

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BOĞAZ KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN
A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLARIN
ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI**

Bio. Müjde Eryılmaz

**FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet Akın**

158298

2004-ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Mikrobiyoloji Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: *26.05.2004*



Prof. Dr. Ahmet AKIN

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Jüri Başkanı



Prof. Dr. Aykut MISIRLIGİL

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi



Prof. Dr. Murat ÖZSAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Ufuk ABBASOĞLU

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi



Doç. Dr. Sulhiye YILDIZ

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

ÖNSÖZ

AGBHS'lar; başta akut tonsillofarenjit olmak üzere neden olduğu ciddi enfeksiyonlar ötesinde yol açtığı poststreptokoksik komplikasyonlar sebebiyle de oldukça önem taşımaktadır. AGBHS enfeksiyonlarının tedavisinde oral ya da parenteral penisilin türevleri ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Penisilin alerjisi olan hastalarda eritromisin tercih edilmektedir.

Son yıllarda AGBHS'ların üst solunum yollarından eradikasyonunda başarısızlıklar bildirilmektedir. Bu başarısızlığın nedenleri arasında; ağız ve üst solunum yollarının normal florasını oluşturan aerop ve anaerop bakterilerin beta laktamaz enzimi salgılayarak penisilini inaktive etmesi, hastanın tedaviye uyum sorunu, tedavi süresinin gerektiğinden kısa tutulması, penisilin enfeksiyon bölgesine yetersiz penetrasyonu ve penisilin toleransı sayılabilir.

Yüksek lisans eğitimim süresince; bilgi ve deneyimleri ile bana sürekli yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Akın'a ve Doç. Dr. Sulhiye Yıldız'a, çalışmamda kullandığım suşların temin edilmesini sağlayan Ankara Üniversitesi, İbn-i Sina Hastanesi, Merkez Laboratuvarları Koordinatörü Doç. Dr. Özay Arıkan Akan'a ve Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarı çalışanlarına, ayrıca her zaman sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim eşim Mert Eryılmaz'a, aileme ve Prof. Dr. Teksin Eryılmaz'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bio. Müjde Eryılmaz

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Kabul ve Onay.....	ii
Önsöz.....	iii
İçindekiler.....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar.....	vi
Tablolar.....	vii
Resimler.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Tarihçe.....	3
1.2. Streptokokların Genel Özellikleri.....	5
1.3. A Grubu Beta Hemolitik Streptokokların Genel Özellikleri.....	9
1.3.1. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri.....	9
1.3.2. Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri.....	10
1.3.3. Antijenik Yapı.....	12
1.3.4. Patogenez.....	15
1.3.5. Klinik.....	23
1.3.6. Tanı.....	29
1.3.7. Tedavi.....	32
1.3.8. Korunma ve Kontrol.....	33
1.3.9. Epidemiyoloji.....	34
1.4. Antimikrobiyal Direnç.....	35
1.4.1. Antimikrobik Maddelerin Etki Mekanizmaları.....	35
1.4.2. Antimikrobik Maddelere Karşı Oluşan Direnç Mekanizmaları.....	36
1.4.3. Günümüzde Direnç Durumu.....	38

2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
2.1. GEREÇ.....	40
2.1.1. Klinik Örneklerden İzole Edilen AGBHS Suşları.....	40
2.1.2. Kullanılan Besiyerleri.....	40
2.1.3. Kullanılan Boyalar ve Çözeltiler.....	42
2.1.4. Mc Farland 0,5 No'lu Standart Bulanıklık Tüpünün Hazırlanması.....	43
2.1.5. Kullanılan Antibiyotik Diskleri ve İdentifikasyon Kiti.....	43
2.2. YÖNTEM.....	45
2.2.1. Koloni Morfolojisi.....	45
2.2.2. Hemoliz Testi.....	46
2.2.3. Gram Boyama.....	46
2.2.4. Katalaz Testi.....	47
2.2.5. Basitrasin-SXT Duyarlılığı.....	48
2.2.6. ACON Strep A İdentifikasyon Test Kiti.....	49
2.2.7. Antibiyotik Duyarlılığı.....	50
3. BULGULAR.....	53
3.1. İdentifikasyon Test Sonuçları.....	53
3.2. Antibiyotik Duyarlılığı Test Sonuçları.....	53
4. TARTIŞMA.....	56
5. SONUÇ.....	67
ÖZET.....	68
SUMMARY.....	69
KAYNAKLAR.....	70

SİMGE VE KISALTMALAR

AGBHS:	A Grubu Beta Hemolitik Streptokok
ASO:	Anti-Streptolizin-O
cm:	Santimetre
CR:	Constitutive Type of Resistance
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
DNAz:	Deoksiribo Nükleotidaz
DPNaz:	Difosfo Piridin Nükleotidaz
g:	Gram
INH:	İzoniazit
IR:	Inducible Type of Resistance
M:	Molar
MBK:	Minimal Bakterisidal Konsantrasyon
ml:	Mililitre
MİK:	Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu
MLS:	Makrolit-linkozamit-streptogramin antibiyotiklerine dirençli
PABA:	Para amino benzoik asit
PBP:	Penisilin bağlayan proteinler
PCR:	Polimerase Chain Reaction
PYR:	Piyrolidonil arilamidaz
RNA:	Ribo Nükleik Asit
RNAz:	Ribo Nükleotidaz
Strep TSS:	Streptokoksik toksik şok sendromu
U:	Unit
µg:	Mikrogram

TABLolar

	Sayfa No
Tablo 1.1. Streptococcus pyogenes'in Bazı Kùltür ve Biyokimyasal Özellikleri.....	12
Tablo 1.2. AGBHS'ların Ürettiği Ekstraselüler Ürünler.....	18
Tablo 2.1. Disk-diffüzyon Yönteminde Elde Edilen Zon Çaplarının Değerlendirilmesi.....	52
Tablo 3.1. Antibiyotik Duyarlılığı Test Sonuçları.....	53
Tablo 3.2. Antibiyotik Duyarlılığı Oranları.....	55



RESİMLER

	Sayfa No
Resim 1.1. AGBHS'ların Mikroskopik Görünümü.....	10
Resim 1.2. AGBHS'ların Koloni Morfolojisi.....	10
Resim 1.3. AGBHS'ların Antijenik Yapısı.....	13
Resim 2.1. Koloni Morfolojisi.....	45
Resim 2.2. Gram Boyanma Özelliği.....	47
Resim 2.3. Basitrasin-SXT Duyarlılığı.....	48
Resim 2.4. ACON Strep A Test Kiti.....	50
Resim 2.5. Antibiyotik Duyarlılığı.....	52

1. GİRİŞ

Günümüzde A grubu beta hemolitik streptokokların (AGBHS) neden olduğu enfeksiyonlara oldukça sık rastlanmaktadır. Özellikle tükrük damlacıkları, nazal sekresyon ve tozlarla bulaşması nedeniyle toplu yaşam alanlarında (okul, hastane, kışla, fabrika v.s.) taşıyıcıların da aracılığı ile popülasyonda varlığının devamını sağlamaktadır. Pek çok ülkede olduğu gibi yurdumuzda da AGBHS enfeksiyonları bireylerde iş gücü ve verimi azaltıcı, başarıyı düşürücü etkisinin yanında oluşturduğu süpüratif, toksijenik ve süpüratif olmayan enfeksiyonlarla da önemini sürdürmektedir (Kılıç, 1991).

AGBHS'lar; boğaz ağrısı, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları yanında akut glomerulonefrit ve akut romatizmal ateş gibi ciddi post enfeksiyon hastalıklarına da yol açabilen önemli insan patojenleridir. Streptokok enfeksiyonlarının tedavisinde oral ya da parenteral penisilin türevleri ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Penisilin alerjisi olanlarda eritromisin diğer makrolidler ve oral sefalosporinler sıklıkla kullanılmaktadır (Alberti ve ark., 2003).

Son yıllarda AGBHS'ların üst solunum yollarından eradikasyonunda %10-30 oranında başarısızlık bildirilmektedir. Bu başarısızlığın nedenleri arasında ağız ve üst solunum yollarının normal florasını oluşturan aerop ve anaerop bakterilerin beta-laktamaz enzimi salgılayarak penisilini inaktive etmesi, hastanın tedaviye uyum sorunu, tedavi süresinin gerektiğinden kısa tutulması, penisilinin enfeksiyon

bölgesine yetersiz penetrasyonu ve penisiline tolerans sayılabilir. Tolerans; bakterisidal antibiyotiklerin etkisiyle bir bakteri süşunun üremesinin inhibe olması fakat ölmemesini ifade eder. Bu durumun klinik önemi; toleran süşlara bağı enfeksiyonlarda tedavinin güçleşmesi olasılığıdır. İnvitro olarak antibiyotiğın minimal bakterisidal konsantrasyonunun (MBK), minimal inhibitör konsantrasyonunun (MİK) 32 katı veya üstüne çıkması tolerans kriteri olarak belirtilmektedir. Tolerans özellikle AGBHS'lara bağı enfeksiyonların tedavisinde başarısızlığa yol açabilmektedir (Gökahmetoğlu ve ark., 2000).

Bu çalışmada; boğaz kültürlerinden izole edilen AGBHS'ların antibiyotik duyarlılıklarının saptanması amaçlanmaktadır. Bu sayede antibiyogram yapmak için zaman kısıtlı olduğunda elde edilen antibiyotik profiline göre antibiyotik tedavisine başlanabilecek ve bu arada yapılan antibiyogram sonucuna göre tedaviye yön verilebilecektir.

1.1. Tarihçe

İlk kez 1874'te Billroth yara ve erizipel lezyonlarının cerahatli (pürülan) eksüdalarında zincir yaparak üreyen kokları tanımlamış ve streptococcus olarak isimlendirmiştir. Bu bakteri daha sonra 1879'da Pasteur tarafından püerperal sepsisli bir hastanın kanından da elde edilmiştir (Hemokültür izolmanı). Bu arada kızıl hastalığına yakalanmış bir hastanın boğaz kültüründen de benzer bakteri elde edilmiş ve 1881'de Ogston tarafından cerahat etkeni olduğu açıklanmıştır. R. Roch ise aynı yılda streptococci adı verilen bu mikroorganizmanın erizipel lezyonlarında daima bulunduğunu bildirmiştir. Fehleisen, 1882-1883'de bu mikroorganizmaların saf kültürünü elde ederek, gönüllülerde erizipel meydana getirmiştir (Cengiz, 1999).

İlk olarak yara enfeksiyonu, erizipel ve püerperal sepsis etkeni olarak gösterilen bu mikroorganizma 1884'te Rosenbach tarafından *Streptococcus pyogenes* olarak adlandırılmıştır (Söyletir ve Över, 2002).

1919'da Brown, kanlı agardaki hemolitik aktivitelerine göre streptokokları alfa, beta ve gama hemolitik olarak ayırmıştır. Rebecca Lancefield, presipitasyon ve Griffith aglütinasyon yöntemleriyle streptokokların immünolojisini incelemiştir. Lancefield 1933'de patojen streptokokları hücre duvarında bulunan karbohidrat antijenlerine göre serolojik gruplara ayırmıştır (Cengiz, 1999).

Yaklaşık olarak elli yılı aşkın bir süredir penisilin; streptokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilk seçenektir. 1950'lerin ilk dönemlerinden 1970'lere kadar olan süreçte, streptokok enfeksiyonlarının tedavisi tek doz intramüsküler penisilin G benzatin enjeksiyonu ile yapılmaktaydı. 1960'lı yılların sonlarına doğru ve 1970'li yıllarda yapılan çalışmalar; intramüsküler olarak veya oral olarak hazırlanmış penisilinlerin, streptokokların eradikasyonunda eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir. Böylece 1980'li yılların başlarından itibaren; oral tedavide kullanılan penisilin-V tercih edilmeye başlanmıştır (Hayes ve Williamson, 2001).

Penisilin; *S.pyogenes*'in neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilk seçenektir. Penisilin alerjisi olan hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak eritromisin ve diğer makrolid grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Ancak *S.pyogenes* tarafından, eritromisin ve diğer antibiyotik seçeneklerine karşı direnç oluşumu oldukça yaygınlaşmaya başlamıştır. Eritromisine karşı direnç oluşumu ilk olarak 1955 yılında Britanya Krallığı'nda görülmüştür (Lowbury ve ark., 1959).

Kısa süre sonra Japonya'da, Finlandiya'da, Tayvan'da, Avustralya'da, Amerika'da, İspanya'da ve İtalya'da direnç oluşumları bildirilmiştir. 1991 yılından 1996 yılına kadar olan süreçte Cenova'da; eritromisine dirençli veya orta dirençli *S.pyogenes* suşu yüzdesi %0'dan %50'ye çıkmıştır. Bu ani artış oldukça endişe vericidir (Bassetti ve ark., 2000).

Dünyanın değişik yörelerinden yüksek oranlarda direnç gelişimi bildirilmesine rağmen, ülkemizde Malatya'dan bildirilen %36 oranındaki

ve Ankara'dan bildirilen %21,9 oranındaki eritromisin direnci dışında genel olarak eritromisin direnci düşük düzeydedir (Durmaz ve ark., 1998; Erdemoğlu ve ark., 1998).

1.2. Streptokokların Genel Özellikleri

Streptokoklar, Gram pozitif boyanma özelliği gösteren, kok şeklindeki bakterilerdir. Spor oluşturmazlar. Hareketsizdirler. Tek yönde bölünerek zincir oluşturan ya da çiftler halinde bulunan, çoğu fakültatif anaerob bir kısmı zorunlu anaerob özellikteki bakterilerdir. Katalaz negatiftirler. Oldukça heterojen bir grup oldukları için sınıflandırılmaları kolay olmamakla birlikte, kanlı agarda hemoliz oluşturma, üreme özellikleri ve biyokimyasal reaksiyon sonuçları göz önüne alınarak yapılan sınıflandırmalar mevcuttur (Willke, 2003).

Kanlı agarda oluşturdıkları hemoliz tiplerine göre streptokoklar 3 gruba ayrılırlar:

a) Alfa Hemolitik Streptokoklar: Kanlı agarda eritrositlerin tam olmayan lizisi sonucu koloni çevresinde yeşilimsi bir hemoliz zonu oluşur. Rengi değişmiş alan lizise uğramamış eritrosit ve hemoglobinin redüksiyonu sonucu oluşan yeşil renkli metabolitini içerir. Bu olgunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir (Cengiz, 1999).

b) Beta Hemolitik Streptokoklar: Kanlı agarda eritrositlerin tam hemolizi sonucu kolonilerin etrafında saydam bir hemoliz zonu oluşur. Beta

hemoliz, streptolizin-O ve streptolizin-S adı verilen hemolizinler sayesinde gerçekleşir (Levinson ve Jawetz, 2002).

c) Gama Hemolitik Streptokoklar: Kanlı agarda üretildiklerinde hemoliz yapmayan streptokoklar bu gruptandır (Levinson ve Jawetz, 2002).

