

1221658

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE HASTANESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLINİK MİKROBİYOLOJİ BÖLÜMÜ

2014

BD

71538

Şef. Dr. Süheyla ÖZTÜRK

A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLarda ERİTROMİSİN DİRENÇİ

Biyolog Pervin Özlem ÖZİNANIR



1238
Dw. 838288
5559

Ankara 1994

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini; tez konumun seçiminde ve hazırlanmasında yardımcı olmamı esirgemeyen değerli hocam, Sayın Dr. Süheyla ÖZTÜRK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca üç yıl boyunca her konuda destek ve yardımımı gördüğüm Şef Muavini Mik.Uz.Neriman BALABAN'a ve Başasistanlarım Dr.Deniz TEZEREN, Dr.Birdal YORGANCIGİL, Dr.Sebahat AKSARAÇ'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım esnasında benden yardımcı olmamı esirgemeyen tüm asistan ve teknisyen arkadaşlarımı, ayrıca tezimin yazımında yardımcı olan eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

I	GİRİŞ	1
II	GENEL BİLGİLER	2
III	MATERYAL VE METOD	21
IV	BULGULAR	24
V	TARTIŞMA VE SONUÇ	26
VI	ÖZET	29
VII	KAYNAKLAR	30

GİRİŞ VE AMAÇ

Streptokoklar dünyada yaygın olarak bulunan ve insanlarda çeşitli hastalıklara neden olabilen mikroorganizmalardır. *S.pyogenes* (AGBHS) klinik mikrobiyolojide en önemli bakteriyel patojenlerden biridir. Sıklıkla tonsilit, farinjit, larinjit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları yapar. Ayrıca otit, kızıl, erizipel, pyoderma şeklinde de görülebilir. Akut romatizmal ateş ve poststreptokoksik glomerilonefrit gibi komplikasyonlara da yol açar. Bu bakteri enfeksiyonlarının erken tanısı ve tedavisi süpüratif, nonsüpüratif komplikasyonları, enfeksiyonun diğer kişilere bulaşmasını ve kronik taşıyıcılığı önleyecektir (1,2,3,4).

Bugün streptokok enfeksiyonlarının sağaltımı tamamen kemoterapiye dayanır. Beta hemolitik A grubu streptokok ve genellikle B,C,G gruplarındaki diğer beta hemolitik streptokoklar genel olarak başta Penicillin ve Erythromycin olmak üzere birçok kemoterapötike karşı duyarlıdır. Bununla beraber son zamanlarda AGBHS'da Erythromycin'e dirençli kökenlerin bulunduğu ve gittikçe arttığı anlaşılmıştır.

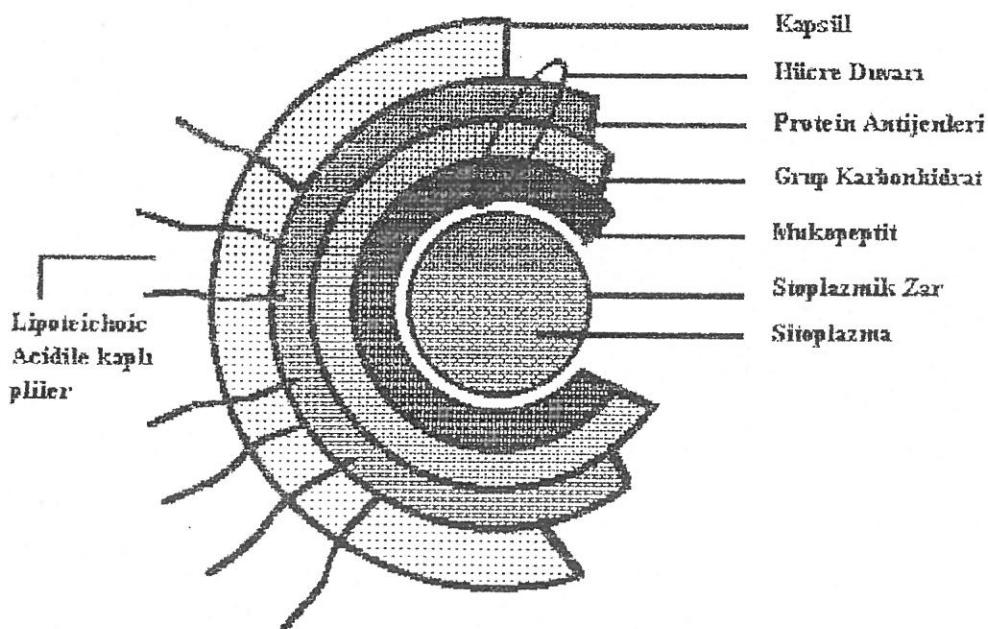
Bu çalışmada streptokok enfeksiyonlarının tedavisinde Penicillin'e alerjisi olan kişilere alternatif olarak kullanılan Erythromycin direncinin bölgemizdeki durumu incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Streptokoklar insanların normal florasında bulunabildikleri gibi aynı zamanda insanlar için önemli bir bakteriyal patojendir. Özellikle AGBHS'ler (*Streptococcus pyogenes*) akut farenjitin en önemli nedenidir. Süpüratif ve non-süpüratif komplikasyonlara neden olur (1).

Streptokoklar, yaklaşık 0,6-1,0 μm çapında, yuvarlak veya oval, karakteristik olarak çiftler veya zincirler yapan gram (+) bakterilerdir. Kanlı serumlu besiyerlerinde daha uzun zincirler yaparlar. Sporsuz ve hareketsizdirler. Çoğuunda hyalüronik asit içeren bir kapsül bulunur. Kapsüllü streptokoklar, fagitoza dirençlidir (1,5). Fakültatif anaerop olup, katalaz ve oksidazları negatiftir.

Şekil-1 : Streptokoklar'in Antijen ve hücre duvari yapısı



Streptokoklar'in hücre yapısı: Şekil-1'de şematik olarak gösterilmiştir. Buna göre, sitoplazmayı çeviren ve sitoplazmik zarın dışında bulunan hücre

duvari üç kısımdan oluşmuştur. Dıştan içe protein (M,R,T), karbonhidrat (grup spesifik) ve peptidoglikan'dan oluşan hücre duvarının dışında, bazı streptokoklarda kapsül bulunur. Kapsül hialüronik asitten yapılmıştır ve genç kültürlerde daha belirgindir. Streptokokların kapsülü içine pili uzanır. Pili kısmen M proteininden yapılidir ve Lipoteichoic asitle kaplıdır. Streptokokların epitelial hücrelere yapışmasında önemlidir.

Streptokoklar basit besiyerlerinde ürerlerse de besiyerine kan, serum, haben ve glikoz gibi maddeler eklenmesiyle zenginleştirilecek olursa üreme daha kolay ve bol olur. En iyi at eritrositleri veya koyun eritrositleri bulunan besiyerlerinde ürerler.

Streptokoklar için selektif besiyerleri: Trypticase soy, heart infusion, Todd-Hewitt gibi infüzyon besiyerleri, Columbia agar, Colistin-Nallidixic acid agar (CNA), Phenylethyl alcohol agar (PEA) ve çukolata agar olarak bildirilmiştir (6). Bu besiyerleri sadece gerekli besleyici maddeleri değil, aynı zamanda Beta hemolitik streptokokların hemolizini etkileyebilen fermentabl karbonhidratları da sağlar. Besiyerinin optimal pH'sı 7,3-7,4 olmalıdır. Anaerob veya %10 CO₂ 'li ortamlarda, 37°C 'de 18-24 saatte daha iyi ürerler (1,6,7,8).

Koloni Morfolojisı : Streptokokların kanlı jeroz üzerindeki kolonileri beyaz-gri renkte 1-2 µm çapındadır. M protein yapan suşlar mat görünümdedir. M proteinini yapmayan veya az M proteinini yapan suşlar parlak koloni yaparlar (9). Genel olarak streptokokların kanlı jeloz üzerinde meydana gelen kolonileri ayrı özellik gösterirler. Hemoliz yapabilme yeteneklerine göre küçük veya büyük bir tam hemoliz (beta hemoliz), eritrositlerin kısmi lizisine bağlı yeşil hemoliz (alfa hemoliz) zonu meydana getirirler veya hiç hemoliz oluşturmazlar (Gama Hemoliz). Bazende alfa hemoliz yapan streptokokların kolonilerinin çevresi az büyütlen mikroskopla incelendiğinde yeşil renk zonunun en dış kenarında eritrositlerin tam erimesi ile meydana gelmiş ince bir tam hemoliz alanı vardır. Buna alfa-prime hemoliz denir (4).

Streptokoklar glikozu parçalayarak laktik asit yaparlar. İnülini ferment etmezler. Optokinin yüksek konsantrasyonlarında (1/4000) üremelerini sürdürürler. Sığır safrası veya %10 safra tuzları karşısında erimezler. Bu üç özellik onları streptococcus pneumoniae'den ayırr. Kuruluğa dayanıklıdırler. Enterekoklar dışında ısıya dirençsizdirler. Örneğin; streptokoklar 55°C 'de 15 dakikada, enterekoklar 60°C 'de 30 dakikada ölürlер (4).

STREPTOKOKLARIN SINIFLANDIRILMASI

A - Hemoliz yapma karakterlerine göre :

Streptokokların entrositler üzerindeki hemolitik aktivitesi Brown tarafından Tablo-1'de gösterildiği şekilde tanımlanıp tarif edilmiştir.

