

## BOĞAZ KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN BETA – HEMOLİTİK STREPTOKOK'LARIN GRUPLANDIRILMALARI VE PENİSİLİN'E DUYARLILIKLARININ ARAŐTIRILMASI

GROUPING AND PENICILLIN SUSCEPTIBILITY OF BETA – HEMOLYTIC  
STREPTOCOCCI ISOLATED FROM THROAT CULTURES

İffet PALABIYIKOĐLU\*, Semih KANDİLCİ\*\*

**zet:** Boğaz kültürlerinden izole edilen 70 beta-hemolitik streptokok (BHS) suşu basitrasin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) ve lateks aglütinasyon (LA) testleri ile gruplandırıldı. Suşların % 45.7'sini oluŐturan A grubu BHS (AGBHS)'larda basitrasin ve TMP-SMX'e duyarlılık oranları sırasıyla % 87.5 ve % 21.9 olarak belirlendi. Ayrıca tüm suşların penisilin için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimal bakterisidal konsantrasyon (MBK)'ları araştırıldı. MİK değeri AGBHS'larda düşük, diğer gruplarda biraz daha yüksek bulunurken F grubundan bir suŐ dıŐında toleransa rastlanmadı.

**Summary:** Seventy strains of beta hemolytic streptococci (BHS) isolated from throat cultures were grouped by bacitracin, trimethoprim sulphametoxazole (TMP-SMX) and latex agglutination (LA) tests. 45.7% of these strains was group A having susceptibilities to bacitracin and TMP-SMX as 87.5% and 21.9% respectively. All of the strains were investigated for minimal inhibitory concentration (MIC) and minimal bactericidal concentration (MBC) values in case of penicillin, MIC values were lower in group A BHS than the others and no tolerance was observed apart from a strain in group F.

### G İ R İ Ő

Genellikle 5-15 yaŐlar arasında grlen streptokokal st solunum yolu (SY) enfeksiyonlarının temel yayılımı, kiŐilerle direkt temas sonucunda, burun ve tükrük salgıları aracılığı ile olur. Kalabalık yaŐam bulaŐmayı kolaylaŐtırır (1).

A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) farenjiti genellikle sınırlı kalmakla birlikte çeşitli süpüratif ve non-süpüratif komplikasyonlardan sorumlu olabilmektedir. A grubu dışı streptokoklar değişik sistemlerle ilgili enfeksiyonların yanısıra sporadik tonsillofarenjitlere de yol açmaktadır (2-5).

\* Etimesgut Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniđi, Ankara.

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Çalışmamızda, boğaz kültürlerinden izole edilen BHS'ların gruplara göre dağılımının, gruplandırma yöntemlerinden en yaygın kullanılan üç testi birbiriyle karşılaştırmak suretiyle ortaya konması amaçlandı. Ayrıca BHS enfeksiyonlarında ilk seçenek olan penisilin'in MİK ve MBK değerleri belirlenerek direnç ve tolerans varlığı araştırıldı.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada yer alan 70 BHS suşu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı ile İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarına gelen boğaz kültürü örneklerinden izole edildi ve saf koloniler halinde pasajlar yapılarak çalışıldı.

Gruplandırma için ilk aşamada basitrasinin ayırdedici diskleri (Oxoid) ve TMP-SMX'in duyarlılık diskleri (Oxoid) ile duyarlılık araştırıldı (2, 6-10). Bu testlerin ardından Streptex ZL-50 (Wellcome)'nin kullanıldığı LA yöntemi ile BHS'lar gruplandırıldı.

Yetmiş BHS'un tüp dilüsyon yöntemi ile belirlenen MİK değerleri kaydedildikten sonra berrak kalan tüplere 2 damla beta laktamaz enzimi eklendi. Bu karışımdan 0.1 ml kanlı agara ekilerek inkübe edildi ve MBK değerleri belirlendi. MBK/MİK oranının 32 ve üzerinde olması tolerans varlığı olarak yorumlandı (11).

### B U L G U L A R

Araştırma materyalimiz olan 70 Beta hemolitik streptokok suşunun Tablo 1'de görüldüğü şekilde gruplandığı saptandı. Suşların % 45.7'sinin A, % 17.1'inin G, % 15.7'sinin C, % 11.5'unun F, % 10'unun B grubuna ait olduğu ve D grubuna ait suşa rastlanmadığı belirlendi.

