Ankara 1994

A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklarda Eritromisin Direnci

Pervin Özlem Özinanır

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Hastanesi Mikrobiyoloji Ve Klinik Mikrobiyoloji Bölüm

ÖZET

Streptokoklar dünyada yaygın olarak bulunan ve insanlarda çeşitli hastalıklara neden olabilen mikroorganizmalardır. S.pyogenes (AGBHS) klinik mikrobiyolojide en önemli bakteriyel patojenlerden biridir. Sıklıkla tonsillit, farinjit, larinjit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları yapar. Ayrıca otit, kızıl, erizipel, pyodermi şeklinde de görülebilir. Akut romatizmal ateş ve

poststreptokoksik glomerilonefrit gibi komplikasyonlara da yol açar. Bu bakteri enfeksiyonlarının erken tanısı ve tedavisi süpüratif, nonsüpürafif 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 Eryihromycin olmak üzere birçok kemoterapötike karşı duyarlıdır. Bununla beraber son zamanlarda AGBHS'da Eryihromycin'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.

Anahtar Kelimeler

Streptokok, Penisilin, Eritromisin, Enfeksiyon, S.pyogenes, tonsillit, farinjit, larinjit, otit, kızıl, erizipel, pyodermi, akut romatizmal ateş, poststreptokoksik glomerilonefrit

SUMMARY

Streptococci are microorganisms that are common in the world and can cause various diseases in humans. S.pyogenes (AGBHS) is one of the important bacterial pathogens in clinical microbiology. It often causes upper respiratory tract infections such as tonsillitis, pharyngitis, laryngitis. It can also be seen in the form of otitis, scarlet fever, erysipelas, pyodermia. acute rheumatic fever and  
It also leads to complications such as postsyreptococcal giomerilonephritis. Early diagnosis and treatment of these bacterial infections will prevent suppurative and non-suppurative complications, transmission of infection to other people and chronic carriage (1,2,3,4).

Today, the treatment of streptococcal infections relies entirely on chemotherapy. Beta hemolytic group A streptococci and generally other beta hemolytic streptococci in groups B, C, and G are generally sensitive to many chemotherapeutics, especially Penicillin and Eryihromycin. However, it has recently been understood that there are strains resistant to E£ryihromycin in GABHS and are increasing.  
  
In this study, the situation in our region of Erythromycin resistance, which is used as an alternative to people allergic to Penicillin in the treatment of streptococcal infections, was investigated.

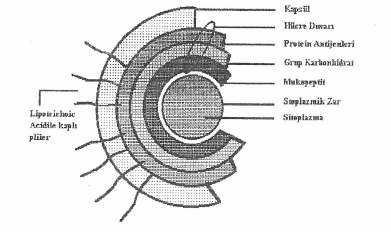
Keywords  
Streptococcus, Penicillin, Erythromycin, Infection, S.pyogenes, tonsillitis, pharyngitis, laryngitis, otitis, scarlet fever, erysipelas, pyoderma, acute rheumatic fever, poststreptococcal glomerilonephritis

### GENEL BİLGİLER

Streptokoklar insanların normal florasında bulunabildikleri gibi aynı zamanda insanlar için önemli bir bakteriyel 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 şpun çapında, yuvarlak veya oval, karakteristik olarak çiftler veya zincirler yapan gram (+) bakterilerdir. Kanlı serumlu besiyerlerinde daha uzum zincirler yaparlar. Sporsuz ve hareketsizdirler. Çoğunda hyalüronik asit içeren bir kapsül bulunur. Kapsüllü streptokoklar, fagositoza dirençlidir (1,5). Fakültatif anaerop olup, katalaz ve oksidazları negatiftir.

Şekil-1 : Sireptokoklar'ın Antijen ve hücre duvarı yapısı



Streptekoklar'ın hücre yapısı: Şekil-1'de şematik olarak gösterilmiştir. Buna göre, sitoplazmayı çeviren ve sitoplazmik zarın dışında bulunan hücre duvarı üç kısımdan oluşmuştur. Dıştan içe protein (M,R,T), karbonhidrat (grup spesifik) ve peptidoglikan'dan oluşan hücre duvarının dışında, bazı streptokoklarda kapsül bulunur. Kapsül hiyalüronik asitten yapılmıştır ve genç kültürlerde daha belirgindir. Streptokokların kapsülü içine pili uzanır.

