

A GRUBU BETA-HEMOLİTİK STREPTOKOKLARDA ERİTROMİSİN DİRENCİ

Muhammet H. UYANIK, Halil YAZGI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Bakteriyel akut tonsillofarenjitin en sık sebebi A grubu beta-hemolitik streptokoklar (GABHS)'dir. Akut tonsillofarenjitin tedavisinde klasik olarak penisilin ve türevleri kullanılmaktadır. Ancak penisilin allerjisi olanlarda veya penisiline karşı tolerans varlığında alternatif tedavi seçeneği olarak makrolidler önerilmektedir.

Çalışmamızda Ekim 2007 - Mart 2008 tarihleri arasında akut üst solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı konmuş hastaların boğaz kültürlerinden izole edilen GABHS'larda eritromisin direnci araştırılmıştır. GABHS olarak tanımlanan bakteri örneklerinin eritromisine direnci CLSI M100-S16'da belirtildiği şekilde disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Çalışılan 1570 boğaz sürüntü örneğinin 142'sinden (% 9) GABHS izole edilmiş ve bunların 12'sinde (% 8) eritromisin direnci saptanmıştır.

Eritromisine karşı direnç oranları bölgemizde daha önce yapılan bir çalışmaya göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak; penisilin kullanılmadığı GABHS enfeksiyonlarında antibiyogram sonuçlarına göre tedavinin planlanmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: akut tonsillofarenjit, antimikrobiyal direnç, eritromisin, GABHS, *Streptococcus pyogenes*

SUMMARY

Erythromycin Resistance in Group A Beta-hemolytic Streptococci

Group A beta-haemolytic streptococci (GABHS) are the most common causes of acute bacterial tonsillopharyngitis. For streptococcal tonsillopharyngitis, the classical therapeutic choice is penicillin and its derivatives. However, in cases of penicillin allergy or intolerance, macrolides are recommended as alternative drugs.

The aim of this study was to determine the erythromycin resistance in GABHS isolated from throat cultures of patients with upper respiratory tract infections between October 2007-March 2008. Erythromycin susceptibility of GABHS strains was determined by agar disk diffusion technique according to the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI M100-S16) guidelines. A total of 142 (9 %) GABHS strains were isolated from 1570 throat samples and the resistance to erythromycin was found in 12 (8 %) strains.

The data of resistance rates to erythromycin is relatively higher than that obtained by another study previously performed in our region. According to this result, when penicillin could not be used, the antimicrobial treatment of upper respiratory tract infections due to GABHS should be planned according to antimicrobial susceptibility testing.

Keywords: acute tonsillopharyngitis, antimicrobial resistance, erythromycin, GABHS, *Streptococcus pyogenes*

GİRİŞ

Bakteriyel akut tonsillofarenjitin en sık sebebi A grubu beta-hemolitik streptokoklar (GABHS)'dir. Kişiden kişiye bulaş en sık damlacık yolu ile olur. Enfeksiyon 5-15 yaş arasındaki

çocuklarda ve okul gibi toplu yaşanan kapalı yerlerde daha sık görülür. GABHS ile oluşan enfeksiyonlar tedavi edilmediği takdirde romatizmal ateş ya da akut glomerulonefrit gibi nonsüperatif, peritonsiller sellülit veya retrofarengeal apse gibi süperatif komplikasyonlar ortaya çı-

Yazışma adresi: Muhammet H.Uyanık. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

Tel.: (0442) 231 69 32, GSM: (0535) 387 71 33

e-posta: mhuyanik@hotmail.com

Alındığı tarih: 26.03.2008; revizyon kabulü: 30.05.2008

kabilmektedir. Bu gibi komplikasyonları önlemenin yanı sıra klinik iyileşmeyi sağlamak için antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. GABHS ile oluşan infeksiyonların tedavisinde ilk tercih edilecek antimikrobiyaller penisilin ve penisilin grubu antibiyotiklerdir⁽³⁾.

