

A GRUBU BETA-HEMOLİTİK STREPTOKOKLARIN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI*

Fatma ÖZAKKAŞ*, Fehime B. AKSUNGAR** , Aynur E. TOPKAYA*

* Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

** Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

A grubu beta-hemolitik streptokoklar (*Streptococcus pyogenes*) bakteriyel farenjitlerin en sık saptanan etkenidir. Penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotiklere henüz direnç bildirilmemiştir. Ancak, penisilin allerjisi olan veya tolerans varlığında hastaların tedavisinde alternatif olan makrolidlere karşı giderek artan oranlarda direnç bildirilmiştir.

Bu çalışmada, Ocak 2006-Haziran 2006 tarihlerinde boğaz kültürlerinden izole edilen, 100 *S.pyogenes* suşunun ampicilin, seftriakson, azitromisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve siprofloksasine duyarlılıkları araştırılmıştır.

Suşların tümü ampicilin, seftriakson ve azitromisine duyarlı bulunmuştur. En yüksek direnç oranı kloramfenikol için saptanırken (% 19), bunu sırasıyla tetrasiklin (% 14) ve siprofloksasin (% 12) dirençleri izlemiştir.

Test ettiğimiz makrolid grubu antibiyotik olan azitromisine karşı direnç olmaması, penisilin allerjisi ya da tolerans varlığında, bu gruptaki antibiyotiklerin üst solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, *Streptococcus pyogenes*

SUMMARY

Examination of Antibiotic Susceptibility of Group A Beta-hemolytic Streptococci

Group A beta-haemolytic streptococci (GABHS) or *Streptococcus pyogenes*, is the most common cause of acute bacterial pharyngitis. GABHS are still susceptible to penicillin and other beta-lactam antibiotics. Resistance to macrolides, advocated for group A streptococcal infections primarily in cases of beta-lactam allergy or intolerance, has been reported from an increasing number of countries in recent years.

In this study, susceptibility to antibiotics of 100 GABHS strains isolated from throat cultures between January-June 2006 was determined by the Clinical Laboratory Standards Institute broth microdilution method. All of strains were susceptible to ampicillin, seftriaxone and azithromycin. Resistance to chloramphenicol was 19 %, to tetracycline was 14 %, to ciprofloxacin was 12 %. According to these results, macrolide antibiotics may be used as alternative treatment agents in patients with penicillin allergy or bacterial tolerance.

Keywords: antibiotic susceptibility, *Streptococcus pyogenes*

GİRİŞ

Hücre duvarında bulunan polisakkarit antijenlerine göre belirlenen A grubu beta-hemolitik streptokoklar (AGBS, *Streptococcus pyogenes*), insanda çok sayıda süpüratif (farenjit, kızıl, pi-

yodermi, erizipel, sellülit, nekrotizan fasiit ve diğerleri) ve nonsüpüratif (ARA, GN) hastalığın etkenidir. Bakteriyel farenjitin en sık nedeni olan (yetişkinde % 5-10, çocuklarda ise % 15-30) *S.pyogenes*'in doğal rezervuarı insandır.

S.pyogenes infeksiyonlarının tedavisinde

Yazışma adresi: Fatma Özakkaş, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Maltepe-İSTANBUL

Tel.: (0216) 399 97 50/2036, GSM: (0532) 394 63 37

e-posta: ozakkas@psikoterapi.com

Alındığı tarih: 19.12.2006, revizyon kabulü: 17.01.2007

*XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (12-16 Eylül 2006, Antalya)

ilk seçenek penisilindir. Yetmiş yıla yakın kullanıma rağmen, henüz penisiline direnç gelişimi saptanmamıştır. Penisilin allerjisi veya penisilin toleransı durumunda ise alternatifler makrolid antibiyotikler, diğer beta-laktam antibiyotikler, kloramfenikol, tetrasiklin ve kinolonlardır. Eritromisin ve diğer makrolid grubu antibiyotiklere karşı son yıllarda giderek artan direnç gelişimi söz konusudur.

Bu çalışmanın amacı, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvuran hasta örneklerden izole edilen *S.pyogenes* suşlarının tedavi seçeneği olan bazı antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 2006 tarihinden itibaren 6 ay içinde hastanemize başvuran hastalardan alınan boğaz sürüntü örneklerinden izole edilen 100 AGBS suşunun antimikrobiyal duyarlılıkları araştırılmıştır. Sürüntü örnekleri % 5 koyun kanlı agar ekilerek % 5-10 CO₂'li ortamda inkübe edilmiştir. Beta-hemoliz yapan kolonilerden, katalaz negatif Gram pozitif koklardan basitrasine (0.04 IU) duyarlı ve trimetoprim-sülfametoksazole dirençli olanların serogrupları lateks aglutinasyon kiti ile belirlenmiştir (Strep test kit, Plasma-tec Laboratory Products Ltd, UK).