Pili kısmen M proteininden yapılıdır ve Lipoteichoic asitle kaplıdır. Streptokakların epitelial hücrelere yapışmasında önemlidir.

Streptokoklar basit besiyerlerinde ürerlersede 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), Phenyiethyi alcohol agar (PEA) ve çikolata agar olarak bildirilmiştir (6). Bu besiyerleri sadece gerekli besleyici maddeleri değil, aynı zamanda Beta hemolitik streptokokların hemolizini etkileyebilen fermantabl karbonhidratları da sağlar. Besiyerinin optimal pH'si 7,3-7,4 olmalıdır. Anaerob veya %10 CO2 'li ortamlarda, 37 ºC 'de 18-24 saatte daha iyi ürerler (1,6,7,8).

Koloni Morfolojisi : Streptokokların kanlı jeroz üzerindeki kolonileri beyaz-gri renkte 1-2 ɥm çapındadır. M protein yapan suşlar mat görünümdedir. M proteini yapmayan veya az M proteini 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 büyüten 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 fermente etmezler. Optokinin yüksek konsantrasyonlarında ( (1/4000) üremelerini sürdürürler. Sığır safrası veya %10 safra tuzları karşısında erimezler. Bu üç özellik onları streptococcus pneumoniae'den ayırır. Kuruluğa dayanıklıdırlar. Enterekoklar dışında ısıya dirençsizdirler. Örneğin; streptokoklar 55 ºC 'de 15 dakikada, enterekoklar 60 ºC 'de 30 dakikada ölürler (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  Gama  Beta  Alfa üssü (Alfa-prime) | Eritrositlerde kısmi Lizis  Eritrositlerde Lizis olmaması  Eritrositlerde tam Lizis  İçte alfa, dışta beta hemoliz | |

B - Antijen yapılarına göre (Lencafield sınıflandırması)

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

C - Sherman sınıflandırması

Sherman streptokokları fizyolojik özelliklerine göre 4 gruba ayırmıştır.

Tablo-2 : Sherman sınıflandırması

|  |  |
| --- | --- |
| Sherman Sınıflandırması | Hemoliz Karakteri |
| Piyojen streptokoklar  Laktik streptokoklar  Enterokoklar  Viridans streptokoklar | Beta, nadir gama  Alfa, Beta, Gama  Alfa, Gama |

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

*2- Laktik streptokoklar :* Genellikle patojen olmayan, sütteki laktozdan laktik asit yaparak sütü pıhtılaştıran 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-acetyi - D-glucosomine'dir. Grup spesifik antijen seyreltilmiş 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 spesifiktir ve AGBHS'ler 80 'den fazla tipe ayrılır. 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- Lipofeikoik asif (LT4) :* AGBHS'lerde önemli bir virülans faktörüdür. Streptokokların epitelial hücrelere yapışmasında önemli olan pililer bu madde ile kaplıdır. Kolonizasyonda ilk basamaktan sorumludur.

*6- Serum Oposife Faktörü (OF) :* Bu faktör alfa lipoproteinazdır. Antijenik ve tipe spesifiktir. OF (+) streptokoklarda oluşan bağışıklık, OF (-) olanlara göre daha zayıfür.

*7- Streptokokal Kemotaktik Faktör İnaktivatör (SCFİ) :* M proteini 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 gözükmektedir. Streptokokların yirmiden fazla antijenik ekstrasellüler ürünü vardır. Bunların en önemlileri şunlardır:

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

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

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

*4- Erirojenik Toksin :* Lizojenik faj 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 - Streptfolizin-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 (o anti-streptolizin-O (ASOj) antikorları oluşturur. ASO ttresinin araştırılması geçirilmiş veya geçirilmekte olan streptokok enfeksiyonunun saptanmasında önemlidir (160-206 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-$ serunıda üreyen ($) streptokoklar tarafından yapılır.

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

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

8- C5u Peptidaz : C5a'nn karboksil ucundan 6 amino sit 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 (3).