C polisakkaridinin antijenik farklılıklarına göre streptokoklar A-U (Lancefield) gruplarına ayrılmıştır.

a) A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklar (*S.pyogenes*): *S.pyogenes* en önemli insan patojenleri arasında yer alır. Bakteriyel tonsillofarenjitlerin en sık etkenidir. Bu grup bakteriler en çok boğaz ve deride enfeksiyon yaparlar. Erizipel, kızıl, sepsis, impetigo gibi klinik sendromları görülür. Ayrıca akut romatizmal ateş ve akut glomerulonefrit gibi çeşitli nonsüpüratif komplikasyonları nedeniyle de önem taşırlar (Cengiz, 1999).

b) B Grubu Beta Hemolitik Streptokoklar (*S.agalactiae*): Sıklıkla farenks, gastrointestinal sistem ve vajen florasında bulunabilirler. Özellikle gebelerde vajen kolonizasyonu, doğum sırasında bu bakterilerin bebeğe bulaşarak yenidoğan sepsis ve menenjitlerine yol açması yönünden önemlidir. B grubu streptokoklar gebelerdeki asemptomatik bakteriürinin *E.coli*'den sonra ikinci sıklıkta etkenidir. Bu bakteriler diabetes mellitus, karaciğer yetmezliği, alkolizm, malignite gibi alta yatan hastalığı olan erişkinlerde pnömoni, endokardit, artrit, osteomyelit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açabilmektedir (Willke, 2003).

c) C Grubu Beta Hemolitik Streptokoklar (*S.equi*, *S.dysgalactiae*, *S.equisimilis*, *S.zooepidemicus*, *S.pyogenes humanus*): Genellikle hayvanlarda patojen olmakla birlikte insanda nazofarenks, deri ve genital sistemin normal florasında bulunabilirler. A grubuna benzer şekilde farenjit yapabildiği gibi altta yatan hastalığı olanlarda deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, pnömoni, osteomyelit, artrit ve benzer enfeksiyonlara yol açabilirler (Cengiz, 1999).

d) D Grubu Streptokoklar: Enterokokal D Grubu Streptokoklar ve Non-Enterokokal D Grubu Streptokoklar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Enterokokal D Grubu Streptokoklar (*Enterococcus faecalis*, *E.faecium*, *E.durans*)

Non-Enterokokal D Grubu Streptokoklar (*S.bovis*, *S.equinus*)

D Grubu Streptokoklar, kanlı agarda alfa ve gama tipte hemoliz gösterirler. Enterokoklar yaşlı erkeklerde daha fazla olmak üzere endokardit, genç sağlıklı kadınlarda üriner enfeksiyon, antibiyotik kullanan ve yoğun bakımda yatanlarda fazla olmak kaydıyla nozokomiyal üriner enfeksiyon, intraabdominal pelvik ve yara enfeksiyonu, nozokomiyal bakteriyemi gibi enfeksiyonlara yol açmaktadır. Enterokokların en belirgin özelliği birçok antibiyotiğe intrensik dirençli olmalarıdır. Bu nedenle tedavilerinde aminoglikozitler penisilinlerle kombine edilerek kullanılmaktadır (Cengiz, 1999; Willke, 2003)

e) G Grubu Beta Hemolitik Streptokoklar: Farenks, gastrointestinal kanal, vajen ve deride asemptomatik olarak bulunabilirler. Malignite,

diabetes mellitus gibi hazırlayıcı hastalıkların varlığında septik artrit gibi enfeksiyonlara yol açarlar (Cengiz, 1999).

İnsan sağlığı açısından, diğer grup streptokokların önemi daha azdır. Bunlar genellikle belirli bir enfeksiyon tablosundan sorumlu olmamakla birlikte bakteriyemi, farenjit, sinüzit ve abse yapabilmektedirler (Cengiz, 1999)

Patojen streptokoklardan iki tanesi Lancefield antijeni taşımaz. Bu nedenle de Lancefield sınıflandırmasında yer almazlar. Bu patojen gruplardan biri *Streptococcus pneumoniae*, diğeri streptokokların büyük sınıfı olan Viridans Grubu Streptokoklardır (Gladwin ve Trattler, 2000).

S.pneumoniae: Alfa tipte hemoliz oluştururlar. Erişkinlerde bakteriyel pnömoni ve menenjitin, çocuklarda ise otitis medianın en sık etkenlerinden biridir. Pnömokokların başlıca virülans faktörü polisakkarit kapsülüdür (Gladwin ve Trattler, 2000).

Viridans Streptokoklar (*S.sanguis*, *S.salivarius*, *S.mutans*, *S.mitis* (*mitior*), *S.intermedius*, *S.anginosus*, *S.milleri*, *S.constellatus*): Alfa tipte hemoliz oluştururlar. İnsanda gastrointestinal sistemin ve özellikle nazofarenksin normal florasında bulunurlar. Viridans streptokoklar 3 tip enfeksiyon yaparlar (Gladwin ve Trattler, 2000).

a) Dental Enfeksiyonlar: Viridans streptokoklardan bazıları, özellikle *S. mutans* dişe yapışır ve şekeri fermente ederek asit oluşturup diş çürüklerine neden olurlar (Gladwin ve Trattler, 2000).

b) Endokardit: Boğazda ve dişlerde sürekli olarak bulduklarından, diş çekimi veya tonsillektomi gibi bir travma ile kan dolaşımına geçerek yayılmakta, romatik ateş veya konjenital kalp hastalığı nedeniyle önceden lezyonlu endokardiyal yüzeyde tutunarak, subakut bakteriyel endokardit meydana getirmektedirler (Cengiz, 1999).

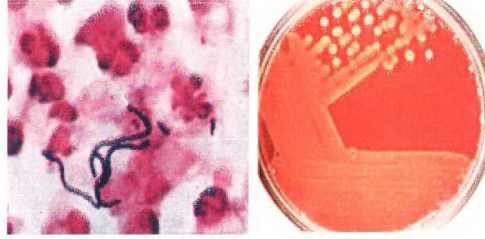
c) Abse: Mikroaerofilik ve gastrointestinal floranın normal bileşeni olan *S.intermedius* grubu (*S.intermedius*, *S.constellatus*, *S.anginosus*) viridans streptokokların neden olduğu enfeksiyonlardır. Bu grup streptokoklar beyinde veya diğer organlarda abse oluşumuna neden olabilirler (Gladwin ve Trattler, 2000).

1.3. A Grubu Beta Hemolitik Streptokokların Genel Özellikleri

1.3.1. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri

AGBHS'lar, 0,6-1,0 µm. büyüklüğünde, Gram pozitif, yuvarlak veya oval görünüşlü hücrelerdir. Sıvı besiyerlerindeki kültürlerinden yapılan Gram boyalı preparatlarında genellikle uzun kok zincirleri halinde görülürken, katı besiyerlerindeki kolonilerinden hazırlanan preparatlarda,

diplokoklar veya kısa zincirli koklar halinde görülürler (Söyletir ve Över, 2002) (Resim 1.1.-1.2.).



Resim 1.1. Mikroskopik görünüm **Resim 1.2.** Koloni morfolojisi

Hastalık etkeni olan streptokoklar, normal floradakilere göre daha uzun zincirler oluşturmaktadır. Besiyeri bileşiminin düzensizliği, soğuk ortam ve antibiyotik varlığı gibi çevre koşulları da zincir uzunluğunu etkilemektedir. Özgül antikorumları, hücrelerin birbirlerinden ayrılmasını sağlayan enzimleri inhibe ederek uzun zincirler oluşumunu hızlandırmaktadır (Cengiz, 1999).

Sporsuz ve hareketsizdirler. Hücre çeperinden, kapsülden dışarı çıkan tüy görünümünde pili oluştururlar. Bunlar lipoteikoik asitle kaplı olup epitel hücrelerine yapışmada rol alırlar (Bilgehan, 2000).

1.3.2. Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri

AGBHS'ların optimal üreme ısıları 35-37 °C arasında olup; kan, serum, glikoz, beyin veya kalp infüzyonu gibi maddelerle zenginleştirilmiş

besiyerlerinde oldukça iyi ürerler. pH'sı 7,4-7,6 arasında olan ortamlarda iyi üredikleri gözlenir. Fakültatif anaerobtur. Beta hemolitik özellikleri, %5-7 koyun kanı veya at kanı içeren besiyerlerinde gözlenir ve anaerobik ortamda (%10 CO₂'li ortam) inkübasyon bu özelliklerinin çok daha belirgin olmasını sağlar (Cengiz, 1999; Söyletir ve Över, 2002).

Koyun kanlı agarda genellikle $\geq 0,5$ mm. çapında, küçük, grimsi, hafif bulanık görünümde, S tipi veya pürüklü koloniler oluştururlar. İnkübasyon koşullarına ve üretilen hyalüronik asit kapsülünün miktarına bağlı olarak AGBHS kolonileri değişik büyüklükte ve yüzey yapısında olabilir. Fazla miktardaki hyalüronik asit jeli koloniye parlak, su damlası gibi bir görünüm verir (Cengiz, 1999; Bilgehan, 2000; Söyletir ve Över, 2002).

Kanlı agardaki kolonileri beta tipte hemoliz oluşturur. Beta hemoliz zonu genellikle koloni büyüklüğünün 2-4 katı genişliktedir. Sıvı besiyerlerinde çoğunlukla granüllü üreme gösterirler (Söyletir ve Över, 2002).

AGBHS'ların bazı kültür ve biyokimyasal özellikleri Tablo 1.1.'de gösterilmiştir (Hardie, 1986).

Tablo 1.1. *S. pyogenes*'in bazı kültür ve biyokimyasal özellikleri

<i>Streptococcus pyogenes</i>					
Katalaz				-	
Beta-hemoliz				+	Voges-proskauer
Fakültatif anaerob				+	ÜRETİM (OLUŞTURMA)
Optokine duyarlılık				-	Alkalinfosfataz
ASİT OLUŞTURMA					α -Galaktosidaz
İnülin	-	Raffinoz	-	β -Glukuronidaz	d
Glukoz	+	Riboz	-	Pyrolidonilamilamidaz	+
Maltoz	+	Arabinoz	-	HİDROLİZ	
Sukroz	+	Salisin	+	Arjinin	+
Laktoz	+	Sorbitol	-	Eskulinin	d
Mannitol	-	Trehaloz	+	Hippürat	-

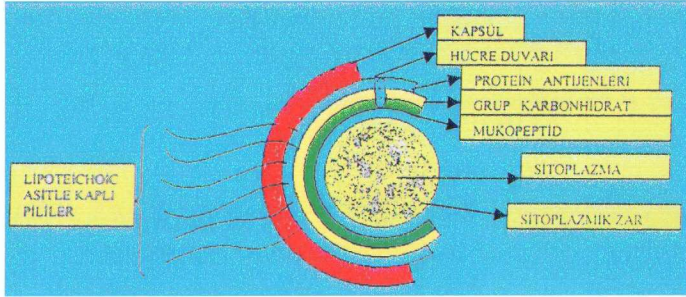
d: değişken

AGBHS'lar ısıya dayanıklı bakteriler değildirler. 60 °C' de 30 dakikada ölürlür. Antiseptik ve dezenfektanlara da fazla dirençli değildirler. Ancak özellikle cerahatli ve proteini bol ortamlarda kurumuş halde iken, uzun süre canlı kalabilirler (Cengiz, 1999).

Kemoterapötiklere karşı dayanıklılıkları göz önüne alınırsa, AGBHS'lar antibiyotiklere karşı oldukça duyarlı mikroorganizmalardır. AGBHS'lar antibiyotiklere karşı oldukça güç direnç kazanır (Bilgehan, 2000).

1.3.3. Antijenik Yapı

AGBHS'lar oldukça kompleks bir antijenik yapıya sahiptirler (Resim 1.3.). Karbohidrat ve protein yapısındaki antijenler yanında, hyalüronik asit yapısındaki kapsül antijenine de sahiptirler (Cengiz, 1999).



Resim 1.3. AGBHS'lerin antijenik yapısı

AGBHS'larda fagositozu önleyerek, virülansı artırıcı etki gösterebilen kapsül; N-asetil-D-glukozamin-D-glikuronik asit ünitelerinden meydana gelmiştir. Hücre duvarı M, T, R protein antijenlerini, gruba özgül karbohidratları ve peptidoglikanı içerir. Kapsülden lipoteikoik asit ve tip spesifik M proteini taşıyan piller (fimbria) çıkmaktadır. Bunlar streptokokların epitel hücrelerine tutunmalarını kolaylaştırır. Hücre duvarından çeşitli yöntemlerle ekstrakte edilen 'C' karbohidratı, 1933'de R. Lancefield tarafından bulunan gruba özel bir antijendir. Viridans streptokoklar dışında bütün streptokokların C karbohidratı vardır. Streptokoklarla bağışıklanmış tavşan serumlarıyla, presipitasyon tekniği kullanılarak, birbirinden farklı 20 kadar C karbohidratı elde edilmiş ve C karbohidratlarındaki bu farklılıklara göre streptokok grupları belirlenmiştir (Cengiz, 1999).

AGBHS grubuna özel C polisakarit antijeni, L-rhamnos ve N-asetil-D-glukozamin'in bir polimeridir. Bunun dışında M, T ve R proteinleri olmak üzere antijenik yapıda üç protein bulunur. Bunlar AGBHS hücre

duvarının yüzey protein antijenleridir. Lancefield tiplendirilmesinde bunlardan da yararlanır (Bilgehan, 2000).

M proteinine göre 80'den fazla serotip ayrılmıştır. M proteini, kanlarında anti-M antikorları bulunmayan kimselerde fagositozu önleyerek streptokok virülansını artırır. Başlıca virülans faktörüdür. M protein antijeni; asit ve ısıya dirençli, tripsin etkisine duyarlıdır. Alkolde erir. M proteini fimbria ile ilgilidir ve epitel hücrelerine adersanı sağlar. M tiplendirimi tipe özgül antikorlar kullanılarak tüpte presipitasyonla yapılmaktadır (Cengiz, 1999; Bilgehan, 2000; Söyletir ve Över, 2002).

T proteini ise, pepsin ve tripsin gibi proteolitik enzimlere dayanıklı, asit ve ısıya duyarlıdır. Alkolde erimez ve virülans arttırıcı etkisi olmayan bir antijendir. T proteini ile de tiplendirme yapılmaktadır (Cengiz, 1999).

R proteini ise tripsine dayanıklı, pepsine dayanıksızdır. Tipe özel olmayan bu antijenin virülansla ilgisi yoktur. R proteini ile tiplendirme yapılmamaktadır (Cengiz, 1999).

AGBHS'ların hücre duvarında bulunan protein özellikteki bir diğer antijen grubu da Opasite Faktör'dür. Opasite Faktör; lipoproteinaz yapısındadır ve at serumu içeren besiyerini opaklaştırma özelliğine sahiptir. Bu faktör bilinen 80 M serotipinin 29'u tarafından üretilir. Ayrıca M tipi belirlenememiş veya spesifik M tipi özelliğini kaybetmiş AGBHS izolatları tarafından da üretilmektedir (Söyletir ve Över, 2002).

Organizmadan yeni ayrılan AGBHS'larda hyalüronik asit yapısında bir kapsül bulunmaktadır. Invitro AGBHS izolatları üremenin durgun fazına girdiklerinde kapsüllerini kaybetmektedir. Bunun muhtemelen, logaritmik üreme fazının sonlarına doğru üretilen hyalüronidazın etkisiyle olduğu ileri sürülmektedir. Kapsül yapısındaki hyalüronik asit, memeli hayvanların bağ dokusunda bulunan hyalüronik asitten farksız olması nedeniyle antijen özelliği göstermez. Kapsül polisakariti; hyalüronik asit yapısındaki kapsülün M proteini kadar değilse de sınırlı orandaki anti fagositik etkisiyle virülansa yardımcı olmaktadır (Bilgehan, 2000; Söyletir ve Över, 2002).

1.3.4. Patogenez

AGBHS'ların neden olduğu hastalıkların patogenezi esas olarak, bakterinin yüzey yapıları ve ekstraselüler proteinleri ile, konak hücreleri arasındaki etkileşim sonucu belirlenir. AGBHS'lar, organizma üzerinde etkili olabilecek 20'den çok ve çeşitli madde salarlar. Bu maddelerin bir kısmı hücre dışına salınır, diğer bir kısmı ise hücre içinde oluşturulup, bakteri eridikten sonra bulunduğu ortama salınır (Bilgehan, 2000; Söyletir ve Över, 2002).

Gruba adını veren A hücre duvarı antijeninin virülanstaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, A antijenin kovalan olarak bağlı olduğu peptidoglikan tabakanın çeşitli biyolojik aktiviteleri vardır. Bunlar arasında ateşi indüklemesi, hayvanlarda dermal ve kardiyak nekroz

oluşturması, eritrositleri ve trombositleri lizise uğratması sayılabilir (Söyletir ve Över, 2002).