Tablo 1  
BHS'in Gruplara Dağılımı (n = 70)

	Sayı	Oran (%)
Grup A	32	45.7
Grup B	7	10
Grup C	11	15.7
Grup F	8	11.5
Grup G	12	17.1

Grupların basitrasinin ve TMP-SMX'e duyarlılıkları Tablo 2'de gösterildi. Saptanan duyarlılık oranları incelendiğinde en çok dikkati çeken hususlar; G grubunun A grubuna yaklaşan basitrasinin'e duyarlılık oranı ile C, F ve G grubunda TMP-SMX'e duyarlılık oranlarının beklenenden oldukça düşük olmasıdır.

Tablo 2  
BHS'in Basitrasin ve TMP-SMX'e Duyarlılıkları (n = 70)

	Basitrasin'e Duyarlılık	TMP-SMX'e Duyarlılık
Grup A	87.5	21.9
Grup B	14.3	14.3
Grup C	45.2	54.5
Grup F	50	75
Grup G	83.3	75

Suşların MİK değerleri ile MBK/MİK oranları Tablo 3 ve Tablo 4'de belirtildi. A grubunda MİK değerleri 0.032 mcg/ml ve altında iken diğer grupların MİK değerleri biraz daha yüksek olmakla birlikte tümü 0.256 mcg/ml ve altında bulundu. Tablo 4'de ise A, B, C, G gruplarında toleransa rastlanmadığı, yalnızca MBK/MİK oranının 32 olduğu belirlenen F grubundan bir suşun toleran olduğu görülmektedir.

Tablo 3  
BHS Gruplarının MİK Değerleri

MİK (mcg/ml)	A	B	C	F	G	Toplam
0.004	16	—	—	1	—	17
0.008	8	—	—	1	—	9
0.016	7	1	1	1	—	10
0.032	1	1	3	4	6	15
0.064	—	1	5	1	3	10
0.128	—	1	2	—	2	5
0.256	—	3	—	—	1	4
<b>Toplam</b>	<b>32</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>70</b>

Tablo 4  
BHS Gruplarının MBK/MİK Oranları

MBK / MİK	A	B	C	F	G
1	24	4	7	3	8
2	5	2	1	2	3
4	1	—	1	1	1
8	1	1	2	—	—
16	1	—	—	1	—
32	—	—	—	1	—
	<b>32</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>12</b>

## T A R T I Ş M A

AGBHS'ların basitrasine yüksek oranlarda duyarlı oldukları kabul edilmektedir (2, 4, 8, 12). Basitrasine duyarlı olduğu için AGBHS olarak değerlendirilen suşlarının çoğu G grubuna aittir (9, 13). Ayrıca basitrasine dirençli AGBHS'lar yanlış negatif değerlendirmelere yol açarak bu testle doğru gruplandırma oranını önemli ölçüde azaltmaktadır (14).

Streptokokların serolojik olarak gruplandırılması, maddi zorluklar nedeniyle rutin olarak yapılamamaktadır; genellikle yalnızca basitrasine testi ile gruplandırma yapmak eğilimi vardır (12, 15, 16). Önce basitrasine testi ile AGBHS'ların ayrılması, A grubu dışı streptokokların ise LA yöntemiyle gruplandırılması da söz konusu olabilmektedir (3, 10). Ayhan ve Günalp ise biokimyasal ve serolojik gruplandırma yöntemlerini karşılaştırmak amacı ile yaptıkları bir çalışmada, serolojik olarak AGBHS olduğu belirlenen suşların % 8'ini basitrasine dirençli bulurken, C ve G gruplarının sırasıyla % 25 ve % 33'ünü duyarlı bulmuşlardır (15). Çalışmamızda AGBHS'larda basitrasine duyarlılık % 87.6 iken B, C, F ve G gruplarında sırasıyla % 14.3, % 45.5, % 50 ve % 83.3 bulundu. Bu sonuçlar, AGBHS'ların basitrasine çok yüksek oranda duyarlı, A grubu dışı BHS'ların genellikle dirençli kabul edilmelerinin yanıltıcı olacağına işaret etmektedir. AGBHS'larda % 12.5 bulunan dirençlilik ve G grubunun A grubuna yaklaşan duyarlılık oranı dikkat çekmektedir.

