STREPTOCOCCUS PYOGENES'TE ERİTROMİSİN DİRENCİ: 2009-2013

**Deniz Bahar AKGÜN KARAPINAR¹, Meriç YILMAZ², Asuman ÖZBAYRAK³, Arif KAYGUSUZ¹,
Nezahat GÜRLER¹, Nuran SALMAN⁴**

¹İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

²İğdır Devlet Hastanesi, İĞDIR

³Artvin Devlet Hastanesi, ARTVİN

⁴İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Çocukluk çağı hastalıklarının en sık görülenlerinden biri *Streptococcus pyogenes* farenjitidir. Bu çalışmanın amacı, 01.01.2009-31.12.2013 yılları arasında çocuk hastaların boğaz sürüntü örneklerinden izole edilen *S.pyogenes*'te eritromisin direnç oranlarını retrospektif olarak değerlendirmektir. Suşlar konvansiyonel yöntemler ile izole ve tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testi Clinical and Laboratory Standards Institute önerilerine göre disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Beş sene zaman sürecinde 12,597 boğaz kültürü örneği incelenmiş ve 1,159 (% 9.2) *S.pyogenes* üremesi saptanmıştır. Bu suşlarda, eritromisin direnç oranları yıllara göre sırasıyla 2009 yılında % 2.8 (n=5/174), 2010 yılında % 3.4 (n=7/202), 2011 yılında % 2.8 (n=8/276), 2012 yılında % 5.1 (n=9/176) ve 2013 yılında % 3.6 (n=12/331) olarak bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: çocukluk çağı, eritromisin direnci, *S.pyogenes*

SUMMARY**Erythromycin Resistance in *Streptococcus pyogenes*: 2009-2013**

Streptococcus pyogenes pharyngitis is a common childhood disease. The aim of this retrospective study is to evaluate proportion of macrolide resistance among pharyngeal isolates of *S.pyogenes* from pediatric patients between 01.01.2009 and 31.12.2013. The strains were isolated and identified by conventional methods. The antibiotic susceptibility testing was performed by disc diffusion according to Clinical and Laboratory Standards Institute standards. We studied 12,597 throat cultures and were isolated 1,159 (9.2 %) *S.pyogenes* in five years. In these isolates, erythromycin resistance rates over the years were found as 2.8 % (5 out of 174 strains) in 2009, 3.4 % (7 out of 202 strains) in 2010, 2.8 % (8 out of 276 strains) in 2011, 5.1 % (9 out of 176 strains) in 2012 and 3.6 % (12 out of 331 strains) in 2013 respectively.

Keywords: childhood, erythromycin resistance, *S.pyogenes*

GİRİŞ

Akut farenjitin bakteriyel kaynaklı olarak görülen en sık etkeni *Streptococcus pyogenes*'tir (Grup A beta hemolitik streptokok, GAS)⁽³⁾. Çocuklarda % 15-30, erişkinlerde % 5-10 etken olarak görülmektedir⁽²⁶⁾. Cinsiyet ayrımı olmaksızın tüm yaşlarda görülmekle birlikte, en sık 5-15 yaş arasında görülür, insandan insana direkt temas, damlacık ve sekresyonlarla bulaş-

maktadır. Yılın soğuk aylarında hastalık insidansı artmaktadır. Taşıyıcılık oranı % 15-20 civarındadır⁽⁵⁾. Bakteriyemi, sepsis, septik artritis, nekrotizan fasiit ve toksik şok sendromu gibi hastalıklara da yol açmaktadır. Farenjit sonrası akut romatizmal ateş ve akut glomerülonefritten neden olabilmektedir^(2,17). Bu komplikasyonların gelişmemesi için hızlı tanı ve tedavi gerekmektedir. *S.pyogenes*'te penisilin ilk seçenek iken, beta-laktam antibiyotiklere alerjisi olanlarda

İletişim adresi: Deniz Bahar Akgün Karapınar. İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Tel: (0212) 414 20 00/35092

e-posta: akgund@yahoo.com

Alındığı tarih: 29.08.2014, Yayına kabul: 07.04.2015

eritromisin gibi makrolid grubu antibiyotikler kullanılmaktadır^(17,20). Makrolidler ayrıca kullanım kolaylığı, geniş etki spektrumu, antiinflamatuar etkilerinden dolayı da daha çok tercih edilmektedir⁽¹⁵⁾.