AGBHS'ların başlıca virülans faktörü M proteini olup, bakteriyi fagositoza karşı korur. Ayrıca M proteininin yapısal olarak miyosin, tropomisin gibi bazı kas proteinleri ile benzerlik göstermesi, akut romatizmal ateşin patogeneğinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. M proteinlerinin süper antijen olarak davrandıklarının gösterilmesi de, patogenezdaki önemlerini ortaya koyan diğer bir özelliktir (Söyletir ve Över, 2002).

AGBHS'ların diğer virülans faktörleri arasında adesinler, hyalüronik asit kapsül, IgG bağlayan proteinler ve çeşitli ekzotoksinler sayılabilir. Ayrıca AGBHS'ların yüzeyinde bulunan, immunoglobulinlere ve diğer serum proteinlerine (fibrinojen, plazmin, β_2 mikroglobulin) bağlanan, M proteini benzeri yapıların da virülansla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Mikroorganizma yüzeyindeki M-protein-benzeri bu yapıların C4b'ye bağlanmasıyla komplemanın klasik yoldan aktivasyonunun inhibe olduğu ve bir diğer yüzey proteini olan C5a peptidazın da, C5a'yı parçalayarak, polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonunu önlediği ve böylece mikroorganizmanın fagositoza karşı korunduğu gösterilmiştir. AGBHS'ların epitel hücrelerine adezyonunda rol oynayan en önemli yüzey yapıları, lipoteikoik asit ve protein F (F1 protein)'dir. Son yapılan bazı çalışmalar, bakterinin adezyonunda protein F1'in, M proteinleri ile birlikte hareket ettiğini göstermektedir (Söyletir ve Över, 2002; Jadoun ve ark., 1998).

Hücre duvarının yapısal elemanı olan lipoteikoik asit, diğer bir hücre duvarı proteini olan protein F ile birlikte, *S.pyogenes*'in konak epitel hücreesindeki fibronektine tutunmasını (üremenin ilk basamağı) sağlar (Willke, 2003).

AGBHS'ların M-proteini ile ilişkili diğer bir hücre duvarı antijeni olan Opasite Faktörünün patogenezdaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte potansiyel bir virülans faktörü olarak görülmektedir. M proteinine karşı gelişen ve koruyucu rolü olan immun yanıt, opasite faktör pozitif AGBHS izolatları ile enfeksiyonda, opasite faktör negatiflere göre daha zayıftır (Söyletir ve Över, 2002).

AGBHS izolatlarında bulunan hyalüronik asit yapısındaki kapsülün de, opsonizasyonu önleyen bir virülans faktörü olduğu ve yumuşak dokunun temel komponenti ile gösterdiği yapısal benzerlik nedeniyle enfekte konakta bağışık yanıtın gelişmesini engellediği ileri sürülmektedir (Söyletir ve Över, 2002).

AGBHS'lar invitro ve invivo üremeleri esnasında birçok enzim ve toksin salgılar. Bu ekstraselüler ürünler, patogeneзде büyük rol oynar. AGBHS'lar 20 kadar hücre dışı ürün oluşturmaktadır. Bu ekstraselüler ürünlerin birçoğu Tablo 1.2.'de gösterilmiştir.

a) Streptolizinler (Hemolizinler): AGBHS'lar Streptolizin-O ve Streptolizin-S olmak üzere iki ayrı hemolizin oluştururlar. Her iki hemolizinin eritrositlerde hemoliz yapma özellikleri yanında nötrofil, trombosit gibi birçok hücreye toksik etkisi vardır (Willke, 2003).

Streptolizin-S: Molekül ağırlığı 20.000 daltondan az ve yaklaşık 28 aminoasitten oluşan bu hemolizin, oksijene dayanıklı, küçük bir polipeptiddir. Kanlı agardaki yüzeysel hemolizden sorumludur. Eritrosit, lökosit ve protoplastları eritir. Fagositozu inhibe eder. Antijenik değildir ve nötralize edici antikorunu tanımlanmamıştır (Cengiz, 1999).

Tablo 1.2. AGBHS'ların ürettiği ekstraselüler ürünler (Cengiz, 1999).

ÜRÜN	İNHİBİTÖR ANTİKOR OLUŞUMU
Streptolizin-O	+
Streptolizin-S	-
Streptokinaz (A ve B)	+
Deoksiribonükleaz (A,B,C ve D)	+
Difosfopiridin nükleotidaz (DPNaz)	+
Hyalüronidaz	+
Proteinaz	+
Eritrojenik toksin (A,B,C)	+
Amilaz	?
Esteraz	-

Streptolizin-O: Molekül ağırlığı yaklaşık 50.000-60.000 daltondur. Bu toksin ısı ve asitlere dirençli, oksijene duyarlıdır. Besiyeri yüzeyi altındaki hemolizden, streptolizin-0 sorumludur. Atmosferik oksijenle inaktive olduğundan, besiyerinin derin kesimlerindeki kolonilerde gösterilebilir. Ultrasantrifügasyon, dondurma-eritme ve liyofilizasyon streptolizin-O'nun etkinliğini azaltmaktadır. Streptolizin-O, *S.pneumoniae*, Clostridium, Listeria ve Bacillus'ların oksijene duyarlı hemolizlerine benzemekte ve bunlarla immunolojik kros reaksiyon göstermektedir (Cengiz, 1999).

Streptolizin-O'nun streptokokların virülansı üzerine çok önemli etkisi vardır. Lökositler ve trombositler için de toksik olduğu gibi özellikle kardiyotoksik etkisinin bulunması önemlidir (Bilgehan, 2000).

Streptolizin-O, kuvvetli antijen özelliğinde olup, organizmada kendisine karşı onunla özgül şekilde birleşip, streptolizin-O'yu nötralize eden anti-streptolizin-O antikorlarının meydana gelmesine neden olur. Anti-streptolizin-O (ASO) titresinin araştırılması geçirilmiş bir streptokok enfeksiyonunun veya geçirilmekte olan streptokok enfeksiyonlarının seyrinin takibi konusunda yararlanılan bir deneydir (Bilgehan, 2000).

ASO, akut eklem romatizmasının tanısı, klinik gidişi ve rezidülerinin açıklanmasında kullanılan değerli bir laboratuvar tanı yöntemidir. Organizmanın toksinle karşılaşma süresine, toksin uyarımının devamına ve bireyin tepkisine bağlı olarak, antikor yapım ve yıkımı ile ilgili değişik süreler açıklanmış olup, genellikle 160-200 Todd ünitesini geçmeyen titreler normal sınırlar olarak kabul edilmektedir. ASO titresini akut eklem romatizması, romatizmal kardit, beta hemolitik streptokok tonsilliti, kızıl ve akut glomerulonefritte yükselmektedir (Cengiz, 1999).

b) Streptokinazlar (Fibrinoliziner): Streptokinaz, kanda plazminojene bağlanarak kompleks oluşturur ve plazminojenin plazmine dönüşümünü kataliz eder. Plazmin; fibrinolitik etki göstererek, fibrin pıhtılarını hidrolize eder ve böylece mikroorganizmanın, lezyonların çevresinde oluşan fibrin bariyerini aşarak yayılmasına katkıda bulunur. Plazminojen-streptokinaz kompleksi aynı zamanda komplemanı alternatif yoldan aktive eder (Söyletir ve Över, 2002).

Streptokinazın; elektroforetik hareketleri ve antijenik özellikleri birbirinden farklı, A ve B diye iki şekli vardır.

Streptokinazdan; fibrinöz eksüdaların kaldırılmasında, koroner arter ve venöz trombüslerin, pulmoner embolinin eritilmesinde faydalanılmaktadır (Cengiz, 1999).

c) Streptodornazlar (DNAz'lar): Deoksiribonükleik asidi (DNA) depolimerize eden enzimdir. Bu enzim irinin koyuluğunu oluşturan deoksiribonükleo proteinleri depolimerize ederek ortamı akıcı yapar (Bilgehan, 2000).

Streptodornaz, immunolojik-elektroforetik olarak A, B, C, D şeklinde 4 farklı tipe ayrılmaktadır. B ve D nükleazları ayrıca RNAz aktivitesine sahipken, A ve C nükleazları yalnız DNAz aktivitesine sahiptir (Cengiz, 1999).

Streptodornaz, streptokinaz ile birlikte özellikle seröz boşluk iltihaplanmalarında oluşan yapışıklıkların ayrılması ve koyu irinin akışkanlaştırılarak boşaltılması amacıyla sağaltımda kullanılır (Bilgehan, 2000).

d) Hyalüronidaz: Memeli hayvanların bağ dokusunun esasını oluşturan hyalüronik asidi depolimerize eder. Antijenik yapıdadır (Bilgehan, 2000).

Doku içinde streptokokların yayılmasını sağlar. Hyaluronidaz, *S.pyogenes*'in deri enfeksiyonlarında hızla yayılmasını kolaylaştırdığından Yayılma Faktörü (Duran Raynols Faktörü) olarak bilinir (Levinson ve Jawetz, 2002).

Kapsüllü streptokokların kapsülünde hyalüronik asit bulunduğundan, yayılma faktörü oluşturamazlar (Cengiz, 1999).

Saf hyaluronidaz, sağaltımda kas ve deri altına enjekte edilen sıvıların hızla kana karışmak üzere emilmelerini sağlamak amacıyla kullanılır (Bilgehan, 2000).

e) Proteinaz: Bu enzim M proteinini ve hücre dışı diğer proteinleri tahrip etme yeteneğindedir. Streptokoklardan, besiyeri pH'sı 5,5-6,5 olduğunda serbest bırakılır. Sülfidril bileşikleri ile aktive olur ve hücreden zimojen şeklinde inaktif olarak salınır. Streptokokal enfeksiyonların patogeneğinde rol oynar (Cengiz, 1999).

f) Eritrojenik Toksin (Pirojenik Ekzotoksin): Lizojenik AGBHS suşlarının büyük çoğunluğu tarafından oluşturulan eritrojenik toksin, kızıl döküntülerine neden olur (Cengiz, 1999).

Diğer ekzotoksinlerden nispeten ısıya karşı daha dayanıklı (60 °C'de birkaç saat) olmasıyla ayrılırlar. Eritrojenik toksin yapan streptokokların bir faj genomu ile lizojen oldukları bilinmektedir. Bu genomu kaybolan streptokoklar eritrojenik toksin yapma özelliğini de kaybederler.

İmmünolojik olarak farklı en az 4 tip (A, B, C, D) eritrojenik toksin bulunmuştur (Bilgehan, 2000).

Eritrojenik toksin iyi antijen özelliği gösterir ve organizmada kendine karşı oluşan antikorlarla nötralize olur (Cengiz, 1999).

Süperantijen olarak etki gösteren eritrojenik toksin, T hücrelerini aşırı uyularak enflamatuvar sitokinlerin birden salınmasına neden olur. Bu da streptokoksik toksik şok sendromuna neden olur (Gladwin ve Trattler, 2000).

Kanında antikor bulunmayan kimselere deri içine toksin enjekte edildiğinde, 24 saat içinde lokal eritem meydana gelir (Dick Testi). Pozitif Dick Testi, bireyin kanında antikor olmadığını ve kızıla duyarlılığın bulunduğunu gösterir. Eritrojenik etki, antikorlarla nötralize edilir. Kızıl hastalarının derisinin içine, homolog anti-toksin enjekte edilmesi sonucunda, eritemin solduğu ve rengin açıldığı görülür (Schultz-Charlton Sönme Olayı). Bu sönme olayı toksinin derideki nötralizasyonundan ileri gelmektedir. Eritrojenik toksin kapiller toksisite ile dilatasyon, konjesyon ve kapiller frajilite (Pastia Çizgileri) yapar. Kızıl döküntüleri derinin kıvrım yerlerinde (boyun, aksilla, dirsek içi, bilek, diz altı) daha koyu renklidir. Buna Pastia Çizgileri denir. Kızıl hastalığı yüksek ateş, yaygın deri döküntüleri gösteren bir anjindir (Cengiz, 1999).

AGBHS'lar bu toksin ve enzimlerden başka fosfataz, esteraz, amilaz,

N-asetil glukozaminidaz, nöroaminidaz, lipoproteinaz, difosfopiridin nükleotidaz (DPNaz) gibi enzimlerle, enterotoksin de oluşturabilmektedir (Cengiz, 1999).

1.3.5. Klinik

Organizmaya giren AGBHS'lar; giriş kapısı, organizmanın savunma durumu gibi etkenlere bağlı olarak çeşitli klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olurlar. AGBHS'ların neden olduğu bu çeşitli klinik tablolar üç ana başlık altında incelenmektedir.

a) Minimal Süpürasyonlu ve Yayılma Eğilimli AGBHS Enfeksiyonları: Bu tip enfeksiyonlarda giriş kapılarından giren AGBHS'lar; girdikleri yerde minimal süpürasyonla seyreden, doku arasında ve lenf yollarıyla yayılma eğilimli lezyonlar yaparlar. Savunma güçlerinin zayıflığı durumunda lenf yollarından kana geçerek sepsis yapma eğiliminde olan bu tip enfeksiyonlara aşağıdaki örnekler verilebilir (Bilgehan, 2000).

-Erizipel (Yılancık): Deri ve derialtı dokularının lenfanjitli bir hastalığıdır. Kırmızı, lokal ısıtı yükselmiş ve ağrısız deri lezyonu, normal deriden keskin bir sınırla ayrılmıştır. Çoğu kez burun üzeri ve her iki yanak bölümünde olmak üzere, yüzde görülür (Cengiz, 1999).

Erizipel esnasında streptokokların yayılması ile septisemi, endokardit ve diğer yerleşimler ortaya çıkabilir (Bilgehan, 2000).

-Loğusa Ateşi (Puerperal Sepsis): Kirli doğum ve düşüklerden sonra endometriyumun çok virülan *S.pyogenes*'ler ile enfekte olması sonucu, yüksek ateş, puerperal akıntı ve septisemi ile birlikte seyreden ağır bir enfeksiyondur (Bilgehan, 2002).

-Septisemi (Sepsis): Belli bir giriş kapısından girerek minimal süpürasyon lezyonları yapan streptokokların uygun koşullarda lenf yollarından kana geçmeleri, kanda dolaşmaları ve sekonder yerleşme odaklarına ulaşarak yeni süpürasyonlara neden olmalarıdır. Sekonder yerleşme odakları sonucunda menenjit ve artritler oluşabilir (Bilgehan, 2000).

-Akut Bakteriyel Endokarditler: Septisemi biçiminde süren AGBHS enfeksiyonlarında, bu bakterilerin normal ya da deforme kalp kapakçıkları üzerine yerleşmeleri sonucu ortaya çıkan ağır bir enfeksiyondur (Bilgehan, 2000).

-Toksik Şok Benzeri Hastalıklar: AGBHS'lar stafilokokların neden oldukları toksik şok sendromuna benzer özellikte enfeksiyon oluşturabilmektedirler. Bu tür enfeksiyonlarda streptokokların oluşturduğu Eritrojenik Toksin A ve bazen B etkili olmaktadır (Bilgehan, 2000).

Streptokoksik toksik şok sendromu (Strep TSS), şok ve organ yetmezliği ile kendini gösteren ağır bir klinik tablodur. Streptokokal gangren (nekrotizan fasiit), AGBHS'ların derin subkutanöz doku ve bağ

dokusunun enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan, deri ve altındaki yapıların hızla nekroza uğramasıyla karakterizedir. Bakteriyemi ve metastatik apseler sıklıkla görülen komplikasyonlardır. Mortalite oranı, uygun tedaviye rağmen yüksektir (Söyletir ve Över, 2002).

b) AGBHS'ların Oluşturduğu Lokalize Süpürasyonlu Enfeksiyonlar: AGBHS'ların neden olduğu lokalize süpürasyonlu enfeksiyonlara aşağıdaki örnekler verilebilir:

-Deri ve Derialtı Lokalizasyonları: Streptokoksik deri enfeksiyonlarında klinik özellikler etkilenen deri tabakasıyla ilişkilidir. Stratum corneum'un hemen altında gelişen enfeksiyonlar impetigo (piyoderma) ile sonuçlanırken; epidermisin enfeksiyonu ektima, dermisin enfeksiyonu ise erizipel veya selülit ile sonuçlanır (Söyletir ve Över, 2002).

