

Grup A Beta Hemolitik Streptokok Türkiye Makrolid Direnç Değerlendirmesi Pilot Çalışma Sonuçları

Evaluation of Group A Beta Hemolytic Streptococci Macrolide Resistance in Turkey: Pilot Study Results

Ateş Kara¹, Aslınur Özkaya Parlakay¹, Deniz Gür², Ali Bülent Cengiz¹, Hasan Tezer³, Ergin Çiftçi⁴, Melike Keser⁵, Metehan Özen⁶, Öge Çultu Kantaroğlu⁷, Murat Tutanç⁸, Bahar Salihoğlu⁹, Şerife Yüksekaya⁵, Elif Çelikel³, Erdal İnce⁴, Vefik Arıca⁸, Sami Hatipoğlu⁹, Dursun Odabaş⁵, Filiz Altay³, Adem Karbuz⁴, Mehmet Ceyhan¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Hematoloji ve Onkoloji Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Konya, Türkiye

⁶Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

⁷Özel Akay Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ünitesi, Ankara, Türkiye

⁸Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

⁹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışma ile Türkiye genelindeki 8 merkezden tonsillofarenjit etkeni olan A grubu beta hemolitik streptokok izolatu toplanarak makrolid duyarlılığı çalışılarak ülke genelinde grup A streptokok makrolid duyarlılığı ile ilgili genel bir bilgi edinilmesi ve makrolid direnç prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu yazıda ilk elde edilen örneklerin makrolid direnci açısından sonuçları açıklanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: İlk örneklerin alındığı merkezlerden, toplanan grup A beta hemolitik streptokok izolatlarının ait oldukları 5-15 yaş arası hastaların klasik yöntemlerle, boğaz kültüründe grup A beta hemolitik streptokok üremeleri (kanlı agar-basitrasin) transport besiyeriyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne nakledilmiş ve burada disk difüzyon tekniğiyle eritromisin, klaritromisin, klindamisin, azitromisin direnci çalışılmıştır.

Bulgular: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden 75, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden 18, T.C Sağlık Bakanlığı Ankara Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 31, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden 51, Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi'nden 69, Mustafa Kemal Üniversitesi

Abstract

Objective: In this study, it is aimed to attain a general opinion about macrolide resistance and its prevalence in group A beta hemolytic Streptococci all over the country by studying isolates of group A beta hemolytic Streptococci causing tonsillopharyngitis from 8 centers in Turkey. In this study, the first results of macrolide resistance in a continuing study are reported.

Material and Methods: From the first centers, isolates of group A beta hemolytic Streptococci from patients 5-15 years of age, throat cultures were carried via transport medium (blood agar-bacitracin) to Hacettepe University Medical Faculty Hospital and with disc diffusion technique erythromycin, clarithromycin, azithromycin and clindamycin resistance was studied.

Results: From Hacettepe University Hospital 75 isolates, from Ankara University Hospital 18 isolates, from Ankara Hematology and Oncology Hospital 31 isolates, from Selçuk University Hospital 51 isolates, from Süleyman Demirel University Hospital 69 isolates, from Mustafa Kemal University Hospital 14 isolates, from Bakırköy Sadi Konuk Research Hospital 9 isolates and from Ankara Akay Hospital 20 isolates

Geliş Tarihi: 02.05.2011
Kabul Tarihi: 10.08.2011

Yazışma Adresi:
Correspondence Address:
Dr. Aslınur Özkaya
Parlakay
Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı,
Sıhhiye 06100,
Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 305 11 66
E-posta:
aslinur@hacettepe.edu.tr
doi:10.5152/ced.2011.35

Hastanesi'nden 14, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 9, Ankara Özel Akay Hastanesi'nden 20 olmak üzere toplamda 287 adet grup A beta hemolitik streptokok çalışılmıştır. Suşların eritromisine orta derecede direncinin %2, klindamisine orta derecede direncinin %1.1, azitromisine orta derecede direncinin %1.8 ve klaritromisine orta derecede direncinin %1.8 olduğu saptanmıştır. Grup A beta hemolitik streptokokların %1.3'ünün eritromisine dirençli, %2.8'inin azitromisine dirençli, %1.3'ünün klaritromisine dirençli olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışma sonuçlarıyla ülkemizde bu dönemde tonsillofarenjit etkeni olan A grubu beta hemolitik streptokoklarda yüksek olduğundan endişe duyulan makrolid direncinin sorun olmadığı ancak aralıklı olarak ülke genelinde ve merkez temelinde de izlenmesi gerektiği görülmüş, buna yönelik mevcut veriler bir an önce paylaşılmalı istenmiştir. Çalışma katılan 20 merkezden gelen örneklerle devam etmektedir. (*J Pediatr Inf 2011; 5: 96-9*)

Anahtar kelimeler: Grup A beta hemolitik streptokok, makrolid, çocuk

were obtained which yielded 287 group A beta hemolytic Streptococci. Intermediate erythromycin resistance of the strains was 2%, intermediate clindamycin resistance of the strains was 1.1%, intermediate azithromycin resistance of the strains was 1.8% and intermediate clarithromycin resistance of the strains was 1.8%. Erythromycin resistance of group A beta hemolytic Streptococci was 1.3%, azithromycin resistance of group a beta hemolytic Streptococci was 2.8%, clarithromycin resistance of group A beta hemolytic Streptococci was 1.3%.

