

## A GRUBU BETA-HEMOLİTİK STREPTOKOKLARA BAZI MAKROLİD ANTİBİYOTİKLERİN İN-VİTRO ETKİLERİ (\*)

Ferda TUNÇKANAT<sup>1</sup>, Burçin ŞENER<sup>1</sup>, Özay AKAN<sup>2</sup>, Erdoğan BERKMAN<sup>3</sup>

### ÖZET

Boğaz kültürlerinden izole edilerek basitrasın duyarlılığına göre muhtemel A grubu olarak tanımlanan 323 betahemolitik streptokok suşunda penisilin G, eritromisin ve azitromisin, bunlardan 221'inde roksitromisin, 235'inde ise klaritromisin duyarlılığına, % 5 koyun kanı içeren Mueller-Hinton agarda disk difüzyon yöntemi ile bakılmıştır. Suşların tümü penisilin G'ye duyarlı (inhibisyon zon çapı  $\geq$  28 mm) bulunurken, dokuzunda (% 2.8) eritromisin için intermediate zon çapı (14-22 mm), ikisinde (% 0.6) ise azitromisin için intermediate zon çapı (14-17 mm) belirlenmiştir. Roksitromisin duyarlılığına bakılan 221 suşun dördünde (% 1.8) roksitromisin için intermediate zon çapı (16-20 mm) saptanırken, klaritromisin duyarlılığı araştırılan 235 suşun tümü klaritromisine duyarlı bulunmuştur (inhibisyon zon çapı  $\geq$  15 mm). Bu çalışmada penisilin ve çalışılan makrolid antibiyotikler için direnç saptanmamış olup, sonuçlar A grubu beta-hemolitik streptokoklarda penisilin direncinin mevcut olmadığına ilişkin bilgileri desteklemekte ve makrolid antibiyotiklerin de penisiline başarılı bir alternatif oluşturabileceklerini in-vitro koşullarda göstermektedir.

### SUMMARY

*In-vitro activity of some macrolide antibiotics against group A beta-hemolytic streptococci.*

In-vitro activity of erythromycin, azithromycin, roxythromycin, clarithromycin and also penicillin G was investigated in group A beta-hemolytic streptococci. Beta-hemolytic streptococci which have been isolated from throat cultures were identified as group A, according to their bacitracin susceptibility. In 323 of these isolates penicillin G, erythromycin, and azithromycin susceptibility, in 221 of these roxythromycin and in 235 clarithromycin susceptibility was examined with disk diffusion susceptibility test in MuellerHinton agar supplemented with 5 % sheep blood. All 323 isolates were susceptible to penicillin G. Nine of these isolates (2.8 %) showed intermediate zone size for erythromycin, two (0.6 %) for azithromycin and four (1.8 %) of 221 isolates for roxythromycin while all of the 235 isolates were susceptible to clarithromycin. These results support the common point of view that there is no resistance to penicillin in group A beta-hemolytic streptococci and it could also be concluded that macrolide antibiotics seem to be good alternatives to penicillin in the treatment of streptococcal pharyngotonsillitis.

(\*) 8. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresinde sunulmuştur (22-28 Mayıs 1993, Antalya).

1- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

2- Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara.

3- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pedyatrik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

## GİRİŞ

Makrolid antibiyotiklerin en eskisi olan eritromisin, 1952 yılında tedaviye girişinden bu yana çeşitli infeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta, streptokokal faringotonsillit tedavisinde de penisiline iyi bir alternatif oluşturmaktadır. Eritromisinin etki spektrumunun nispeten dar oluşu (özellikle *H. influenzae*'ya sınırlı etkisi), oral yoldan kullanıldığında biyoyararlanımının düşük oluşu ve gastrointestinal yan etkilerinin çoğu zaman tedaviyi yarıda bıraktıracak ölçüde fazla oluşu gibi nedenler, son yıllarda yeni makrolid antibiyotiklerin geliştirilmesi ile sonuçlanan yoğun çalışmaları başlatmıştır. Yeni makrolidler gelişmiş farmakokinetik ve mikrobiyolojik özellikleri ve yan etkilerinin eritromisinden çok daha az oluşları ile eritromisine üstünlük göstermektedirler.

Makrolid antibiyotiklerden özellikle eritromisinin yaygın kullanımı başta stafilokoklar (9,13) ve enterokoklar (3) olmak üzere birçok mikroorganizmada bu gruba karşı direnç gelişmesine yol açmıştır. Streptokok türlerinde de makrolidlere karşı ülkelere göre değişiklik göstermek üzere çeşitli oranlarda direnç gelişimi söz konusudur (4,5).