Antimikrobiyal duyarlılık deneyi için suşlar gliserollü Todd-Hewit buyyonda -20°C'de saklanmıştır. Suşların ampisilin, seftriakson, azitromisin, siprofloksasin, tetrasiklin ve kloramfenikol duyarlılıkları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır⁽¹⁶⁾. MİK değerleri CLSI'e göre ampisilin > 0.25 mg/L, seftriakson > 0.5 mg/L, azitromisin > 0.25 mg/L, tetrasiklin >8 mg/L ve kloramfenikol > 16 mg/L olan suşlar, dirençli olarak değerlendirilmiştir⁽¹⁶⁾. Kontrol suşu olarak *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 kullanılmış, siprofloksasin MİK değerleri CLSI'de olmadığından siprofloksasin sonuçları, ihtiyatla, ofloksasin MİK değerine göre (>8 mg/L) değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Suşların tümü, çalıştığımız antimikrobiyalardan, ampisilin, seftriakson ve azitromisine duyarlı bulunmuştur. En yüksek direnç oranı % 19 ile kloramfenikole karşı saptanırken bunu sırasıyla % 14 ile tetrasiklin ve % 12 ile siprofloksasin dirençleri izlemiştir. Antibiyotikler için elde edilen MİK değerleri ve direnç oranları tabloda gösterilmiştir.

Tablo: 100 AGBS suşu için saptanan MİK değerleri (n) ve direnç oranları (%).

Antibiyotikler	MİK (değerleri (mg/L))						Direnç oranı (%)
	<0.25	<1	2	4	8	16	
Tetrasiklin	49	20	17	9	2	3	14
Kloramfenikol	14	29	22	16	17	2	19
Siprofloksasin	34	24	30	10	2		12*
Ampisilin	100						0
Azitromisin	100						0
Seftriakson	100						0

*CLSI'de kriter bildirilmediğinden ofloksasin için bildirilen direnç sınırına göre.

TARTIŞMA

Bakteriyel farenjitin en sık nedeni olan streptokoklara karşı henüz dünyanın herhangi bir bölgesinde penisilin direnci saptanmamıştır^(1,3,5,6,9,13,18). Alternatif seçenekler olan, makrolid grubu antibiyotikler, kloramfenikol ve tetrasiklin için ise birçok ülkede değişik direnç oranları bildirilmektedir^(3,6,8,12).

Makrolidler, 50S alt birimine bağlanırlar ve elongasyon fazında peptidil-tRNA'nın ribozomdan ayrılmasını uyararak protein sentezini inhibe ederler. Makrolide direnç 4 mekanizma ile ortaya çıkar. İlk mekanizmada makrolid 50S ribozomal subünitin 23S RNA'sındaki adeninin dimetilasyonu sonucu hedef dokuya bağlanamaz, yapısal metilaz üretimi yapıları farklı ancak etki mekanizmaları benzer olan linkozamid ve streptograminlere de direnç gelişmesine neden olur. Bu direnç, MLSB direnci olarak adlandırılır. İkinci yol membran permeabilite azalmasıdır. Gram negatif enterik çomaklar bu yüzden dirençlidir. Azitromisin bakteri hücrelerine daha

iyi penetre olduğundan *Hemophilus influenzae* gibi bazı bakterilere etkili olabilir. Üçüncü mekanizma enzimatik yolla inaktivasyon, 4. mekanizma ise stafilokok ve streptokoklarda görülen aktif pompa ile hücre dışına atılmadır. Makrolid grubu antibiyotiklerin sık kullanımının direnç gelişimini artırdığı bazı çalışmalar ile gösterilmiştir^(1,4,10).

S.pyogenes'de yüksek oranda makrolid dirençleri, Kore'den % 20.2, İtalya'dan % 38, İspanya'dan % 29.7 olarak bildirilmiştir^(2,5,22). Yurdumuzda ise makrolidlere karşı direnç oranları % 0-15.9 arasında bildirilmiş olup, genel olarak düşük kabul edilebilmektedir^(3,4,11,17,21). Bu çalışmada makrolid antibiyotik azitromisine direnç bulunmamıştır. Bu nedenle direnç fenotipi araştırılmamıştır. Kloramfenikole % 19, tetrasikline % 14 direnç saptanmıştır. Ofloksasin için verilen sınır değerlerine göre siprofloksasine direnç % 12'dir.

