

A GRUBU BETA-HEMOLİTİK STREPTOKOKLarda PENİSİLİN G VE ERİTROMİSİN DUYARLILIGI

Sevgi TÜRET¹, Nihal KARABİBER²

ÖZET

Bu çalışmada boğaz kültürlerinden izole edilen 100 beta-hemolitik streptokok suçu incelemeye alınmıştır. Bunlardan basitrasin (0.04 Ü) ve trimetoprim-sulfametoksazol (25 µg) duyarlılığı ile A grubu olduğu belirlenen 70 adet suşun penisilin G ve eritromisin duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

70 A grubu beta-hemolitik streptokok (AGBHS) suşunun tümü penisilin G'ye duyarlı bulunurken 3'ü (% 4.2) eritromisine dirençli bulunmuştur.

Bu çalışma sonucunda penisilin G'nin, AGBHS'ların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde ilk seçilecek antibiyotik olduğu bir kez daha vurgulanmıştır.

SUMMARY

Penicillin G and erythromycin susceptibility of group A beta-haemolytic streptococci.

In this study, 100 beta-haemolytic streptococci isolated from throat cultures were examined. Seventy of them were presumptively identified as group A beta-haemolytic streptococci (GABHS) by susceptibility to low levels of bacitracin and trimethoprim sulfamethoxazole.

Penicillin G and erythromycin susceptibility of GABHS was determined by standard disk diffusion method.

All group A beta-haemolytic streptococci tested were found susceptible to penicillin G and three of them (4.2 %) were found resistant to erythromycin.

In conclusion, it has been emphasized again that penicillin G is the drug of choice in treating infections caused by GABHS.

GİRİŞ

A grubu beta-hemolitik streptokoklar (AGBHS), çocuklarda akut farenjit ve tonsillit etkeni olarak en sık izole edilen bakterilerdir. Bu infeksiyonların tedavisi akut romatizmal ateşi ve otitis media, sinüzit, peritonsiller apse gibi süpüratif komplikasyonları önlemeye yönelikdir. Romatizmal ateşin önlenmesi için AGBHS'ların eradikasyonu

1. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara.

2. T. Yüksek İhtisas Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

zorunludur. Tedavide ilk seçilecek antibiyotik oral veya parenteral penisilindir. Penisiline allerji olanlar için eritromisin önerilmektedir (2).

AGBHS'larda henüz penisiline direnç gelişmediği halde, gelişmekte olan ülkelerde eritromisine dirençli suşların görülmeye başlandığı bildirilmektedir (2).

Bu çalışmanın amacı AGBHS'ların penisilin duyarlılığında bir değişme olup olmadığını saptamak ve eritromisine dirençli suşların oranını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akut farenjitli ve tonsillitli hastalardan steril eküvyonlarla tekniğine uygun olarak alınan boğaz sürüntülerinin kanlı jeloz besiyerine azaltma yöntemiyle ekimi yapılmış, ekilen plaklar 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Hemoliz yapma özelliği ve Gram boyalı preparattaki morfolojis ile beta-hemolitik streptokok olduğu belirlenen kolonilerden tek koloni alınarak beyin-kalb infüzyon buyyonuna pasaj yapılmış, 37°C'de bir gece inkübe edildikten sonra bu bir gecelik saf kültür, grup tayini ve antibiyogram için kullanılmıştır (17).

Grup tayini için basitrasin (0.04 Ü, Oxoid) ve trimetoprim-sulfametoksazol (25 µg, Oxoid) diskleri kullanılmıştır (13).

Antibiyotik duyarlılığı için penisilin G (10 Ü, Oxoid) ve eritromisin (15 µg, Oxoid) diskleri kullanılmıştır. Duyarlılık testleri kanlı jeloz besiyerinde, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır (1).