Bunların 5 tanesine karşı oluşan antikorlar serolojik tanıda kullanılır. ASÖ, Anti-DNaze, anüi hyalüronidaz, anü-NADaze, anti-streptokinaz (1,4,3,9).

A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLARIN YAPTIĞI HASTALIKLAR

1— Yayılma eğilimli ve minimal süpürasyonla seyreden 4 grubu befa hemolitik streptokok enfeksiyonları :

a - Erizipel (Yılancık) : Derinin üst koriyum 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 yılankavi hatlar çizer. Yılancık esnasında streptokokların yayılması ile sepsis, endokardit ve diğer yerleşimler ortaya çıkabilir (4,15).

b - Puerperal Sepsis : Doğumdan sonra streptokoklar uterusa girerlerse puerperal ateş oluşur. Bu hastalık endometriumdaki yaradan başlayan bir septisemidir. Anaerop streptokokların katılması tabloyu ağırlaştırır ve ölümle sonuçlandırabilir,

c - Seplisemi : Belli bir giriş kapısından girerek minimal iltihabi lezyonlar yapan streptokokların uygun koşullarda lenf yolları ve oradan da kana geçmeleri, kanda dolaşmaları ve ikincil yerleşme odaklarına ulaşarak yani 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 sireptokokların belli bölgelere yerleşerek kendilerinin yada salgıladıkları maddelerle oluşan lokalize enfeksiyonlar:*

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

b - Kızıl : Streptokok anjininin özel bir şeklide 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 59-41 ºC '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 anjini 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 (stxeptokok anjini) : Streptokok veya diğer bakterilerin farenks ve rinofarenksin adenoid dokusuna yerleşerek yaptığı enfeksiyon sonucunda oluşan iltihapla 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 saplanır. Bu üp streptokok enfeksiyonunun seyri, hastalanan kimsenin yaşı ile yakından ilgilidir. Bu bakımdan değişik üç klinik şekil gösterir:

1) Üç yaşından küçük çocuklarda, yeni doğmuşlarda nispeten düşük ateşli subakul nazofarenjit biçiminde bir tablo görülür. Bununla beraber enfeksiyonun orta kulağa ve mastoidlere geçerek otitis media ve mastoidit, sinüzit, menenjlere yayılarak bir menenjit meydana getirmeye eğilimi vardır. Boyun lenf bezleri çoğunlukla 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 ağrıması ile süren nazofarenjit ve tonsillit biçiminde enfeksiyonlara rastlanır, Hastalığın seyri nispeten kısadır.

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

Kuataral 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.

Giptik 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 örtülmüştür. Bazen zarlar tonsilla yanına, ağız ve boğaz mukozasına ilerler, Eküvyon ile kolayca kaldınlabilir. Altından şiş, ödemli kırmızı mukoza görülür. Anjinlerin sınıflandırılmasında bu klinik tipler hastalığın evalüsyon dönemlerini tanımlatır. Bazen kataral başlayan anjin, kriptik, daha sonra pultase şekle dönüşebilir.

3- İnfektif Endokardit : Sepsis biçiminde süren (AGBUS) 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 dönemden sonra 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 eklemlerde gezinen bir poliartrit, kalbin endokard ve perikardının birlikte iltihabı ve buna uygun kalp bulguları, korea, deri altı nodülleri, yüksek ateş, düşkünlük ve eritema marginatum gibi bulgularia belirlenen bir hastalıktır. Kalp az bir kısım olguda olaya katılır ve bu takdirde sağaltımdan sonra kalp kapakçıklarının deformasyona uğraması ve sekel şeklinde kalması görülebileceğinden önem kazanır. Romatizmal ateşli hastaların kanlarında ASO titresi yüksektir.

b - Akut Glomerülenefrit : A grubu beta hemolitik streptokokların yaptığı üst solunum ve daha çok deri enfeksiyonlarını takiben 3-4 haftalık latent dönemden sonra 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 bulunduğundan söz edilmektedir (A grubu 4,12,57 ve özellikle 49). Bu tiplerin stoplazmik zarlarında bulunan antijenlerine karşı, iki-üç hafta zarfında 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 rasilarır (8,18). AGBHS'lar % 5-25 oranında normal popülasyondan izole edilmiştir (1,19,20).

b - Cinsiyet : Erkek ve kuzlarda görülme sıklığı farklı değildir (1).

c - Etnik gruplar : Etnik gruplar arasında görülme 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 yeri : 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 38ºC 'nin üzerindedir. Boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, başağrısı, halsizlik, kas ve karın ağrısı, bulantı, kusma görülür (33). Bulantı, kusma özellikle çocuklarda sıktır, Öksürük, konjuktivit, ses kısıklığı streptokok enfeksiyonunu düşündürmez (1,24,25,26).