Tablo-1 : Streptokokların Hemoliz özellikleri

Hemoliz Türü	Tanımlaması
Alfa	Eritrositlerde kısmi Lizis
Gama	Eritrositlerde Lizis olmaması
Beta	Eritrositlerde tam Lizis
Alfa üssü (Alfa-prime)	İçte alfa, dışta beta hemoliz

B - Antijen yapılarına göre (Lancefield sınıflandırması)

Beta hemolitik streptokoklar hücre duvarındaki grumlara spesifik ve polisakkarit yapısındaki C maddesine göre 20 serolojik (A-V) grubu ayrılmışlardır.

C - Sherman sınıflandırması

Sherman streptokokları fizyolojik özelliklerine göre 4 gruba ayırmıştır.

Tablo-2 : Sherman sınıflandırması

Sherman Sınıflandırması	Hemoliz Karakteri
Pijojen streptokoklar	Beta, nadir gama
Laktik streptokoklar	
Enterokoklar	Alfa, Beta, Gama
Viridans streptokoklar	Alfa, Gama

1- Pijojen streptokoklar : Bu grupta beta hemolitik streptokoklar bulunur. Lancefield sınıflandırmasındaki A, B, C, D, E, F, G, ve H grubundaki birçok streptokok bu grupta toplanmıştır.

2- Laktik streptokoklar : Genellikle patojen olmayan, sütleki laktozdan laktik asit yaparak sütü pihtlaşdırın streptokoklar bu gruptadır.

3- Enterokoklar : Çok defa insan ve hayvan bağırsağında bulunan Lancefield'in D grubunda bulunan hemolitik ve nonhemolitik streptokoklardır (3,4,9).

4- Viridans streptokoklar : Bu gruptakiler alfa veya gama hemolitiktir. Nazofarengeal bölge florasında bulunurlar (10).

A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLARIN ANTİJENİK YAPILARI

1- Grup Spesifik Karbonhidrat : AGBHS'lerde grup spesifik C maddesi L-rhamnose ve N-acetyl - D-glucosamine'dir. Grup spesifik antijen seyretilmiş HCL, nitrous asit, litik enzimler, otoklavlama gibi yöntemlerle bakteri hücresinden ekstrakte edilip, grup-spesifik anti-serumlarla test edilir. Kapiller tüp presipitasyon reaksiyonları yada aglütinasyon teknikleri ile serolojik grup tespiti yapılır (11).

2- M Proteini : M proteini AGBHS'lerin en önemli virülans faktörüdür. Mat ve mukoid koloni yapan suşlardan oluşur. M proteini tipe spesiftir ve AGBHS'ler 80 'den fazla tipe ayrıılır. M proteini fibrinojene bağlanarak streptokokların fagositozunu önler. M proteini kapiller tüp presipitasyonu ile tespit edilir (15).

3- T Proteini : Virülansla ilgili değildir. Vücutta oluşan antikorlar koruyucu değildir. M proteini ile tiplendirilmeyen streptokokların tiplendirilmesinde kullanılır. Slide aglütinasyon testi ile tespit edilir (5,11).

4- R Proteini : Tam olarak etkisi bilinmemektedir.

5- Lipoteikoik asit (LTA) : AGBHS'lerde önemli bir virülans faktörüdür. Streptokokların epitelial hücrelere yapışmasında önemli olan pililer bu madde ile kaptırır. Kolonizasyonda ilk basamaktan sorumludur.

6- Serum Oposite Faktörü (OF) : Bu faktör alfa lipoproteinazdır. Antijenik ve tipe spesiftir. OF (+) streptokoklarda oluşan bağışıklık, OF (-) olanlara göre daha zayıftır.

7- Streptokokal Kemotaktik Faktör İnaktivatör (SCFI) : M proteinini olan suşlardan izole edilmiştir ve direkt olarak C5'i inaktive ederek kemotaksisi önler (4,5,9,12).

TOKSİN VE ENZİMLER

Grup A streptokokların oluşturduğu enfeksiyonların çeşitli olması, çok sayıdaki ekstrasellüler ürünlere bağlı gözükmeğtedir. Streptokokların yirmiden fazla antijenik ekstrasellüler ürünü vardır. Bunların en önemlileri şunlardır:

1- Streptokinaz (fibrinolizin) : Plazminojeni plazmine çevirerek fibrin ve diğer proteinleri eritir. Grup A streptokokal hastalıklar sırasında genellikle anti-streptokinaz antikorları oluşur (5,11).

2- Streptodornaz : DNA'yı depolimerize ederek eksudatın likefiye olmasına yardım eder. Cerahat ve nekrotik dokunun ortadan kaldırılmasını kolaylaştırır (5).

3- Hyalüronidaz (yayıılma faktörü) : Bağ dokusundaki hyalüronik asidi parçalayarak streptokokların doku içerisinde yayılmasını sağlar. Streptokokal hastalıklarda tip 4 ve tip 22 hyalüronidaza karşı antikor oluşur (5).

4- Eritrojenik Toksin : Lizojenik saj taşıyan streptokoklar tarafından salınır. Kızıldaki deri döküntüsüne sebep olur. Tip A,B ve C olmak üzere immünolojik olarak farklı üç eritrojenik toksin türü vardır. Bunlar protein yapısında, birçok toksin etkisi olan ekzotoksinlerdir (13).

5- Hemolizinler :

a - **Streptolizin-O** : Oksijene hassas olup hızla inaktive olur. Protein yapısında ve antijeniktir. A grubu streptokoklar ile C ve G grubu streptokokların çoğunda bulunur. Besiyerinde yüzey altındaki hemolizden sorumludur. Streptolizin-O organizmada anti-streptolizin-O (ASO) antikorları oluşturur. ASO titresinin araştırılması geçirilmiş veya geçirilmekte olan streptokok enfeksiyonunun saptanmasında önemlidir (160-200 Todd ünitenin üstü anlamlıdır).

b - **Streptolizin-S** : Oksijene dirençlidir. Antijenik özelliği yoktur. Kanlı agar plaklarında yüzeyde görülen hemolizi yapar ve hemolizden primer

olarak sorumludur. Eritrositleri selektif permeabilite bozukluğu yaparak parçalar. Streptolizin-S serumda üreyen (S) streptokoklar tarafından yapılır.

6- Deoksiribonükleaz (DNaze) : Antijenik olarak 4 farklı enzim (DNaze A, B, C, D) deoksiribonükleoproteinlerin parçalanmasını sağlar. Canlı memeli hücrelerin plazma membranından geçemediklerinden sitotoksik değildir. Kalın pürülün ekzudalardaki viskoz DNA'yı depolimerize ederek sulandırır.

7- Proteinaz : M proteinini ve streptolizin-O, streptokinaz gibi diğer ekstrasellüler proteinleri parçalar.

8- C5a Peptidaz : C5a'nın karboksil ucundan 6 amino asit uzunluğundaki bir peptidi parçalar. Sonuçta oluşan ürün insan polimorf nüveli lökositlerin üzerindeki reseptörlere bağlanamaz ve C5a kemoattraksiyon görevini kaybeder. C5a peptidaz Streptococcus pyogenes'in virulan suşlarında bulunan, hücre duvarına bağlı bir proteazdır (14).

Ayrıca Nikotinamid adenin dinükleotidaz (NADaze), fosfataz, esteraz, nörominidaz, amilaz, ribonükleaz, lipoproteinaz bulunur. Bunların çoğu antijeniktir (5).

Bunların 5 tanesine karşı oluşan antikorlar serolojik tanıda kullanılır. ASO, Anti-DNaze, anti hyalüronidaz, anti-NADaze, anti-streptokinaz (1,4,5,9).

A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLARIN YAPTIĞI HASTALIKLAR

1- Yayılma eğilimli ve minimal süpürasyonla seyreden A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonları :

a - Erizipel (Yılancık) : Derinin üst korlyum tabakasının streptokok enfeksiyonundan ileri gelen akut bir hastalığıdır. Deri üzerinde kızarıklık ve ödem görülür. Çevresine doğru genişler. Enfiltre deri yüzü, sağlam kısımlarda keskin bir sınırla ayrılmıştır. Sınırlar yılankavı hatlar çizer. Yılancık esnasında streptokokların yayılması ile sepsis, endokardit ve diğer yerleşimler ortaya çıkabilir (4,15).

b - Puerperal Sepsis : Doğumdan sonra streptokoklar uterus'a girerlerse puerperal ateş oluşur. Bu hastalık endometriumdaki yaradan

başlayan bir septisemidir. Anaerop streptokokların katılımı tabloyu ağırlaştırır ve ölümle sonuçlandırabilir.

c - Septisemi : Belli bir giriş kapısından girerek minimal iltihabi lezyonlar yapan streptokokların uygun koşullarda lenf yolları ve oradanda kana geçmeleri, kanda dolaşmaları ve ikincil yerleşme odaklarına ulaşarak yanı süpürasyonlara sebebiyet vermeleri halidir. Hastalık tablosunda üşüme titremelerle çıkan yüksek ateş, genel düşkünlük ve toksik haller, döküntü gibi bulgulara rastlanır. İkincil yerleşme odakları sonucunda menenjit ve artritler oluşabilir.

2- *A grubu beta hemolitik streptokokların belli bölgelere yerleşerek kendilerinin yada salgıladıkları maddelerle oluşan lokalize enfeksiyonlar:*

a - Deri ve Deri altı Lokalizasyonları : Streptokokların deri ve derialtı dokularda meydana getirdikleri abseler diğer pyojen bakterilerinkinden pek farklı değildir. Şişlik, kızartı, ateş başlıca belirtilerdir (4,15).

b - Kızıl : Streptokok anjininin özel bir şeklinde kızıl denilen hastalıktır. Genel olarak 3-12 yaş arasındaki çocuklarda görülen bu tipte 2-4 günlük bir kuluçka döneminden sonra kusma, başağrısı ve bir boğaz enfeksiyonunun yanında $39-41^{\circ}\text{C}$ 'ye varan yüksek ateş, düşkünlük ve deride daha çok gövdede görülen yaygın kızartı şeklindeki döküntüler bulunur. Ağız etrafında ve çenede döküntü bulunmaz. Dil başlangıçta beyaz bir pas ile örtülü olup papillalar kabarık ve kırmızıdır (4,15,16).