Makrolidlere direnç gelişimi iki şekilde olabilmektedir: 1- Hedef bölgesi olan 50S alt birimin 23S rRNA'sında adenin metilasyonu sonucu direnç gelişimi, 2- M fenotipi olarak adlandırılan, efluks pompaları ile dışa atım mekanizmasıdır^(2,18,27).

Bu çalışmanın amacı, çocuk hastalardan alınan boğaz sürüntü örneklerinden kültür yöntemi ile izole edilen *S.pyogenes* suşları ve bu suşların eritromisin direnç oranlarının araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

01.01.2009-31.12.2013 tarihleri arasında çocuk hastalardan alınan boğaz sürüntü örneklerine ait kültür sonuçları İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.'da retrospektif olarak incelenmiştir. Örnekler % 5 koyun kanlı agara (BD, Germany) ekilerek % 5-10 CO₂'li ortamda 24-48 saat inkübe edilmiştir. Beta hemoliz oluşturan, katalaz testi negatif olan Gram pozitif koklar; basitrasine (0.04U, BD,USA) duyarlılığı, trimetoprim/sülfametoksazole (23.75/1.25 µg, BD,USA) direnci, "pyrrolidonylarylamidase" (PYR) (Oxoid, England) pozitifliği ve latex aglütinasyon (Plasmatec Laboratory Products, United Kingdom) yöntemleri kullanılarak *S.pyogenes* olarak isimlendirilmiştir. Eritromisin (15 µg, BD, USA) antibiyotik duyarlılık deneyi, Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) standartlarına göre disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır⁽⁷⁾.

BULGULAR

Laboratuvarımızda 2009-2013 yılları arasındaki beş senelik zaman sürecinde 12,597 boğaz sürüntü örneğinin kültürü yapılmıştır. Bu örneklerin 10,697'sinde beta hemolitik streptokok (BHS) izole edilmemiş ve bunların 248'inde flora baskılanması ve Gram negatif çomak kolonizasyonu saptanmıştır; 1,900 örnekte ise BHS izole edilmiştir (Tablo 1). Toplamda 1,159 *S.pyogenes* üremesi saptanmıştır. *S.pyogenes*'in yıllara göre izolasyon ve eritromisin direnç oranları Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. *S.pyogenes*'in yıllara göre izolasyon sayıları ve eritromisin direnç oranları [n (%)].

	S.pyogenes	Eritromisin
2009	174	5 (2.8)
2010	202	7 (3.4)
2011	276	8 (2.8)
2012	176	9 (5.1)
2013	331	12 (3.6)
Toplam	1,159	41 (3.5)

TARTIŞMA

S.pyogenes'e bağlı tonsillofarenjit çocukluk çağında oluşabilecek komplikasyonlarından dolayı önemi olan bir hastalıktır. Hızlı tanı testleri ve kültür yapılarak viral farenjitlerden ayırımı yapılarak gereksiz antibiyotik kullanımı önlenmektedir. Tedavide penisilin ilk seçenek olup, henüz direnç bildirilmemiştir. Penisilin alerjisi olan hastalarda kullanılan makrolidlere karşı direnç gelişimi yaygın olarak görülmekte ve izlemi önem taşımaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Martin ve ark.⁽²¹⁾ 2000-2001 yılları arasında yaptıkları çalışmalarında 1,794 çocuğun boğaz kültürünün 318'inde GAS izole etmiş ve

Tablo 1. Yıllara göre boğaz sürüntü örnekleri kültür sonuçları [n (%)].

	2009	2010	2011	2012	2013	Toplam
Beta hemolitik streptokok (BHS) üremedi	2,384	2,033	1,984	1,751	2,545	10,697
BHS üredi*	408	406	434	266	386	1,900
Toplam	2,792	2,439	2,418	2,017	2,931	12,597