Klinikte makrolid antibiyotiklere karşı gözlenen direncin önemli bir bölümünü MLS tipi direnç oluşturmaktadır. Bu tip dirençte bakteri aynı anda makrolid, linkozamid ve streptogramin B tipi antibiyotiklere direnç göstermektedir. Bu dirençte 50S ribozomal alt birimin 23S ribozomal RNA'sındaki adeninin metilasyonu sonucu sözü geçen antibiyotikler ribozom üzerindeki hedeflerine bağlanamazlar. MLS direnci indüklenebilen ya da konstitütif tipte olabilir. İndüklenebilen MLS direncinde bakteri yalnızca 14 ve 15 üyeli makrolidlere direnç kazanırken, konstitütif tip dirençte tüm MLS antibiyotiklere karşı direnç söz konusudur (6).

Bu çalışmada farmakokinetik üstünlüğe sahip ve yan etkileri azaltılmış yeni türevlerinin sentezlenmesi ile streptokokal faringotonsillit tedavisinde tercih edilmeye başlanan makrolid antibiyotiklerin ve ayrıca penisilin G'nin A grubu beta-hemolitik streptokoklara in-vitro etkileri araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Pediyatrik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen boğaz kültürlerinden izole edilen beta-hemolitik streptokok suşları ile yürütülmüştür. % 5 koyun kanlı besiyerine ekilerek 37 °C'de 18-24 saat inkübe edilen boğaz sürüntü örneklerinden izole edilen beta-hemolitik streptokok suşlarının basitrasın duyarlılıkları 0.04 Ü basitrasın diskleri (Difco) kullanılarak belirlenmiştir. Basitrasine duyarlı bulunan beta-hemolitik streptokok suşları muhtemel A grubu olarak tanımlanmıştır.

Basitrasine duyarlı 323 beta-hemolitik streptokok suşunda penisilin G, eritromisin ve azitromisin duyarlılığı, bunların 221'inde roksitromisin, 235'inde ise klaritromisin duyarlılığı araştırılmıştır. Bu amaçla % 5 koyun kanı eklenmiş Mueller-Hinton agar kullanılarak disk difüzyon yöntemi (11) uygulanmıştır. Besiyerleri 37 °C'de 18-24 saat inkübe edildikten sonra inhibisyon zon çapları ölçülerek milimetrik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan antibiyotik diskleri firmalardan sağlanan ticari diskler olup, disk potensleri penisilin G (Oxoid) için 10 Ü, eritromisin (Oxoid), azitromisin (BBL), roksitromisin (Oxoid) ve klaritromisin (Difco) için 15 mcg'dır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 323 suşun tümü penisilin G'ye duyarlı (inhibisyon zon çapı  $\geq 28$  mm) olup, bu suşların dokuzunda (% 2.8) eritromisin için intermediate zon çapı (14-22 mm), ikisinde ise (% 0.6) azitromisin için intermediate zon çapı (14-17 mm) belirlenmiştir. Roksitromisin duyarlılığına bakılan 221 suşun dördünde (% 1.8) ise bu makrolid için intermediate zon çapı (16-20 mm) saptanırken, klaritromisin duyarlılığı araştırılan 235 suşun tümü klaritromisine duyarlı bulunmuştur (Tablo).

Tablo. A grubu beta-hemolitik streptokok suşlarının penisilin G ve bazı makrolidlere in-vitro duyarlılıkları.

| Antibiyotik   | Denenen suş sayısı (n) | Duyarlı n (%) | Intermediate n (%) | Dirençli n |
|---------------|------------------------|---------------|--------------------|------------|
| Penisilin G   | 323                    | 323 (100)     | 0                  | 0          |
| Eritromisin   | 323                    | 314 (97.2)    | 9 (2.8)            | 0          |
| Azitromisin   | 323                    | 321 (99.4)    | 2 (0.6)            | 0          |
| Roksitromisin | 221                    | 217 (98.2)    | 4 (1.8)            | 0          |
| Klaritromisin | 235                    | 235 (100)     | 0                  | 0          |

Eritromisin için intermediate zon çapı saptanan dokuz suştan dördü yalnızca eritromisine, üçü roksitromisine, biri ise hem roksitromisine hem de azitromisine intermediate değer göstermiştir. Bu suşlardan azitromisin için intermediate değer veren bir suшта ise roksitromisin direnci bakılamamıştır.

## TARTIŞMA

En eski makrolid antibiyotik olan eritromisinin tedaviye girişinden bu yana yaygın ve etkin bir biçimde kullanımı, beraberinde direnç sorununu da getirmiştir. Makrolid antibiyotiklere direnç oranları farklı bakterilerde ülkelere göre değişkenlik göstermektedir.