Impetigo çok bulaşıcı bir hastalık olup, dışlarına seröz sıvı sızan yüzeysel büller oluşturur. Bunların patlaması ile streptokok içeren seropürülan bir sıvı akar. Kuruyunca bal rengi kabuklar oluşur. Bazen daha ağır bir şekil olan etrafi ödemli bir ülser şekline 'ektima' dönüşebilir. Yayılma eğilimi az olup bazen hafif adenit yapar (Bilgehan, 2000).

-Streptokok Anjini (Farenjit): AGBHS'ların en sık enfekte ettikleri bölge üst solunum yolları ve bademciklerdir. Lenf dokusuna karşı özel bir ilgileri olan bu bakteriler, farenksin lenfoid dokusuna ve tonsillalara yerleşirler (Bilgehan, 2000).

Farenks ve tonsillerde kızarıklık ve şişme, tonsillerde eksüda, yüksek ateş ve lenf düğümlerinde şişme ile karakterizedir (Gladwin ve Trattler, 2000).

-Kızıl: Eritrojenik toksin yapan *S.pyogenes*'lerin bu toksine dirençsiz kimselerde oluşturdukları ağır ve döküntülü bir anjindir (Bilgehan, 2002).

Yüksek ateş ve boyun, yüz, gövde ve ekstremitelerde görülen yaygın eritem döküntüleriyle karakterize olan bir hastalıktır (Söyletir ve Över, 2002).

Hastanın yüzü parlak ve kırmızıdır, ağız çevresi soluktur. Hastanın dili başlangıçta sarımsı beyaz bir tabaka ile kaplıdır, aradan papillalar görülür, buna 'Beyaz Çilek Dili' denir. Daha sonra bu tabaka kaybolur, dil koyu kırmızı görülür, buna da 'Kırmızı Çilek Dili' denir (Willke, 2003).

Kişilerin kızıla duyarlı olup olmadığını belirlemek için Dick Testinden ve ortada bulunan bir döküntünün kızıl döküntüsü olup olmadığını anlamak için Schultz-Charlton Sönme Reaksiyonundan yararlanılır (Bilgehan, 2000).

c) AGBHS'ların Oluşturduğu Poststreptokoksik Hastalıklar: AGBHS'ların neden oldukları hastalıklardan sonra ve tamamen belirtisiz geçen 1-5 haftalık (daha çok 2-3 haftalık) bir dönemde ortaya çıkan,

streptokoklar tarafından enfekte edilmemiş bir organın enflamasyonu ile beliren bozukluklardır. Enflamasyonun nedeni insan dokuları ile çapraz reaksiyon veren streptokoksik M proteinlerine verilen bir bağışıklık yanıtıdır. Belli M proteinlerini taşıyan bazı *S.pyogenes* suşları nefritojenik olup akut glomerülo nefrite neden olurken, farklı M proteinleri taşıyan diğer bazı suşlar romatizmadır ve ateşli romatizmaya neden olurlar (Levinson ve Jawetz, 2002).

-Akut Romatizmal Ateş: Akut romatizmal ateş, AGBHS'lerin daha çok bazı tiplerinin (Tipler: 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 ve 29) neden olduğu bir üst solunum yolu enfeksiyonudur ve 1-4 haftalık latent bir dönemden sonra ortaya çıkar (Bilgehan, 2000).

Yüksek ateş, miyokardit (kalp enflamasyonu), artrit (eklem şişmesi), korea (ekstremitelerin kontrolsüz hareketi), subkutan nodüller (deri altındaki nodüller), eritema marjinalum (döküntü) gibi bulgularla belirlenen bir hastalıktır (Gladwin ve Trattler, 2000).

ASO titresi ve alyuvar sedimentasyon hızı yükselir (Levinson ve Jawetz, 2002).

Bazı AGBHS'lerin M proteinleri ile eklem ve kalp dokusu antijenleri arasında benzerlik vardır. Bu nedenle AGBHS'leri eradikasyon için oluşan antikolar, kalp dokusu ile çapraz reaksiyon verir. Kalp dokusunda bu immünolojik tepkime ile miyokardit oluşur. Hastalarda göğüs ağrısı, aritmi, kalp yetmezliği görülebilir. Bu şekildeki tekrarlayan

enfeksiyonların sonucunda kalpte kalıcı hasar oluşur. Kalpte en sık hasar gören kapaklar arasında sırasıyla mitral ve aort kapağı gelir. Kalp kapaklarında meydana gelen hasar sonucu oluşan romatizmal kalp hastalığı, yaklaşık olarak ilk miyokarditten 10-20 sene sonra ortaya çıkar (Gladwin ve Trattler, 2000).

Akut romatizmal ateş rekürsini önlemek üzere en az 5 yıl benzetin penisilin ile profilaksi uygulanmalıdır (Söyletir ve Över, 2002).

-Akut Glomerülonefrit: Akut glomerülonefrit, nefritojenik karakter gösteren bazı AGBHS tiplerinin (Tipler:1, 2, 3, 4, 12, 15, 49, 55, 57, 59, 60 ve 61) neden olduğu üst solunum yolu veya daha çok deri enfeksiyonlarını takip eden 2-3 haftalık bir latent dönemden sonra ortaya çıkar (Bilgehan, 2000).

Hipertansiyon, yüz ve ayak bileklerinde ödem ile bulanık idrar (hematüri, proteinüri, oligüri) en çarpıcı klinik belirtilerdir (Levinson ve Jawetz, 2002).

Nefritojenik özellik gösteren AGBHS'ların bazı antijenleri, organizmada antikor cevabının oluşumuna yol açar. Oluşan antijen-antikor kompleksleri glomerüler bazal membrana ulaşır burada birikir ve komplemanı aktive eder. Bu olaylar sonucunda böbrekte glomerül yıkımı olur ve Akut Glomerülonefrit gelişir (Gladwin ve Trattler, 2000).

1.3.6. Tanı

AGBHS enfeksiyonlarının doğru tanısı, neden olduğu enfeksiyonların çeşitliliği ve özellikle yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Uygun antibakteriyel tedavinin verilmesi poststreptokoksik komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir (Söyletir ve Över, 2002).

AGBHS'ların neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonlarının, impetigo gibi deri enfeksiyonlarının ve bazı invaziv enfeksiyonların (menenjit, pnömoni, osteomyelit) laboratuvar tanısı güç olmayıp, klinik örneğin kültürünün yapılması ve Gram boyama yöntemi ile boyanmış preparatların mikroskopik incelemesi, laboratuvarında rutin olarak uygulanan yöntemlerdir. Klinik örneğin Gram boyalı preparatında lökositlerle birlikte kısa veya uzun zincir yapmış Gram pozitif kokların görülmesi tanı için önem taşır (Söyletir ve Över, 2002).

Viridans streptokokların normal flora üyesi olması ve patojenik *S.pyogenes*'den morfolojik olarak ayırt edilememesi nedeniyle farenjit olgularında hazırlanan Gram boyalı preparatlar tanı için pek anlam ifade etmez. Ancak deri lezyonları veya yaralardan hazırlanıp boyanan yayma preparatlarda streptokokların görülmesi tanı için anlamlıdır (Levinson ve Jawetz, 2002).

AGBHS'lar, koyun kanlı agarda gayet iyi ürerler ve hemolitik özellikleri, %10 CO₂'li ortamda inkübe edildiklerinde daha belirginleşir (Söyletir ve Över, 2002).

Farenks veya lezyonlardan yapılan sürüntülerden kanlı agara ekim yapıldığında, 18-48 saatlik inkübasyon süresi sonunda, saydam beta hemolitik koloniler oluşur. AGBHS'ların identifikasyonunda koloni morfolojileri, hemolitik özellikleri yanında diğer bazı özellikleri de gözönüne alınır (Levinson ve Jawetz, 2002).

AGBHS'lar basitrasine duyarlı, trimetoprim sulfametoksazole dirençlidirler. Bu nedenle 0,04 ünitelik basitrasin diski kullanılarak basitrasin duyarlılığına, trimetoprim (1,25 mg)+ sulfametoksazol (23,75 mg) diski ile de SXT duyarlılığına bakılır (Bilgehan, 2000).

AGBHS enfeksiyonlarının tanısında her ne kadar kültür en duyarlı ve özgül metot ise de, klinik örnekten direkt olarak grup spesifik A antijenini saptamak üzere geliştirilmiş ticari antiserumlar da kullanılabilir. Ayrıca beta hemolitik streptokoklar içinde sadece *S.pyogenes*, piyrolidonil arilamidaz (PYR) üretir ve PYR testi, basitrasin testinden daha spesifik olup, antijen saptamaya yönelik testlerden ise daha ekonomiktir (Söyletir ve Över, 2002).

AGBHS enfeksiyonlarının serolojik tanısı için serumda bulunan Anti-Streptolizin O (ASO) titresinin ölçülmesinden faydalanılır. Özellikle poststreptokoksik hastalıklarda geçirilmekte olan bir streptokok

enfeksiyonunun bulunup bulunmadığı ve hastalığın aktivitesi bu test yardımı ile anlaşılabilir. ASO titresinin 200 ünitenin üzerine çıkması anlamlıdır (Bilgehan, 2000).

ASO titresinin tayini farenjit, tonsillit gibi AGBHS enfeksiyonlarının tanısında değer taşırken; streptokokal deri enfeksiyonlarının tanısında pek önem taşımaz. Bunun nedeni derideki kolesterol tarafından, Streptolizin-O'nun hemolitik ve immünojenik aktivitesinin inhibe edilmesidir. AGBHS'ların ürettiği DNAz'lara karşı oluşan antikorların tespiti, hem deri hem de respiratuvar enfeksiyonların tanısında yardımcı olmaktadır. Bu amaçla özellikle birçok AGBHS izolatının ürettiği DNAz B'ye karşı oluşan antikorlar araştırılır (Söyletir ve Över, 2002).

AGBHS hastalıkları geçirenlerde ve akut romatizmal ateş geçirmekte olan kimselerde ASO yanında Anti-hyalüronidaz, Anti-DNAz ve Difosfopiridin nükleotidaz antikorları düzeyinde de artış görülür (Bilgehan, 2000).

Ayrıca rutin laboratuvar testlerinden olmayan, eritrojenik toksine duyarlılığı saptamak için kullanılan Dick Testi ile kuşkulu bir döküntünün Kızıl döküntüsü olup olmadığını ayırt edilmesinde yararlanılan Schultz-Charlton Sönme Deneyi de tanı yöntemleri arasında sayılabilir (Bilgehan, 2000).

1.3.7.Tedavi

AGBHS enfeksiyonlarının tedavisinde ilk olarak seçilecek ilaç penisilindir. On gün süre ile uygulanan penisilin tedavisi; klinik seyri kısaltır, bulaşıcılığı azaltır ve poststreptokoksik komplikasyonların oluşumunu önler. Oral penisilin veya tek doz penisilin ile %5-10 oranında tedavide başarısızlık söz konusudur. AGBHS tonsillofarenjitinde penisilin başarısızlığı veya nükslerinin nedenleri arasında; beta laktamaz oluşturan oral flora, bakteriyel interferans ya da oral flora tarafından bakteriyosin yapımının olmaması, yakın temasta bakterinin yeniden bulaşması, taşıyıcılık durumu, uygun olmayan doz veya tedavi süresi sayılabilir (Binatlı Akçakaya, 2000).

Penisilin allerjisi olan kişilerde eritromisin veya bunun azitromisin gibi uzun süreli etki yapan türevleri kullanılabilir. Ancak yapılan son çalışmalar eritromisin direncinin ülkemizde gittikçe arttığını göstermektedir (Altınış ve ark., 2002).

Uygulanan tedavi sonucunda rekürens oluyorsa (orjinal suş yeniden izole ediliyorsa) tedavi başarısızdır. Alternatif ilaçlar olarak sefalosporinler, amox-klavulanat, makrolid grubu antibiyotikler veya penisilin I.M. uygulanabilir. Genellikle AGBHS taşıyıcılarının tedavisine gerek yoktur. Taşıyıcılar için penisilin etkisizdir. Bu durumda klindamisin, amoksisilin-klavulanat, rifampisin+penisilin kullanılabilir. Eğer bir çocukta sık olarak AGBHS gösteriliyor ve farenjit tekrarlıyorsa, enfeksiyon sezonunda oral penisilin kemoprofilaksisi yapılabilir. (Binatlı Akçakaya, 2000).

AGBHS ile oluşan akut romatizmal ateşte rekürens varsa dört haftada bir 1.200.000 U 'lık Benzatin penisilin G intramusküler olarak uygulanabilir (Binatlı Akçakaya, 2000).

Akut romatizmal ateşte tedavinin amacı, enflamasyonu baskılamak, toksisiteyi azaltmak ve kardiyak yetmezliği kontrol etmek olduğundan, hastanın klinik durumuna bağlı olarak analjezikler ve kortikosteroidler kullanılır (Söyletir ve Över, 2002).

1.3.8. Korunma ve Kontrol

AGBHS enfeksiyonlarının işgücü ve verimliliği azaltıcı, başarıyı düşürücü etkileri yanında, poststreptokokal hastalıklar da geliştirebilmesi, toplum sağlığı yönünden önemini yansıtmaktadır. Bu nedenle zamanında gerekli önlemler alınmalıdır (Cengiz, 1999).

AGBHS'ların neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastaların izolasyonu gerekmez. Ancak kalabalık yaşam alanlarında havalandırmanın iyi olması sağlanmalıdır. Streptokoksik deri enfeksiyonlarından özellikle impetigodan korunmak için kişisel temizlik ve genel hijyenik standartların sağlanması gerekmektedir. Bu enfeksiyonlardan korunma özellikle akut glomerülo nefrit komplikasyonu nedeniyle oldukça önemlidir. Akut romatizmal ateş rekürensini önlemek üzere en az 5 yıl benzatin penisilin ile profilaksi uygulanmalıdır (Söyletir ve Över, 2002).

AGBHS'ların neden olduğu hastalıklardan korunmada kişisel hijyen, uygun beslenme ve sağlık eğitimi önemini koruyan kurallardır. Toplumdaki bireylerin AGBHS'lara karşı immünizasyonu, pek çok tipin varlığı nedeniyle pratik değildir. Ancak M protein aşısı hazırlama çalışmaları yapılmaktadır (Cengiz, 1999).

1.3.9.Epidemiyoloji

AGBHS'lar havada, tozda ve tükürük damlacıklarında gösterilmiştir. Nazofarenkste bulunan streptokoklar damlacık enfeksiyonu ile solunum yollarına, deri ve çevreye ulaşmaktadır. Hastalar ve portörler enfeksiyon kaynağıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının çoğu hava kaynaklıdır. Pyodermi ve deri enfeksiyonlarında doğrudan temas da söz konusudur (Cengiz, 1999).

Okul, çocuk bakım yurdu, yenidoğan üniteleri ve kreşler hastalığın epidemiyolojisinde önemli rol oynamaktadır. AGBHS enfeksiyonlarının çocukluk çağında ayrı önemli bir yeri bulunmaktadır. Özellikle havadan tozlarla ve damlacık yoluyla bulaştığından okul, yuva gibi toplu yaşam ortamlarında, çocuklar arasında bulaş kolaylaşmaktadır (Cengiz, 1999).