Streptokok anjinini geçirmekte olan kimselerin kızıl hastalığına özgü klinik tabloya girebilmeleri için iki koşul gereklidir:

1- Enfeksiyon yapan streptokokların eritrojenik toksin yapabilen bir köken olması.

2- Enfeksiyona yakalanan kimsenin kanında bu toksini nötralize edebilecek yeterlikte antitoksin bulunmaması. Bu koşullardan birisi eksik olursa kişi döküntüsüz, yalnız boğaz enfeksiyonu geçirir. Kızıldaki döküntüyü meydana getiren madde eritrojenik toksindir (4,15).

c - Tansillofarenjit (streptokok anjini) : Streptokok veya diğer bakterilerin farenks ve rinofarenksin adenoid dokusuna yerleşerek yaptığı enfeksiyon sonucunda oluşan iltihabla beliren semptomlara genel bir deyişle anjin denir.

Anjinler birçok hastalıkların başlangıcında veya seyrinde görülen bir belirtide olabilir. Tonsillalar birçok mikropların giriş kapısı olmaları,

enfeksiyon hastalıklarının ilk belirtilerini buralardan yapmaları bakımından ayrı bir önem taşır.

Klasik olarak streptokok anjinleri boğaz ağrısı, ateş, mukozaların kızarıklığı ve yerel bir eksüdanın ortaya çıkması ile saptanır. Bu tip streptokok enfeksiyonunun seyri, hastalanın kimsenin yaşı ile yakından ilgiliidir. Bu bakımından değişik üç klinik şekil gösterir:

1) Üç yaşından küçük çocuklarda, yeni doğmuşlarda nispeten düşük ateşli subakut nazofarenjit biçiminde bir tablo görülür. Bununla beraber enfeksiyonun orta kulağa ve mastoidlere geçerek otitis media ve mastoidit, sinüzit, menenjilere yayılarak bir menenjit meydana getirmeye eğilimi vardır. Boyun lenf bezleri çoğulukla şiş olup sağaltılmayan hastalık birkaç hafta yada ay sürebilir.

2) 3-12 yaş arası çocuklarda yüksek ateşli, mukozaların fazla kızarıklığı, ödem ve lokal eksüda, boyun lenf bezlerinin şişmesi ve ağrısı ile süren nazofarenjit ve tonsillit biçiminde enfeksiyonlara rastlanır. Hastalıkın seyri nispeten kısadır.

3) Daha yukarı yaştarda enfeksiyon daha çok şiddetli lokalize cerahatlenmeler şeklinde kendini gösterir. Tonsillaların ve lenfold dokunun süpürasyonu, cerahatin yayılarak peritonsiller apse yapması ve süblingual ağız tabanı bölgesi, retrofaringeal dokuya yayılması ile ağır "Ludwig Anjinii" meydana getirilmesi olanaklıdır. Bu hallerde yutkunmak hatta nefes almak işlemleri zorlaştırır. Ayrıca boğaz muayenesinde tonsilla ve farenksin patolojik görünümüne göre hastalık üç tipe ayrılmıştır.

- *Kataral Anjin* : Tonsillalar şişmiş ve kırmızıdır. Farenks mukozası da konjesyonedir. Yutkunmakla ağrı olur. Bu şekilde daha çok soğuk algınlığı sonucu nazofarenjit ile birlikte bulunur. Diğer enfeksiyon hastalıklarının seyri sırasında rastlanan anjinlerin çoğu kataral anjin tipindedir.

Kriptik Anjin : Tonsilla başlangıçtan itibaren büyük ve şiştir. Kriptlerin içinde karakteristik kirli sarı renkte tıkaçlar vardır. Bunlar bakteri, lökosit ve hücre döküntülerinden, kolesterin kristalleri ve hyalen maddelerden oluşur ve pis kokuludur. Kriptik anjin uzun sürebilir. Hipertrofik tonsillalarda daha sık görülür. Bazen ateşsiz ve kronik şekilde seyreder.

Pultase Anjin : Bütün genel belirtiler diğer anjinlerde olduğu gibidir. Yalnız bu tipte krem renginde irinden ibaret bir zarla tonsilla örtülümustür. Bazen zarlar tonsilla yanına, ağız ve boğaz mukozasına ilerler. Eküyon ile kolayca kaldırılabilir. Altından şiş, ödemli kırmızı mukoza görülür.

Anjinlerin sınıflandırılmasında bu klinik tipler hastalığın evalüsyon dönemlerini tanımlatır. Bazen kataral başlayan anjin, kriptik, daha sonra pultase şeke dönüsebilir.

3- İnfektif Endokardit : Sepsis biçiminde süren (AGBHS) hastalıklarında ve bakterilerin normal yada daha önce çeşitli nedenlerle harabiyete uğramış kalp kapakçıkları üzerine yerleşmeleri suretiyle meydana gelen bir enfeksiyondur.

4- Post streptokoksik Hastalıklar : Özellikle A grubu beta hemolitik streptokokların yaptıkları hastalıklardan sonra ve tamamen belirtisiz geçen 1-5 haftalık bir dönemde ortaya çıkan hastalıklardır.

a - Akut Eklem Romatizması : A grubu beta hemolitik streptokokların neden olduğu bir tonsillit, farenjit veya orta kulak iltihabı olayından genellikle 1-4 hafta sonra ve olguların %0,1-3'ünde belirir (16).

Streptokok enfeksiyonu sonucunda oluşan akut eklem romatizması bir antijen-antikor reaksiyonudur.

Yüksek ateşle beraber akut daha çok büyük eklemelerde gezenen bir poliartrit, kalbin endokard ve perikardının birlikte iltihabı ve buna uygun kalp bulguları, korea, deri altı nodülleri, yüksek ateş, düşkünlük ve eritema marginatum gibi bulgularla belirlenen bir hastalıktır. Kalp az bir kısım olguda olaya katılır ve bu takdirde sağaltımdan sonra kalp kapakçıklarının deformasyona uğraması ve sekel şeklinde kalması görüleceğinden önem kazanır. Romatizmal ateşli hastaların kanlarında ASO titresi yüksektir.

b - Akut Glomerülonefrit : A grubu beta hemolitik streptokokların yaptığı üst solunum ve daha çok deri enfeksiyonlarını takiben 3-4 haftalık latent dönemde ortaya çıkan ve albümin, idrarda eritrositler, granüle silendirler, yüz ve etrafında ödem, yüksek kan basıncı ve azot retansiyonu gibi başlıca bulgularla belirlenen bir hastalıktır. Erken tedavi ve iyileşme, aksi halde kronikleşme görülür. Nefritojenik karakter gösteren bazı streptokok tiplerinin bulunduğuundan söz edilmektedir (A grubu 4,12,57 ve özellikle 49).

Bu tiplerin stoplazmik zarlarında bulunan antijenlerine karşı, iki-üç hafta zarında oluşan antikorlar bu antijenlerle birleşerek antijen-antikor bileşikleri oluştururlar. Bunların böbrek glomerüllerinde birikmeleri ve komplemanın da katılması ile bir immün kompleks mekanizmasına dayalı olarak oluşan doku incinmesi, akut glomerüla nefrite yol açar (17).

EPİDEMİYOLOJİ

1 -- Kişiye bağlı özellikler :

a - Yaş : En sık 5-15 yaş grubunda görülür. 3 yaşından küçük ve 15 yaşından büyüklerde daha az rastlanır (8,18). AGBHS'lar %5-25 oranında normal populasyondan izole edilmiştir (1,19,20).

b - Cinsiyet : Erkek ve kızlarda görülmeye sıklığı farklı değildir (1).

c - Etnik gruplar : Etnik gruplar arasında görülmeye sıklığı farklı değildir.

d - Sosyo-ekonomik durum : Sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha sık görülür (12).

2-- Yere ilişkin özellikler :

a - Coğrafi durum : AGBHS enfeksiyonu coğrafi faktörlerin etkisiyle de bölgeler arasında farklı görülür. Genel olarak ılıman iklimi olan bölgelerde daha sık tropikal bölgelerde ise daha az rastlanır. Ülkemizde bölgesel olarak streptokok hastalıklarının insidansı hakkında kesin bir bilgi yoktur.

b - Yerleşim veri : Kırsal alanlarda, kentsel bölgelere göre daha az streptokok enfeksiyonu görülmektedir. İnsanların kentlerde daha sıkışık yaşamaları, kalabalık aileler, toplu yaşam streptokok enfeksiyonu insidansını etkilemektedir. İnsanların gruplar halinde toplanması (okullar, kamplar, askeri birlikler) enfeksiyon riskini artırır (1).

3- Zamana ilişkin özellikler : En fazla görüldüğü aylar Ocak, Şubat, Mart ve Nisan aylarıdır (1,8).

BULAŞMA YOLLARI

Direkt temas ve damlacık enfeksiyonu ile bulaşır. Kontamine olmuş süt, yumurta, dondurma gibi yiyecekler besin zehirlenmesi veya farenjit şeklinde epidemilere neden olur. Kullanılan eşyalar ve giyeceklerle bulaşma önemli risk oluşturmaz (1,8,12,21,22,23).