A grubu beta-hemolitik streptokoklarda eritromisin direnci genellikle % 5'in altında iken (5) Japonya ve Fransa'da (10) % 50'lere kadar çıkmaktadır. İsveç'te ise (14) bu oran % 5.9 oranında saptanmıştır.

Yurdumuzda yapılan çalışmalarda eritromisin direnç oranları ya çok düşük olarak saptanmakta (1, 7, 8, 12), ya da hiç direnç bulunmamaktadır (2). Yeni makrolidleri kapsamına alan daha sınırlı yurtiçi araştırmalarda daha çok roksitromisin ile çalışılmış olup, direnç oranları eritromisine göre daha yüksek bulunmuştur (7,8).

Bu çalışmada penisilin G ve makrolid antibiyotiklere karşı direnç saptanmamakla birlikte, eritromisin için % 2.8, roksitromisin için % 1.8, azitromisin için % 0.6 oranında intermediate değerler belirlenmiştir. Makrolid antibiyotiklere karşı intermediate zon çapı saptanan bu suşların gerçekte duyarlı mı yoksa dirençli mi olduklarını kesin olarak söylemek güçtür. Bununla beraber bu çalışmanın sonuçları A grubu beta-hemolitik streptokoklarda penisilin direncinin mevcut olmadığına ve penisilin streptokokal faringotonsillit tedavisinde ilk seçenek olması gerektiğine ilişkin bilgileri desteklerken, makrolid antibiyotiklerin de tedavide penisiline başarılı bir alternatif oluşturabileceklerini in-vitro koşullarda göstermektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Berkiten R, Aaçfidan A, Mustafa JM: Boğaz salgularından izole edilen beta hemolitik streptokoklar ve kemoterapötiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 3: 617 (1989).
- 2- Cengiz AT, Kılıç H, Anter M: Akut ve kronik üst solunum yolu infeksiyonlarında boğaz ve burun kültürlerinden üretilen etken bakteriler ve bunların antibiyotiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 2: 361 (1988).
- 3- Courvalin P, Carlier C, Chabbert YA: Plasmid linked tetracycline and erythromycin resistance in group D streptococcus, *Ann Inst Pasteur (Paris)* 123: 755 (1972).
- 4- Dixon JMS, Lipinski AE: Infections with  $\beta$  hemolytic streptococcus resistant to lincomycin and erythromycin and observations on zonal pattern resistance to lincomycin, *J Infect Dis* 130: 351 (1974).
- 5- Duval J: Evolution and epidemiology of MLS resistance, *J Antimicrob Chemother* 16 (Suppl A): 137 (1985).
- 6- Eady EA, Ross J, Cove JH: Multiple mechanisms of erythromycin resistance, *J Antimicrob Chemother* 26: 461 (1990).
- 7- Ergüven S, Gür D, Akalın HE, Berkman E: Basitrasine duyarlı beta hemolitik streptokokların eritromisin, roksitromisin ve klindamisine in vitro duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 4: 401 (1990).
- 8- Johansson CB, Çelik C, Kartal S: Roksitromisin ve eritromisinin bazı gram pozitif bakterilere karşı in vitro aktivitelerinin karşılaştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 22:53 (1992).
- 9- Lampson BC, Parisi JT: Naturally occurring Staphylococcus epidermidis plasmid expressing constitutive macrolide -lincosamide- streptogramin B resistance contains a deleted attenuator, *J Bacteriol* 166: 479 (1986).
- 10- Maruyama S, Yashioka H, Fujita K, Takimoto M, Satake Y: Sensitivity of group A streptococci to antibiotics, *Am J Dis Child* 133: 1143 (1979).
- 11- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Fourth edition; Approved standards, *NCCLS Document M2-A4*. Villanova (1990).
- 12- Sultan N, Demirsoy S, Olguntürk R, Türet S, Kurtar K: A grubu beta hemolitik streptokokların penisilin ve türevlerine karşı duyarlılığı ve beta laktamaz aktivitesi yönünden incelenmesi, *Gazi Üniv Tıp Fak Derg* 2:57 (1987).
- 13- Thakker-Varia S, Jenssen WD, McDermott LM, Weinstein MP, Dubin DT: Molecular epidemiology of macrolide-lincosamide streptogramin B resistance in Staphylococcus aureus and coagulase negative staphylococci, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 735 (1987).
- 14- Zockrisson G, Lind L, Roos K, Larsson P: Erythromycin resistant beta hemolytic streptococci group A in Göteborg, Sweden, *Scand J Infect Dis* 20: 419 (1988).