BHS'ların gruplandırılmalarına yönelik diğer test, TMP-SMX'e duyarlılığın araştırılmasıdır. A ve B gruplarının TMP-SMX'e yüksek oranda dirençli olduğu kabul edilmektedir (6). A ve B grubu BHS izolasyonunda TMP-SMX içeren besiyeri kullanımını öneren ve bunun karşısında olan görüşler vardır (7, 18, 19). Çalışmamızda TMP-SMX'e A grubunda % 22, B grubunda % 14, oranında duyarlılık saptanırken, C, F ve G gruplarında % 50'ye ulaşan oranlarda direnç gözlemlendi. Bu bulgular A ve B grubu BHS izolasyonunda TMP-SMX içeren besiyeri kullanımının sağlıklı olmayacağını ve yalnızca basitrasine ve TMP-SMX testleriyle gruplandırma yapmanın yanıltıcı olacağını düşündürmektedir. Ayrıca sadece biokimyasal yöntemlerle gruplandırma yapılacaksa bu iki teste ek olarak CAMP testi, % 6.5 NaCl'de üreme, hippurat hidrolizi ve safra eskülin testlerinin de kullanılmasının gerekliliğini desteklemektedir. % 95 - % 97 gibi yüksek oranlarda doğru gruplandırma için ise koagülünasyon, presipitasyon veya LA testlerinden biri uygulanmalıdır (9).

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda boğaz kültürlerinde üreyen bakterilerin % 10 - % 20'sinin BHS olduğu bildirilmiştir. Söyletir ve Hasçelik izole ettikleri BHS'ların % 90'a ulaşan oranlarda, Aktaş ve Berkiten ise % 50 dolayında A grubuna ait olduğunu bildirmişlerdir. Ayhan ve Günalp ise izole ettikleri 100 BHS suşundan 64'ünün AGBHS, A grubu dışı 36 suşun 31'inin (% 85) C ve G grubundan olduğunu göstermişlerdir (3, 9, 10, 20, 21). Çalışmamızdaki 70 BHS suşunun 38'ini (% 54.3) A grubu dışı gruplar oluşturuyordu ve bunların % 60.5'i C ve G grubuna aitti. Sonuçlarımız boğaz kültürlerinden izole edilen BHS'ların gruplandırılmalarının gerekliliğini desteklemektedir.

AGBHS farenjiti tedavisinde ve akut eklem romatizması (AER) profilaksisinde ilk seçenek penisilin'dir ve AGBHS'ların penisilin için MİK değerleri  $\leq 0.03$  mcg/ml bildirilmiştir (1, 10, 17, 22-24). Çalışmamızda AGBHS'ların penisilin için MİK değerleri  $\leq 0.032$  mcg/ml bulundu. Bu suşların % 50'sinin MİK değeri  $\leq 0.004$  mcg/ml idi.

Bir bakterinin antimikrobiyal ajan tarafından inhibe edilmesi fakat öldürülmemesi olarak tanımlanan "tolerans", tedavide oluşabilen yetersizliği irdelemek üzere A, B, C, D, F, G ve viridans grubu streptokoklarda tanımlanan bir fenomendir. AGBHS'larda % 0 - % 15 arasında bildirilmiştir (11, 22, 25-27). Çalışmamızdaki AGBHS'larda toleran suşa rastlanmadı.

A grubu dışı grupların penisilin için MİK değerleri AGBHS'lara göre daha yüksek, tolerans varlığı ise çok değişik oranlarda bildirilmiştir (43). Çalışmamızda bu grupların penisilin için MİK değerleri 0.004-0.250 mcg/ml bulundu ve tolerans yalnızca F grubundan bir suşta gösterildi.

Sonuç olarak bulgularımız; boğaz kültürlerinden izole edilen BHS'ların gruplandırılmalarının gerekliliğini ve bu amaçla yaygın olarak kullanılan basitrasin ve TMP-SMX testlerinin serolojik bir yöntemle birlikte uygulandığında daha sağlıklı sonuçlar alınacağını telkin etmektedir.

Ayrıca tedavi ve eradikasyona yönelik sorunlara açıklık getirmek amacı ile penisilin direnci ve tolerans varlığı araştırılmış ve AGBHS'larda her ikisine de rastlanmamıştır. A grubu dışı streptokokların penisiline AGBHS'a oranla daha az duyarlı bulunmaları ve F grubundan toleran bir suşun saptanması, bu grupların sorumlu olduğu enfeksiyonların penisilin tedavisine daha az yanıt vermelerini destekleyen bulgularımız arasındadır.

