

FARENJİTLİ HASTALARDAN İZOLE EDİLEN A GRUBU BETA-HEMOLİTİK STREPTOKOKLARDA PENİSİLİN G TOLERANSININ ARAŞTIRILMASI*

Nuri KİRAZ, Demet KAYA

ÖZET

Farenjitli hastalardan izole edilen 80 A grubu beta-hemolitik streptokok suşunun penisilin G'ye duyarlılığı mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Antibiyotik toleransını belirlemek için suşların MIC ve MBC değerleri saptanmış, MBC/MIC oranları hesaplanmıştır.

80 suşun tamamı penisilin G'ye duyarlı bulunmuş, 42 suşda MBC ve MIC değerlerinin aynı olduğu, 35 suşda MBC değerinin MIC değerinin iki katı ve 3 suşda ise dört katı olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak 80 suşun hiçbirinde penisilin G'ye tolerans gözlenmemiştir.

SUMMARY

Search for penicillin tolerance in group A beta-hemolytic streptococci isolated from patients with pharyngitis.

Penicillin susceptibilities of 80 group A beta-hemolytic *Streptococcus* strains isolated from patients with pharyngitis were determined by using microdilution method. To detect the tolerance MIC and MBC values were established and MBC/MIC ratios were calculated.

All isolates found to be susceptible to penicillin G. MBC and MIC values were the same in 42 strains. MBC/MIC ratios were two for 35, and were four for 3 strains. As a result, no penicillin tolerance was observed in any of 80 strains.

GİRİŞ

A grubu beta-hemolitik streptokoklar (AGBHS), tonsillit ve farenjitlerin en sık rastlanan bakteriyel etkenidirler. Bu infeksiyonların tedavisinde penisilin G ilk tercih edilmesi gereken antibiyotiktir (1). Ancak son yıllarda AGBHS'in neden olduğu tonsillo-farenjitlerde penisilin tedavisinin değişen oranlarda (% 12-43) başarısız olduğuna ilişkin yayınlar dikkati çekmektedir. Penisilin tedavisine cevap alamamasının nedenleri olarak, hastaların taşıyıcı olması, tükrüklerinde beta-laktamaz aktivitesinin varlığı veya etken olan suşların penisiline toleran olabileceği ileri sürülmektedir (3, 9, 14, 15).

Çalışmamızda, AGBHS'ların neden olduğu tonsillo-farenjitlerin tedavisinde yetersizlikle ilgili yayınlarda gözlenen artış nedeniyle, farenjit etkeni olarak üretilen 80 AGBHS suşunda penisilin G toleransı araştırılmıştır.

* 9. Türk Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) kongresinde sunulmuştur (19-25 Haziran 1994, Ürgüp). Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deneylerde kullanılan 80 AGBHS suşu farenjitli hastaların boğaz sürüntülerinden izole edilmiştir. AGBHS suşlarının tanımlanmasında basitrasın, SXT ve lateks aglutinasyon testlerinden yararlanılmıştır (7).

MIC deneyleri NCCLS'nin önerdiği şekilde mikropklarda yapılmıştır (12). Çalışmamızda penisilin G'nin 0.01-2 mcg/ml'lik sulandırılmaları kullanılmıştır. Penisilin G'nin MBC değerini belirlemek için ise MIC değerinin olduğu ve daha yoğun penisilin G içeren çukurlardan 50 mikrolitre alınarak, kanlı agar besiyerine pasaj yapılmıştır. Üremeyi % 99.9 oranında inhibe eden en düşük antibiyotik konsantrasyonu MBC değeri olarak belirlenmiştir (6).

BULGULAR

Farenjitli hastalardan izole edilen 80 AGBHS'nin 58'inin MIC değeri 0.01 mcg/ml, 22'sinin ise 0.02 mcg/ml olarak belirlenmiştir. MIC değeri 0.01 mcg/ml olan 58 AGBHS'un 30'unun MBC değeri MIC ile aynı, 25'nin MBC değeri MIC değerinin iki katı (0.02 mcg/ml), üç suşun ise dört katı (0.04 mcg/ml) olarak saptanmıştır. MIC değeri 0.02 mcg/ml olan 22 AGBHS suşunun 12'sinin MBC değeri MIC değerinin aynı, 10'nun MBC değeri MIC değerinin iki katı (0.04 mcg/ml) olarak bulunmuştur.

Toplam 80 suşun MBC/MIC oranının 42'sinde bir, 35'inde iki, 3'ünde ise dört olduğu gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Bakterilerde antibiyotik toleransı, bir bakterinin antibiyotiğin öldürücü etkisine daha dayanıklı olması, başka bakteri türlerine ya da aynı türden başka suşlara bakterisid etkili bir antibiyotiğin toleran bakteriye sadece bakteriyostatik etki göstermesidir. Tolerans, bakteri ve antibiyotik arasındaki etkileşimlerden birisi olup, direnç olayı ile direkt ilişkili değildir (16).

AGBHS infeksiyonlarında penisilin G'nin antibiyotik duyarlılık testi yapmaksızın ilk seçilmesi gereken ilaç olduğu bilinmektedir. Ancak son yıllarda AGBHS'ların boğazdan eradikasyonunda değişen oranlarda başarısızlıkla karşılaşıldığı, bunun nedenlerinden birinin de penisilin toleransı olduğu ifade edilmektedir (5, 9, 13).