Conclusion: In this study the anxiety that macrolide resistance of group A beta hemolytic Streptococci in our country is high should not be a serious problem. However macrolide resistance should be followed up intermittently with national and regional studies. Our study is continuing with the isolates from 20 centers and this study is presented to demonstrate pilot findings. (*J Pediatr Inf 2011; 5: 96-9*)

Key words: Group A beta hemolytic streptococcus, macrolide, child

Giriş

Grup A streptokoklar (GAS) veya diğer adıyla *Streptococcus pyogenes* insanlarda en sık görülen ve basit enfeksiyondan ölümcül enfeksiyona değişen geniş bir yelpazede hastalıktan sorumlu olan patojen mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar, akut romatizmal ateş, solunum yolu enfeksiyonu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu ve toksik şok benzeri sendroma neden olabilmektedir. Penisilinler *S. pyogenes* enfeksiyonu tedavisinde 1950'den itibaren, ilk tercih standart tedavi oluşturmakla birlikte bu enfeksiyonların tedavisinde makrolidlerin kullanımını gün geçtikçe artış göstermektedir. Makrolidlerin tercih nedenleri; kullanım kolaylığının olması, atipik ve tipik etkenlere karşı geniş etki yelpazesinin bulunması, β -laktam antibiyotiklere karşı alerji tedirginliğinin bulunması, pozoloji avantajları ve makrolidlerin antiinflamatuvar etkilerinden dolayı kullanımları olarak özetlenebilmektedir. Ancak tüm dünya genelinde, toplumda görülen makrolid kullanımında artış ile birlikte GAS'da gözlenen makrolid direnci önemli bir sorun oluşturmaktadır. Streptokokal tonsillofarenjit çocukluk çağı enfeksiyonlarında önemi bir yer tutmaktadır. GAS tonsillofarenjitinde direnç paterni olmadan sadece kültür sonucuyla tedavi başlanmaktadır ve bugüne kadar penisilin direnci gözlenmemiştir, hatta MIC'te artış saptanmamıştır. Makrolidler de bu tedavide sık tercih edilen antibiyotiklerden olduğundan, makrolidlere karşı gelişen ve artış gösteren direnç, risk oluşturmaktadır. Aralıklı olarak ülkelerin kendi direnç paternlerini belirlemeleri ve buna göre makrolidlere yönelik tedavi şemalarının oluşturulması gerekmektedir. Yakın zamanda

olmamakla birlikte daha önce ülkemizde bu konuyla ilgili yerel ve küçük gruplarla yapılan çalışmalarda GAS'da makrolid direnci %5-20 arasında olarak bildirilmiştir. Ancak çalışmamızla Türkiye genelinde GAS'da makrolid direnci açısından bilgi edinilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza Türkiye genelindeki 8 merkezden grup A streptokok izolatu toplanarak makrolid duyarlılığı çalışılarak ülke genelinde grup A streptokok makrolid duyarlılığı ile ilgili genel bir bilgi edinilmesi ve makrolid direnç prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya dahil olan merkezlerden, toplanan grup A beta hemolitik streptokok izolatlarının ait oldukları 5-15 yaş arası hastaların kanlı agar-basitrasinde grup A beta hemolitik streptokok üremesi saptanan izolatlar, boğaz kültüründe grup A beta hemolitik streptokok üremeleri (kanlı agar- basitrasin) transport besi yeriyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne nakledilmiştir.

Laboratuvarımıza gelen örnekler koyun kanlı Müller-Hilton agara tek koloni yöntemiyle pasajlandıktan sonra 18-20 saat 37°C. 55'lik CO₂'li etüvde bekletilmektedir. Şüpheli kolonilerden basitrasin testi yapılmakta ve A grup beta hemolitik streptokokta oluşan zon çapı görülmektedir. Bu kolonilerden serum fizyolojik içerisine 0.5 makvalant olacak şekilde bakteri süspansiyonu hazırlanmakta, bu solüsyondan steril pamuklu eküvyon kullanılarak bakteriler alınmakta ve Müller Hilton koyun kanlı agara yayılmaktadır. Bu işlem sonrasında eritromisin, klaritromisin, klindamisin, azitromisin diskleri yerleştirilmekte, etüvde

18-20 saat bekletildikten sonra zon çapı ölçülmekte ve direnç değerlendirilmesi yapılmaktadır.