Penisilin allerjisi olanlarda ya da penisiline karşı tolerans gelişmiş suşlarla olan infeksiyonların tedavisinde uygun antimikrobikler makrolidlerdir. Son yıllarda makrolid grubu antibiyotiklerin GABHS ile oluşan infeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılmasına bağlı olarak tüm dünyada, makrolidlere karşı % 45'e varan oranlarda direnç geliştiği bildirilmiştir^(13,17).

Çalışmamızda üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYİ) olan olgulardan izole edilen GABHS'larda eritromisin direncinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ekim 2007-Mart 2008 tarihleri arasında akut ÜSYİ ön tanısı konmuş hastalardan alınan 1570 boğaz sürüntü örneğinin kültürü yapılmıştır. Klinik örnekler % 5 koyun kanlı agar besiyerlerine ekilmiş, besiyerleri 35°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Üreme saptanmayanlarda inkübasyon 48 saate kadar devam ettirilmiştir. İnkübasyon sonrasında oluşan 0.5-1.0 mm çapında, kabarık, grimsi renkteki, hafif bulanık ve etrafında geniş bir beta-hemoliz bulunan kolonilerden alınan bakterilerin katalaz etkinlikleri, basitrasine ve sulfametoksazole duyarlılıkları araştırılmıştır. *Streptococcus pyogenes* ile uyumlu olan bakteri örneklerine lateks aglütinasyon testi (Avipath-Strep, Omega Diagnostics, UK) yapılmıştır. GABHS olarak tanımlanan bakterilerde disk difüzyon yöntemi ile eritromisin direnci araştırılmıştır. Eritromisin direnci CLSI M100-S16'da belirtildiği şekilde yapılmıştır⁽⁵⁾. Koyun kanı içeren Mueller Hinton besiyeri yüzeyine ekim yapılmış, besiyeri yüzeyine 15 µg eritromisin içeren disk (Bioanalyse Co., Ltd., Ankara) yerleştirilmiştir. Ekim yapılan örnekler % 5 CO₂'li ortamda 20-24 saat inkübe edildikten sonra sonuçlar değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışılan 1570 boğaz sürüntü örneğinin 142'sinden (% 9) GABHS izole edilmiş ve bunların 12'sinde (% 8) eritromisin direnci saptanmıştır.

TARTIŞMA

S. pyogenes ile oluşan infeksiyonların tedavisi için ilk tercih edilecek antibiyotik penisilin grubu antibiyotiklerdir. GABHS'larda penisilinlere karşı direnç bildirilmemiştir. Bu grup antibiyotiklere karşı rutin olarak antibiyotik duyarlılık testi yapılması önerilmemektedir. Bununla birlikte Meksika'da yapılan bir çalışmada faringotonsilitli 197 erişkin hastadan izole edilen GABHS suşlarında beta-laktamlara direnç saptanmamışsa da 10 suşta penisiline azalmış duyarlılık (MİK 0.25-0.75 µg/ml) belirlenmiştir⁽¹⁾. Ayrıca penisilin allerjisi olan kişilerde oluşan infeksiyonların tedavisinde penisilin grubu antibiyotikler kullanılamamaktadır. Bu durumda tercih edilecek antibiyotik grubu makrolidlerdir. Makrolid grubu antibiyotiklerin duyarlılığının değerlendirilmesinde eritromisinin test edilmesi önerilmektedir⁽⁵⁾.