Toleransı belirlemede birçok yöntem olmasına karşın, en pratik ve standardize edilen, MBC/MIC oranlarının saptanması esasına dayanan yöntemdir. Kriter olarak bu oranın 32'den büyük olması toleransın olduğunu göstermektedir (6). Çalışmamızda bu oran (MBC/MIC) 42 suş için bir, 35 suş için iki ve 3 suş için dört olarak bulunmuştur. Farenjitli hastalardan izole edilen 80 AGBHS suşunun hiçbirinde penisilin G'ye tolerans gözlenmemiştir.

AGBHS'larda penisilin toleransı konusundaki çalışmalarında Karabiber ve Türet (8) 20 suşun hiçbirinde tolerans saptamazlarken, Ergüven ve ark. (3) 40 suşun beşinde tolerans gözlemişlerdir. Dagan ve Ferne (2) tonsillo-farenjit epidemilerine

neden olan 122 AGBHS suşunun tamamında penisilin toleransı saptamışken, besin kaynaklı epidemilere neden olan 24 AGBHS'un hiçbirinde tolerans gözlenmemişlerdir. Tonsillo-farenjit salgınlarına yol açan AGBHS'larda penisilin toleransına daha sık rastlandığı değişik çalışmalarda da bildirilmiştir (4, 9, 13). Ayrıca AGBHS'ların neden olduğu tonsillo-farenjitlerin penisilin ile yapılan tedavisindeki yetersizlikle, penisilin toleransı arasında anlamlı bir ilişki olduğu da ileri sürülmüştür (9).

Laboratuvarımızda daha önce yapılan AGBHS'larla ilgili araştırmalarda da penisilin direnci saptanmamıştır (10, 11). Çalışmamızda da 80 AGBHS suşunun hiçbirinde penisilin direnci ve tolerans gözlenmemiştir. AGBHS'lara penisilin etkinliğinin sürüyor olması, direncin hızla geliştiği ve yeni antibiyotik arayışlarının sürdüğü günümüzde çok sevindirici bir durumdur. Ancak penisilin tedavisine cevap alınamayan AGBHS infeksiyonlarında üretilen suşlara antibiyogram yapılmalı ve penisilin toleransına bakılmalıdır. İn-vitro duyarlılığa ve toleransın gözlenmemesine rağmen AGBHS infeksiyonlarının penisilin G ile tedavisinde karşılaşılan başarısızlığın nedenleri dikkatlice araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bisno AL: Streptococcus pyogenes, "GL Mandel, RG Douglas Jr, JE Bennet (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3. baskı" kitabında s.1519, Churchill Livingstone Inc., New York-Edinburgh-London-Melbourne (1990).
2. Dagan R, Ferne M: Association of penicillin-tolerant streptococci with epidemics of streptococcal pharyngitis in closed communities, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 629 (1989).
3. Ergüven S, Çerikçiöğlü N, Arıkan S, Berkman E: Beta-hemolitik streptokoklarda penisilin toleransı, *XXIV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı* s.40, Kayseri (1990).
4. Gastanaduy AS, Kaplan EL, Huwe BB, McKay C, Wannamaker LW: Failure of penicillin to eradicate group A streptococci during an outbreak of pharyngitis, *Lancet* 2: 498 (1980).
5. Grahn E, Holm SE, Roos K: Penicillin tolerance in beta-streptococci isolated from patients with tonsillitis, *Scand Infect Dis* 19: 421 (1987).
6. Handwerger S, Tomasz A: Antibiotic tolerance among clinical isolates of bacteria, *Rev Infect Dis* 7: 368 (1985).
7. Howard BJ, Ducata MJ: Streptococci, "Howard BJ (ed):" *Clinical and Pathogenic Microbiology*" kitabında s.245, The Mosby Co, St. Louis-Washington-Toronto (1987).
8. Karabiber N, Türet S: A grubu beta-hemolitik streptokoklarda penisilin toleransının gösterilmesinde gradient-replika yönteminin kullanılması, *ANKEM Derg* 5: 1 (1991).
9. Kim KS, Kaplan EL: Association of penicillin tolerance with failure to eradicate group A streptococci from patients with pharyngitis, *J Pediatr* 107: 681 (1985).
10. Kiraz N, Akşit F, Koçoğlu T: Boğaz sürüntülerinden izole edilen grup A streptokokların antibiyotik duyarlılık sonuçları, *Mikrobiyol Bült* 24: 237 (1990).
11. Koçoğlu T, Kiraz N, Özgüneş I, Akşit F, Akgün Y: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen beta hemolitik streptokokların gruplandırılması ve penisilin G'ye duyarlılıklarını araştırılması, *Mikrobiyol Bült* 25: 219 (1991).
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically: Tentative Standards M7-T2*, 2. baskı, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova (1988).

13. Pichichero M: Explanations and therapies for penicillin failure in streptococcal pharyngitis, *Clin Pediatr* 31: 642 (1992).
14. Roos K: Evaluation of beta-lactamase activity and microbial interference in treatment failures of acute streptococcal tonsillitis, *Scand J Infect Dis* 18: 313 (1986).
15. Smith TD, Huskins WC, Kim KS, Kaplan EL: Efficacy of beta-lactamase resistant penicillin and influence of penicillin tolerance in eradicating streptococci from the pharynx after failure of penicillin therapy for group A streptococcal pharyngitis, *J Pediatr* 110: 777 (1987).
16. Töreci K: Postantibiyotik etki ve bakterilerde antibiyotiklere karşı tolerans, *ANKEM Derg* 7: 196 (1993).