1.4. Antimikrobyal Direnç

1.4.1. Antimikrobyik Maddelerin Etki Mekanizmaları

Antimikrobyik maddeler başlıca beş mekanizma ile antimikrobyik etki gösterirler:

a) Hücre Duvarı Sentezini önleyerek veya Litik Enzimleri Aktive Ederek remeyi Durduranlar: β -laktam antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler), glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin), novobiosin, basitrasin, sikloserin gibi antimikrobyik maddeler bu mekanizma ile etkili olurlar (ztrk, 1997).

b) Hücre Zarının İşlevini Bozanlar: Polimiksinler, nistatin, amfoterisin B, imidazoller bu mekanizma ile etkili olurlar (ztrk, 1997).

c) Protein Sentezini Bozanlar: Aminoglikozitler (streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin, amikasin...), tetrasiklinler, kloramfenikol, makrolidler (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), linkozamidler (linkomisin, klindamisin) bu Şekilde etki ederler (ztrk, 1997).

d) Nükleik Asit Sentezini Bozanlar: Rifampin, nalidiksik asit ve diğer kinolonlar (ofloksasin, siprofloksasin, norfloksasin, perfloksasin...), nitrofuraneler, vidarabin, asiklovir, griseofulvin, nitroimidazol türevleri

(metronidazol, tinidazol, ornidazol...) bu şekilde etki ederler (Öztürk, 1997).

e) Antimetabolitler: Sulfonamidler, izoniazit (INH), ethambutol, dihidrofolat redüktaz inhibitörleri (trimetoprim, primetamin), 5-florositozin bu şekilde etki ederler (Öztürk, 1997).

1.4.2. Antimikrobik Maddelere Karşı Oluşan Direnç Mekanizmaları

Mikroorganizmaların antimikrobiklere karşı gösterdiği direnç doğal (intrensek) ve kazanılmış (genotipik, kalıtsal) direnç diye iki ana bölümde ele alınabilir.

a) Doğal (İntrensek) Direnç: Kalıtsal özellikte olmayan direnç tipidir. Bir organizmanın yapısı nedeniyle dirençli oluşu anlamına gelir. Burada genellikle antimikrobik maddenin bağlanarak etkili olduğu hedef molekülün olmaması ve ilacın hedefe ulaşmasını önleyen doğal engeller bu tip dirençten sorumludur. Bir antimikrobik maddeye doğal dirençli olan türün hiçbir kökeni o antibiyotikten etkilenmez (Öztürk, 1997).

b) Kazanılmış (Kalıtsal) Direnç: Bakteri popülasyonu antimikrobik madde ile ilk temasa geldiğinde ilaç mikroorganizma üzerine etkilidir, ancak temas süresinde veya tekrarlanan tedaviler sırasında mikroorganizma popülasyonunda antimikrobik maddeye karşı direnç gelişir. Antimikrobiklere karşı gelişen direnç esas olarak bu yolla

olmakta ve genetik değişim sonunda seleksiyonla dirençli kökenler ortaya çıkıp yayılmaktadır. Genetik direnç kromozom, plazmid, transpozonun kontrolü altındadır(Öztürk, 1997).

-Kazanılmış Direnç Mekanizmaları (Öztürk, 1997)

- 1) İlacın hedefinde değişiklik olması.
 - a.) Reseptörün afinitesinde azalma olması.
 - b.) İlaçtan etkilenmeyen farklı bir metabolik yol kullanılması.
- 2) Sentezlenen enzimle ilacın inaktive edilmesi.
- 3) Hücreye giren ilaç miktarının azalması.
 - a.) Geçirgenliğin (permeabilite) azalması.
 - b.) Aktif pompalama ile ilacın dışarıya atılması.

-Kromozomal Direnç (Öztürk, 1997)

Bu tip direnç kromozomda kendiliğinden (spontan) bir mutasyon sonucu oluşmaktadır.

-Plazmidlere Bağlı Direnç (Öztürk, 1997)

R plazmidi denen direnç plazmidleri bir veya daha çok sayıda antibiyotiğe karşı direnç genlerini taşımaktadır. Direnç plazmidleri diğer duyarlı bakterilere transdüksiyon, transformasyon ve konjugasyon olaylarıyla geçerek direnç gen paketini aktarır ve böylece direncin yayılmasına neden olur.

-Transpozonlara Bağlı Direnç (Öztürk, 1997)

Transpozonlar bir DNA molekülünden diğerine (kromozomdan plazmide, plazmidden kromozoma) geçebilen DNA dizileridir. Plazmidden farklı olarak bağımsız olarak replike olamazlar. Ampisilin, kloramfenikol, kanamisin, tetrasiklinler ve trimetoprim karşı direnç gelişiminden sorumludurlar. R plazmidleri ve transpozonlar sadece aynı tür bakteriler arasında değil başka cins bakterilere de geçerler.

1.4.3. Günümüzde Direnç Durumu

Günümüze kadar yıllarca devam eden kontrolsüz antibiyotik kullanımı, hatta antibiyotiklerin antipiretik ajanlar olarak düşünülmesi bugün karşımıza önemli bir direnç problemini çıkarmıştır. Yıllardır duyarlı olduğu bilinen antibiyotiklere direnç geliştiren mikroorganizmaların yanı sıra (örneğin pnömokoklarda penisilin direnci), tedavisinde çaresiz kalınan enfeksiyon etkenleri de vardır (örneğin vankomisine dirençli enterokoklar). Uygun olmayan antibiyotik kullanımının ülke ekonomisine getireceği yük, kişilerde meydana gelebilecek yan etkiler de konunun bir diğer boyutudur (Tekeli, 2003).

Günümüzde hemen her bakteri kendilerine karşı kullanılan antimikrobik ajanlara karşı belli oranlarda direnç kazanmış durumdadır. Direnç açısından en önemli ayırım hastane ve toplum kökenleri arasında olan farktır. Hastanelerde yoğun antibiyotik kullanımı nedeniyle seleksiyonla dirençli kökenlerin oranı önemli oranda artmış durumdadır. Özellikle

çoklu ilaç direnci hastanede yatan hastalar için ciddi bir tehdit durumundadır (Öztürk, 1997).

AGBHS'larda bugüne kadar penisiline dirençli köken bildirilmemiştir. Ancak penisiline tolerans gelişiminden bahsedilmektedir (Öztürk, 1997).

Eritromisine dirençli AGBHS'ların oranı bazı bölgelerde %1-2 veya daha az iken, bazı Avrupa ülkelerinde %10'un üzerine, Taiwan ve Japonya'da %50'lere çıkmaktadır (Öngen ve ark., 2000).

Son yıllarda ülkemizde yapılan bir çalışmada; *S.pyogenes* suşlarının tamamı penisilin ve ampisiline duyarlı bulunurken, sefuroksime (%6), amoksisilin-klavulanata (%9), sefazoline (%11), tetrasikline (%20), azitromisine (%20), eritromisine (%23), linkomisine (%29), ko-trimoksazole (%80), gentamisine (%80) oranlarında direnç geliştiği gözlenmiştir (Erdemoğlu ve ark., 2000).

Gereksiz ve akılcı olmayan antibiyotik kullanımının esas sorumlu tutulduğu bu durum artık halk sağlığını tehdit eder bir durum arz ettiğinden tüm dünyada bu konu üzerinde ciddi çalışmalar yapılmaktadır (Öztürk, 1997).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. GEREÇ

2.1.1. Klinik Örneklerden İzole Edilen AGBHS Suşları

Çalışmamızda, Mart 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarı'na gönderilen boğaz kültürlerinden izole edilmiş, 40 adet AGBHS suşu kullanılmıştır.

2.1.2. Kullanılan Besiyerleri

-Müeller Hinton Broth (MHB) (DIFCO)

Sığır et suyu.....	300 ml
Kazein hidrolizat (Bacto).....	17,5 g
Nişasta (Bacto).....	1,5 g

İçerikteki madde karışımından 21 g tartılıp 1000 ml distile su içinde çözünmesi sağlanmıştır. pH'sı 7,3'e ayarlandıktan sonra otoklavda 121 °C'de 15 dakika sterilize edilmiştir. Otoklavdan çıkan besiyeri 37 °C sıcaklıkta 24 saat etüvde bekletilmiştir ve sterilite kontrolü yapılmıştır (Bilgehan, 2002).

-Müeller Hinton Agar (MHA) (DIFCO)

Sığır et suyu.....	300 ml
Kazein hidrolizat (Bacto).....	17,5 g
Nişasta (Bacto).....	1,5 g
Agar (Bacto).....	17 g

İçerikteki madde karışımından 38 g tartılıp 1000 ml distile su içinde çözünmesi sağlanmıştır. pH'sı 7,3'e ayarlandıktan sonra otoklavda 121 °C'de 15 dakika sterilize edilmiştir. Otoklavdan çıkan besiyeri 45-50 °C'ye kadar soğutulduktan sonra petrilere dökülmüştür. Petriler 37 °C sıcaklıkta 24 saat etüvde bekletilerek sterilite kontrolü yapılmıştır (Bilgehan, 2002).

-Kanlı Agar

Sığır et suyu.....	300 ml
Kazein hidrolizat (Bacto).....	17,5 g
Nişasta (Bacto).....	1,5 g
Agar (Bacto).....	17 g

İçerikteki madde karışımından 38 g tartılıp 1000 ml distile su içinde çözünmesi sağlanmıştır. pH'sı 7,3'e ayarlandıktan sonra 121 °C'de 15 dakika otoklavda sterilize edilmiştir. Otoklavdan çıkan besiyeri 45-50 °C'ye kadar soğutulduktan sonra, içerisine 50 ml O grubu insan kanı ilave edilmiş ve petrilere dökülmüştür. Petriler 37 °C sıcaklıkta 24 saat etüvde bekletilerek sterilite kontrolü yapılmıştır (Bilgehan, 2002)

2.1.3. Kullanılan Boyalar ve Çözeltiler

-Kristal Viyole Solüsyonu

Kristal viyole.....	10 g
%96'lık etil alkol.....	100 ml
Amonyum okzalate.....	10 g
Distile su.....	100 ml

Kristal viyole boyası cam havanda ezilmiş ve üzerine etil alkol dökülerek eritilmiştir. 24 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra süzölmüş ve renkli şişede saklanmıştır. Aynı bir şişede amonyum okzalate, distile su içinde eritilmiştir. Hazırlanan her iki eriyikten de eşit miktarlarda alınarak bir şişe içinde karıştırılmıştır (Bilgehan, 2002).

-Safranin Solüsyonu

Safranin.....	0,25 g
%96'lık etil alkol.....	10 ml
Distile su.....	100 ml

Safranin boyası cam havanda ezilmiş ve üzerine etil alkol dökülerek eritilmiştir. Üzerine distile su ilave edilmiş ve 24 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra süzölmüştür. Renkli şişede saklanmıştır (Çotuk, 2003).

-İyot Solüsyonu

İyot.....	1 g
Potasyum iyodür.....	2 g

Distile su.....300 ml

Bir cam havanda iyot ve potasyum iyodür kristalleri ezilerek karıştırılmıştır. Üzerlerine karıştırma karıştırma 300 ml distile su eklenerek eritilmiştir. Renkli şişede saklanmıştır (Bilgehan, 2002).

-%96'lık Etil Alkol

-Hidrojen peroksit (%3'lük) Eriyiği

2.1.4. Mc Farland 0,5 No'lu Standart Bulanıklık Tüpünün Hazırlanması

İlk olarak Mc Farland 1 No'lu Standart Bulanıklık Tüpü hazırlanmıştır. Bunun için %1'lik H_2SO_4 'den 9,9 ml, %1'lik $BaCl_2$ 'den 0,1 ml alınarak bir tüp içinde karıştırılmıştır. Mc Farland 0,5 No'lu Bulanıklık Tüpü, Mc Farland 1 No'lu Bulanıklık Tüpü'nün içeriğinin saf su ile bire bir oranında sulandırılması ile elde edilmiştir (Bilgehan, 2002).

2.1.5. Kullanılan Antibiyotik Diskleri Ve İdentifikasyon Kiti

-İdentifikasyonda Kullanılan Basitrasin ve SXT Diskleri

◆Basitrasin (0,04 U) (Oxoid)

◆SXT (1,25µg trimetoprim +23,75µg sulfametoksazol) (Oxoid)

-Antibiyogramda Kullanılan Antibiyotik Diskleri

- ◆ Penisilin G (10 U) (Oxoid)
- ◆ Eritromisin (15 µg) (Oxoid)
- ◆ Amoksisilin + klavulanik asit (30 µg) (Oxoid)
- ◆ Tetrasiklin (30 µg) (Oxoid)
- ◆ Kloramfenikol (30 µg) (Oxoid)
- ◆ Sefalotin (30 µg) (Oxoid)
- ◆ Rifampisin (30 µg) (Oxoid)
- ◆ Klindamisin (2 µg) (Oxoid)
- ◆ Vankomisin (30 µg) (Oxoid)

-AGBHS İdentifikasyon Kiti

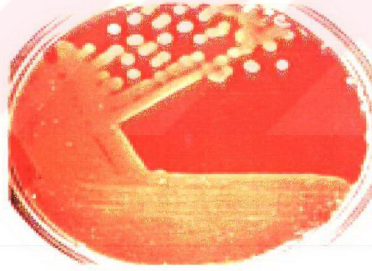
- ◆ ACON Strep A Rapid Test Device

2.2. YÖNTEM

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Merkez Bakterioloji Laboratuvarı'na gönderilen boğaz kültürlerinden izole edilmiş, 40 adet AGBHS suşuna sırası ile aşağıdaki testler uygulanmıştır. Böylelikle, suşların AGBHS olduğu doğrulanmıştır.

2.2.1. Koloni Morfolojisi

Suşların, ilk olarak koloni morfolojileri incelenmiştir (Resim 2.1.). Kanlı agarda küçük, grimsi, kabarık ve hafif bulanık görünümde koloni oluşumu, suşların AGBHS olduğunu doğrulamıştır (Bilgehan, 2002).



Resim 2.1. Koloni Morfolojisi

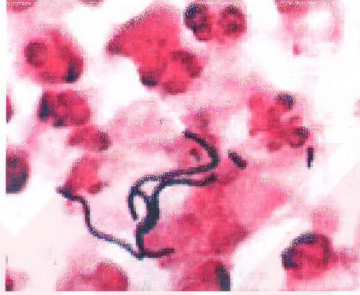
2.2.2. Hemoliz Testi

- a) 24 saatlik bakteri kültürlerinden, %5 insan kanı (O grubu) içeren MHA'lara steril koşullarda çizgi ekim yapılmıştır.
 - b) Bütün petriler 37 °C'de 24 saat inkübe edilmiştir.
 - c) Çizgi boyunca üremenin etrafında şeffaf zon oluşumu beta hemoliz olarak değerlendirilmiştir (Bilgehan, 2002).
- Beta hemoliz oluşumu, suşların AGBHS olduğunu doğrulamıştır.

2.2.3. Gram Boyama

- a) Temizlenmiş lamın üzerine bir damla steril distile su damlatılmıştır.
- b) Öze alevde steril edildikten sonra, %5 insan kanı (O grubu) içeren MHA'a ekili olan 24 saatlik bakteri kültüründen birkaç koloni alınıp, lamın üzerindeki su damlası içinde yayılmıştır.
- c) Hazırlanan bakteriyel film ilk önce havada kurutulmuştur. Daha sonra bakteriyel film yukarıda kalacak şekilde lam 2-3 kez alevden geçirilerek tesbit edilmiştir.
- d) Preparat üzerine önce kristal viyole dökülmüş ve 3 dakika beklenmiştir.
- e) Fazla boya akıtılmıştır ve preparatın üzerine lügol çözeltisi dökülmüş, 2 dakika beklenmiştir.
- f) Fazla lügol akıtılıp, alkol ile 6 saniye muamele edilmiştir.
- g) Distile su ile preparatın üzerindeki alkol uzaklaştırılmıştır.
- h) Son olarak preparatın üzerine safranin dökülmüş ve 1 dakika beklenmiştir.

f) Preparatın üzerindeki fazla boya akıtılıp, distile su ile yıkandıktan sonra havada iyice kurutulmuştur. İmmersiyon yağı kullanılarak, 100'lük objektifle mikroskopta incelenmiştir (Bilgehan, 2002). AGBHS suşları, Gram (+) boyanma özelliği gösterdiğinden, mor renkte görülmüştür (Resim 2.2.).