Makrolidler, bakteri ribozomunun 50S alt birimine bağlanırlar ve elongasyon fazında peptidil-tRNA'nın ribozomdan ayrılmasını uyurarak protein sentezini inhibe ederler. *S. pyogenes*'te eritromisine direnç gelişiminde 2 farklı mekanizma rol oynamaktadır. Bunlardan biri hedef bölge değişimidir. Burada ribozomun 50S alt biriminin 23S rRNA'sındaki adenin, metilaz enzimleriyle dimetillenir. Bu durum sonucunda makrolid, linkozamid ve streptogramin B antibiyotiklerinin ribozomal 50S alt ünitesinin hedef bölgesine bağlanmasında azalma olur. Metilazlar transpozonlarla taşınan *erm* genleriyle kodlanır. Direnç mekanizmalarından diğeri ise ilacın aktif olarak dışarı atılması (efluks)'dir. *S. pyogenes*'te aktif olarak ilacın dışarı atılması ise *mefA* (macrolide efluks) geni ile oluşur. *MefA* geni varlığında sadece 14-15 üyeli makrolidlere direnç gelişimi söz konusudur^(18,19).

S. pyogenes'e bağlı gelişen infeksiyonlarda makrolid kullanımı arttıkça makrolidlere de di-

renç gelişiminin arttığı da bildirilmektedir^(15,16,18). Japonya'da 1970'li yıllarda kullanılan antibiyotiklerin % 22'sini makrolidlerin oluşturduğu dönemde *S. pyogenes*'te eritromisin direnci % 62 seviyesinde saptanmıştır. Seksenli yılların sonunda makrolidlerin tüketilen tüm antibiyotikler içindeki oranı % 8'e düşmüş ve bu dönemde *S. pyogenes*'teki eritromisin direnci oranı % 2'ye inmiştir⁽⁸⁾. Yapılan çeşitli çalışmalarda orta ve uzun etkili makrolid kullanımının makrolidlere karşı direnci gelişiminin artmasında rol oynadığı saptanmıştır^(4,9,10). Bu direnci gelişiminin önlenmesi için *S. pyogenes* ile oluşan infeksiyonların tedavisinde öncelikle eritromisin gibi kısa etkili makrolidlerin kullanılması önerilmektedir⁽⁴⁾.

Ülkemizde yapılmış ve 2000-2006 yılları arasında yayınlanmış çeşitli çalışmalarda *S. pyogenes*'te eritromisin direnci genelde % 10'un altında olmakla beraber % 0 ile % 23 arasında bildirilmiştir^(2,6,7,11,12,14).

Bu çalışmanın yapıldığı bölgede Yazgı ve ark.⁽²⁰⁾ tarafından 2000 yılında yapılan benzer bir çalışmada 710 kişiden alınan boğaz örneklerinin 74'ünden (% 10) GABHS izole edilmiş ve bu izolatların 4'ünde (% 5) eritromisin direnci saptanmıştır. Aradan geçen 7 yıllık süre sonrasında yapılan bu çalışmada eritromisin direnci oranının % 8'e çıktığı saptanmıştır. Bölgemizde yıllar içinde makrolid direncinde bir artış görülmekle birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Çalışmamızda saptadığımız direnci oranları Türkiye'nin çeşitli yörelerinde yapılmış çalışmalardaki direnci oranlarına benzerlik göstermektedir. Aynı bölgede yedi yıl arayla yapılan iki çalışmada saptanan direnci oranlarındaki artışın, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, özellikle ÜSYİ tedavisinde makrolid kullanımının artmasından ve uzun ve orta etki süreli makrolidlerin tercih edilmesindeki artıştan kaynaklanabileceği düşünülebilir.

