

BOĞAZ KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN A GRUBU BETA-HEMOLİTİK STREPTOKOKLARDA MAKROLİD GRUBU ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ*

Meral KARAMAN*, Zeynep GÜLAY*, Ayşe YÜCE**

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı**

ÖZET

Nisan 1996'dan başlamak üzere bir yıllık süreçte Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen boğaz kültürlerinden izole edilerek, basitrasın duyarlılığı ve sulfamethoxale-trimethoprim direncine göre muhtemel A grubu olarak tanımlanan 224 beta-hemolitik streptokok suşunun Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile ve NCCLS standartlarına uygun olarak penisilinG, eritromisin ve azitromisine karşı direnç durumları araştırıldı. Bu suşlarda penisilinG'ye direnç saptanmazken, eritromisine %8.5 (19 suş), azitromisine %4.9 (11suş) oranında direnç gözlemlendi.

Sonuçlarımız AGBHS suşlarında makrolid grubu antibiyotiklere karşı düşük oranda da olsa direnç olabileceğini, penisilin kullanılmadığı durumlarda antibiyogram yapılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Grup A streptokok, makrolid antibiyotiklere duyarlılık

SUMMARY

Two hundred and twentyfour group A β -hemolytic streptococcus strains isolated from throat cultures between April 1996 and April 1997 were evaluated for penicillin G, erythromycin and azithromycin resistance with Kirby - Bauer disk diffusion method, according to NCCLS standards. The resistance rates for erythromycin and azithromycin were 8.5% (19 strains) and 4.9% (11 strains) respectively, but all strains were susceptible to penicillin G.

Our results show that, although the rates are low, group A streptococci could be resistant to macrolide agents and an antibiogram is necessary if antibiotics other than penicillin would be used in therapy.

Key words: Group A streptococci, macrolide antibiotics susceptibility

Çeşitli mikroorganizmalar ile oluşan akut bakteriyel tonsillofaringitte en sık saptanan etken A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS)'lardır. Toplumda %5-25 oranında izole edilmekte olan bu bakterilerin insidansının, 5-15 yaş grubunda ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir (1,2). Erken tedavi morbiditeyi azaltmakla birlikte tedavinin esas amacı süperatif komplikasyonları ve akut romatizmal ateşi önlemektir. AGBHS enfeksiyonu ile ilişkili erken komplikasyonlar sinüsit, otitis media, toksik şok sendromu, ampiyem, pnömoni; geç

komplikasyonlar ise akut romatizmal ateş, akut glomerulonefrit, eritema nodozum ve Henoch-Schönlein purpurasıdır (3, 4, 5).

Halen direnç görülmemesi nedeniyle AGBHS enfeksiyonlarının tedavisinde penisilin G ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (3). Penisiline karşı aşırı duyarlılığı bulunanlarda ise makrolid antibiyotikler yeğlenmektedir. Makrolid antibiyotiklerin en eski temsilcisi olan eritromisin, 1952 yılından itibaren tedaviye girişi ile birlikte streptokokal tonsillofaringit sağaltımında güvenli ve etkin bir seçenek olmuştur (6).

* Ekim 1997, 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Bilindiği gibi makrolid antibiyotikler bakterilerin 50s ribozomal alt birimine bağlanıp protein sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Kimyasal yapılarında makrosiklik bir lakton halkası ile buna bağlanmış bir ya da daha fazla sayıda deoksişeker grupları bulunur. İçerdikleri lakton halkasına göre 14, 15 ve 16 üyeli olarak gruplandırılırlar (6,7). Eritromisin'in etki spektrumunun dar (özellikle *H. influenzae*'ye karşı), oral biyoyararlanımının düşük olması, gastrointestinal sistemde ve özellikle yüksek dozlarda karaciğer üzerinde ciddi yan etkileri nedeniyle yeni makrolid antibiyotikler gündeme gelmiştir (6,7).

Azitromisin azalid antibiyotik sınıfının ilk üyesidir ve kimyasal olarak eritromisin A'nın lakton halkasına bir nitrogen atomunun sokulması ile türetilmiştir (8). Hızlı absorpsiyonu, yüksek oranda biyoyararlılığı, düşük plazma konsantrasyonlarına karşılık çok yüksek ve uzun süre dokularda birikimi gibi özellikleri nedeniyle penisiline alternatif olarak düşünülebilir (6).

