdreau-Remington F, Brooks GF: Characterization of antimicrobial resistance in *Streptococcus pyogenes* isolates from the San Francisco Bay area of northern California, *J Clin Microbiol* 37:1727 (1999).