BULGULAR

İncelenen 100 beta-hemolitik streptokok suşunun 70'i, basitrasine duyarlı ve trimetoprim-sulfametoksazole dirençli olması ile, A grubu olarak değerlendirilmiştir (13). A grubundan olmayan beta-hemolitik streptokoklar çalışma dışı bırakılmıştır.

AGBHS'ların tümü penisilin G'ye duyarlı bulunurken, 3'ü (% 4.2) eritromisine dirençli bulunmuştur.

TARTIŞMA

AGBHS'larda henüz penisiline direnç gelişmediği halde, son 20 yılda birçok araştırmacı oral ya da parenteral penisilin tedavisinden sonra % 6'-dan % 38'e kadar değişen oranlarda, tedavide başarılı olamadıklarını bildirmiştirlerdir (8, 9, 10, 12, 14, 16).

Tedavi başarısızlığının nedeni veya nedenleri kesin olarak açıklanabilmiş değildir, ancak penisiline direnç gelişmesi nedeniyle olması söz konusu değildir.

Bu güne kadar, penisilin tedavisine rağmen AGBHS'ların eradike edilemeyeşinin nedeni olarak birçok teori öne sürülmüştür:

1. Hastanın verilen oral antibiyotiği 10 gün süreyle muntazam kullanmamış olması (12),

2. Etken organizmanın penisiline toleran olması (11, 15),
3. Boğaz florasında bulunan, beta-laktamaz enzimi salgılayan aerop ve anaerop bakterilerin penisilini inaktive ederek AGBHS'ları penisilinin etkisinden koruması (3),
4. Streptokok taşıyıcılığı (9),
5. Okul ya da aile ortamından alınan aynı ya da başka bir suş ile reinfeksiyon (2).

Oral penisilin V ile uyguladıkları tedavide başarısızlık oranını Gerber ve arkadaşları (10) % 6, Green ve arkadaşları (12) % 18, Smith ve arkadaşları (16) % 21, Kaplan ve Johnson (14) % 38 olarak bildirmiştir.

Feldman ve arkadaşları (8), intramüsküler benzatin penisilin G (BPG) ile yaptıkları tedavilerde % 12 oranında yanıt almadıklarını bildirmiştirlerdir. Gastanaduy ve arkadaşları (9) hem oral hem parenteral penisilin tedavisi ile aynı oranda (% 19) tedavi başarısızlığı bildirmiştirlerdir.

Genellikle oral tedavilerde bu başarısızlık oranı daha yüksek olmakla birlikte, parenteral uygulamaların sonucu önemli ölçüde değiştirmemiği görmektektir. Bu nedenle antibiyotığın düzenli alınmaması tedavinin başarısız olmasını açıklamamaktadır.

Grahn ve arkadaşları (11) ile Kim ve Kaplan (15), tedavisi başarısız olan hastalardan izole etlikleri suşlardan bazlarının penisiline tolerans gösterdiğini bildirmiştirler ve bu fenomenin tedavi başarısızlığının nedenlerinden biri olabileceğini öne sürümüştür.

Tolerans bir antibiyotığın MBC/MIC oranının 16 ya da daha yüksek olması şeklinde tanımlanmaktadır (11). Yani, toleran suşların üremesi o antibiyotikle kolayca inhibe edilebildiği halde, ömesi için daha yüksek konsantrasyonlar gereklidir.

Grahn ve arkadaşları (11), başarı ile tedavi etlikleri 15 hastadan izole etlikleri AGBHS'lardan hiç birinde penisilin toleransı saptamalarına karşın, klinik olarak iyileşmeyen hastalardan izole etlikleri 18 suştan 11'inin penisiline toleran olduğunu göstermişlerdir.

Kim ve Kaplan (15), penisilin tedavisine cevap vermeyen hastalardan izole etlikleri AGBHS'ların % 25'inin penisiline toleran olduğunu saptamışlar, tedavisi başarılı olanlardan izole etlikleri suşların hiçbirinde penisilin toleransına rastlamamışlardır.