*A grubu ve A grubu dışı BHS

153'ünde (% 48) eritromisin direnci saptamışlardır. Tanz ve ark.⁽²⁸⁾ 2001-2003 yıllarında çok merkezli ve solunum yolu infeksiyonlarının sıkça görüldüğü üç sezonda (Kasım/Aralık-Mayıs ayları arasında) yaptıkları çalışmada, eritromisin direncini sırasıyla % 4.4 (941 suşta), % 4.3 (939 suşta), % 3.8 (1,057 suşta) bulmuşlardır. Yine ABD'de 2002-2003 yılları arasında yapılan iki çalışmada; Richter ve ark.⁽²⁴⁾ 45 merkezden toplanan 1,885 suşun (bu suşların % 5'i farengal örnekten izole edilmiş) 129'unda (% 6.8) eritromisine direnç tespit etmiştir. Green ve ark.⁽¹¹⁾ dokuz ayrı bölgede yaptıkları çalışmalarında 2,797 GAS izolatının 171'inde (% 6.1) eritromisin direnci bulmuşlar, direncin bölgelere ve aylara göre değişiklik gösterdiğini saptamışlardır. Cresti ve ark.⁽⁶⁾ İtalya'da 1992-1997 yılları arasında 299 *S.pyogenes*'te eritromisin direncinin % 9'dan % 53'e yükseldiğini bildirmişlerdir. Grivea ve ark.⁽¹²⁾ Yunanistan'da 1999-2002 yılları arasında tonsillofarenjitli çocuklarda 1,577 *S.pyogenes* izolatının 379'unda (% 24) eritromisin direnci saptamıştır. Rubio-lópez ve ark.⁽²⁵⁾ İspanya'da 1994-2006 yılları arasında 13 yıllık periyotta 898 GAS'ın 295'inde (% 32.8) eritromisin direnci bulmuştur. Fransa'da Bingen ve ark.⁽⁴⁾ 2002-2003 yılları arasında çocukların boğaz kültürlerinde üreyen 322 *S.pyogenes* suşunda % 22.4 eritromisin direnci bildirirken; d'Humières ve ark.⁽⁹⁾ 2009-2011 yılları arasında farenjitli çocuklarda 585 GAS izole etmiş ve 19'unda (% 3.2) eritromisin direnci bildirmiştir. Van Heerstraeten ve ark.⁽³¹⁾ Belçika'da 1999-2009 yılları arasında tonsillofarenjit ve invazif hastalıklardan izole edilen 11,189 *S.pyogenes* suşunu incelemiş, 1999-2006 yılları arasında makrolid direncinin % 13.5'ten % 3.3'e düştüğünü bildirmiştir. Liu ve ark.⁽¹⁹⁾ Çin'de 2007 yılında yaptıkları çalışmalarında 188 farenjitli çocuğun boğaz kültüründen izole edilen *S.pyogenes*'te % 92 eritromisin direnci tespit etmişlerdir. İspanya'da 2005-2012 yılları arasında 10,134 suşta % 7.1 eritromisin direnci saptanmıştır⁽²²⁾. Eritromisin direncinde yurtdışı çalışmalarda % 3.2-48 arasında değişen veriler bulunmaktadır. Coğrafik bölgeler ve direnç saptanma zamanına göre oranlar değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda dünya geneline bakıldığında eritromisin direnci yıllara göre artış göstermekle birlikte (% 2.8-5.1)

düşük oranlarda seyretmektedir.

Ülkemizdeki direnç oranları değerlendirildiğinde; Karadenizli ve ark.⁽¹⁶⁾ 1998 yılında 58, 2001 yılında 43 *S.pyogenes*'i araştırmış ve eritromisin direnci saptamamış, sadece dört suşta azalmış duyarlılık bulmuşlardır. Öngen ve ark.⁽²³⁾ 2000 yılında 121 suşun yedisinde (% 5.8) eritromisine direnç bulmuştur. İnan ve ark.⁽¹⁴⁾ 2003 yılında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 173 beta hemolitik streptokoktan 133'ünü A grubu olarak saptamış, bunların 126'sını boğaz sürüntü örneklerinden izole etmişlerdir ve eritromisin direnci saptamamışlardır. Çiftçi ve ark.⁽⁸⁾ 2003 yılında boğaz kültürlerinden izole edilen 263 *S.pyogenes*'in 10'unda (% 3.8) eritromisin direnci bulmuşlardır. Eryılmaz ve ark.⁽¹⁰⁾ 2006 yılında 110 GAS'ta eritromisine % 3.6 direnç saptamışlardır. Gündüz Kaya ve ark.⁽¹³⁾ 2006 yılında 282 GAS'ın 12'sinde (% 4.3) eritromisine direnç bulmuşlardır. Bayraktar ve ark.⁽¹⁾ 2008 yılında 72 GAS'ta eritromisine direnci % 10 saptamışlardır. Uyanık ve ark.⁽³⁰⁾ 2008 yılında 1,570 boğaz sürüntü örneğinin 142'sinden (% 9) GAS izole etmiş ve bunların 12'sinde (% 8) eritromisin direnci saptamıştır. Kara ve ark.⁽¹⁵⁾ 2011 yılında sekiz merkezli çalışmalarında toplam 287 adet GAS suşunda eritromisine orta derecede direnci % 2, direnci % 1.3 saptamışlardır. Telli ve ark.⁽²⁹⁾ 2012 yılında yayınlanan çalışmalarında, çeşitli klinik örneklerden 85 *S.pyogenes* suşu izole etmiş ve % 15 eritromisin direnci saptamışlardır. Berkiten⁽²⁾, 2003 yılında yaptığı çalışmasında 1970-2001 yılları arasında izole ettikleri 573 suşun % 2.9'unun eritromisine dirençli, % 1'inin orta duyarlı olduğunu bildirmiştir. Ülkemizde 1999-2005 yılları arasında yapılan çalışmalar değerlendirdiğinde 3,359 *S.pyogenes*'in 113'ünde (% 3.4) makrolid direnci bulunduğu belirtilmiştir⁽³⁾. Ülkemiz verilerine bakıldığında zaman zaman yüksek direnç oranları bildirilmesine rağmen genel olarak direnç < % 10 olarak izlenmektedir. Yine çalışmamızda da saptadığımız eritromisin direnci ülkemiz verileriyle uyumlu oranlarda görülmektedir.