KLİNİK

Streptokoksik tonsillofarenjitin inkübasyon süresi 2-4 gündür. Hastalık ani başlar. Ateş 38°C'nin üzerindedir. Boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, başağrısı, halsizlik, kas ve karın apısı, bulantı, kusma görülür (33). Bulantı, kusma özellikle çocukların siktir. Öksürük, konjunktivit, ses kısıklığı streptokok enfeksiyonunu düşündürmez (1,24,25,26).

Fizik muayenede farenksde hiperemi, ödem, lenfoid hiperplazi, büyümüş ve hiperemik tonsiller ve bunun yanında farenks ve tonsillerde gri-beyaz renkte eksuda bulunur. Büyümüş hassas servikal lenfadenopati (LAP) tespit edilir. Bu anlatılan tablo tüm hastalarda görülmez. Endemik olarak oluşan enfeksiyonun klinik görünümü değişkendir. Şiddetli veya hafif seyredebilir, enfeksiyonda bazı semptom ve bulgular her zaman görülmeyebilir.

Streptokokal tonsillofarenjitlerde eksudasyon %50 oranında görülür. Tonsiller eksüdasyon olan vakaların yarısında etyoloji viraldir. Özellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda eksüdatif farenjit nadiren streptokokaldır (1,27,28).

Kızıl, tonsillofarenjit ile ilişkilidir. Eritrojenik toksin yapan streptokoklarda oluşur. Üst solunum yolu semptomlarından 2-3 gün sonra yaygın ince papüler ve parlak eritem tarzında basmakla kaybolan, döküntü ortaya çıkar. Döküntü önce göğüste ortaya çıkar ve vücudu yayılır. Dirseğin ve dizin fleksör yüzünde basmakla kaybolmayan pastia çizgileri vardır. Yüz kızarmıştır ve ağız çevresi soluk görünümdedir (26).

Eksüdatif faranjit bulguları yanında, yumuşak ve sert damakta küçük kırmızı hemorojik enantemler görülür. Dil başlangıçta beyaz çilek dili, daha sonra ise kırmızı çilek dili görünümündedir. Deri döküntüsü deskuamasyonla 1 hafta içinde kaybolur. Keratin tabakası kalın olup epidermis (eller ve ayaklar) büyük parçalar halinde deskuamasyon gösterebilir.

Dick Testi : Eritrojenik toksinin insanlara intradermal verilmesi sonucu bağıskı olmayanlarda lokal eritem oluşur. Dick testi pozitiftir. Bağıskı olanlarda ise eritem oluşmaz.

Schultz-Charlton fenomeni : Deri döküntüsü olan bölgeye intradermal antitoksin verilmesi ile döküntüde solma olur. Hastalığın tanısında yardımcıdır (15).

Streptokoksik tonsilla farenjit komplikasyonları süpüratif ve non-süpüratif olarak ayrılmakta olup, Tablo-3'de yaptığı hastalıklar gösterilmektedir (1,2).

Tablo-3 : Streptokoksik Tonsilla farenjit Komplikasyonları

Süpüratif Komplikasyonlar	Non Süpüratif Komplikasyonlar
Otitis Media	Akut Eklem Romatizması
Sinüzit	Akut Glomerulonefrit
Peritonsiller abse	
Servikal adenit	
Mastoidit	
Rekürrent tonsillofarenjit	
Menenjit	
Pnömoni	
Endokardit	
Osteomyelit	

TANI

Klinik bulgular ile streptokoksik tonsillofarenjitte tanıya gidilmeye çalışılmıştır ve en önemli klinik bulgular ; boğaz ağrısı, ateş, lenfadenopati ve tonsiller eksüdasyon olarak saptanmıştır. Bu bulguların olduğu vakalarda %56 oranında streptokok farenjiti tespit edilmiştir (12). Bu nedenle klinik bulgular streptokok farenjิตini diğer etyolojik ajanların neden olduğu farenjiterlerden ayırmaya yeterli değildir (19,29,30).

Laboratuvar Bulguları : Hastalarda lökosit sayısı 10.000-12.000 civarındadır. Periferik yaymada polimorfonükleer lökositlerde artış tespit edilebilir.

Farenksten eküvyonla alınan sürüntünün gram yöntemi ile boyanmasında polimorfonükleer lökositlerin ve yuvarlak gram pozitif kokların görülmesi tanıya yardım eder (7,20).

Boğaz kültürü, streptokoksik tonsillafarenjit tanısında standarttır. Bu testin sensitivitesi %95, spesifitesi %100'dür (31,32,33,34).

Boğaz kültürü tonsillerden ve farenks arka duvarından alınmalıdır. Kültür alındıktan sonra eküvyon ağız içinde başka yere değerlendirilmemelidir (32). Ekimi %5 koyun kanlı agara yapılmalıdır. Koyun kanlı agarda hemoliz daha belirgindir.

Koyun kanı H.hemolyticum'un üremesini önler (5). Ekimin %10 CO₂'li anaerob ortamda yapılması mikroorganizmanın üremesini çabuklaştırır ve hemoliz daha belirgindir. Plaklar etüvde 37°C'de 18-24 saat inkübe edilir. Bu süre sonunda beta hemolotik streptokok yönünden negatif olan plakların 24

saat daha etüvde inkübasyonu AGBHS izolasyonunu %10 oranında artırır (33,34). Besiyerine 0,04 ünite Bacitracin disk konulması AGBHS'ları %95 oranında ayırrı. AGBHS'lar Bacitracine duyarlıdır (5,35). Besiyerine Trimethoprim-sulfametaksazol disk konulursa boğaz florásında normalde bulunan mikroorganizmaların, nongrup A ve B grup streptokokların üremesini önler (35).

Tüm bu yöntemlere karşın boğaz kültüründe yanlış pozitiflik %5-10'dur (25). Tek başına boğaz kültürü, AGBHS akut enfeksiyonu ile taşıyıcılığı ayırt etmez (5).

SEROLOJİK TESTLER

A grubu streptokok enfeksiyonlarının serolojik tanısı için serumdaki anti streptolysin-O titresinin ölçülmesi reaksiyonundan (ASO reaksiyonu) yararlanılabilir. Özellikle poststreptokoksik hastalıklarda sürmekteden bir streptokok enfeksiyonunun bulunup bulunmadığı ve hastalığın aktivitesi bu test aracılığı ile anlaşılır. ASO Todd ünitesi ile değerlendirilir. 200 Todd ünitesinin üzerindeki değerler anlamlıdır (36). Akut enfeksiyon tanısında yükselmış ASO titresi veya ASO titresinde 4 kat artış önemlidir.

Akut enfeksiyonda ASO titresinde artış %80 oranındadır. Tedavi verilen vakalarda ASO titre artışı %40 oranında bildirilmiştir. ASO yanında Anti-DNaze, Antihyalürinidaz, Anti-NADoze ve Antistreptokinaz bakılırsa antikor cevabı %95 oranında görülür (8,37). ASO pyodermilerde yükselmez. Anti-DNaze Beta antikorlarında artış görülür (6).

C-reaktif protein (CRP) : CRP bakteriyel farenjitlerde pozitiftir ve viral farenjitlerden ayırmada yararlıdır (37).

Direkt antijen testi : Boğaz sürüntüsünden lateks aglutinasyonu veya ELISA yöntemi ile antijen aramasına yönelik testtir. Direkt antijen testi ile AGBHS antijenleri saptanmaktadır. Test sonucu, çeşitli kitlerle 5 dakika ile 1 saat arasında alınabilmektedir (29). Testin en önemli avantajı, kısa sürede sonuçlanması, erken tanının yapılabilmesi ile erken antibiyotik tedavisine başlanması ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesidir (33). Yapılan çalışmalarda testin sensitivitesi %55-95, spesifitesi %86-100 arasında değişmektedir (7,35,37,38,39).

Sensitivitesinin düşük olması nedeni ile boğaz kültürüne üstünlüğü yoktur. Direkt antijen testi negatif çıkan vakalarda boğaz kültürü yapılması gereklidir (6,24,34,35).

BAĞIŞIKLIK

AGBHS'lar kişiye iki türlü bağışıklık sağlar. Bunlardan birincisi; "*anti-M. antikorlarının*" varlığına dayanan tipe karşı bağışıklık yani anti-bakteriyal bağışıklık, ikincisi ise antitoksik bağışıklıktır. Bu bağışıklık eritrojenik toksin ile ilişkilidir (4,5,9).

Kızıl geçirildikten sonra eritrojenik toksine karşı oluşan antitoksinler hastalığı geçirenleri yalnızca bu eritrojenik toksinin etkilerine karşı korur. Yeniden eritrojenik toksin yapan bir streptokok ile enfekte olsalar bile bu defa kızıl döküntüsü ortaya çıkmaz, hastalık anjin biçiminde seyreder.

TEDAVİ

Günümüzde streptokok enfeksiyonlarının tedavisi tamamen kemoterapiye dayanır. Streptokoklar genel olarak başta penicillin ve erythromycin'e karşı duyarlıdır. Bu yüzden streptokoklar izole edildiğinde antibiyotik direnç testleri yapmadan sağlanabilir. Fakat son zamanlarda A grubu beta hemolitik streptokoklarda dirençli kökenlerin bulunduğu ve gittikçe arttığı anlaşılmıştır.

Tedavide ilk seçenek penicillindir. AGBHS'lar penicilline duyarlıdır (20). Semptomların başlamasından sonraki 9 gün içinde, penicillin tedavisine başlanması akut eklem romatizması oluşumunu önlemektedir (1,7,9,28).