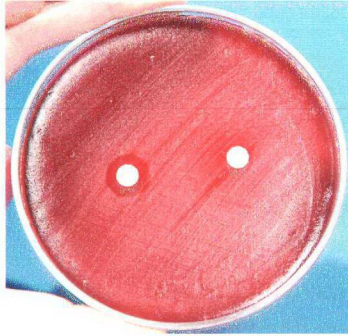
Resim 2.2. Gram Boyanma Özelliği

2.2.4. Katalaz Testi

- a) Öze alevde steril edildikten sonra MHA ekili olan 24 saatlik bakteri kültüründen birkaç koloni alınıp lamın üzerine bırakılmıştır.
- b) Lamdaki kolonilerin üzerine bir iki damla %3'lük H₂O₂ (hidrojen peroksit) damlatılıp bir kürdan ile karıştırılmıştır. AGBHS suşları Katalaz (-) özellikte olduğundan, gaz çıkışı gözlenmemiştir (Bilgehan, 2002).

2.2.5. Basitrasin-SXT Duyarlılığı

- a) %5 insan kanı (O grubu) içeren MHA'daki streptokok kolonilerinden tek koloni alınarak 2 ml. MHB içeren tüplere ekim yapılmıştır ve 37 °C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir.
- b) İnkübasyon süresi sonunda bakteri süspansiyonları, steril distile su kullanılarak Mc Farland 0,5 No'lu Standart Bulanıklık Tüpü'ne eşdeğer olarak hazırlanmıştır.
- c) Mc Farland 0,5 No'lu Standart Bulanıklık Tüpü'ne eşdeğer olarak hazırlanan bakteri süspansiyonlarından 1'er ml. alınmıştır ve %5 insan kanı içeren MHA plaklarına homojen olarak yayılmıştır.
- d) Besiyerlerinin yüzeyleri kuruduktan sonra yarım plakın ortasına bir basitrasin diski, diğer yarının ortasına bir SXT diski yerleştirilmiştir.
- e) 37 °C'de 18-24 saat inkübasyon sonunda her bir antibiyotik diski etrafındaki zon oluşumu kaydedilmiştir (Topkaya ve ark., 2003). AGBHS suşları basitrasine duyarlı, SXT'ye dirençli olduğundan; Resim 2.3.'de görüldüğü gibi sonuç elde edilmiştir.



Resim 2.3. Basitrasin-SXT Duyarlılığı

2.2.6. ACON Strep A İdentifikasyon Test Kiti

ACON Strep A; boğaz kültürlerinde Strep A antijeninin kalitatif tayininde kullanılan ve oldukça kısa sürede sonuç veren bir test kitidir. Test kitinde Strep A antijenine spesifik antikorlar, kitin test çizgisi bölgesinde bulunmaktadır. Eğer boğaz sürüntüsünde Strep A antijenleri var ise; test çizgisi bölgesindeki Strep A antikorları ile reaksiyona girecek ve test çizgisi bölgesinde kırmızı renk oluşumu gözlenecektir. Test çizgisi bölgesinde kırmızı renk oluşumu pozitif, kırmızı renk oluşmaması ise negatif sonuç olarak değerlendirilmiştir (Acon Laboratories, 2003).

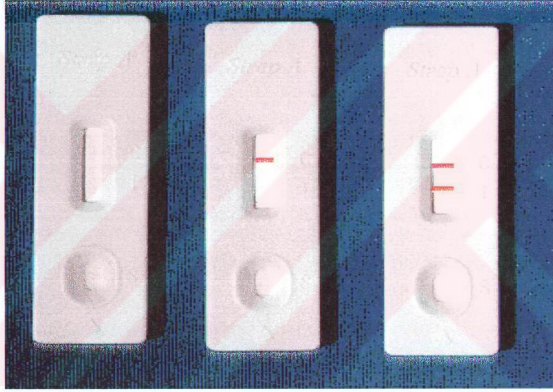
Test kitinin kontrol çizgisi bölgesi sürekli olarak kırmızı renkte görülmektedir. Bu, doğru hacimde örnek eklendiğini ve antijenin antikorla karşılaştığını göstermektedir (Acon Laboratories, 2003).

-ACON Strep A Test Kitinin Kullanılışı

- a) Test tüpünün içine 4 damla Reagent A (2M sodyum nitrit)'den damlatılmıştır. Reagent A kırmızı renktedir.
- b) Daha sonra test tüpünün içine 4 damla Reagent B (0,4M asetik asit)'den damlatılmıştır. Reagent B renksizdir.
- c) Test tüpünün içindeki solüsyon yavaşça çalkalanmıştır. Reagent B'nin eklenmesi ile kırmızı olan Reagent A'nın rengi sarıya dönmüştür.
- d) Sarı renkteki solüsyonun içine bakteri kültürü emdirilmiş eküvyon batırılmıştır ve eküvyon tüpün içinde gezdirilerek 1 dakika

beklenmiştir.

- e) Eküvyon tüpün içinden çıkartılarak, tüpün ağzına damlalık ucu takılmıştır.
- f) Test kiti temiz ve düzgün bir yüzey üzerine koyulmuştur ve tüpün içindeki solüsyondan 3 damla kitin S (sample) kısmına damlatılmıştır. Test kitinde meydana gelen değişiklikler gözlenmiştir (Resim 2.4.).
- g) Kitin test bölgesinde kırmızı çizgi oluşumu pozitif sonuç olarak değerlendirilmiştir (Acon Laboratories, 2003).



Resim 2.4. Acon Strep A Test Kiti

2.2.7. Antibiyotik Duyarlılığı

Boğaz kültürlerinden izole edilen AGBHS suşlarının antibiyotik duyarlılıkları Bauer-Kirby disk-diffüzyon yöntemi ile saptanmıştır.

- a) %5 insan kanı (O grubu) içeren MHA'daki streptokok kolonilerinden

tek koloni alınarak 2 ml. MHB içeren tüplere ekim yapılmıştır ve 37 °C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir.

- b) İnkübasyon süresi sonunda bakteri süspansiyonları, steril distile su kullanılarak Mc Farland 0,5 No'lu Standart Bulanıklık Tüpü'ne eşdeğer olarak hazırlanmıştır.
- c) Mc Farland 0,5 No'lu Standart Bulanıklık Tüpü'ne eşdeğer olarak hazırlanan bakteri süspansiyonlarından 1'er ml. alınmış ve 4mm. kalınlıkta dökülmüş, %5 insan kanı (O grubu) içeren MHA plaklarına homojen olarak yayılmıştır.
- d) Besiyerlerinin yüzeyleri kuruduktan sonra antibiyotik diskleri, aralarında en az 2 cm., petri kutusu kenarına da en az 1 cm. uzaklık bulunacak şekilde dizilmişlerdir (Resim 2.5.).
- e) 37 °C'de 18-24 saat inkübasyon sonunda her bir antibiyotik diski etrafında oluşan inhibisyon zon çapları kompas kullanılarak ölçülmüştür ve sonuç her bir antibiyotik diski için not edilmiştir (Poyraz, 1998).
- f) Elde edilen inhibisyon zon çapları Tablo 2.1.'e göre her bir suş için değerlendirilmiştir.

Tablo 2.1. Disk-diffüzyon yönteminde elde edilen zon çaplarının değerlendirilmesi (Bilgehan, 2002)

Disk-diffüzyon Yönteminde Elde Edilen Zon Çaplarının AGBHS'lar için Değerlendirilmesi				
Antibiyotik Diski	Disk İçeriği	İnhibisyon Zon Çapları (mm)		
		Dirençli	Orta Duyar.	Duyarlı
Penisilin G	10 U	≤11	12-21	≥22
Amok.+klav.asit	20+10 µg	≤13	14-20	≥21
Eritromisin	15 µg	≤13	14-17	≥18
Tetrasiklin	30 µg	≤14	15-18	≥19
Kloramfenikol	30 µg	≤12	13-17	≥18
Sefalotin	30 µg	≤14	15-17	≥18
Rifampisin	30 µg	≤13	14-18	≥19
Klindamisin	2 µg	≤14	15-16	≥17
Vankomisin	30 µg	≤9	10-11	≥12



Resim 2.5. Antibiyotik Duyarlılığı

3. BULGULAR

3.1. İdentifikasyon Test Sonuçları

Çalışmamızda, Mart 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarı'na gönderilen boğaz kültürlerinden izole edilmiş, 40 adet AGBHS suşu kullanılmıştır. Suşların tamamının AGBHS olduğu, yapılan identifikasyon testleri sonucunda doğrulanmıştır.

3.2. Antibiyotik Duyarlılığı Test Sonuçları

Kullanılan dokuz antibiyotik çeşidinin, 40 AGBHS suşu üzerinde oluşturduğu inhibisyon zon çapları Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Antibiyotik Duyarlılığı Test Sonuçları

AGBHS	*1	*2	*3	*4	*5	*6	*7	*8	*9
10	40	40	28	28	24	34	26	22	24
84	36	34	30	24	28	30	22	26	20
126	36	34	30	26	22	30	24	22	20
228	34	39	28	20	24	32	28	22	20
296	34	34	26	28	22	28	24	22	20
399	30	30	24	22	24	28	28	22	20
432	36	32	28	32	30	39	30	26	28
554	34	34	28	26	24	32	26	26	18
579	34	34	28	26	26	26	24	24	20
624	38	36	28	28	24	30	24	24	18

Tablo 3.1. (Devamı) Antibiyotik Duyarlılığı Test Sonuçları

AGBHS	*1	*2	*3	*4	*5	*6	*7	*8	*9
632	32	32	26	24	22	26	24	22	20
856	22	28	26	14	22	20	24	20	20
871	34	32	24	24	22	30	26	22	20
892	36	34	30	32	26	34	28	28	24
918	32	34	30	28	26	32	28	26	22
53248	32	32	24	22	20	28	26	20	20
B-235	36	34	28	26	24	30	26	20	16
B-373	34	34	28	30	24	28	26	22	16
B-956	36	32	26	28	23	34	28	22	18
BZ-291	30	30	24	24	22	26	26	20	20
BZ-308	36	34	28	26	28	30	24	20	18
BZ-927	18	26	12	12	26	24	26	0	20
P-287	40	38	30	30	24	34	32	26	26
P-474	32	32	26	18	26	30	28	24	24
P-641	36	36	32	30	26	30	20	18	18
P-724	32	30	26	22	22	28	26	22	22
P-733	32	32	26	14	24	28	26	22	24
P-787	34	34	28	26	22	28	26	24	20
P-838	30	30	26	28	24	28	26	22	22
PBZ-698	28	32	24	28	22	24	18	22	18
S-76	36	32	26	14	26	28	26	22	20
S-189	34	36	28	28	24	36	26	24	20
S-193	32	34	24	22	20	28	20	22	18
S-731	30	32	24	24	24	28	24	22	14
S-735	32	32	26	22	20	26	30	20	20
S-1053	36	38	32	30	24	32	28	26	20
S-1074	34	30	26	26	24	30	24	20	20
S-2446	32	32	30	22	22	26	24	22	20
Y-267	32	32	24	26	22	32	24	22	18
Y-1386	36	40	32	28	28	36	28	26	18

*Bütün zon çapları mm. cinsinden verilmiştir.

- | | |
|---------------------------------------|---|
| 1: Penisilin G (10 U) (Oxoid) | 2: Amok.+kl.acid (30 µg) (Oxoid) |
| 3: Eritromisin (15 µg) (Oxoid) | 4: Tetrasiklin(30 µg) (Oxoid) |
| 5: Kloramfen. (30 µg) (Oxoid) | 6: Sefalotin (30 µg) (Oxoid) |
| 7: Rifampisin (30 µg) (Oxoid) | 8: Klindamisin (2 µg) (Oxoid) |
| 9: Vankomisin (30 µg) (Oxoid) | |

Tablo 3.2. Antibiyotik Duyarlılığı Oranları

ANTİBİYOTİK	DUYARLI	ORTA DUY.	DİRENÇLİ
Penisilin G	39 (%97,5)	1 (%2,5)	-
Amok.+klav.asit	40 (%100)	-	-
Eritromisin	39 (%97,5)	-	1 (%2,5)
Tetrasiklin	35 (%87,5)	1 (%2,5)	4 (%10)
Kloramfenikol	40 (%100)	-	-
Sefalotin	40 (%100)	-	-
Rifampisin	39 (%97,5)	1 (%2,5)	-
Klindamisin	39 (%97,5)	-	1 (%2,5)
Vankomisin	40 (%100)	-	-

4. TARTIŞMA

Antibiyotik direnci günümüzde hastanelerde ve toplumda önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu haline gelmektedir. 1930'larda sülfonamidlerin keşfi, sonraki yıllarda penisilin ve diğer antibiyotiklerin bulunması ile mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların çoğu kontrol altına alınabilmiştir. Ancak mikroorganizmalar bu savaşta yenilgiyi kabullenmemiş ve her yeni çıkan antibiyotiğe karşı değişik yollarla direnç oluşturmuşlardır. Bu durum, daha geniş etkili ve daha az toksik antibiyotiklerin bulunmasına yönelik çalışmaları arttırmıştır. Mikroorganizmalar ile olan bu savaş günümüzde de bütün şiddet ve önemiyle sürmektedir (Durupınar, 2001).

Antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda, hastalık daha şiddetli seyretmekte, hastanede kalış süresi ve ölüm oranı daha yüksek olmaktadır. Ayrıca, daha etkili ve pahalı ilaçların gerekmesi nedeniyle de tedavi maliyeti yükselmektedir (Durupınar, 2001).

Tonsillit ve farenjit etkenleri arasında en sık saptanan bakterisi *S.pyogenes*'dir. AGBHS tonsillofarenjiti her yaşta görülebilse de esas olarak 5-15 yaş arası çocukların hastalığıdır. Sıklıkla kış ve ilkbahar başlangıcında, ılıman iklimlerde görülür. Hastalardaki en tipik yakınmalar; birden bire başlayan boğaz ağrısı, yutkunma güçlüğü ve ateştir (Ulusoy, 2001).

AGBHS enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçilecek ilaç penisilindir. Penisilin allerjisi olan hastalarda makrolid grubu antibiyotikler tercih edilmektedir. Dünyada yaklaşık olarak elli yıldır kullanılmasına karşın henüz *S.pyogenes* suşlarında penisiline karşı direnç saptanmamıştır. Eritromisine dirençli ilk *S.pyogenes* izolatu 1955 yılında tespit edilmiş, her geçen yıl dirençli suş sayısında artış gözlenmiştir (Karadenizli ve ark., 2003).

Bugüne kadar AGBHS suşları için invitro penisilin direnci bildirilmemiş olmasına rağmen, klinik çalışmalarda %20'nin üstünde tedavi başarısızlığından söz edilmektedir. AGBHS tonsillofarenjitlerinin tedavisinin başarısız olması halinde, akut eklem romatizması ve glomerülonefrit gibi sorunlarla karşılaşılabilir (Altındiş ve ark., 2003).

Yapılan çeşitli çalışmalar toleran AGBHS suşlarının varlığını göstermektedir ve bu suşlarla olan enfeksiyonların tedavisi konusunda daha dikkatli ve titiz davranılması konusunda uyarı niteliği taşımaktadır. Özellikle kapalı toplumlarda ortaya çıkan epidemilerde ve endokardit, menenjit gibi ciddi enfeksiyonlarda, etken organizmaya karşı antibiyotığın MİK ve MBK değerleri belirlenmeli ve gerekiyorsa alternatif tedavilere gidilmelidir (Gökahmetoğlu ve ark., 2000).