Başka bir çalışmada (8) BPG ile yapılan tedavilerin % 12'sinin başarısız olması ne penisilin toleransına, ne de taşıyıcılığa bağlanabilmistiştir.

Göründüğü gibi penisilin toleransı, tedavisi başarısız olan olguların bazlarında etkili olabileceği halde, diğerlerinin sebebinin açıklamamaktadır. Ancak, fagositik fonksiyonları azalmış hastalarda ya da fagositozun fazla etkili olmadığı bir infekte odak bulunduğuunda bu fenomenin tedavi başarısını düşürebileceği öne sürülmüştür.

Birlikte beta-laktamaz enzimi salgılayan organizmaların bulunması ve penisilini inaktive ederek AGBHS'ları penisilinin etkisinden koruması, tedavi başarısızlığını açıklayan nedenler arasında en mantıklı gibi görülmektedir (3).

Penisilin V ve amoksisilin+klavulanat ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarında (4, 14), amoksisilin+klavulanatın daha etkili bulunması ve beta-laktamaz yapan organizmalara etkili başka antibiyotiklerin denendiği diğer çalışmalar (16) bu teoriyi desteklemektedir.

Gastanaduy ve arkadaşları (9), % 25 oranındaki tedavi başarısızlığını, inceledikleri toplumda taşıyıcılık oranının yüksek olmasına bağlamışlardır. Kültürü pozitif olanların % 60'ının semptomuz olduguunu ve bunlardan pek azının tedaviye yanıt verdiklerini bildirmiştir; bu nedenle organizmaların akut infeksiyon geçirmekte olanlara göre taşıyıcılardan eradikasyonun daha zor olduğuna işaret etmişlerdir. Bunu da şöyle açıklamışlardır: Penisilin bakterilerin hücre duvarına etki eden bir antibiyotik olduğu için ancak aktif olarak çoğalmakta olan organizmalar üzerine etki edebilir. Halbuki taşıyıcılarda organizmaların çoğalması yavaş olmakta, bu nedenle penisilin bu organizmalara fazla etkili olamamaktadır.

Bu verilerin tümü AGBHS'ların penisilin tedavisile eradike edilemeyeşinin tek bir nedene bağlanamayacağını, değişik durumlarda, farklı etkenlerin rol oynayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda incelenen 70 adet AGBHS suşunun tümü penisilin G'ye duyarlı bulunmuştur. Bu bulgu, klasik kitap bilgileri (2) ve diğer araştırcıların bulguları ile uyumludur (8, 18). Sultan ve arkadaşları (18), inceledikleri 30 adet AGBHS suşunun tümünü penisiline duyarlı, 1 tanesini de eritromisine dirençli bulmuşlar, ayrıca rapid slide test yöntemi ile hiçbirinde beta-laktamaz aktivitesine rastlamadıklarını bildirmiştir.

Cengiz ve arkadaşları (5) ise, inceledikleri 100 AGBHS suşunun %24'ünün penisilin G'ye dirençli olduğunu bildirmiştir.

Ergüven ve arkadaşları (7) basitrasine duyarlı beta-hemolitik streptokoklarla yaptıkları çalışmada % 2.5 oranında eritromisine direnç saptamışlardır. Bizim çalışmamızda eritromisine dirençli suş oranı %4.2'dir.

Eritromisin, penisiline allerjisi olanlar için seçilecek antibiyotik olmasının yanısıra, penisiline toleran suşlarla meydana gelen infeksiyonların tedavisinde de son derece etkili bulunmuştur (16). Ancak az da olsa, eritromisine dirençli AGBHS'ların görülmesi, gerekli durumlarda (penisilin allerjisi, penisilin toleransı) bu antibiyotiğe karşı duyarlılığın araştırmasının yararlı olacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Bauer A W, Kirby W M M, Sherris J C, Turck M: Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method, *Am J Clin Pathol* 45: 493 (1966).
- 2- Bisno A L: *Streptococcus pyogenes* "G L Mandel, R G Douglas Jr, Bennet (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 2. baskı" kitabında s. 1124, Wiley Medical Publ, NewYork (1985).
- 3- Brook I: The role of beta-lactamase-producing bacteria in the persistance of streptococcal tonsillar infection, *Rev Infect Dis* 6: 601 (1984).