Suşların makrolid direnç, orta derecede direnç durumları Amerikan Mikrobiyoloji Derneği'nin zon çapı ölçümlerinin aralık değerlerine uygun olarak belirlenmiştir.

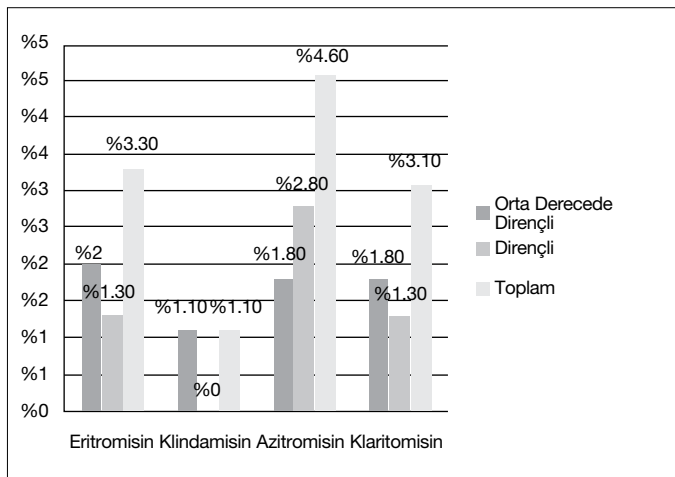
Bulgular

Çalışmamız sonucunda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden 75, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden 18, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 31, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden 51, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden 69, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden 14, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 9, Ankara Özel Akay Hastanesi'nden 20 olmak üzere toplamda 287 adet grup A beta hemolitik streptokok çalışılmıştır.

Örneklerin alındığı hastaların yaş dağılımı 5-15 yaş arasında değişmektedir (ortalama 8.20, st. sapma=2.85). Hastaların 133 (%46.3)'ü erkek, 154 (%53.7)'ü bayandır.

Suşların eritromisine orta derecede direncinin %2, klindamisine orta derecede direncinin %1.1, azitromisine orta derecede direncinin %1.8 ve klaritromisine orta derecede direncinin %1.8 olduğu tespit edilmiştir. Grup A beta hemolitik streptokokların %1.3'ünün eritromisine dirençli, %2.8'inin azitromisine dirençli, %1.3'ünün klaritromisine dirençli olduğu saptanmıştır (Şekil 1).

Merkezlere göre Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden gelen örneklerin %5.8'i, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden gelen örneklerin %1.4'ü, Akay Hastanesi'nden gelen örneklerin %5'i eritromisine dirençli olarak saptanmıştır (Belirtilen merkezler dışındakilerde direnç saptanmamıştır).



Şekil 1. Grup A beta hemolitik streptokokların direnç ve orta derecede direnç yüzdeleri

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden çalışılan örneklerde azitromisin direnci %7.7, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %5.8, Akay Hastanesi'nde %10, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %7.1, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %6.7 olarak tespit edilmiştir.

Klaritromisin direnci Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %1.9, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %1.4, Akay Hastanesi'nde %5, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %7.1, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %5.3 olarak gözlenmiştir.

Grup A beta hemolitik streptokoklarda klindamisin direnci saptanmamıştır.

Azitromisine dirençli grup A beta hemolitik streptokokların %27.3 oranında eritromisine hassas, %27.3 oranında klindamisine orta derecede dirençli ve %9.1 oranında klaritromisine de dirençli olduğu belirlenmiştir.