AGBHS'ların antibiyotik duyarlılıkları konusunda son yıllarda ülkemizde yapılan çalışmaları gözden geçirecek olursak;

Berkiten ve Gürol (1998); 1996-1997 yıllarında solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalardan izole ettikleri 100 *S.pyogenes* suşunun %5'ini eritromisine dirençli bulurken, %4'ünü orta duyarlı olarak saptamıştır.

Erdemoğlu ve arkadaşları (2000); boğaz kültürlerinden izole ettikleri 35 *S.pyogenes* suşunun antibiyotik duyarlılıklarını 9 farklı çeşit antibiyotik diski kullanarak araştırmışlardır. *S.pyogenes* suşlarının tamamı penisilin ve ampisiline duyarlı bulunmuştur. Sefuroksime (%6), amoksisilinklavulanata (%9), sefazoline (%11), tetrasikline (%20), azitromisine (%20), eritromisine (%23), linkomisine (%29), ko-trimoksazole (%80), gentamisine (%80) oranlarında direnç gelişimi saptamışlardır.

Öngen ve arkadaşları (2000); çocuk hastaların boğaz salgılarından izole ettikleri 121 AGBHS suşunda penisilin, klindamisin, eritromisin, klaritromisin ve azitromisin direncini araştırmış ve ayrıca suşların makrolid direnç fenotipini belirlemiştir. Çalışma sonucunda penisilin ve klindamisine dirençli suşa rastlanmamıştır. Eritromisine (%5,8), klaritromisine (%4,1), azitromisine (%3,3) oranında direnç gelişimi bulunmuştur. Ayrıca eritromisine dirençli 7 suşun; 5'inin M fenotipi, 2'sinin MLS_B fenotipi olduğu belirlenmiştir.

Altındiş ve Dereköy (2000); işitme engelli 16 çocuğun boğaz kültürlerinden izole ettikleri AGBHS'ların hepsinin penisiline ve sefuroksim aksetile duyarlı olduklarını saptamışlardır. Ayrıca bu 16 AGBHS suşunda azitromisine (%12,5), eritromisine (%19) oranlarında direnç gelişimi belirlemişlerdir.

Er ve arkadaşları (2000); boğaz kültürlerinden 458 adet AGBHS suşu izole etmişlerdir. Bu suşların hiçbirinde penisilin direnci belirlenmemiştir. Klindamisine (%0,4), eritromisine (%1,5) oranlarında direnç gelişimi saptanmıştır.

Demirel ve arkadaşları (2001); çocuklarda boğaz kültürlerinden 77 AGBHS suşu izole etmiş ve bu suşların antibiyotik duyarlılıklarını araştırmışlardır. Araştırmaları sonucunda penisilin direncine rastlamamışlardır. Ancak eritromisine (%4) oranında direnç gelişimi belirtmişlerdir.

Altındış ve arkadaşları (2002); değişik yaş gruplarındaki 264 bireyin boğaz kültürlerinden izole ettikleri AGBHS suşlarının eritromisin dirençlerini araştırmışlardır ve eritromisine (%8,3) oranında direnç geliştiğini saptamışlardır.

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise, Altındış ve arkadaşları (2003); Afyon bölgesindeki ilkokul öğrencilerinin boğaz kültürlerinden 72 tane AGBHS suşu izole etmişlerdir ve bu suşların eritromisine (%8,3) oranında direnç geliştirdiğini belirlemişlerdir.

Karadenizli ve arkadaşları (2003); iki yıl arayla boğaz kültürlerinden izole edilmiş olan *S.pyogenes* suşlarının penisilin ve eritromisine karşı duyarlılıklarını araştırmışlardır. Penisiline dirençli suş belirlenmemiştir. Beklenenin aksine, makrolid direnci de saptanmamıştır. Bu sonuç;

Kocaeli Bölgesi'nden izole edilen *S.pyogenes* suşlarında makrolid direncinin henüz bir problem oluşturmadığını düşündürmektedir.

Son aylarda yapılmış ve bu konuda bölgedeki ilk çalışma olan bir araştırmada ise, Açıkgöz ve arkadaşları (2003); Ankara'nın üç farklı bölgesinden izole ettikleri 1355 AGBHS suşunun makrolid direnci determinantlarını incelemişlerdir. 36 suşu (%2,6) eritromisine dirençli bulmuşlardır. Eritromisine dirençli bu suşların 17 tanesi (%47,2) M fenotipinde bulunmuştur. 19 tane suş (%52,8) ise MLS_B fenotipindedir. M fenotipindeki bütün izolatların mef A geni taşıdığı belirlenmiştir. M fenotipinde olmayan 14 tane suşun erm(A) geni, 5 adet suşun ise erm(B) geni taşıdığı saptanmıştır.

Ülkemizde AGBHS'larda penisilin toleransı ile ilgili yapılan çalışmaları inceleyecek olursak;

Kiraz ve Kaya (1995); farenjitli hastalardan izole ettikleri 80 AGBHS suşunun penisilin G'ye duyarlılıklarını mikro dilüsyon yöntemi ile araştırmışlardır. Araştırma sonucunda, 80 suşun tamamı Penisilin G'ye duyarlı bulunmuştur. Suşların hiçbirinde penisilin toleransı saptanmamıştır.

Nafile ve arkadaşları (2000); boğaz sürüntü örneklerinden izole ettikleri 100 *S.pyogenes* suşunda penisilin toleransı araştırmışlardır. İncelenen 100 *S.pyogenes* suşunun tamamı penisiline duyarlı bulunurken, 3 kökünde penisilin toleransı saptanmıştır.

AGBHS'ların antibiyotik duyarlılıkları konusunda yurtdışında yapılan araştırmaları gözden geçirecek olursak;

Des Rosiers ve arkadaşları (1999); Quebec'te izole edilen 384 AGBHS izolatının antibiyotik duyarlılıklarını 3 farklı yöntemle (disk-diffüzyon, mikro dilüsyon ve E Test) çalışmışlardır. 9 tane (%2) AGBHS izolatının 3 farklı yöntemle de aynı sonucu verdiği, kullanılan bütün makrolidlere (eritromisin, klaritromisin, azitromisin) karşı dirençli olduğu gözlenmiştir. Bütün suşlar penisiline, sefalotine, rifampine, vankomisine ve klindamisine karşı duyarlı bulunmuştur. AGBHS'ların makrolidlere karşı antibiyogram sonuçlarındaki (disk diffüzyon ve E Test) anlamlı varyasyon, inkübasyon atmosferi ile ilişkilendirilmiştir. İnkübasyon atmosferinin disk diffüzyon sonuçlarının yorumlanmasında etkisi olabileceği ileri sürülmüştür.

Bassetti ve arkadaşları (2000); İtalya'da akut farenjitli çocuklardan izole ettikleri 180 AGBHS suşunu kullanarak, makrolid tedavisindeki başarısızlıkları oluşan direnç fenotipi ile ilişkilendirmişlerdir. Yaptıkları araştırmaya göre 180 *S.pyogenes* izolatının %38,3'ü makrolidlere karşı dirençli bulunmuştur. Bu dirençli izolatların %63'ü M fenotipindedir ve eritromisine karşı düşük oranda direnç göstermişlerdir. Ayrıca klindamisine ve 16C'lu makrolidlere karşı duyarlıdırlar. Dirençli suşların %26'sı IR (Inducible type of resistance) fenotipindedir ve eritromisine karşı düşük oranda direnç gösterirken, 16C'lu makrolidlere ve klindamisine karşı indüklenebilir tipte direnç göstermişlerdir. Dirençli suşların %11,5'i de CR (Constitutive type of resistance) fenotipindedir

ve makrolidlere ve klindamisine karşı yüksek oranda direnç oluşturmuşlardır.

Bassetti ve arkadaşları (2000), aynı çalışmada eritromisine dirençli suşların %87,5'inin amoksisiline, %100'ünün amoksisilin-klavulanata, %100'ünün sefaklara duyarlı olduklarını gözlemişler; eritromisine duyarlı suşların %90'ının amoksisiline, %94,2'sinin amoksisilin-klavulanata, %86,9'unun sefaklara duyarlı olduklarını saptamışlardır.

Arvand ve arkadaşları (2000); Berlin'de değişik klinik örneklerden izole ettikleri 212 *S.pyogenes* suşunun antibiyotik duyarlılıklarını agar dilüsyon yöntemi ile çalışmışlardır. Bu suşların %12,7'si eritromisine dirençli bulunmuştur. Çocuk hastalardan izole edilen suşlardaki eritromisin direnç oranı %18,9'dur. Yetişkin hastalardan izole edilen suşlardaki direnç oranı %10,7'dir. Bütün *S.pyogenes* suşları penisilin ve sefotaksime duyarlı bulunmuştur. Eritromisine dirençli suşların klindamisine karşı da duyarlı olduklarını belirlemişlerdir. Sonuç olarak; bu suşların %35'inin CR fenotipinde, %55'inin IR fenotipinde olduğu, klindamisine duyarlı olan %10'unun ise M fenotipinde olduğu saptanmıştır.

Crotti ve arkadaşları (2002); İtalya'da yaptıkları bir çalışmada 1730 *S.pyogenes* suşu ile çalışmışlardır. Bu suşların %27,7'si eritromisine dirençli bulunmuştur. Çocuk hastalardan izole edilen suşların eritromisin direnci oranı ise %30,6'dır. *S.pyogenes* suşlarının %15,3'ü klindamisine dirençli bulunmuştur.

Calvo ve arkadaşları (2003); İspanya'da yaptıkları bir çalışmada, solunum yolu enfeksiyonlarından izole ettikleri *S.pyogenes* suşlarının tamamını penisilin ve sefalosporinlere karşı duyarlı bulmuşlardır. Suşların %11,43 oranında azitromisine direnç geliştirdiklerini saptamışlardır.

Malhotra-Kumar ve arkadaşları (2003); Belçika'da yaptıkları çalışmada farejitli hastalardan basitrasine dirençli 16 *S.pyogenes* suşu izole etmişlerdir. Bu 16 izolatin tamamı makrolid grubu antibiyotiklere karşı dirençli bulunmuştur ve bu izolatların erm (B) geni taşıdığı saptanmıştır. Basitrasine dirençli *S.pyogenes* izolatlarındaki bu artış, *S.pyogenes* identifikasyonunda basitrasine duyarlılık testinin güvenilirliği konusunda soru işaretlerine neden olmaktadır.

Gordillo ve arkadaşları (2003); Cordoba (İspanya)'da boğaz kültürlerinden izole ettikleri 100 *S.pyogenes* suşunun hepsinin penisiline duyarlı olduğunu belirlemişlerdir. Eritromisin ve klaritromisine %39 oranında direnç gelişimi saptanmıştır. Eritromisin ve klaritromisine dirençli suşlar arasında da %33,3 oranında klindamisine direnç geliştiği bulunmuştur.

Alberti ve arkadaşları (2003); İspanya'da boğaz kültürlerinden izole ettikleri 614 *S.pyogenes* suşunun 5'emm (M protein geni) gen dizilerini incelenmişler ve bunların eritromisin duyarlılığı ile ilişkilerini belirlemişlerdir. Bu 614 izolatin 299 tanesi eritromisine duyarlı iken, 315 tanesi eritromisine dirençli bulunmuştur. Bu izolatların yaklaşık %98'inde önceden tanımlanmış emm gen dizileri belirlenmiştir. Sadece

17 izolatta yeni bir 5' emm gen dizisi tanımlanmıştır. Eritromisine dirençli izolatların 298 (%94,6) tanesi M fenotipinde direnç göstermektedir (M 75 izolatı dışındakiler). Sadece 17 (%5,4) dirençli izolat MLS fenotipi göstermektedir. Bunların 5 tanesi konstitütif tipte MLS fenotipi, 12 tanesi indüklenebilir tipte MLS fenotipi göstermektedir. Sonuç olarak; İspanya'daki eritromisin direncinin 3 M tipine ait birkaç klondan kaynaklandığı saptanmıştır.

Green ve arkadaşları (2004); Pennsylvania'da yaptıkları çalışmada, boğaz kültürlerinden izole ettikleri 708 AGBHS izolatını kullanmışlardır. Bu izolatların makrolid direnç fenotip ve genotiplerini sırası ile double-disk diffüzyon yöntemi ve PCR ile belirlemişlerdir. Bu 708 izolatın 68 tanesi (%9,6) makrolidlere dirençli bulunmuştur. Suşların tamamı klindamisine duyarlı olduğu gözlenmiştir. 62 izolat M fenotipi (makrolid grubu antibiyotiklere dirençli), 6 izolat ise MLS_B fenotipi (Makrolit, linkozamid ve streptogramin B antibiyotiklerine dirençli) olarak bulunmuştur. Bu izolatların sırasıyla mef(A) ve erm(A) genlerini taşıdığı doğrulanmıştır. Dirençli izolatlar arasında üç yeni mef(A) klonu ile dört yeni erm(A) klonu tanımlanmıştır.

Doern ve Brown (2004); Iowa City (USA)'de yaptıkları çalışmada 3918 *S.pyogenes* suşunu solunum yolu enfeksiyonlarından izole etmişlerdir. Suşların tamamı penisiline duyarlı bulunmuştur. %5,5 oranında eritromisin direnci saptanmıştır.

Çalışmamızda boğaz kültürlerinden izole edilen 40 adet AGBHS suşu kullanılmıştır. Bu suşların antibiyotik duyarlılıkları disk diffüzyon

yöntemi ile 9 çeşit standart antibiyotik diski kullanılarak çalışılmıştır. Yapılan antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

Çalışılan 40 AGBHS suşunun 39 tanesi penisiline duyarlı bulunurken, sadece 1 tanesinin (BZ-927) penisiline karşı orta duyarlı olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda penisiline duyarlılık oranı %97,5, orta duyarlılık oranı ise %2,5'dur. Dünya genelinde bugüne kadar yapılan çalışmalarda AGBHS suşları için invitro penisilin direnci bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da suşların tamamının penisiline karşı duyarlı olduğu, mevcut çalışmaların sonuçları ile paralellik gösterdiği saptanmıştır.

Antibiyotik duyarlılık testinde kullandığımız diğer bir antibiyotik olan amoksisilin-klavulanata karşı 40 suşun tamamı da duyarlı bulunmuştur. Çalışmalarda tonsillere kolonize olmuş beta-laktamaz üreten bakterilerin ve stafilokokların varlığında etkisizleşen penisilinin, AGBHS enfeksiyonunun tedavisini olanaksızlaştırdığı gösterilmiştir. Bu gibi durumlarda amoksisilin-klavulanat beta-laktamaz inhibitörü içermesi nedeniyle, penisiline oranla daha avantajlıdır (Altındış ve ark., 2003).

Çalışmamızda kullanılan 40 suşun, 39 tanesi eritromisine duyarlı bulunurken; sadece 1 tane suş (BZ-927) eritromisine karşı direnç göstermiştir. Bir başka deyişle; eritromisin direnci %2,5'dur. Elde ettiğimiz sonuç diğer araştırmacılarında belirttiği gibi, eritromisin direncinin Türkiye için henüz sorun olmadığını ve AGBHS

enfeksiyonlarının tedavisindeki birinci tercih olan penisilin G ve alternatifi eritromisinin güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

Kullandığımız bir diğer antibiyotik grubu olan tetrasikline karşı, kullanılan 40 suşun 4 tanesi (856, BZ-927, P-733, S-76) direnç göstermiş, 1 tanesi (P-474) orta duyarlı olarak bulunmuş, geri kalan suşların hepsi duyarlı olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki suşların %10'u tetrasikline karşı dirençli, %2,5'i orta duyarlı, %87,5'i duyarlı bulunmuştur. Tetrasikline karşı saptadığımız direnç oranının, son yıllarda yapılan çalışmalarla kıyaslandığında düşük seviyede olduğu görülmüştür.

Çalışmamızdaki suşların tamamı kloramfenikol, sefalotin ve vankomisine karşı duyarlı bulunmuştur.