Fizik muayenede farenksde hiperemi, ödem, lenfoid hiperplazi, büyümüş ve hiperemik tonsiller ve bunun yarında 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 alındaki çocuklarda eksüdatif farenjit nadiren streptokokaldir (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 vücuda 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 kırımızı 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 bağışık olmayanlarda lokal eritem oluşur. Dick testi pozitiftir. Bağışık 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  Sinüzit  Peritonsiller abse  Servikal adenit  Mastoidit  Rekürrent tonsillofarernjit  Menenjit  Pnümoni  Endokardit  Osteamvelit | Akut Eklem Romatizması  Akut Glomerulonefrit |

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 farenjitini diğer etyolojik ajanların neden olduğu farenjitlerden ayırmaya yeterli değildir (19,29,39).

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

Farenksten eküvyonla alınan sürününün 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 değdirilmemelidir (32). Ekimi % S 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 ºC 'de18-24 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 diski konulması AGBHS 'ları % 95 oranında ayırır. AGBHS 'lar Bacitracine duyarlıdır (5,35). Besiyerine Trimethoprim-sulfametaksazol diski konulursa boğaz florasında 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 (3).

SEROLOJİK TESTLER

A grubu streptokok enfeksiyonlarının serolojik tanısı için serumdaki anti streptolysin-O titresinin ölçülmesi reaksiyonundan (ASO reaksiyonu) yararlanılabilir. Özellikle poststreptokoksik hastalıklarda sürmekte olan 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 yükselmiş ASO titresi veya ASO ttresinde 4 kat artış önemlidir.

Akut enfeksiyonda ASO ütresinde artış % 80 oranındadır. Tedavi verilen vakalarda ASO titre artışı % 46 oranında bildirilmiştir. ASO yanında Anti-DNaze, Antihyalürinidaz, Anti-NADoze ve Antistreptokinaz bakılırsa antikor cevabı % 95 oranında görülür (8,37). ASO pyodermilerde yükselmez. Anti-DiNaze Beta antikorlarında artış görülür (6).

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

Direkt antijen testi : Boğaz sürüntüsünden lateks aglütinasyonu veya ELISA yöntemi ile antijen aranmasına 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 tarımın yapılabilmesi ile erken antibiyotik tedavisine başlanması ve gereksiz antibiyotik kullanımın 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 gerekir (6,24,34,35).

BAĞIŞIKLIK

AGBHS 'lar kişiye iki türlü bağışıklık sağlar. Bunlardan birincisi; "anfi- 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 eryihromycin'e karşı duyarlıdır. Bu yüzden streptokoklar izole edildiğinde antibiyotik direnç testleri yapmadan sağaltılmaya başlanılabilir. 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 bulaştırıcılığı önlemektedir (7,37,40). Parenteral penicillin tedavisi ile bakteriyolojik eradikasyon % 93, oral penicillin tedavisi ile bakteriyolojik eradikasyon % 88 oranlarında verilmiştir (8).

Penicillin alerjisi olanlarda erythroimycin 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 sağaltımdan amaç streptokokların eradikasyonunu sağlamaktır. Bu husus yapılan kültürlerle araştırılır.

KORUNMA

B 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 fonksiyonlarım bozan veya ölüme neden olan bir ilaca karşı koyma yeteneğidir. Bakterilerde ilaç direncinin, antibiyotiklerin kullanımından önce de var olduğu belirtilmiştir. Son yıllarda birçok farklı antibiyotiğin geliştirilmesine karşın bakteriler de kendilerini koruyacak çeşitli mekanizmalar oluşturmuşlardır. Gelecek yıllarda bakterilerin insanlar için büyük tehlikeler oluşturmalarını önlemek için antimikrobiyal 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 etkilenmektedir. 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, plasmid veya transpozon kontrolünde olabilmektedir.