Tartışma

Dünya çapında *S. pyogenes*'in makrolidlere direnç geliştirmesi ciddi bir sorun oluşturmaktadır. *S. pyogenes*'in makrolid direnci pek çok sayıda farklı gen tarafından düzenlenmektedir, bu genler makrolidlerle birlikte, linkozamidler ve streptogramin B'ye (MLS) karşı farklı seviyelerde dirençten de sorumludurlar. *S. pyogenes*'in makrolid direnci iki farklı mekanizma ile düzenlenmektedir: bir tanesi 23 rRNA metilaz genleri olan ermB ve ermA, diğeri de akış belirleyici gen olan mefA genidir. Genellikle erm genleri esas makrolid direnciyle uyarılabilir makrolid direncini sağlarken, mefA geni 14 ve 15 üyeli makrolidlere karşı direnç gelişmesine katkıda bulunmaktadır (M fenotip) (1). Direnç paternleri dünyanın farklı bölgelerinde ve hatta aynı ülkenin farklı kısımlarında değişim gösterdiğinden ülkelerin kendi antibiyotik duyarlılık şemalarını oluşturmaları gerekmektedir. Yunanistan'dan bildirilen çalışmalarda GAS'ların makrolidlere olan direnci 2003'de %12.1 iken 2006'da %18.8'e yükseldiği bildirilmiştir (2). Bu sonuç bizim de aralıklı olarak direnç gelişimini kontrol etmemiz gerekliliğini göstermektedir. Liu ve arkadaşlarının *S. pyogenes* faranjiti olan Çinli çocuklarla yaptığı bir çalışmada ise izolatların %95'in üzerinde bir kısmının makrolide dirençli ancak penisiline hassas olduğu, dirençli suşların %92'sinin ermB geni için pozitif olduğu, erm A pozitifliğinin nadir olduğu ve mefA geninin hiç saptanmadığı bildirilmiştir (3). Bu kadar yüksek direnç ülkemizden beklenmemekle birlikte ani değişimlerin de olabileceğini göstermesi açısından ilginçtir ve bizim de ülkemiz için direnç bakmamız gerektiğini gösteren önemli bir bulgudur. Romanya, Polonya, Çek Cumhuriyeti, Macaristan ve Baltık ülkelerinden yapılan diğer bir çalışmada, grup A streptokokların makrolid direncinin %16'ya kadar yüksel-

diği tespit edilmiştir (4). Kanada'da ise farenjit sonrası erizepela, retrofarinjeal abse ve sinüzit gibi streptokokkal farenjit sonrası gelişen komplikasyonların makrolid ve linkozamid direncine bağlı geliştiği gözlenmiş ve buna yönelik yapılan bir çalışmada grup A streptokok izolatlarında makrolid direncinin %39.6 ile %42.6 arasında olduğu tespit edilmiştir (5). Ülkemizde de takip ettiğimiz hastalar açısından böyle bir direnç lehine gözlemlerimiz olduğundan bu çalışmayla gözlemimizin test edilmesi planlanmıştır. Ayrıca A grubu streptokok enfeksiyonlarının bir komplikasyonu olan akut romatizmal ateş tablosunun okul çocuğu grubunda 1-5.4/1000 gibi bir prevalansının olması, streptokokal farenjit tedavisinde tercih edilebilecek bir ajan olan makrolidlere karşı direnç düzeylerinin yüksek olması ARA prevalansının daha da yüksek düzeylerde seyretmesi yönünde bir endişe doğurmuştur. Japonya, Finlandiya ve Kore'de makrolidlerin kullanımının bu gözlemler doğrultusunda azaltılması sonucunda direncin de azaldığı bildirilmiştir (6-8).

Çalışmamızın sonucunda makrolidler içinde en yüksek direnç oranının azitromisine karşı olduğu ve bu oranın merkezlere göre değişmekle birlikte %10'a kadar yükseldiği saptanmıştır. Makrolidler arasından antibiyotik tercihi yapılırken azitromisin dışındaki antibiyotiklerin ön plana çıkabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma sonuçlarıyla ülkemizde bu dönemde tonsillofarenjit etkeni olan A grubu beta hemolitik streptokoklarda yüksek olduğundan endişe duyulan makrolid direncinin sorun olmadığı ancak aralıklı olarak ülke genelinde ve merkez bazında da izlenmesi gerektiği görülmüş, buna yönelik mevcut veriler bir an önce paylaşılmalı istenmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Palavecino EL, Riedel I, Duran C, et al. Macrolide resistance phenotypes in *Streptococcus pneumoniae* in Santiago, Chile. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 108-2. [\[CrossRef\]](#)
2. Grivea IN, Al-Lahham A, Katopodis GD, et al. Resistance to erythromycin and telithromycin in *Streptococcus pyogenes* isolates obtained between 1999 and 2002 from Greek children with tonsillopharyngitis: phenotypic and genotypic analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 256-61. [\[CrossRef\]](#)
3. Liu X, Shen X, Chang H, et al. High macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* strains isolated from children with pharyngitis in China. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 436-41. [\[CrossRef\]](#)
4. Gracia M, Díaz C, Coronel P, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pyogenes* in Central, Eastern, and Baltic European Countries, 2005 to 2006: the cefditoren surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64: 52-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Lavergne V, Thibault L, Garceau R. Macrolide resistance in streptococcal pharyngitis. *CMAJ* 2007; 177: 177. [\[CrossRef\]](#)
6. Fujita K, Murono K, Yoshikawa M, et al. Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1075-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Seppala 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. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997; 14: 441-6.
8. Yi YH, Choi JH, Lee HK, et al. Characterization of erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* isolated from pharyngitis patients in Korea. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59: 192-4.