Ancak son yıllarda AGBHS'larda makrolid grubu antibiyotiklere karşı giderek artan direnç oranları bildirilmektedir. Çalışmamızda streptokokkal tonsillofarengit sağaltımında

kullanılan makrolid antibiyotiklerin in-vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma 1 Nisan 1996'dan başlamak üzere bir yıllık süreçte Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen boğaz kültürlerinden izole edilen 224 AGBHS suşu ile yürütüldü. Gönderilen örnekler %5 koyun kanlı agara ekilerek 37°C'da 18-24 saat inkübe edildi ve izole edilen beta hemolitik streptokok suşlarından 0,04'Ü basitrasin diskine (TAXO A) duyarlı, sulfamethoxale -trimethoprim diskine (oxid) dirençli olanlar muhtemel A grubu olarak tanımlandı (9, 10).

Bu suşların Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile ve National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) standartlarına uygun olarak penisilin G, eritromisin ve azitromisin dirençleri araştırıldı (9).

BULGULAR

Çalışmaya alınan 224 AGBHS suşunda penisilin G'ye direnç saptanmazken, eritromisine %8.5 (19 suş), azitromisine %4.9 (11 suş) oranında direnç gözlemlendi. Penisilin ve makrolid ajanlara duyarlılık oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($X^2 = 5$, $p < 0.05$). Direnç oranları Tablo I'de belirtildi.

Tablo 1. A grubu beta-hemolitik streptokok suşlarına penisilin G, eritromisin ve azitromisin'in in-vitro etkinlikleri

Antibiyotik	Suş Sayısı n	Duyarlı		Dirençli	
		n	%	n	%
Penisilin G	224	224	100	0	0
Eritromisin	224	205	91.6	19	8.4
Azitromisin	224	213	95.1	11	4.9

TARTIŞMA

AGBHS infeksiyonlarının tedavisinde yaklaşık elli yıldır penisilin G ilk seçenek olarak kullanılmakta olup, bugüne değin direnç gösterilememiştir (3). Penisiline karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde ise buna alternatif olarak makrolid grubu antibiyotikler kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu ilaçların yaygın kullanımı beraberinde direnç sorununu da getirmiştir (3, 6).

Makrolidlere karşı direnç bir grup fenomendir. Bir türeve direnç gelişmesi diğer makrolid hatta linkozamit ajanlara karşı da dirence yol açabilir. Makrolid antibiyotiklere karşı gelişen direnç üç mekanizma ile oluşabilmektedir. Bunlar; antibiyotiğin hedefinde değişiklik oluşması, antibiyotiğin inaktive edilmesi ve antibiyotiğin aktif olarak hücre dışına atılmasıdır. Klinikte en sık görülen direnç mekanizması antibiyotiğin hedefinde değişiklik oluşmasıdır. Streptokoklarda makrolid, linkozamit ve streptogramin (MLS) direnci konstitütif veya indüklenebilen şekilde olabilmektedir. Buna karşın, çeşitli makrolidler ve linkozamitler indükleyici olabilmektedir. Bu durum beta-hemolitik streptokoklar için yapılan disk difüzyon testlerinde gözlenen linkomisin direncini ve direnç fenotiplerindeki farklılıkları açıklamaktadır. Streptokoklarda ister konstitütif, ister indüklenebilen türde olsun ribozomal metilasyon yolu ile oluşan direnç MLS tipi antibiyotikler arasında çapraz dirence yol açmaktadırlar (6, 7).

Yurdumuzda 1993 yılında Tunçkanat ve arkadaşlarının (11) yaptığı bir çalışmada eritromisine %2.8, azitromisine %0.6 oranında direnç bildirilirken, Gürsoy ve arkadaşları (12) 1994 yılında eritromisine %7 oranında direnç tespit etmiştir. Bizim 1996 yılında yaptığımız çalışmada ise eritromisine %8.5, azitromisine %4.9 oranında direnç bulunmuştur.