Kloramfenikol, ribozomun 50S alt birimine bağlanarak protein sentezini engellemekte ve bakterisidal etki göstermektedir. Kloramfenikole direnç, plazmid aracılı asetil transferaz enzimi salgılanarak kloramfenikolün asetillenmesi ve inaktive edilmesiyle gelişir. Direnç gelişimi çok çeşitli faktörlere bağlı olup büyük ölçüde coğrafi bölgelere göre de değişmektedir. Kloramfenikol direnci çeşitli ülkelerde % 0-22.8 arasındadır^(2,3,6,7,13,22). En yüksek kloramfenikol direnci (% 22.8) Uh ve ark.⁽²²⁾ tarafından bildirilmiştir. Yurdumuzda, Eryılmaz ve ark.⁽⁸⁾ kloramfenikol direncini % 0.9 gibi çok düşük oranda bulurken, Kocabeyoğlu ve ark.⁽¹⁴⁾ % 12.8 direnç saptamışlardır. Kloramfenikol nadir de olsa ölümcül komplikasyonlara neden olduğundan ve giderek artan direnç oranları nedeniyle günümüzde ancak diğer ilaçlara allerji varlığında ve kloramfenikole duyarlı bakteri infeksiyonunda tercih edilmektedir.

Tetrasiklin, ribozomun 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. mRNA ribozom kompleksine aminoasil-tRNA'nın bağlanmasını engelleyerek peptid zincirinin uzamasını önler. Terapötik dozlarda bakteriyostatiktir. Tüm dünyada tetrasiklin direnci çok geniş aralıkta ve yüksek olarak bulunmaktadır. Polonya'da Szczyra ve ark.⁽²⁰⁾ tetrasiklin diren-

cini % 43 olarak bulunmuşlardır. Betriu ve ark.^(5,6) yaptıkları iki çalışmada tetrasiklin direnç oranlarını % 15-17, Ollson-Liljequist ve ark.⁽¹⁵⁾ % 3.4, de Melo ve ark.⁽⁷⁾ % 50, Jasir ve ark.⁽¹²⁾ ise iki farklı bölgede % 40 ve % 39 olarak bulmuşlardır. Türkiye'de ise Kocabeyoğlu ve ark.⁽¹⁴⁾ tetrasiklin direncini % 31.6, Eryılmaz ve ark.⁽⁸⁾ ise % 7.4 gibi daha düşük oran bulmuşlardır.

Siprofloksasin, 3. kuşak kinolonlar içinde Gram pozitif bakterilere karşı etkinliği en fazla olan antibiyotiktir. Ancak Gram pozitif koklar için MİK değerleri yüksek olduğundan kullanımları sınırlanmıştır. Bakterilerde kinolon direnci, *gyrA* geninde olan mutasyon sonucu DNA giraz enziminin A alt biriminde değişiklik olmasına ve kinolon bağlanmasının azalmasına bağlıdır. Bu çalışmada siprofloksasin için yüksek MİK değerleri elde edilmiştir. Amerika'da Kaplan ve ark.⁽¹³⁾ direnç saptamamışlar, İspanya'da Betriu ve ark.⁽⁶⁾ % 1.5 oranında direnç, Japonya'da Ikebe ve ark.⁽⁹⁾ % 0.5 oranında direnç ve % 10.4 oranında orta duyarlılık saptamışlardır. Yurdumuzda ise Berkiten ve Gürol⁽³⁾ % 4 oranında direnç bildirmişlerdir.

Test ettiğimiz azitromisin tüm makrolidleri temsil etmemekle birlikte, makrolidlerin (azitromisin, eritromisin, klaritromisin) birbiri ile karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer direnç oranları bildirilmektedir^(14,21). Bu çalışmada, *S.pyogenes* suşlarında test ettiğimiz antibiyotiklerden ampisilin, seftriakson ve azitromisine direnç saptanmamıştır. Solunum yolu infeksiyonlarında ampisilin çok sık kullanılmaktadır, seftriakson ise invazif infeksiyonlarda seçenektir. Günümüzde azitromisin kolay kullanımı, yüksek biyoyararlanımı nedeniyle tedavide daha sık tercih edilebilen antibiyotik olabilmektedir⁽¹⁹⁾.