GABHS infeksiyonlarının tedavisinde penisiline alternatif olarak kullanılan makrolidlere karşı direnci bölgemizde artmıştır. Sonuç olarak; penisilin kullanılmadığı GABHS infeksiyonlarında antibiyogram sonuçlarına göre tedavinin planlanmasının uygun olacağını düşünülmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Amabile-Cuevas CF, Hermida-Escobedo C, Vivar R: Comparative in vitro activity of moxifloxacin by E-test against *Streptococcus pyogenes*, Clin Infect Dis 2001;32 (Suppl 1):S30-2 (<http://www.journals.uchicago.edu/doi/pdf/10.1086/319373>).
2. Berkiten R, Gürol SD: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen beta-hemolitik streptokoklar ve eritromisin direnci, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2000;30(1-2):20-2.
3. Bisno AL, Stevens DL: *Streptococcus pyogenes*, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5. baskı" kitabında s.2101-17, Churchill Livingstone, New York (2000).
4. Cizman M, Beoviç B, Seme K et al: Macrolide resistance rates in respiratory pathogens in Slovenia following reduced macrolide use, Int J Antimicrob Agents 2006;28(6):537-42.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth informational supplement, CLSI document M100-S16, CLSI, Wayne, Penn (2006).
6. Erdemoğlu A, Özcan Ş, Diler M, Sezer O, Kurukuyu T: Boğaz kültürlerinden izole edilen *Streptococcus pyogenes* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları (Özet), ANKEM Derg 2000;14(2):130.
7. Erdoğan H, Öngen B, Öksüz L, Gürler N, Töreci K: A grubu beta-hemolitik streptokoklarda antibiyotik direnci ve makrolid direnci fenotipinin saptanması, ANKEM Derg 2003;17(1):85-7.
8. Fujito K, Muroso K, Yoshikawa M, Murai T: Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan, Paediatr Infect Dis J 1994;13(12):1075-8.
9. Garcia-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casol J, Martin JE: Pharmacoepidemiological analysis of principal differences between consumption of macrolides and rates of erythromycin resistance among *Streptococcus pyogenes* isolates in Spain, J Clin Microbiol 2002;40(8):3959-63.
10. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, Garcia-Rey C, Dal-Ré R, Baquero F: *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β -lactam consumption in Spain (1979-1997), J Antimicrob Chemother 2000;46(5):767-73.
11. Gündüz Kaya E, Yücel M, Karakoç AE: A grubu beta-hemolitik streptokoklarda eritromisin direnci oranlarının ve direnci fenotipinin araştırılması, Mikrobiyol Bül 2006;40(3):161-8.

12. Gür D, Mülazimoğlu L, Ünal S, e-BASKETT-II Çalışma Grubu: In vitro susceptibility of respiratory isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* to telithromycin and 11 other antimicrobial agents: Turkish results of e-BASKETT-II surveillance study, *Mikrobiyol Bült* 2007;41(1):1-9.
13. Hölmström L, Nyman B, Rosengren M, Wallander S, Ripa T: Outbreaks of infections with erythromycin-resistant group A streptococci in child day care centres, *Scand J Infect Dis* 1990;22(2):179-85.
14. Karadenizli A, Kolaylı F, Vahaboğlu H: İki yıl arayla izole edilmiş olan *Streptococcus pyogenes* suşlarında penisilin ve makrolit duyarlılığının araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2003;17(1):35-7.
15. Seppälä H, Klaukka T, Lehtonen R, Nenonen E, Huovinen P: Outpatient use of erythromycin: link to increased erythromycin resistance in group A streptococci, *Clin Infect Dis* 1995;21(6):1378-85.
16. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J et al: The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland, *N Engl J Med* 1997;337(7):441-6.
17. Seppälä H, Nissinen A, Jarvinen H et al: Resistance to erythromycin in group A streptococci, *N Engl J Med* 1992;326(5):292-7.
18. Urbánek K, Kolár M, Cekanová L: Utilisation of macrolides and the development of *Streptococcus pyogenes* resistance to erythromycin, *Pharm World Sci* 2005;27(2):104-7.
19. Wierzbowski AK, Hoban DJ, Hisanaga T, De-Corby M, Zhanel GG: The use of macrolides in treatment of upper respiratory tract infections, *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6(2):171-81.
20. Yazgı H, Ertek M, Aktaş AE: Üst solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen A grubu beta-hemolitik streptokokların eritromisin direnci, *Mikrobiyol Bült* 2002;36(1):11-4.