*A - Kromozomal Direnç :* Bu tip direnci kromozonda bir spontan (kendiliğinden) mutasyon oluşması sonucu gelişmektedir. Spontan mutasyonlar, bakteri hücresinin metabolik ara ürünleri ile bazı çevresel faktörlerle oluşabilir. Bunun sonucunda bakteri hücresinde yapısal değişmeler 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 oluşma 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 olmaktadırlar. Bulaşıcı tipteki bu direnç, daha çok antibiyotiği inaktive eden veya hücrenin permeabilitesini değiştiren enzimlerle olmaktadır.

Re-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 çıkışı 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 florasının çoğunluğu anaerobik mikroorganizmalardır. Anaerobik koşullarda ise plasmid transferi inhibe edilmektedir. Bu nedenle sağlıklı bir bağırsak sisteminin R-plasmidlerine 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 aldıkları görülmektedir. Bu nedenlerle, antibiyotik kullanımı direnç genlerini taşıyan bakteriler için avantaj sağlamaktadır. R-plasmidleri 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.seruginosa, E.coli, Serratia gibi fırsatçı patojenler : Bunlar bir antibiyotik seleksiyonu sonucu R-plasmidi kazanıp birden ortaya çıkmaktadır. Hastane ortamda bulunurlar ve antibiyotik kullanımı 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 antmikrobiyal ajana karşı kısa sürede direnç geliştirmektedirler, bunu da farklı bazı mekanizmalarla başarmaktadırlar. Bu mekanizmalar şunlardır ;

1- Sentezlenen enzimlerle ilacın inaktive edilmesi,

2- İlaca karşı geçirgenliğin 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 lakton halkası ve buna bağlı bir veya iki deoksiriboz radikali içerdiklerinden makrolidier adı verilen bu antibiyotikler, grubun ilk üyesinin ismi ilede (Erythromycin grubu antibiyotikler) anılır.

Erythromycin, primer endikasyonların sınırlı olmasına karşın penicillinine 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. Eryihromycin, RNA'ya bağlı protein sentezini inhibe eder, S0s ribosomal subünitelerine bağlanarak transpepdidasyon ve/veya translokasyon reaksiyonlarını bloke eder ve peptid zincirinin uzamasını durdurur. Erythromycin bakteriostatiklir. 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 (+) kollara (streptokok,pnömokok, stafilokok) değişik derecelerde etkilidir.

Resistans Mekanizması : Makvolidleve vesistans 4 şekilde olur:

1- Hücre duvarı kalın olan bakterilerde (Örneğin; enterobakteriler) ilacın pasif difüzyonu yeterli olmamaktadır. Difüzyon yetersizliğine bağlı direnç bir plasmidle 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 anında genellikle diğer makrolidler linkozamidler ve kloramfenikole karşı da oluşur.

3- İyi incelenmiş bu direnç tipi ise hem makralidler (M) hemde Linkosamidler (L) ve streptogramin tip B (Sg) için ortak olduğundan "MLSB fenotip” adıyla anılmaktadır. Bir plasmid tarafından taşınan RNA metilaz geni aracılığı ile oluşan bu direnç, adenin metilasyonu ile 50s ribosomal subünitenin 23s ribosomal RNA'sında değişiklik oluşmasına bağlıdır; antibiyotiğin ribosomdaki hedef noktaya bağlanması önlenir. RNA metlaz enzimi Erythromycin'in çok düşük konsantrasyonları (protein sentezini inhibe edemeyecek) ile indüklenir. Bakteri daha sonra Eryihronycin'in veya MLS'den birinin yüksek konstrasyonuna mağruz kalsa bile etkilenmez, Fakat aynı suşun diğer bireyleri yüksek konsantrasyonda Erythromycin'le inhibe edilir; çünkü protein senlezi durdurulduğundan enzimi indüklenemez. Bu tip direnç, bazı bakterilerde kromozomaldır, metilaz sürekli sentezlenir ve yüksek seviyelidir.

4- Bazı enterobakterilerde enzimatik hidrolizle (bir plasmidin kodlandığı Erytromycin esteraz enzimi ile) antibiyotiği 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 agara ekilerek, 37ºC'de etüvde, 24 saat enkübe edildi.