Uygunsuz antibiyotik kullanımının yaygın olduğu yurdumuzda dönemsel olarak duyarlılıklarının yapılması gerekmektedir. Bu çalışmanın sonuçları, bölgemizdeki streptokokların neden olduğu üst solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde beta-laktam antibiyotik ve makrolidlerin kullanılabilceğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Alos JJ, Aracil B, Oteo J, Gomez-Garces JL: Significant increase in the prevalence of erythromycin-resistant, clindamycin-and miocamycin-susceptible (M phenotype) *Streptococcus pyogenes* in Spain, *J Antimicrob Chemother* 2003;51(2):333-7.
2. Basetti M, Manno G, Collida A et al: Erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Italy, *Emerg Infect Dis* 2000;6(2):180-3.
3. Berkiten R, Gürol SD: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen beta-hemolitik streptokoklarda çeşitli antibiyotiklere direnç, *İst Tıp Fak Mecm* 2003;66(4):214-7.
4. Berkiten R, Gürol SD: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen beta-hemolitik streptokoklar ve eritromisin direnci, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2000;(30):20-2.
5. Betriu C, Casado MC, Gomez M, Sanchez A, Palau ML, Picazo JJ: Incidence of erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*: a 10-year study, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33(4):255-60.
6. Betriu C, Sanchez A, Gomez M, Cruceyra A, Picazo JJ: Antibiotic susceptibility of grup A streptococci: a 6-year follow-up study, *Antimicrob Agent Chemother* 1993;37(8):1717-9.
7. de Melo MC, Sa Figueiredo AM, Ferreira-Carvalho BT: Antimicrobial susceptibility patterns and genomic diversity in strains of *Streptococcus pyogenes* isolated in 1978-1997 in different Brazilian cities, *J Med Microbiol* 2003;52(3):251-8.
8. Eryılmaz M, Akın A, Akan ÖA: Boğaz kültürlerinden izole edilen A grubu beta-hemolitik streptokokların antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2006;20(1):10-2.
9. Ikebe T, Hirasawa K, Suzuki R et al: Antimicrobial susceptibility survey of *Streptococcus pyogenes* isolated in Japan from patients with severe invasive group A streptococcal infections, *Antimicrob Agent Chemother* 2005;49(2):788-90.
10. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, Dal-Re R, Baquero F: *Streptococcus pyogenes* resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997), *J Antimicrob Chemother* 2000;46(6):959-64.
11. Gündüz Kaya E, Yücel M, Karakoç AE: A grubu beta-hemolitik streptokoklarda eritromisin direnç oranlarının ve direnç fenotipinin araştırılması, *Mikrobiyol Bült* 2006;40(3):161-8.
12. Jasir A, Tanna A, Noourani A, Mirsalehian A, Efstratiou A: High rate of tetracycline resistance in *Streptococcus pyogenes* epidemiological study, *J Clin Microbiol* 2000;38(6):2103-7.
13. Kaplan EL, Johnson DR, Del Rosario MC, Horn DL: Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics: examination of 301 strains isolated in the United States between 1994 and 1997, *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(12):1069-72.
14. Kocabeyoğlu Ö, Özperçin İ, Koşan E, Mete Z, Birinci İ, Kanmaz M: Azitromisin, klaritromisin ve eritromisin ile diğer bazı antibiyotiklerin heta-hemolitik streptokok suşlarına etkinliği, *ANKEM Derg* 1994;8(2):91-2.
15. Ollson-Liljequist B, Lars GB, Kallings I, The Swedish Respiratory Tract Study Group: Antibiotic susceptibility of upper respiratory tract pathogens in Sweden: A seven years follow-up study including loracarbef, *Scand J Infect Dis* 1992;(24):485-93.
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically: Approved Standard M7-A6, NCCLS, Villanova, PA (2003).
17. Öztop AY, Şanlıdağ T, Erandaç M: Üst solunum yolu infeksiyonlu çocuklardan izole edilen beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2000;30(3-4):73-6.
18. Ranin L, Opavski N, Djukic S, Mijac V: Epidemiology of diseases caused by *Streptococcus pyogenes* in Serbia during a nine-year period (1991-1999), *Indian J Med Res* 2004;119(1):155-9.
19. Sönmez E, Kızılkaya N, Özbilge H, Turan A, Çınar Y: Solunum yolu infeksiyonlarında azitromisin ve ampisilin tedavilerinin karşılaştırılması, *İnfeksiyon Derg* 1997;11(3):225-8.
20. Szczypta K, Sadowy E, Izdebski R, Hryniewicz W: A rapid increase in macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* isolated in Poland during 1996-2002, *J Antimicrob Chemother* 2004;54(4):828-31.
21. Ulusoy S, Özinel MA, Özkan F, Çetin B, Tünger A, Tokbaş A: A grubu beta-hemolitik streptokoklarda makrolit ve linkozamid direncinin araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 1995;9(4):395-7.
22. Uh Y, Jang IH, Hwang GY, Lee MK, Yoon JK, Kim HY: Antimicrobial susceptibility patterns and macrolide resistance genes of beta-hemolytic streptococci in Korea, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(7):2716-8.