Sonuç olarak tedavide penisilinden sonra ilk seçenek olarak eritromisin kullanılmaktadır ve ülkemizde *S.pyogenes*'te direnç önemli bir sorun düzeyinde bulunmamaktadır. Ancak tedavi başarısını etkileyebilecek direnç oranları-

nın artışının coğrafik bölgeler, mevsimsel değişiklikler ve belli zaman dilimlerine göre izlenmesi epidemiyolojik veriler için önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bayraktar B, Başarı F, Bulut E. A grubu beta-hemolitik streptokoklarda antibiyotik duyarlılığı ve makrolid direnç fenotipi, *ANKEM Derg* 2008;22(3):127-31.
2. Berkiten R. Streptococcus pyogenes suşlarında eritromisin direnç fenotipleri ve 1970-2001 yılları arasında Türkiye'de izole edilen suşlarda direnç, *ANKEM Derg* 2003;17(4):429-34.
3. Berkiten R. Türkiye'de Streptococcus pyogenes'de makrolid direnç fenotipleri ve direnç genleri (1999-2005), *ANKEM Derg* 2007;21(2):108-12.
4. Bingen E, Bidet P, Mihaila-Amrouche L et al. Emergence of macrolide-resistant Streptococcus pyogenes strains in French children, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(9):3559-62. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.9.3559-3562.2004>
5. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcus pyogenes, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. baskı " kitabında s. 2593-2610, Elsevier, Philadelphia (2010).
6. Cresti S, Lattanzi M, Zanchi A et al. Resistance determinants and clonal diversity in group a streptococci collected during a period of increasing macrolide resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(6):1816-22. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.6.1816-1822.2002>
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth-Twenty third Informational Supplement. CLSI Document M100-S19-23. CLSI, Wayne, PA (2009-2013).
8. Çiftçi E, Doğru Ü, Guriz H, Aysev AD, İnce E. Antibiotic susceptibility of Streptococcus pyogenes strains isolated from throat cultures of children with tonsillopharyngitis, *J Ank Med Sch* 2003;25(1):15-20. http://dx.doi.org/10.1501/Jms_00000000039
9. d'Humières C, Cohen R, Levy C et al. Decline in macrolide-resistant Streptococcus pyogenes isolates from French children, *Int J Med Microbiol* 2012;302(7-8):300-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2012.09.001>
10. Eryılmaz M, Akın A, Arıkan Akan Ö. Boğaz kültürlerinden izole edilen a grubu beta-hemolitik streptokokların antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2006;20(1):10-2.
11. Green MD, Beall B, Marcon MJ et al. Multicentre surveillance of the prevalence and molecular epidemiology of macrolide resistance among pharyngeal isolates of group a streptococci in the USA, *J Antimicrob Chemother* 2006;57(6):1240-3. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl101>
12. Grivea IN, Al-Lahham A, Katopodis GD, Syrogiannopoulos GA, Reinert RR. Resistance to erythromycin and telithromycin in Streptococcus pyogenes isolates obtained between 1999 and 2002 from Greek children with tonsillopharyngitis: phenotypic and genotypic analysis, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(1):256-61. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.50.1.256-261.2006>
13. Gündüz Kaya E, Yücel M, Karakoç AE. A grubu beta-hemolitik streptokoklarda eritromisin direnç oranlarının ve direnç fenotipinin araştırılması, *Mikrobiyol Bul* 2006;40(3):161-8.
14. İnan N, Erdoğan H, Berkiten R. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve antibiyotiklere direnci, *Klimik Derg* 2003;16(3):118-20.
15. Kara A, Özkaya Parlakay A, Gur D ve ark. Grup a beta hemolitik streptokok Türkiye makrolid direnç değerlendirmesi pilot çalışma sonuçları, *J Pediatr Inf* 2011;5(3):96-9. <http://dx.doi.org/10.5152/ced.2011.35>
16. Karadenizli A, Kolaylı F, Vahaboğlu H. İki yıl arayla izole edilmiş olan Streptococcus pyogenes suşlarında penisilin ve makrolit duyarlılığının araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2003;17(1):35-7.
17. Lamagni TL, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J, Jasir A, Schalén C, Strep-EURO. The epidemiology of severe Streptococcus pyogenes associated disease in Europe, *Euro Surveill* 2005;10(9):179-84.
18. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications, *Clin Infect Dis* 2002;34(4):482-92. <http://dx.doi.org/10.1086/324626>
19. Liu X, Shen X, Chang H et al. High macrolide resistance in Streptococcus pyogenes strains isolated from children with pharyngitis in China, *Pediatr Pulmonol* 2009;44(5):436-41. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20976>
20. Lynskey NN, Lawrenson RA, Sriskandan S. New understandings in Streptococcus pyogenes, *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(3):196-202. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283458f7e>
21. Martin JM, Green M, Barbadora KA, Wald ER. Erythromycin-resistant group a streptococci in