Kullanılan besiyerleri :

i- Boyun kanlı agar

2- Glikozlu buyyon

1- Koyun Kanlı Agar Besiyeri : 100ºC'de eritilip 48ºC'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.

2- Glikozlu Buyyon : Buyyon :

Pepton :10 gr.

NaCl Sm:5 gr

Beef extrat :3-6gr.

Distile su:1000cc

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 ºC'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 dislderi (oxoid) kullanılmıştır. 35-37ºC'de bir gecelik inkübasyondan sonra Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir.

Kirby-Baner Disk Diffüzyon Yöntemi

%5 koyun kanlı agarda Beta-hemoliz gösteren streptokoklardan birkaç koloni alarak 1-2 ml buyyona ekim yapıldı. 379ºC'de 2-5 saat inkübe edildi. Mc Farland 0,5 standardına eşit bir bulanıklık meydana geldiğinde, ucu pamuklu silgiç yardımı ile, ekimden önce etüvde kapakları aralık ve ters olarak kurutulan %5 koyun kanlı agar yüzeyine birbirlerini kesen zigzaglı çizgiler şeklinde her tarafa yayılmak üzere ekim yapıldı. Plaklar 5-16 dakika oda derecesinde kurumaya bırakıldı. Diskler (penicillin-G, Eryihromyein, 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 içeride kalacak şekilde yerleştirildi. Ekimler 3 dakika oda ısısında bekletilerek antimikrobiklerin difüzyonu sağlandı. Daha sonra 37ºC'de 1 saat inkübe edildi. inhibüsyon 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-sulfometaksazol, Erythromycin ve Penicillin disklerinin etkin madde miklarları Tablo-#'de görülmektedir.

Tablo-4 Antibiyotik Diski Başıma Düşen Madde Miktarı

|  |  |
| --- | --- |
| Antibiyotik Adı | Diskteki Etkin Madde Miktarı |
| Bacitracin  PenicillinG  Erytihremwcin  Trimetoprimt+  Sulfametaksazol | 0,04 ünite  10 ünite  15 mikrogram  1,25+23,75 mikrogram |

Çalışmamızda kullanılan Bacitracin, Penicillin, Trimetoprim+sullametaksazol, Eryihromycin 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  Erythromycin  Trimetoprimt+  Sulfametaksazol  Batitracin | <= 11  <= 13  <= 10  <= 8 | 12-21  14-17  11-15  9-12 | >= 22  >=18  >= 16  >= 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 156 beta hemolitik streptokokdan Bacitracin testi ile 9'ü Grup A (%62,7) ve 56'si (%37,3) Non-grup A beta hemolitik streptokok olarak değerlendirildi (Tablo-6).

Tabio-6 : Sirepiokokların Ayırtıcı Özellikleri

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Streptekok | Hemoliz | Duyarlılık | | Bulgular | |
| Bacitracin | SXT | Sayı | % |
| A Grubu  S.pvogenes  B Grubu  S.agalactiae  Diğer Beta  Hemolitik Streptokok | Beta  Beta  Beta | +  -  - | -  -  + | 94  7  49 | 62,7  4,7  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 | (%) |
| AGBHS  Non-Grup ABHS  Toplam | 94  56  150 | 62,7  37,3  100 |

Toplam 150 Suşun Bacitracin-SXT Disklerine Göre Tablo-7'de görüldüğü gibi 158 BHS suşunun 94'ü (%62,7) A Grubu beta hemoliük streptokok olarak 56'sı (%37,3) Non-grup A beta hemolitik sireptokok olarak değerlendirildi.