Bilindiği gibi gram pozitif mikroorganizmalarda makrolid antibiyotikleri temsilen eritromisin kullanılmaktadır. Eritromisine karşı görülen direnç, çapraz direnç nedeniyle diğer makrolidleri de kapsadığından eritromisin ve azitromisin için farklı bulduğumuz direnç yüzdelerinin invivo-invito değişimlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

AGBHS'lardaki makrolid direncinin coğrafik bölgelere göre %0-100 arasında değişiklik gösterdiğini bildiren yayınlar vardır (13). Yurdumuzda 1995 yılında Eskişehir'de yapılan bir çalışmada 119 AGBHS suşunun tümü penisilin ve eritromisine duyarlı bulunurken (14), aynı yıl Ankara'da yapılan ikinci bir çalışmada 421 suşun %5.2'si eritromisine dirençli olarak bildirilmiştir (15). Yurtdışında ise Japonya ve diğer Asya ülkelerinden, Finlandiya'nın bazı bölgelerinden %30'un üzerinde eritromisin direnci bildirilirken, Amerika'da bu oran %5'in altındadır (3). Finlandiya'da A grubu streptokoklardaki eritromisin direncinin, ayaktan tedavi edilen hastalar arasında önemli bir problem haline geldiğini belirten ve bunu yerel eritromisin kullanımına bağlayan yayınlar vardır (16).

Sonuçlarımız AGBHS'larda makrolid grubu antibiyotiklere karşı direnç varlığını birkez daha göstermiştir. Giderek artan direnç oranları ve direncin aktarılabılır olması olasılığı göz önüne

alındığında, penisilinin kullanılmadığı AGBHS infeksiyonlarında antibiyogram sonucuna göre tedaviye yön verilmesinin uygun olacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Donma MM, Çocuklardaki A grubu beta-hemolitik streptokoklara bağlı akut üst solunum yolu infeksiyonlarında azitromisin ve penisilin V tedavisine alınan yanıtların değerlendirilmesi, *Ankem Derg.* 1993; 7; 255-258.
2. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, fourth edition, 1995, Vol: 2, 1787-1799.
3. Kaplan E.L, Recent evaluation of antimicrobial resistance in β -hemolytic streptococci, *Clin Infect Dis* 1997; 24; 89-92.
4. Shulman ST, Complications of streptococcal pharyngitis, *Pediatr Infect Dis.* 1994; 13;70.
5. Todd JK, The resurgence of severe group A streptococcal disease, *Infectious in Medicine.* 1995; 10; 22-25.
6. Korten V, Makrolidler: İnvitro aktivite ve direnç. *Antibiyotik Bülteni* 1992; 2; 19-23.
7. Akalın H.E, Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve antibiyotik duyarlılık testleri, 1992.
8. Kayaalp O, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Vol 1, 1987; 664-677.
9. National Committee for Clinical Laboratory standarts, 1996. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A3. National Committee for Clinical Laboratory standarts, Villanova, Pa.
10. Koneman E W, Allen DS, Janda WM, Schreckenberger PC., Winn W C, Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, fifth edition, 1997, 603-609.
11. Tunçkanat F, Şener B, Akan Ö, Berkman E, A grubu beta-hemolitik streptokoklara bazı makrolid antibiyotiklerin in-vitro etkileri, *Ankem Derg.* 1993; 7; 239-242.
12. Gürsoy HG, Çöplü N, Zanakulu P, Ulumlu G, Özkaya E, Güvener E, Grup A beta-hemolitik streptokokların eritromisine in-vitro duyarlılıklarının araştırılması. *Ankem Derg* 1994; 8; 23-25.
13. Tuncer I, Fındık D, Kart H, Boğaz sürüntülerinden izole edilen A grubu beta-hemolitik streptokokların antibiyotik duyarlılığının araştırılması, *İnfeksiyon Derg.* 1995; 9:19.
14. Kaptanoğlu S, Kaya AD, Şengül M, Kiraz N, Grup A streptokokların bazı antimikrobiyallere duyarlılıkları (Özet) *Ankem Derg.* 1995; 9: 110.
15. Öncül O, Aktepe O C, Gözalan A, Güvener E, A grubu beta-hemolitik streptokoklarda eritromisin direnci (Özet) *Ankem Derg.* 1995;9: 111.
16. Seppala H, Klaukka T, Lehtonen R et all, Boğaz örneklerinden izole edilen A grubu streptokoklarda eritromisin direnci yaşla ilişkilidir, *Pediatric enfeksiyon hastalıkları dergisi*, 1998; 8: 9-14.