Erken antibiyotik tedavisi semptomları baskılamakta ve bulaştırtıcılığı önlemektedir (7,37,40). Parenteral penicillin tedavisi ile bakteriyolojik eradikasyon %93, oral penicillin tedavisi ile bakteriyolojik eradikasyon %88 oranlarında verilmiştir (8).

Penicillin alerjisi olanlarda erythromycin tercih edilir. Bundan başka Ampicillin, amoxicilin, cefaclor, cefadroxil 'de kullanılabilir. Ancak penicillin alerjisi olanlarda, %10 oranında sefalosporinlerede alerji olabileceği unutulmamalıdır (41). AGBHS oral veya penicillin tedavisinden %6-38 oranında başarısızlık olduğu bildirilmiştir (42). AGBHS'da sağlanımdan amaç streptokokların eradikasyonunu sağlamaktır. Bu husus yapılan kültürlerle araştırılır.

KORUNMA

A grubu beta hemolitik streptokokların yayılma kaynağı daha çok insandır. Bulaşma direkt temas, damlacık yolu, kontamine olmuş yiyecekler ve süt ile olur. Hastalar bulaştırıcı oldukları sürece izole edilip hemen tedavi edilmeli, eşyaların temizliğine dikkat edilmeli, kalabalık yaşanan yerlerde havalandırmanın iyi olması sağlanmalıdır.

Akut eklem romatizması geçiren kimselerde ve ayrıca salgın zamanlarında hastalarla sık sık temasta bulunan sağlık personeline kemoprofilaksi uygulanır.

ANTİMİKROBİYAL AJANLARA DİRENÇ GELİŞİMİ

Bir ilaca karşı "*bakteri direnci*", özgül bir bakterinin, üreme fonksiyonlarını bozan veya ölüme neden olan bir ilaca karşı koyma yeteneğidir. Bakterilerde ilaç direncinin, antibiyotiklerin kullanımından önce de varoluğu belirtilmiştir. Son yıllarda birçok farklı antibiyotiğin geliştirilmesine karşın bakteriler de kendilerini koruyacak çeşitli mekanizmalar oluşturmuşlardır. Gelecek yıllarda bakterilerin insanlar için büyük tehlikeler oluşturmasını önlemek için antimikroiyal ajanların etki mekanizmalarının ve bunlara karşı nasıl direnç oluştuğunun bilinmesi şarttır (43).

Genel olarak "*bakteri direnci*" denildiğinde akla iki kavram gelmektedir. Bunlar Fenotipik Direnç ve Kalıtsal Direnç'tir.

Fenotipik Direnç : Birçok ilacın etkili olabilmesi için bakterilerin aktif olarak üremekte olması gerekmektedir. Metabolik olarak inaktif mikroorganizmalar (örneğin bakteri sporları) ilaçlara fenotipik olarak dirençli görülebilir, ancak bunlardan oluşan yeni bireyler ilaca tamamen duyarlıdır. Yine benzer şekilde, hücre duvarları olmayan L formları, hücre duvarını bozarak etki gösteren antibiyotiklerden etkilenmemektedir. Fakat bunlar ana forma dönüp hücre duvarları yeniden oluşunca tekrar bu antibiyotiklere duyarlı hale gelmektedirler. Dolayısı ile bu tip direnç kalıtsal değildir.

Kalıtsal Direnç : İlaca dirençli birçok mikroorganizma, bir genetik değişim ve bunu izleyen bir seleksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Kalıtsal direnç, kromozom, plazmid veya transpozon kontrolünde olabilmektedir.

A - Kromozomal Direnç : Bu tip direnci kromozomda bir spontan (kendiliğinden) mutasyon oluşması sonucu gelişmektedir. Spontan mutasyonlar, bakteri hücresinin metabolik ara ürünleri ile bazı çevresel faktörlerle oluşabilir. Bunun onucunda bakteri hücrende yapısal değişimeler oluşabilir yada hücre içinde ilacın hedefinde değişiklik olabilir. Ortamda antibiyotik bulunuyorsa, duyarlı organizmalar baskılanacağı için ilaca dirençli olanlar yararına bir seleksiyon oluşacaktır. Ancak, spontan mutasyon olusma olasılığı 10^{-10} civarındadır ve bu nedenle klinikte bu direnç nadirdir.

B - Plazmidlere bağlı Direnç : Plazmidler kromozomdan bağımsız olarak replike olan, kromozom dışı genetik elementlerdir. Klinikte görülen direnç daha çok plazmidlere bağlıdır.

R-plazmidi adı verilen direnç plazmidleri, sayıları 10'a varabilen farklı antibiyotiğe karşı direnç genlerini taşımaktadır. R-plazmidi içeren bakteriler bu özelliklerini duyarlı bakterilere aktararak onların da dirençli hale gelmesine neden olmaktadır. Bulaşıcı tipteki bu direnç, daha çok antibiyotiğin inaktive eden veya hücrenin permeabilitesini değiştiren enzimlerle olmaktadır.

R-plazmidi içeren bakteriler, antibiyotik kullanımının kontrollü olmadığı ülkelerde daha fazladır. Gelişmiş ülkelerde ise dirençli bakteri sıklığı hastanelerde, hastane dışı topluma göre daha yüksektir. Antibiyotik kullanımı ve dirençli bakterilerin ortaya çıkışları arasında lineer bir ilişki görülmektedir. Birçok direnç geninin kökeni, antibiyotik sentezleyen toprak bakterileridir. Bakterilerin kendi sentezledikleri veya diğer bakterilerin sentezledikleri antibiyotiklerden korunabilmek için böyle bir direnç mekanizması geliştirdikleri düşünülmektedir.

Vücutta ise normal floranın plasmid transferine karşı bir koruma sağlandığı gözlenmiştir. Normal bağırsak florاسının çoğunluğu anaerobik mikroorganizmalardır. Anaerobik koşullarda ise plasmid transfüsiyonu inhibe edilmektedir. Bu nedenle sağlıklı bir bağırsak sisteminin R-plazmidlerine karşı en iyi savunma mekanizması olduğu söylenebilir.

Hastaya antibiyotik verildiğinde antibiyotiğe dirençli bakteriler GİS'de predominant hale geçmekte, antibiyotik kesildiğinde de kaybolmaktadır, ancak bazen uzun sürelerde kalabilmektedir. Normal floradaki duyarlı bakterilerin daha kolay kolonize oldukları ve ilaç kesildiğinde dirençli bakterilerin yerini aldığı görülmektedir. Bu nedenlerle, antibiyotik kullanımı direnç genlerini taşıyan bakteriler için avantaj sağlamaktadır. R-plazmidleri yönünden mikroorganizmalar 3 gruba ayrılmaktadır:

1-- Hastane dışı toplumda bulunan R-plasmidi bulunan Non-Patojen Mikroorganizmalar : Bunlar diğer bakteriler için R-plasmidi kaynağıdır.

2-- P.aeruginosa, E.coli, Serratia gibi fırsatçı patojenler : Bunlar bir antibiyotik seleksiyonu sonucu R-plasmidi kazanıp birden ortaya çıkmaktadır. Hastane ortamında bulunurlar ve antibiyotik kullanımını dikkatsiz bir şekilde yapılırsa hastane enfeksiyonlarına neden olurlar.

3-- Esansiyel Patojenler : Bunlar bir kez R-plasmidi alırlarsa antibiyotik seleksiyonu olsun yada olmasın yayılarak salgınlara neden olmaktadır. Örneğin Chloramphenicola dirençli salmonellalar'la oluşan salgınlar böyledir.

C - Transpozanlara Bağlı Direnç : Transpozanlar bir DNA molekülünden diğerine geçebilen DNA dizileridir. Bunların plasmidlerden farkı, bağımsız olarak replike olmalarıdır. Bu nedenle kromozom veya plasmid içinde bulunmakta, kromozom ve plasmid arasında gidip gelebilmektedir. Son yıllarda çoklu direnç genlerini taşıyan bakterilerde transpozonların rolü olduğu düşünülmektedir. R-plasmidlerinin ortaya çıkışında ve bir bakterinin çok kısa bir süre içinde aniden birçok antibiyotiğe birden "çoklu dirençli" duruma gelişinde bu elementlerin rolü olduğu anlaşılmıştır.

Bakteriler her yeni antimikroial ajana karşı kısa sürede direnç geliştirmektedirler, bunuda farklı bazı mekanizmalarla başarmaktadırlar. Bu mekanizmalar şunlardır ;

- 1- Sentezlenen enzimlerle ilacın inaktiv edilmesi,
- 2- İlacın karşı geçirgenliğinin azaltılması,
- 3- İlacın hedefinde yapısal bir değişiklik oluşturulması,
- 4- İlacın inhibe ettiği reaksiyon yerine değişik bir metabolik yol kullanımı,
- 5- İlaçtan etkilenmeyen bir enzim sentezlenerek metabolik yolda bu enzimin kullanılması (43).

STREPTOKOKLARIN ERYTHROMYCIN DİRENCİ

Bu çalışmada kullanılan Erythromycin ise makrolid grubundan bir antibiyotiktir. Makrosiklik laktan halkası ve buna bağlı bir veya iki deoksiriboz radikalı içerdiklerinden makrolidler adı verilen bu antibiyotikler, grubun ilk üyesinin ismiylede (Erythromycin grubu antibiyotikler) anılır.

Erythromycin, primer endikasyonların sınırlı olmasına karşı penicillinin en iyi alternatif olarak yaygın kullanılır.