Rifampisine karşı elde ettiğimiz duyarlılık oranı %97,5'dir. Sadece bir suş (PBZ-698) orta duyarlı olarak belirlenmiştir. Rifampisine karşı %2,5 oranında orta duyarlılık saptanmıştır.

Klindamisine karşı duyarlılık oranı %97,5 olarak bulunmuştur. %2,5 oranında da (sadece BZ-927) direnç saptanmıştır. Klindamisine karşı elde edilen direnç oranı da oldukça düşüktür ve sorun teşkil etmeyecek seviyededir.

5. SONUÇ

Çalışmamızda, Mart 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarı'na gönderilen boğaz kültürlerinden izole edilmiş, 40 adet AGBHS suşu kullanılmıştır. Bu suşların antibiyotik duyarlılıkları Bauer-Kirby disk-diffüzyon yöntemi ile 9 çeşit standart antibiyotik diski kullanılarak çalışılmıştır. Yapılan antibiyotik duyarlılık testi sonucunda; suşların tamamı penisiline, amoksisilin-klavulanik asite, kloramfenikole, sefolotine, rifampisine ve vankomisine karşı duyarlı bulunurken, eriromisine karşı %2,5, tetrasikline karşı %10, klindamisine karşı %2,5 oranlarında direnç gelişimi saptanmıştır.

Araştırmamızda kullanılan antibiyotiklerin çoğuna karşı, oldukça düşük oranlarda direnç gelişimi bulunmuştur.

Ancak dünya çapında yapılan çalışmalar göz önüne alındığında; antibiyotiklere karşı gelişen yüksek direnç oranları dikkat çekmektedir. Ülkemizde henüz sorun olmamakla birlikte, ileride ortaya çıkabilecek direnç artışlarını saptayabilmek için AGBHS'larda antibiyotik direncinin izlenmesine devam edilmelidir.

ÖZET

Boğaz Kültürlerinden İzole Edilen A Grubu Beta Hemolitik Streptokokların Antibiyotik Duyarlılığı

Bu çalışmada, Mart 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Merkez Bakteriyojoloji Laboratuvarı'na gönderilen boğaz kültürlerinden izole edilmiş, 40 adet AGBHS suşu kullanılmıştır. Yapılan identifikasyon testleri sonucunda; bu 40 izolatın tamamının AGBHS olduğu doğrulanmıştır. Boğaz kültürlerinden izole edilen 40 adet AGBHS suşunun antibiyotik duyarlılıkları Bauer-Kirby disk difüzyon yöntemi ile 9 çeşit standart antibiyotik diski kullanılarak çalışılmıştır.

Suşların tamamına Hemoliz Testi, Gram Boyama, Katalaz Testi, Basitrasin-SXT Duyarlılığı, ACON Strep A İdentifikasyon Test Kiti identifikasyon testleri uygulanmış ve alınan 40 izolatın da AGBHS olduğu doğrulanmıştır. Boğaz kültürlerinden izole edilen 40 adet AGBHS suşunun antibiyotik duyarlılıkları Bauer-Kirby disk difüzyon yöntemi ile penisilin, amoksisilin-klavulanat, eritromisin, tetrasiklin, kloramfenikol, sefalotin, rifampisin, klindamisin, vankomisin standart diskleri kullanılarak çalışılmıştır.

Yapılan antibiyotik duyarlılık testi sonucunda; suşların tamamı penisiline, amoksisilin-klavulanik asite, kloramfenikole, sefolotine, rifampisine ve vankomisine karşı duyarlı bulunurken, eritromisine karşı %2,5, tetrasikline karşı %10, klindamisine karşı %2,5 oranlarında direnç gelişimi saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: A Grubu Beta Hemolitik Streptokok, Antibiyotik Duyarlılığı, Farenjit, Disk-difüzyon yöntemi, Boğaz Enfeksiyonu.

SUMMARY

The Antibiotic Susceptibilities of Group A Beta Hemolytic Streptococci Isolated From Throat Cultures

In this study, 40 AGBHS strains isolated from throat cultures which have sent to University of Ankara, Faculty of Medicine, Hospital of İbn-i Sina, Central Laboratory of Bacteriology at March 2003-April 2004 were used. The results of the identification tests have confirmed that all of these isolates are AGBHS. The antibiotic susceptibilities of these 40 AGBHS strains isolated from throat cultures have been tested with Bauer-Kirby disc-diffusion method by using 9 types of standard antibiotic discs.

Hemolysis Test, Gram Stain, Catalase Test, Bacitracin-SXT Susceptibilities Test, ACON Strep A Identification Test Device have been applied to all of the strains and confirmed that all of these isolates are AGBHS. The antibiotic susceptibilities of these 40 AGBHS strains isolated from throat cultures have been tested with Bauer-Kirby disc-diffusion method by using penicilin, amoxicilline-clavulanat, erythromycin, tetracycline, chloramphenicol, cefalothin, rifampicin, clindamycin, vancomycin standard discs.

Results of the antibiotic susceptibility test showed that, all of the strains are susceptible to penicilin, amoxicilline-clavulanat, chloramphenicol, cefalothin, rifampicin and vancomycin. Resistance formation to erythromycin is %2,5, to tetracycline is %10, to clindamycin is %2,5.

Key Words: Group A Beta Hemolytic Streptococci, Antibiotic Susceptibility, Farenngitis, Disc-diffusion Method, Throat Infection.

KAYNAKLAR

- AÇIKGÖZ, Z.C., GÖÇER, S., TUNCER, S. (2003). Macrolide Resistance Determinants of Group A Streptococci in Ankara, Turkey. *J. Antimicrob. Chemother.* 52(1):110-2.
- ALBERTI, S., GARCIA-REY, C., DOMINGUEZ, M.A., AGUILAR, L., CERCENADO, E., GOBERNADO, M., GARCIA-PEREA, A. (2003). Survey of emm Gene Sequences from Pharyngeal *Streptococcus pyogenes* Isolates Collected in Spain and Their Relationship with Eritromisin Susceptibility. *J. Clin. Microbiol.* 41(6):2385-2390.
- ALTINDİŞ, M., DEREKÖY, F.S., ÇERİ, A. (2003). İlkokul Öğrencilerinde A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Portörlüğü ve Suşların Eritromisine Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.* 33:104-108.
- ALTINDİŞ, M., AKTEPE, O.C., ÇETİNKAYA, Z., ÇETİNKOL, Y., ARSLAN, F., YUMLU, N. (2002). Boğaz Kültürlerinde Üretilen A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklar ve Eritromisin Direnci. *Ankem Derg.* 16(2):102.
- ALTINDİŞ, M., DEREKÖY, S. (2000). İşitme Engelli Çocuklarda Boğaz Florası ve Saptanan Grup A Beta Hemolitik Streptokokların Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 14(2):131.
- ARVAND, M., HOECK, M., HAHN, H., WAGNER, J. (2000). Antimicrobial Resistance in *Streptococcus pyogenes* Isolates in Berlin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 46:621-623.
- BASSETTI, M., MANNO, G., COLLIDA, A., FERRANDO, A., GATTI, G., UGOLOTTI, E., CRUCIANI, M., BASSETTI, D. (2000). Eritromisin Resistance in *Streptococcus pyogenes* in Italy. *Emerging Infectious Diseases.* 6(2):180-183.
- BERKİTEN, R., GÜROL, S.D. (1998). Beta Hemolitik Streptokokların Solunum Yolu İnfeksiyonlarındaki Yeri ve Eritromisin Direnci. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.* 28:37-39.
- BİNATLI AKÇAKAYA, N.(2000). Çocukluk Çağlarında Tekrarlayan Streptokok İnfeksiyonları. Erişim: [<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/stek/pdfs/18/1803nba.pdf>]. Erişim Tarihi:10.09.2003.
- BİLGEHAN, H. (2002). Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 3. Baskı. Fakülteler Kitabevi, İzmir. s.:507-523.

- BİLGEHAN, H. (2000). Klinik Mikrobiyoloji. 10. Baskı. Fakülteler Kitabevi, İzmir. s.:273-305.
- CALVO, A., AMORES, R., VALERO, E., FUENTES, F., GOMEZ-LUS, M.L., PRIETO, J. (2003). Activity of Oral Antibiotics Against Respiratory Tract Pathogens in Spain. Rev. Esp. Quimioter. 16(4):436-43.
- CENGİZ, T. (1999). Streptococcus. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ed.: USTAÇELEBİ, Ş., Güneş Kitabevi, Ankara. s.:349-363.
- CROTTI, D., D'ANNIBALE, M.L., UBALDI, M., FONZO, G., MEDORI, M.C. (2002). Pharyngotonsillitis Caused by *Streptococcus pyogenes*: Clinical and Epidemiological Aspects and Resistance-Phenotypes Towards Macrolides. Infez. Med. 10(4):213-9.
- ÇOTUK, A. (2003). Genel Mikrobiyoloji Laboratuvar Yöntemleri. Nobel Tıp Kitaveleri, İstanbul. s.:131.
- DEMİREL, M., YEGANE TOSUN, S., GÜNDÜZ, T., AKSU, S. (2001). Çocuklarda Yapılan Boğaz Kültürlerinde A Grubu Beta-Hemolitik Streptokok Sıklığı ve Antibiyotik Duyarlılığı. Ankem Derg. 15(4):744-747.
- DES ROSIERS, A., DOLCE, P., JUTRAS, P., JETTE, L.P. (1999). Susceptibility of Group A Beta Hemolytic Streptococci in The Lower St. Lawrence Region, Quebec. The Journal of The Canadian Infectious Disease Society. 10(4):279-285.
- DOERN, G.V., BROWN, S.D. (2004). Antimicrobial Susceptibility Among Community-Acquired Respiratory Tract Pathogens in The USA: Data From PROTEKT US 2000-01. J. Infect. 48(1):56-65.
- DURMAZ, B., OTLU, B., ALİBEY, E. (1998). Streptokokların makrolidlere ve penisilinlere duyarlılığının karşılaştırılması, XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı, Antalya, s.173.
- DURUPINAR, B. (2001). Antibiyotiklere Dirençte Yeni Eğilimler. Klimik Dergisi. 14(2): 47-56.
- ER, E., AKDOĞAN, M., KÖKSAL, F., GÜMÜŞ, M., SAMASTI, M., ÖZDEMİR, A. (2000). Boğaz Kültüründe Üretilen Beta Hemolitik Streptokoklar ve Antibiyotiklere Duyarlılıklar. İnfeksiyon Dergisi. 14(4):519-521.
- ERDEMOĞLU, A., ÖZCAN, Ş., DİLER, M., SEZER, O., KURUKUYU, T. (2000).

Boğaz Kültürlerinden İzole Edilen *Streptococcus pyogenes* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 14(2):130.

ERDEMOĞLU, A., KOCABEYOĞLU, Ö., EMEKDAŞ, G., ALTANLAR, N., ERDEN, D. (1998). *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* ve *Enterococcus faecalis* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı, Antalya, s.174.

GLADWIN, M., TRATTLER, B. *Clinical Microbiology*. p.:23-32. (Türkçe çeviri: Mehmet Türker, 2000. And Yayıncılık).

GORDILLO, R.M., LACASA, M.J., IBARRA, A., RODRIGUEZ, F., CASAL, M. (2003). Susceptibility of *Streptococcus pyogenes* Isolates From Pharyngeal Exudates in Cordoba (Spain). *Rev. Esp. Quimioter.* 16(1): 58-60.

GÖKAHMETOĞLU, S., KARACA, N., SÜMERKAN, B. (2000). Klinik Örneklerden İzole Edilen A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklarda Penisilin Toleransı Aranması. *Ankem Derg.* 14(1):51-54.

GREEN, M., MARTIN, J.M., BARBADORA, K.A., BEALL, B., WALD, E.R. (2004). Reemergence of Macrolide Resistance in Pharyngeal Isolates of Group A Streptococci in Southwestern Pennsylvania. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48(2):473-476.

HARDIE, J.M. (1986). Genus *Streptococcus*. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Williams and Wilkins, London. 2:1043-1050.

HAYES, C.S., WILLIAMSON, H. (2001). Management of Group A Beta-Hemolytic Streptococcal Pharyngitis. *American Family Physician.* 63(8):1557-1564.

JADOUN, J., OZERİ, V., BURSTEIN, E., SKUTELSKY, E., HANSKI, E., SELA, S. (1998). Protein F1 is Required for Efficient Entry of *Streptococcus pyogenes* into epithelial cells. *J. Infect. Dis.* 178:147.

KARADENİZLİ, A., KOLAYLI, F., VAHABOĞLU, H. (2003). İki Yıl Arayla İzole Edilmiş Olan *Streptococcus pyogenes* Suşlarında Penisilin ve Makrolit Duyarlılığının Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi.* 17(1):35-37.

KILIC, H. (1991). A Grubu Beta Hemolitik Streptokokların İdentifikasyon ve Tedavi Sorunları. *Mikrobiyol. Bült.* 25:206-211.

KİRAZ, N., KAYA, D. (1995). Farenjitli Hastalardan İzole Edilen A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklarda Penisilin G Toleransının Araştırılması. *Ankem Derg.*

9(1):26-29.

LEVINSON, W., JAWETZ, E. (2002). Medical Microbiology and Immunology. p.: 102-109. (Türkçe çeviri: Tuncay Özgünen, 2004. Güneş Kitabevi, Ankara).

LOWBURY, E.J.L., HURST, L. (1959). The sensivity of staphylococci and other wound bacteria to erythromycin, oleandomycin and spiramycin. J. Clin. Pathol. 12:163-4.

MALHOTRA-KUMAR, S., WANG, S., LAMMENS, C., CHAPELLE, S., GOOSSENS, H. (2003). Bacitracin-Resistant Clone of *Streptococcus pyogenes* Isolated From Pharyngitis Patients in Belgium. J. Clin. Microbiol. 41(11):5282-5284.

NAFİLE, B., ARDA, B., YAMAZHAN, T., HASSAN, A., ÖZİNEL, M.A., ULUSOY, S. (2000). A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklarda Penisilin Toleransının Araştırılması. Ankem Derg. 14(2):132.

ÖNGEN, B., ERDOĞAN, H., ÖKSÜZ, L., GÜRLER, N., TÖRECİ, K. (2000). A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklarda Antibiyotik Direnci ve Makrolit Direnci Fenotipinin Saptanması. Ankem Derg. 14(2):129.

ÖZTÜRK, R. (1997). Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları, Antimikrobik İlaçlara Karşı Direnç Gelişmesi ve Günümüzde Direnç Durumu. Erişim: [http://www.ctf.istanbul.edu.tr/stek/pdfs/01/0102ro.pdf].Erişim Tarihi: 10.09.2003.

POYRAZ, Ö. (1998). Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvar Kılavuzu. T.C. Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları No: 68, Sivas. s.: 159-160.

SÖYLETİR, G., ÖVER, U. (2002). Beta Hemolitik Streptokoklar. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ed.:WILLKE TOPÇU, A., SÖYLETİR, G., DOĞANAY, M. Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. 2:1478-1487.

TEKELİ, E. (2003). İnfeksiyon Hastalıklarının Tedavisinde Genel Prensipler. Erişim:[http://www.infeksiyon.org/Detail.asp?ctg=12&Article=221].Erişim Tarihi:10.09.2003.

TOPKAYA, A., SELAM, E., ÇIRAGİL, P., JOHANSSON, C. (2003). Basitrasine Duyarlılık Deneyinin A Grubu Streptokokları Tanımlamada Değeri. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg. 33:3-7.

ULUSOY, S. (2001). Üst Solunum Yolu İnfeksiyonlarında Uygun Antibiyotik

Kullanımı. Klimik Dergisi. 14(3):102-106.

WILLKE, A. Streptokok İnfeksiyonları. Erişim: [<http://www.infeksiyon.org/Detail.asp?ctg=12&Article=210>]. Erişim Tarihi:10.09.2003.