#### KAYNAKLAR

1. Karabiber N: Streptokokal farenjit, Mikrobiyol Bült, 1990, 24: 272.
2. Pollock HM, Dahlgren B: Distribution of streptococcal groups in clinical specimens with evaluation of bacitracin screening. Appl Microbiol, 1974, 27: 141.
3. Söyletir G, Ener B: Beta hemolitik streptokokların serolojik gruplandırması ve klinik örneklere göre dağılımı. Mikrobiyol Bült, 1989, 23: 190.
4. Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE: Principles and Practice Infectious Diseases. p. 1518. 3<sup>rd</sup> ed. 1990 Newyork Churchill Livingstone.
5. Schwartz RH, Shulman ST: Group C and G streptococci. Clin Pediatr, 1986, 25: 496.
6. Lennete EH, Truant JP: Manuel of Clinical Microbiology American Society for Microbiology p. 87, 1980, Washington DC.
7. Kurzynski TA, Van Holten CM: Evaluation of techniques for isolation of group A streptococci from throat cultures. J Clin Microbiol, 1981, 13: 891.
8. Kellog JA, Manzella JP: Detection of group A streptococci in the laboratory of physician's office. JAMA, 1986, 255: 2638.
9. Ayhan Z, Günalp A: Beta hemolitik streptokok gruplandırılmasının önemi ve gruplamada kullanılan çeşitli testlerin karşılaştırılması. Mikrobiol Bült, 1984, 18: 81.

10. Hasçelik G, Berkman E: Boğaz kültürlerinde basitrasine dirençli beta hemolitik streptokok görüme sıklığı ve invitro antibiyotik duyarlılıkları. Mikrobiyol Bült, 1989, 23: 312.
11. Dagan R, Ferne M: Association of penicillin-tolerant streptococci with epidemics of streptococcal pharyngitis in closed communities. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1985, 8: 629.
12. Ergüven S, Gür D, Akalın HE: basitrasine duyarlı beta-hemolitik streptokokların eritromisin, roksitromisin ve klindamisine invitro duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg, 1990, 4: 401.
13. Nakata M, Silvers JH, George L: Group G streptococcal arthritis. Arch Intern Med, 1983, 143: 1328.
14. Facklam RR, Padula JF: Presumptive identification of group A, B, D streptococci. Appl Microbiol, 1974, 27: 107.
15. Cengiz AT, Kıyann M, Çiftçiöğlü N: A grubu beta-hemolitik streptokokların antibiyotiklere duyarlılığı. Mikrobiyol Bült, 1989, 23: 163.
16. Demirsoy S, Sultan N, İmir T, Atalay Y: Streptokokal tonsillitin tedavisinde benzatin penisilin G ve sefaklorun etkinlikleri beta laktamaz aktivitesi üzerindeki etkileri. GÜ Tıp Fak Derg, 1989, 5: 31.
17. Kiraz N, Akşit F, Koçoğlu T: Boğaz sürüntülerinden izole edilen grup A streptokokların antibiyotik duyarlılık sonuçları. Mikrobiyol Bült, 1990, 24: 237.
18. Gunn BA, Ohashi DK, Gaydos CA: Selective and enhanced recovery of group A and B streptococci from throat cultures with sheep blood agar containing TMP-SMX. J Clin Microbiol, 1977, 5: 650.
19. Dykstra MA, McLaughlin JC, Bartlett RC: Comparison of media and techniques for detection of group A streptococci in throat swab specimens. J Clin Microbiol, 1979, 9: 236.
20. Aktaş F, Ulutan F, Usta D, Sultan N: Boğaz kültüründe beta-hemolitik streptokoklar, Enfeksiyon mu, taşıyıcılık mı? Türk Mikrobiyol Cem Derg, 1990, 20: 52.
21. Berkiten R, Jassim MM: Solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen beta-hemolitik streptokoklar ve kemoterapötik maddelere duyarlılıkları. İnfeksiyon Derg, 1991, 5: 233.
22. Türet S, Karabiber N: A grubu beta-hemolitik streptokoklarda penisilin G ve eritromisin duyarlılığı. Ankem Derg, 1990, 4: 479.
23. Ballows A, Hausler WJ, Hermann K, Isenberg ND, Shadomy HJ: Manual of Clinical Microbiology p.238. Amer Soc for Microbiol 1991, Washington DC.
24. Feldmann S, Bisno A, et al: Efficacy of benzathine penicillin G in group A streptococcal pharyngitis. J Pediatr, 1987, 110: 5-783.
25. Woolfrey BF: Penicillin tolerance in beta streptococci. Scand J Infect Dis, 1988, 20: 235.
26. Kwang SK: Clinical perspectives on penicillin tolerance. J Pediatr 1988, 112: 509.
27. Ergüven S, Çerikçiöğlü N, Arkan S, Berkman E: Boğaz kültürlerinden izole edilen beta hemolitik streptokoklarda Penisilin Toleransı. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 1990, 20: 263.