Bacitracin-SXT testi ile Grup A olduğu saptanan 94 BHS suşunun disk difüzyon 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) | | |
| Dirençli | Orta Duyarlı | Duyarlı |
| Penicillin-G | 94  (%100) | - | - |
| Erythromycin | 67  (%71,3) | 9  (%9,6) | 18  (%19,1) |
| Trimetoprim+  Slfametaksazol | - | - | 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 tanı, tedavi ve hasta takibi açısından ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Günümüzde Grup A streptokokal farenjit vakalarında antibiyogram yapılmaksızın Peniciilin-G, Penicillin’e alerjisi olan durumlarda Erythromyecin kullanılmaktadır. Fakat son zamanlarda AGBHS'da Eryihromycin'e karşı dirençli kökenlerin bulunduğu bildirilmiştir (46, 17, 48, 49, 51, 52, 53, 54). Yaptığımız çalışmada 150 farenjitli hastadan alman boğaz sürüntü örneklerinden kültür yöntemiyle Bacitracin-SXT testi uygulayarak 94 AGBHS elde ettik ve bu 94 AGBHS'lara Kirby-Bauer agar disk difüzyon metoduyla antibiyotik duyarlılık testleri yaptık. Bulgular bölümünde bahsettiğimiz gibi 94 suştan 67 tanesi (%71,3) Eryiaromycin'e duyarlı, 9 tanesi (%69,6) 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 o tedavisinde Penicillin-G hala geçerli, Erythromycin'de güvenli ve kullanışlı bir ilaçtır (43).

Streptococcus pyogenes'in Eryihromycin 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 Eryihromycin'e dirençliydi. USA'da ise bu direnç %5 olarak bildirildi (48). Batı Avustralya'da Streptococcus pyogenes enfeksiyonlarının prevalansı araşurılmış ve 1985'de Erythromycin'e direnç %1 iken, 1986'da %9,1'e ve 1987'de de %17,6'ya çıktığı 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 Erythromyein'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. Sireptokoklar yaygın olarak görülen üst solunum yolları enfeksiyonları, kulak, deri enfeksiyonlarından izole edilmektedir. Ayrıca akut romatizmal ateş ve poststreptokoksik 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 (S1). Ahmet Saniç ve arkadaşları AGBHS'ların antibiyoüklere 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. Sonuçtan da anlaşılacağı gibi AGBHS'ların Erythromycin'e karşı direnci artmıştır. Tedavide Erythromycin ampirik olarak kullanılmamalıdır. Hastaya uyguladığımız tedavinin daha iyi sonuç verebilmesi için ilk önce antibiyotik duyarlılık deneyi yapılıp 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 gönderiler her yaştan, 150 şikayeti olan hastalardan boğaz sürüntüsü örnekleri alınmış ve kültürleri yapılarak 94'ü AGBHS olarak, 56'sı Non-grup AGBHS olarak izole edilmiştir. İzole edilen 54 AGBHS suşlarının antimikrobiyal ajanlarına duyarlılıkları araştırılmıştır.

94 AGBHS'lara Kirby-Bauer disk difüzyon 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 eğilen antibiyotik Penicilin'dir. Ancak Penicillin'e alerjik reaksiyonu olan hastalara ikinci alternatif Eryihromycin önerilmektedir. Bu çalışmada Eryihromycin'e karşı dirençli suşların olduğunu bulduk. Bu nedenle Eryihromycin'in ampirik olarak verilmemesi ve streptokok enfeksiyonlarında Penicillin'e alerjik reaksiyonu olan hastaların tedavisinde mutlaka antibiyogram yapılması gerekliğini göstermektedir.