Erythromycin : Erythromycin, *streptomyces erythreus*'un bir suşundan elde edilmiştir. İlaç olarak çeşitli kimyasal formları (baz, tuz ve ester) bulunan ve yaygın kullanılan bir antibiyotiktir. Erythromycin, RNA'ya bağlı protein sentezini inhibe eder. 50s ribosomal subünitelerine bağlanarak transpeptidasyon ve/veya translokasyon reaksiyonlarını bloke eder ve peptid zincirinin uzamasını durdurur. Erythromycin bakteriostatiktir. Bazı bakteriler için (A grubu Beta Hemolitik streptokok ve S.pneumoniae) yüksek dozlarda bakterisidal etki gösterebilir. Erythromycin'in antibakteriyel spektrumu penicillin-G'ye benzer. Gram (+) koklara (streptokok, pnömokok, stafilocok) değişik derecelerde etkilidir.

Resistans Mekanizması : Makrolidlere resistans 4 şekilde olur:

1- Hücre duvarı kalın olan bakterilerde (örneğin; enterobakteriler) ilaçın pasif diffüsyonu yeterli olmamaktadır. Diffüsyon yetersizliğine bağlı direnç bir plazmidle ilgili olarak *S.epidermidis*'te de gösterilmiştir.

2- Kromozomal mutasyona bağlı, tek aşamalı yüksek seviyeli bir direnç tipi, *B.subtilis*, *S.pyogenes*, *E.coli* ve *S.aureus*'ta belirlenmiştir. Bu tip direnç, bir 50s ribosomal proteininde değişiklik sonucu olduğundan Erythromycin yanında genellikle diğer makrolidlere linkozamidler ve kloramfenikole karşı da oluşur.

3- İyi incelenmiş bu direnç tipi ise hem makrolidlere (M) hemde Linkozamidler (L) ve streptogramin tip B (S_B) için ortak olduğundan "MLS_B fenotip" adıyla anılmaktadır. Bir plazmid tarafından taşınan RNA metilaz geni aracılığı ile oluşan bu direnç, adenin metilasyonu ile 50s ribosomal subünitinin 23s ribosomal RNA'sında değişiklikmasına bağlıdır; antibiyotiğin ribosomdaki hedef noktaya bağlanması önlenir. RNA metilaz enzimi Erythromycin'in çok düşük konsantrasyonları (protein sentezini inhibe edemeyecek) ile induklenir. Bakteri daha sonra Erythromycin'in veya MLS'den birinin yüksek konstrasyonuna mağrız kalsa bile etkilenmez. Fakat aynı suşun diğer bireyleri yüksek konsantrasyonda Erythromycin'le inhibe edilir; çünkü protein sentezi durdurulduğundan enzimi induklenmez. Bu tip direnç, bazı bakterilerde kromozomaldır, metilaz sürekli sentezlenir ve yüksek seviyelidir.

4- Bazı enterobakterilerde enzimatik hidrolizle (bir plazmidin kodlandığı Erytromycin esteraz enzimi ile) antibiyotiğin inaktive edildiği yüksek seviyeli resistans tespit edilmiştir (50).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Ankara Numune Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına 01/04/1993 ile 01/07/1993 tarihleri arasında gelen 150 boğaz sürüntüsü örneği incelenmiştir. Hastalarda boğaz ağrısı, ateş, başağrısı, bulantı, kusma ile diğer semptom ve bulgular araştırılmış ve akut tonsillafarenjit tanısı olan 150 hastanın boğaz kültürleri, tekniğe uygun olarak, steril eküvyonla sürüntü şeklinde alınmıştır. Çalışmamızda boğaz sürüntü örnekleri dil basacağı yardımı ile ve pamuk eküvyonlar kullanılarak iki tonsil yüzeyinden alınmıştır. Eküvyonlar materyalin kurumaması için içinde steril buyyon olan tüplere batırıldı ve hemen %5 defibre koyun kanlı agar eklerek, 37°C'de etüvde, 24 saat enkübe edildi.

Kullanılan besiyerleri :

- 1- Koyun kanlı agar
- 2- Glikozlu buyyon

1- Koyun Kanlı Agar Besiyeri : 100°C'de eritilip 48°C'ye kadar soğutulan Blood agar Base'e steril şartlarda alınan ve steril boncuklu şişelerde defibrine edilen koyun kanı %5 oranında ilave edilmiştir. Kan jeloz karışımı steril şartlarda petri kutularına 15-20 cc olarak dökülmüştür.

<i>2- Glikozlu Buuyon :</i>	Buyyon : Pepton : 10 gr. NaCl : 5 gr. Beef extract : 3-6 gr. Distile su : 1000 cc
-----------------------------	---

İnkübasyon sonunda, beta hemoliz gösteren kolonilerin Gram boyası ve negatif katalaz reaksiyonu ile streptokok olduğu saptanmıştır. Daha sonra saf kültür elde etmek amacıyla pasajları yapılmıştır ve 24 saat 37°C'de enkübe edilmiştir.

Tek koloni pasajı yapılan beta hemolitik streptokokların A grubundan olup olmadıklarını ayırmak için Bacitracin duyarlılık testi yapılmıştır. Bu amaçla herbiri 0,04 ünite Bacitracin içeren Bacitracin diskleri (oxoid) kullanılmıştır. 35-37°C'de bir gecelik inkübasyondan sonra Kirby-Bauer disk diffüsyon yöntemi ile incelenmiştir.

Kirby-Bauer Disk Diffüzyon Yöntemi

%5 koyun kanlı agarda Beta-hemoliz gösteren streptokoklardan birkaç koloni alarak 1-2 ml buyyona ekim yapıldı. 37°C'de 2-5 saat inkübe edildi. Mc Farland 0,5 standardına eşit bir bulanıklık meydana geldiğinde, ucu pamuklu silgi yardım ile, ekimden önce etüvde kapakları aralık ve ters olarak kurutulan %5 koyun kanlı agar yüzeyine birbirlerini kesen zigzag çizgiler şeklinde her tarafa yayılmak üzere ekim yapıldı. Plaklar 5-10 dakika oda derecesinde kurumaya bırakıldı. Diskler (penicillin-G, Erythromycin, SXT, Bacitracin) plağa dizilirken (oxoid firması diskleri kullanılmıştır. Etkin madde miktarları Tablo-4'de verilmiştir.) 2-2,5 cm aralıklarla ve plağın kenarlarından en az 1 cm içerisinde kalacak şekilde yerleştirildi. Ekimler 30 dakika oda ısısında bekletilerek antimikrobiplerin diffüsyonu sağlandı. Daha sonra 37°C'de 1 saat inkübe edildi. inhibsyon zonlarının çapları plağın alt yüzünden ölçüldü. Milimetrik olarak ölçülen zon büyüklükleri Tablo-5'e göre değerlendirildi ve sonuçlar duyarlı, az duyarlı ve dirençli şeklinde bildirildi.

Bu testle kullanılan, Bacitracin, trimetoprim-sulfametaksazol, Erythromycin ve Penicillin disklerinin etkin madde miktarları Tablo-4'de görülmektedir.

Tablo-4 Antibiyotik Diski Başına Düşen Madde Miktarı

Antibiyotik Adı	Diskteki Etkin Madde Miktarı
Bacitracin	0,04 ünite
Penicillin-G	10 ünite
Erythromycin	15 mikrogram
Trimetoprim+ Sulfametaksazol	1,25+23,75 mikrogram

Çalışmamızda kullanılan Bacitracin, Penicillin, Trimetoprim+sulfametaksazol, Erythromycin disklerinin duyarlılık-dirençlilik durumu Tablo-5'deki son çaplarına göre değerlendirilmiştir.

Tablo-5 : Bakteri Üreme Önlenim Alanı Çapına Göre Antibiyotik Direnç ve Duyarlılık Durumu

Antibiyotik Adı	Üreme Önlenim Alan Çapı (mm olarak)		
	Dirençli	Orta Duyarlı	Duyarlı
Penicillin-G	≤ 11	12-21	≥ 22
Erythromycin	≤ 13	14-17	≥ 18
Trimetoprim+ Sulfametaksazol	≤ 10	11-15	≥ 16
Bacitracin	≤ 8	9-12	≥ 13

BULGULAR

Çalışmamızda 01/04/93 ile 01/07/93 tarihleri arasında Ankara Numune Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli polikliniklerden gelen boğaz kültürlerinden beta hemolitik streptokok izole edilen değişik yaş ve cinsten 150 hasta çalışma kapsamına alındı.

İncelenen toplam 150 beta hemolitik streptokokdan Bacitracin testi ile 94'ü Grup A (%62,7) ve 56'sı (%37,3) Non-grup A beta hemolitik streptokok olarak değerlendirildi (Tablo-6).

Tablo-6 : Streptokokların Ayırtıcı Özellikleri

Streptokok	Hemolig	Duyarlılık		Bulgular	
		Bacitracin	SXT	Sayı	%
A Grubu <i>S.pyogenes</i>	Beta	+	-	94	62,7
B Grubu <i>S.agalactiae</i>	Beta	-	-	7	4,7
Diğer Beta Hemolitik Streptokok	Beta	-	+	49	32,6

Tablo-6'da görülen özelliklere göre 150 BHS'un 94'ü (%62,7) Bacitracin'e duyarlı, SXT'ye dirençli bulunup A Grubu, 7'si (%4,7) Bacitracin ve SXT'ye dirençli bulunup B Grubu ve 49'u (%32,6) Bacitracin'e dirençli SXT'ye duyarlı bulunup diğer beta hemolitik streptokok olarak değerlendirildi.

Tablo-7 : Toplam 150 Suşun Bacitracin-SXT Disklerine Göre Değerlendirilmesi

Bakteri	Sayı	Yüzde (%)
AGBHS	94	62,7
Non-Grup ABHS	56	37,3
Toplam	150	100

Tablo-7'de görüldüğü gibi 150 BHS suşunun 94'ü (%62,7) A Grubu beta hemolitik streptokok olarak 56'sı (%37,3) Non-grup A beta hemolitik streptokok olarak değerlendirildi.