- 4- Brook I: Treatment of patients with acute recurrent tonsillitis due to group A beta-haemolytic streptococci. A prospective randomized study comparing penicillin and amoxycillin clavulanate potassium, *J Antimicrob Chemother* 24: 227 (1989).
- 5- Cengiz A T, Kıyan M, Çiftcioglu N: A grubu beta-hemolitik streptokokların antibiyotiklere duyarlılığı, *Mikrobiol Bült* 23: 163 (1989).
- 6- Dagan R, Ferne M, Sheinis M, Alkan M, Katzenelson E: An epidemic of penicillin-tolerant group A streptococcal pharyngitis in children living in closed community: Mass treatment with erythromycin, *J Infect Dis* 156: 514 (1987).
- 7- Ergüven S, Gür D, Akalın H E, Berkman E: Basitrasine duyarlı beta-hemolitik streptokokların eritromisin, roksitromisin ve klindamisine duyarlılıklar, 2. *Ulusal infeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Serbest bildiriler özet kitabı, 4-7 Eylül (1989).
- 8- Feldman S, Bisno A L, Lott L, Dodge R, Jackson R E: Efficacy of benzathine penicillin G in group A streptococcal pharyngitis. Reevaluation, *J Pediatr* 110: 783 (1987).
- 9- Gastanaduy A S, Kaplan E L, Huw B B, Mc Kay C, Wannamaker L W: Failure of penicillin to eradicate group A streptococci during an outbreak of pharyngitis, *Lancet* 2: 498 (1980).
- 10- Gerber M A, Randolph M F, Chantry J C, Wright L L, Anderson L R, Kaplan E L: Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with cefadroxil, *J Pediatr* 109: 531 (1986).
- 11- Grahn E, Holm S E, Roos K: Penicillin tolerance in beta-streptococci isolated from patients with tonsillitis, *Scand Infect Dis* 19: 421 (1986).
- 12- Green J L, Ray S P, Charney E: Recurrence rate of streptococcal pharyngitis related to oral penicillin, *J Pediatr* 75: 292 (1969).
- 13- Howard B J, Ducate M J: Streptococci " B J Howard, J Klaas, S J Rubin, A S Weissfeld, R C Tilton (eds): *Clinical and Pathogenic Microbiology*" kitabında s. 245, C V Mosby Co, St. Louis (1988).
- 14- Kaplan E L, Johnson D R: Eradication of group A streptococci from the upper respiratory tract by amoxycillin with clavulanate after oral penicillin V treatment failure, *J Pediatr* 113: 400 (1988).
- 15- Kim K S, Kaplan E L: Association of penicillin tolerance with failure to eradicate group A streptococci from patients with pharyngitis, *J Pediatr* 107: 681 (1985).
- 16- Smith T D, Huskins W C, Kim K S, Kaplan E L: Efficacy of beta-lactamase resistant penicillin and influence of penicillin tolerance in eradicating streptococci from pharynx after failure of penicillin therapy for group A streptococcal pharyngitis, *J Pediatr* 110: 777 (1987).
- 17- Sonnenwirth A C: Collection and culture of specimens and guides for bacterial identification "*Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*" kitabında s. 1972, Mosby Co, St. Louis (1980).
- 18- Sultan N, Demirsoy S, Olguntürk R, Türet S, Kurtar K: A grubu beta-hemolitik streptokoklarının penisilin türevlerine karşı duyarlılığı ve beta-laktamaz aktivitesi yönünden incelenmesi, *GÜTF Derg* 3: 57 (1987).