# KAYNAKLAR

1. 1- Bisno AL : Clasification Of Streptocacci In Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE (ed) : Principles and Practise of Infectious Diseaes, vol 2 New York, Churchill Livingstone: 1518-1528,1990
2. Facklam KR: Serologic Idendification Of Streptococci: How Useful is Serologic Grouping? Clinical Mierobiology 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 & Willins: 1043-1071, 1984
4. Bilgehan H. "Streptococcacene", Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyolaji ve Bakteri Enfeksiyonları, 1.Baskı, İzmir Barış Yayınları: 210-223, 1990
5. Gallis HA; 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 Mospy Co.: 332-352, 1990
7. Hedges JR: Sore Throat, to culture or not to culture, AnnalsopEmergeney Medicine 15; 312- 16, 1986
8. Peter G, Smith AL: Group A Streptococcal İnfections 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: Rewiew of Medical Microbiology 7th ed. California, Appleton and Lange: 223-237, 1987
10. Faclam RR, Corey RB: Streptococci and Aerococci in Lerrett EH et al (ed): Manual of Clinical Microbiology, Washington DC., Socieiy for Microbiology: 154-175, 1989
11. Mc Carty M. Streptococci In Davis DE, Dulbecco R, Eisen HN,Ginsberg HS (ed): Microbiology, Philadelphia, JB Lippincoti Company: 525-535, 1990
12. Mandel JH: Pharyngeal Infections, Postgraduate Medicine,77: 187-241, 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 C5a Peptidase J lmfect Dis.163;: 102-116, 1991
15. Onul B: Enfeksiyon Hastalıkları, 6.Baskı, Ankara Üniversitesi Tıp Takültesi Yayımı Na391: 547-599, 1980
16. Özenci M: Temel Tedavi, Tedavi Ağırlıklı 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, Cil:22, Sayı:2 1979
18. Schachtel BP, Fillingin JM, Beiter DJ, Alberta C et al: Subjective and Objective Features of Sore Throat, Archieves of Internal Medicine 144: 497-500, 1984
19. Shank JC, Poweli TA: A Five-year experience with Throat Cultures, The Journal of Familv 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 Heaith Rep. 161: 211-215, 1986
22. Cimolai N, EHford 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. 580, 1988
24. Deneef P: Use of a Clinical Decision Rule to Diagnose Streptococci Phyngitis in Hospital Employees, American Journal inf, Control 16: 60-65, 1985
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 İnternal Medicine 90: 426-4728,1979
28. Holmerg SD, Fainch GA: Streptococcal Phryngitis And Acute Rheumafic Fewer In Rhode Island JAWA 250: 2307-2312, 1983
29. Nabata MC: Rapid Diagnostic Test For Streptococcal Phryngitis Clinical Pharmacy 5: 169-161, 1986
30. Ruch JR, Beckwith DG: Phryngitis-Tonsillitis in College Population JAm.CoH Health 32: 227-226, 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. Kellog JA: Suitability of Throaf Culture Procedures For Detection of Group A Streptococci and a Reference Standarts For Evaluation of Streptococcal Antigen Detection kits (Mini Review) Journal of Clinical Microbiology 28: 165-19, 1990
34. Licu 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. Kellog 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 Labaratuvar 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 Padiatric Infectious Disease 5; 754-759, 1986
38. Söyletir G, Ender B, Başaran M, Çakan N, Göral M: A Grubu Streptokok Farenjitlerinde Direki 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, Reassesmenis of New Technology Journal Of Pediatric Inf.Dis, 6: 556-563, 1987
41. Lundberg C: Bacterial İnfections 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 1, Katıloğlu G, Can B, Güngör A, Nalça M: Akut Farenjitte 4 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 Tabipleri Birliği Yayınları, Ankara: 27-30, 1989
44. Howard BJ, Ducate MJ: Streptococci In Howard BJ, et al (ed): Clinical and Phatogenic Microbiology: 245-268, 1987
45. David Hansman: Chemotherapy of Streptococcal İnfections, The Medical Journal of Australia vol:150 June 5, 1989
46. Neil Sfingemore, 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, Meiwan H, Young N: Erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes J. Anti Microhial Chemotheraphy Aprii 25 (4): 723-4, 1990
48. R. Hardie and RA Hardie: Erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes, Scott Med. J3l: 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, Balık I, Kurt H: Antimikrobiyal Kemoterapi, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınevi No:17 Ankara: 104-106, 1992
51. Nuri Kinaz ve Ark.: Boğaz Sürüntülerinden İzole Edilen Grup A Streptokokların Antibiyotik Duyarhlıkları, Mik. Bült 24(3) Ankara: 237-249, 1990
52. Sultan ve Ark.: A Grubu Beta Hemolitik Streptokokların Penicillin ve Türevlerine Karşı Duyarlılığı ve Beta Laktamaz Aktivitesi Yönünden İncelenmesi, G.Ü.Tıp Fak.Dergisi, 111: 57-62, 1987
53. Ahmet Saniç veArk.: A Grubu Beta Hemolitik Streptokoldarın Antimikrobiklere Duyarlılıkları, Ankem 8.Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi Kongre Dergisi 7(23: 53, 1993
54. Gülnur Gürsoy ve Ark: A Grubu Beta Hemolitik Sireptokokların Erythromycin'e İnvitro Duyarlılıkları, Anken 8. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi Kongre Dergisi 7(2): 83,1993