Bacitracin-SXT testi ile Grup A olduğu saptanan 94 BHS suşunun disk difüsyon metodu ile Erythromycin ve Penicillin duyarlılığı saptandı. Sonuçlar Tablo-8'de gösterildi.

Tablo-8 : AGBHS Olduğu Belirlenen 94 Suşun Antibiyogram Sonuçları

Antibiyotik Adı	Üreme Önlenim Alan Çapı (mm olarak)		
	Dirençli	Orta Duyarlı	Duyarlı
Penicillin-G	94(%100)	-	-
Erythromycin	67(%71,3)	9(%9,6)	18(%19,1)
Trimetoprim+ Sulfametaksazol	-	-	94(%100)
Bacitracin	94(%100)	-	-

Tablo-8'de görüldüğü gibi 94 tane AGBHS suşuna yapılan antibiyotik duyarlılık deneyinde Erythromycin'e 67 tanesi (%71,3) duyarlı, 9 tanesi (%9,6) orta duyarlı, 18 tanesi (%19,1) dirençli bulunmuştur. Penicillin-G ile yapılan duyarlılık deneyinde ise 94 tanesi (%100) duyarlı bulunmuş, orta duyarlı ve dirençli suş bulunamamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

A Gurubu BHS'ların her yaş gurubunda farenjit yapan en önemli etkenlerden biri olduğu bilinmektedir. Akut romatizmal ateş ve poststreptokoksik glomerulonefrit gibi kişi ve toplum sağlığını olumsuz yönde etkileyen non-süpüratif enfeksiyonların ise, sadece AGBHS enfeksiyonlarından sonra meydana geldiği göz önüne alınırsa beta hemolitik streptokokların tamı, tedavi ve hasta takibi açısından ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Günümüzde Grup A streptokokal farenjit vakalarında antibiyogram yapılmaksızın Penicillin-G, Penicillin'e alerjisi olan durumlarda Erythromycin kullanılmaktadır. Fakat son zamanlarda AGBHS'da Erythromycin'e karşı dirençli kökenlerin bulunduğu bildirilmiştir (46,47,48,49,51,52,53,54). Yaptığımız çalışmada 150 farenjitli hastadan alınan boğaz sürüntü örneklerinden kültür yöntemiyle Bacitracin-SXT testi uygulayarak 94 AGBHS elde ettik ve bu 94 AGBHS'lara Kirby-Bauer agar disk diffüsyon metoduyla antibiyotik duyarlılık testleri yaptık. Bulgular bölümünde bahsettiğimiz gibi 94 suştan 67 tanesi (%71,3) Erythromycin'e duyarlı, 9 tanesi (%9,6) orta duyarlı, 18 tanesi ise (%19,1) dirençli bulunmuştur. 94 suştan 94 tanesi (%100) Penicillin'e duyarlı iken, orta duyarlı ve dirençli suş bulunamamıştır.

Erythromycin ilk olarak 1952'de Gram (+) kok enfeksiyonlarında kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle Penicillin'e duyarlı olan hastalarda, streptokok enfeksiyonları tedavisinde alternatif olarak Erythromycin kullanılmıştır. *Streptococcus pyogenes* enfeksiyonlarının tedavisinde Penicillin-G hala geçerli, Erythromycin'de güvenli ve kullanışlı bir ilaçtır (45).

Streptococcus pyogenes'in Erythromycin direnci Birmingham (Avustralya) hastanesinde ilk olarak 30 yıl önce rapor edilmiştir. Erythromycin'e dirençli AGBHS suşları 1968'de İngiltere, USA ve Kanada'da rapor edildi. Japonya'da 1970'lerin sonunda izole edilen *Streptococcus pyogenes* suşlarının %50'den fazlası Erythromycin'e dirençliydi. USA'da ise bu direnç %5 olarak bildirildi (48). Batı Avustralya'da *Streptococcus*

pyogenes enfeksiyonlarının prevalansı araştırılmış ve 1985'de Erythromycin'e direnç %1 iken, 1986'da %9,1'e ve 1987'de de %17,6'ya çıktıgı gösterilmiştir (46). Philips ve arkadaşlarının 1988 yılında yaptığı çalışma aylara göre Erythromycin direncinin arttığını göstermiştir. Toplam direnç 413 vakada %22,8 olarak bildirilmiştir (47). Finlandiya'da Seppala ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada AGBHS'ların Erythromycin'e duyarlılığının bölgelere ve yıllara göre değişkenlik gösterdiğini belirtmişlerdir. Örneğin 1990-Ocak'tan Aralık'a kadar dirençli suş %7'den - %20'ye çıkmıştır. Aynı çalışmada bölgeler arasında da direnç farklılığı saptanmış ve bunu %2 ile %29 arasında belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar zaman ve bölgeler arasındaki direnç farklılığının nedenini açıklayamamaktadır (49).

Yapılan çalışmalardan anlaşıldığı gibi, Erythromycin direnci ülkelere, yıllara, aylara ve bölgelere göre değişmektedir. Ve bu direnç farklılığının nedeni bilinmemektedir. Ancak yapılan invitro çalışmalar direncin plasmidler veya bakteriyofajlar ile olabileceğini göstermektedir (48).

Dünyada oldukça yaygın olan streptokoklar çeşitli enfeksiyonların en önemli bakteriyel patojenlerinden biridir. Streptokoklar yaygın olarak görülen üst solunum yolları enfeksiyonları, kulak, deri enfeksiyonlarından izole edilmektedir. Ayrıca akut romatizmal ateş ve poststreptokotsik glomerulonefrit gibi önemli enfeksiyonlara da yol açmaktadır. Bu derece önemli olan mikroorganizmaların tedavisinde ilk tercih edilebilecek antibiyotik Penicillin'dir. Penicillin'e alerjik reaksiyonu olan hastalarda ikinci alternatif olarak Erythromycin kullanılabilir. Son yıllarda Erythromycin'e karşı dirençli suşların arttığı görülmüştür. Sultan ve arkadaşlarının 1978'de yaptıkları çalışmada Erythromycin direnci %3,33 olarak bulunmuştur (52). 1990'da Anadolu Üniversitesi'nde Kiraz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada izole edilen 112 AGBHS suşunun %93,75'i Erythromycin'e duyarlı, %6,25'i ise dirençli bulunmuştur (51). Ahmet Saniç ve arkadaşları AGBHS'ların antibiyotiklere duyarlılıklarını saptamak amacıyla, boğaz kültürlerinden izole edilen 43 AGBHS'un Erythromycin direnci %7 olarak bulunmuştur (53). Gülnur Gürsoy ve arkadaşları ise *S.pyogenes* olduğunu saptadıkları 230 suşun 213'ünü (%93) Erythromycin'e duyarlı, 17'sini (%7) dirençli bulmuştur (54).

Bu çalışmada 150 boğaz sürüntü örneği incelemeye alınıp Erythromycin'in direnci araştırılmıştır. İncelenen 150 vakadan 94'ü AGBHS olarak izole edilmiştir. Bu çalışmada Erythromycin'in direnci %19,1 olarak bulunmuştur. Sonuçtanda anlaşılacığı gibi AGBHS'ların Erythromycin'e karşı direnci artmıştır. Tedavide Erythromycin ampirik olarak

kullanılmamalıdır. Hastaya uyguladığımız tedavini daha iyi sonuç verebilmesi için ilk önce antibiyotik duyarlılık deneyi yapılp bu deney sonuçlarına göre kullanılacak antibiyotik seçilmelidir. Ayrıca Erythromicin direnci hakkında fikir sahibi olmak için farklı zamanlarda çalışmalar yapmaya devam edilmelidir.

ÖZET

Bu çalışmada Ankara Numune Hastanesi'nde 01/04/1993 ile 01/07/1993 tarihleri arasında çeşitli polikliniklerden gönderilen her yaştan, 150 şikayetçi olan hastalardan boğaz sürüntüsü örnekleri alınmış ve kültürleri yapılarak 94'ü AGBHS olarak, 56'sı Non-grup ABHS olarak izole edilmiştir. İzole edilen 94 AGBHS suşlarının antimikrobiyal ajanlarına duyarlılıklarları araştırılmıştır.

94 AGBHS'lara Kirby-Bauer disk diffüsyon metoduyla yapılan antibiyogramlar sonucunda ise 67'si (%71,3) Erythromycin'e duyarlı, 9'u (%9,6) orta duyarlı ve 18'i (%19,1) ise dirençli bulunmuştur. 94 tanesi (%100) Penicillin'e duyarlı iken orta duyarlı ve dirençli suş bulunmamıştır.