- school children in Pittsburgh, *N Engl J Med* 2002;346(16):1200-6.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa013169>
22. Montes M, Tamayo E, Mojica C, García-Arenzana JM, Esnal O, Pérez-Trallero E. What causes decreased erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*? dynamics of four clones in a southern European region from 2005 to 2012, *J Antimicrob Chemother* 2014.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku039>
23. Öngen B, Erdoğan H, Öksüz L, Gürler N, Töreci K. A grubu beta-hemolitik streptokoklarda antibiyotik direnci ve makrolid direnç fenotipinin saptanması, *ANKEM Derg* 2000;14(2):129.
24. Richter SS, Heilmann KP, Beekmann SE et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in the United States, 2002-2003, *Clin Infect Dis* 2005; 41(5):599-608.
<http://dx.doi.org/10.1086/432473>
25. Rubio-López V, Valdezate S, Álvarez D et al. Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibilities and resistance mechanisms of *Streptococcus pyogenes* isolates resistant to erythromycin and tetracycline in Spain (1994-2006), *BMC Microbiol* 2012;12:215.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-12-215>
26. Spellerberg B, Brandt C. *Streptococcus*, "Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW (eds). *Manuel of Clinical Microbiology*, 10. baskı" kitabında s. 331-49, ASM press, Washington (2011).
27. Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system, *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(8):1817-24.
28. Tanz RR, Shulman ST, Shortridge VD et al. Community-based surveillance in the United States of macrolide-resistant pediatric pharyngeal group a streptococci during 3 respiratory disease seasons, *Clin Infect Dis* 2004;39(12):1794-801.
<http://dx.doi.org/10.1086/426025>
29. Telli M, Eyigör M, Tiryaki Y, Aydın N. *Streptococcus pyogenes* suşlarında makrolid direnç mekanizmaları ve oranları (Aydın), *ANKEM Derg* 2012;26(2): 74-9.
<http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2012.074>
30. Uyanık MH, Yazgı H. A grubu beta-hemolitik streptokoklarda eritromisin direnci, *ANKEM Derg* 2008;22(2):85-8.
31. Van Heirstraeten L, Samuel Coenen, Christine Lammens, Hens N, Goossens H, Malhotra-Kumar S. Antimicrobial drug use and macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes*, Belgium, *Emerg Infect Dis* 2012;18(9):1515-8.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1809.120049>