Streptokok enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotik Penicillin'dir. Ancak Penicillin'e alerjik reaksiyonu olan hastalara ikinci alternatif Erythromycin önerilmektedir. Bu çalışmada Erythromycin'e karşı dirençli suşların olduğunu bulduk. Bu nedenle Erythromycin'in ampirik olarak verilmemesi ve streptokok enfeksiyonlarında Penicillin'e alerjik reaksiyonu olan hastaların tedavisinde mutlaka antibiyogram yapılması gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1-- Bisno AL : Clasification Of Streptococci In Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE (ed) : Principles and Practise of Infectious Disease, vol 2 New York, Churchill Livingstone: 1518-1528,1990
- 2-- Facklam RR: Serologic Idendification Of Streptococci: How Useful Is Serologic Grouping? Clinical Microbiology Newsletter: 7-9, 1985
- 3-- Hardie SM: Genus Streptococcus Rosenbah 1884 in Hat JG, Sneath PHA (ed) Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, vol 2 Baltimore, Williams & Wilkins: 1043-1071, 1984
- 4-- Bilgehan H. "Streptococcaceae", Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, 1.Baskı, İzmir Barış Yayınları: 210-223, 1990
- 5-- Gallis HIA: Streptococcus eds. Jocklik WK, Willett HP, Amos CB, Wilfert CM, Zinsser Microbiology 19th ed. Connecticut, Prenticehall Int., Inc: 357-367, 1988
- 6-- Baron EJ, Finegad SM: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology 8th ed. St.Louis, The CU Mosby Co.: 332-352, 1990
- 7-- Hedges JR: Sore Throat, to culture or not to culture, Annals of Emergency Medicine 15: 312-316, 1986
- 8-- Peter G, Smith AL: Group A Streptococcal Infections of the Skin and Pharynx (Two Parts) The New England Journal of Medicine 297: 311-317, 365-370, 1977

- 9-- Jawetz E, Melnick JL, Adelburg EA: Review of Medical Microbiology 7th ed. California, Appleton and Lange: 223-232, 1987
- 10-- Faclam RR, Corey RB: Streptococci and Aerococci in Lerner EH et al (ed): Manual of Clinical Microbiology, Washington DC., Society for Microbiology: 154-175, 1989
- 11-- Mc Carty M. Streptococci In Davis DE, Dulbecco R, Eisen HN, Ginsberg HS (ed): Microbiology, Philadelphia, JB Lippincott Company: 525-535, 1990
- 12-- Mandel JH: Pharyngeal Infections, Postgraduate Medicine, 77: 187-211, 1985
- 13-- Johnson LP, Tomai MA, Schlievent PM: Bacteriophage Involvement in Group A Streptococcal Pyrogenic Exotoxin A Production, J Bacterial: 166-623, 1986
- 14-- O'connor SP, Darip D, Fraley K, et al: The Human Antibody Response to Streptococcal CSa Peptidase J Infect Dis.163: 109-116, 1991
- 15-- Onul B: Enfeksiyon Hastalıkları, 6.Baskı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayımlı No:391: 547-599, 1980
- 16-- Özenci M: Temel Tedavi, Tedavi Ağrılıklı Klinik, Fidan Kitabevi, Ankara: 521, 1983
- 17-- Özdemir G, Saatçi Ü, Berkam E, Gür A: Okul Çocuklarında A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Enfeksiyonu ve Buna Bağlı Asemptomatik Akut Glomerulonefritin Görülme Sıklığı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, Cilt:22, Sayı:2 1979
- 18-- Schachtel BP, Fillingin JM, Beiter DJ, Alberta C et al: Subjective and Objective Features of Sore Throat, Archives of Internal Medicine 144: 497-500, 1984

- 19-- Shank JC, Powell TA: A Five-year experience with Throat Cultures, The Journal of Family Practise 18: 857-863, 1984
- 20-- Telian SA: Sore Throat and Antibiotics, Otolaryngologic Clinics of North America 19: 103-109, 1986
- 21-- Berkley SF, Ligau-Perez JG, Faclam R, Broome CU: Food Borne Streptococcal Pharyngitis After a Party, Public Health Rep. 101: 211-215, 1986
- 22-- Cimolai N, Elford RW-Bryan L, Anord C and Berger P: Do The Beta-Hemolitik Non-group A Streptococci Cause Pharyngitis? Rev.Inf.Dis.10: 587-601, 1988
- 23-- Dobson SRM: Group A Streptococci Revisited Arch. Child 64: 977-980, 1988
- 24-- Deneef P: Use of a Clinical Decision Rule to Diagnose Streptococci Phyngitis in Hospital Employees, American Journal Inf. Control 16: 60-65, 1988
- 25-- Stein Brook R: Phyngitis (Topics in Primary Case Medicine) West Journal of Medicine 143: 534-536, 1985
- 26-- Tanz RR, Shulman ST: Streptococcal Phryngitis What's New? Postgraduate Medicine 84: 203-214, 1988
- 27-- Bisno AL: The Diagnoses of Streptococcal Phryngitis, Annals of Internal Medicine 90: 426-428, 1979
- 28-- Holmberg SD, Fainch GA: Streptococcal Phryngitis And Acute Rheumatic Fewer In Rhode Island JAWA 250: 2307-2312, 1983
- 29-- Nabata MC: Rapid Diagnostic Test For Streptococcal Phryngitis Clinical Pharmacy 5: 160-161, 1986
- 30-- Ruch JR, Beckwith DG: Phryngitis-Tonsillitis in College Population J.Am.Coll Health 32: 222-226, 1984

- 31-- Baker CJ, Kasper DL: Group B Streptococcal Vaccines Rev.Inf.Dis. 7: 458-467, 1985
- 32-- Brien JH, Bass JW: Streptococcal Phryngitis, Optimal Site For Throat Culture J. Pedi atr 106: 781-782, 1985
- 33-- Kellogg JA: Suitability of Throat Culture Procedures For Detection of Group A Streptococci and a Reference Standards For Evaluation of Streptococcal Antigen Detection Kits (Mini Review) Journal of Clinical Microbiology 28: 165-19, 1990
- 34-- Lieu TA: Fleisher GR and Schwartz JS: Cost effectiveness of Rapid Latex Agglutination Testing and Throat Culture for Streptococcal Phryngitis Journal of Pediatrics 85: 246-256, 1990
- 35-- Kellogg JA, Manzella JP: Detection of Group A Streptococci in The Laboraty or Physicians Office, JAMA 255: 2638-2642, 1986
- 36-- Cengiz AT: A Grubu Beta-Hemolitik Streptokok Enfeksiyonları ve Romatizmal Hastalıkların Laboratuvar Tanısı, 1.Uluslararası Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, İzmir Bilgehan Basımevi: 129-142, 1987
- 37-- Mc Crachen GH: Diagnosis and Manangment of Children With Streptococcal Phryngitis Journal of Pediatric Infectious Disease 5: 754-759, 1986
- 38-- Söyletir G, Ender B, Başaran M, Çakan N, Göral M: A Grubu Streptokok Farenjitlerinde Direkt Antijen Saptanması: Boğaz Kültürlerinin Direkt Antijen Testi ile Karşılaştırılması, Mikrobiyoloji Bülteni 22: 310-317, 1988
- 39-- Read JS, Beekman RH: Streptococcal Phryngitis (study) Journal of Pediatrics 83: 808, 1989
- 40-- Radetsky N, Solomon JA, Todd JK: Identification of Streptococcal Phrygitis in the Office Laboratory, Reassesments of New Technology Journal Of Pediatric Inf.Dis. 6: 556-563, 1987

- 41-- Lundberg C: Bacterial Infections of the Upper Respiratory Airways and Beta-Lactam Antibiotics (suppl.) Second J Infect Dis 42: 122-123, 1984
- 42-- Tuncer AM, Kurak B, Kırsaç N, Yeğinaltay T, Katılıoğu G, Can B, Güngör A, Nalça M: Akut Farenjitte A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Sıklığı, Penicillin Tedavisi ile Başarısız olgularda Sefadioksil, Klavulonik Asitte Kombine Amoksisilin ve Erythromycin'le alınan sonuçlar, Mikrobiyoloji Bülteni 21: 171-177, 1988
- 43-- Akalın HE: Antibiyotiklerde Direnç Mekanizmaları, Antibiyotikler, 1.Baskı, Türk Tabibleri Birliği Yayımları, Ankara: 27-30, 1989
- 44-- Howard BJ, Ducate MJ: Streptococci In Howard BJ, et al (ed): Clinical and Phatogenic Microbiology: 245-260, 1987
- 45-- David Hansman: Chemotherapy of Streptococcal Infections, The Medical Journal of Australia vol:150 June 5, 1989
- 46-- Neil Stingemore, Graham RJ, Francis Michael Toohey and David B NK Geiche: The Medical Journal of Australia vol:150 June 5, 1989
- 47-- Philips U, Parrot D, Orange GU, Harper I, McIwan H, Young N: Erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes J. Anti Microbial Chemotherapy April 25 (4): 723-4, 1990
- 48-- R. Hardie and RA Hardie: Erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes, Scott Med. J 31: 39, 1986
- 49-- Seppala H, Nissinen A, Jarvinen H, Huovinen S, Henriksson T, Herva E: Resistance to Erythromycin in Group A Streptococci, The New England Journal of Medicine Jan 30, 326(5): 292-7, 1992
- 50-- Meco O, Wilke A, Bahk I, Kurt H: Antimikrobiyal Kemoterapi, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yaynevi No:17 Ankara: 104-106, 1992

- 51-- Nuri Kinaz ve Ark.: Boğaz Sürüntülerinden İzole Edilen Grup A Streptokokların Antibiyotik Duyarlılıkları, Mik.Bült 24(3) Ankara: 237-240, 1990
- 52-- Sultan ve Ark.: A Grubu Beta Hemolitik Streptokokların Penicillin ve Türevlerine Karşı Duyarlılığı ve Beta Laktamaz Aktivitesi Yönünden İncelenmesi, G.Ü.Tip Fak.Dergisi, 111: 57-62, 1987
- 53-- Ahmet Saniç ve Ark.: A Grubu Beta Hemolitik Streptokokların Antimikrobiklere Duyarlılıkları, Ankem 8.Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi Kongre Dergisi 7(2): 53, 1993
- 54-- Gülnur Gürsoy ve Ark.: A Grubu Beta Hemolitik Streptokokların Erythromycin'e İnvitro Duyarlılıkları, Ankem 8.Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi Kongre Dergisi 7(2): 83, 1993