

KREŞ ÇOCUKLARININ BOĞAZ KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN
A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLARIN BAZI
ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DUYARLILIKLARININ İNCELENMESİ

114709

Zeynep AKBULUT

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2001

ANKARA

114709

Zeynep AKBULUT tarafından hazırlanan KREŞ ÇOCUKLARININ BOĞAZ
KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN A GRUBU BETA HEMOLİTİK
STREPTOKOKLARIN BAZI ANTİBİYOTİKLERE KARŞI
DUYARLILIKLARININ İNCELENMESİ adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak
uygun olduğunu onaylarım.



Prof. Dr. Yavuz BEYATLI

Tez Yöneticisi

Bu çalışma, jürimiz tarafından Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans
Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan

: Prof. Dr. Yavuz Beyatlı



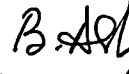
Üye

:

Üye

:

Doç. Dr. Belma Aslım



Üye

:

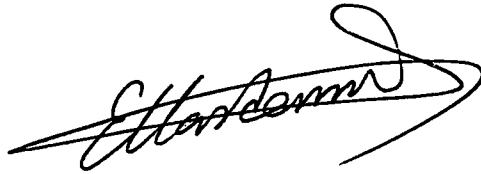
Yrd. Doç. Dr. Neslihan Gündoğan



Üye

:

Bu tez, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına
uygundur.



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	3
2.1. Grup A Streptokokların Genel Özellikleri.....	3
2.2. GAS' ların Somatik Yapıları.....	4
2.2.1. Kapsül.....	4
2.2.2. Hücre duvarı.....	4
2.2.3. M- Proteini.....	4
2.2.4. T- Proteini.....	5
2.2.5. Lipotekoik asit.....	5
2.3. Ekstrasellular Ürünler.....	5
2.3.1. Eritrojenik toksin.....	5
2.3.2. Hemolizinler.....	6
2.3.2.1. Streptolizin O.....	6
2.3.2.2. Streptolizin S.....	6

2.3.2.3. Deoksiribonükleaz.....	6
2.3.2.4. Streptokinaz.....	7
2.3.2.5. Hiyalüranidaz.....	7
2.4. Ekstrasellular Ürünlere Karşı Oluşan Antikorlar.....	7
2.4.1. Anti-Streptokinaz O (ASO).....	7
2.4.2. Anti-DNaz B.....	8
2.5. GAS' ların Hemolitik Reaksiyonları.....	8
2.5.1. Beta-hemoliz.....	8
2.5.2. Alfa-hemoliz.....	8
2.5.3. Gama-hemoliz.....	9
2.6. GAS' ların Yaptığı Hastalıklar.....	9
2.6.1. Yılancık (Erizipel).....	9
2.6.2. Loğusa ateşi (Puerperal Sepsis).....	9
2.6.3. Septisemi.....	9
2.6.4. Akut bakteriyel endokardit.....	10
2.6.5. Impetigo.....	10
2.6.6. Kızıl.....	10
2.6.7. Streptokokal faranjit.....	10
2.6.8. Streptokokal miositis.....	11
2.6.9. Streptokokal toksik şok sendrom.....	11
2.7. GAS Sonrası Hastalıklar.....	11
2.7.1. Akut romatizmal ateş.....	11
2.7.2. Akut glomerulonefrit.....	12
2. 8. Streptokokal Faranjit Hastalığının Tedavisi.....	12

2. 9.	Streptokokal Faranjitin Tedavisinde Görülen Başarısızlıklar.....	13
2.10.	Tedavide Kullanılan Penisilinin Antibakteriyel Etkinliği	15
2. 11.	Grup A Streptokok Taşıyıcılığı.....	16
2. 12.	Plasmid DNA İzolasyonu ile İlgili Çalışmalar.....	17
3.	MATERYAL- METOD.....	18
3.1.	Materyal.....	18
3.1.1.	Materyal örnekleri.....	18
3.1.2.	Araştırmada kullanılan besiyeri.....	18
3.1.3	Araştırmada kullanılan antibiyogram diskleri.....	19
3.1.4.	Test bakterilerinin aktifleştirilmesi.....	19
3.2	Metod.....	19
3.2.1.	Bakterilerin izolasyonu.....	19
3.2.2.	İzole edilen suşların muhafazası.....	19
3.2.3.	İdentifikasyon testleri.....	20
3.2.4.	β -Hemolitik streptokokların grup belirlenmesi.....	20
3.2.5.	Antibiyotik duyarlılık testleri.....	20
3.2.5.1.	Disk difüzyon yöntemi.....	20
4.	DENEYSEL BULGULAR.....	22
4.1.	Bakterilerin İzolasyon ve İdentifikasyonu.....	22
4.2.	β -Hemolitik Streptokokların Gruplarının Belirlenmesi.....	22
4.3.	GABHS' ların Ay, Yaş, ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı.....	29
4.4.	GABHS' ların Antibiyotik Duyarlılık Test Sonuçları.....	29

5. SONUÇ VE TARTIŞMA	36
KAYNAKLAR.....	41
ÖZGEÇMİŞ.....	49



**KREŞ ÇOCUKLARININ BOĞAZ KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN
A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLARIN BAZI
ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DUYARLILIKLARININ İNCELENMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Zeynep AKBULUT

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2001

ÖZET

Bu çalışmada, Ocak 99- Eylül 99 tarihleri arasında Ankara' da bulunan 3 kreşteki 802 çocuktan boğaz kültürleri alınmış, bunların 50' sinde (% 6,2) Beta-hemolitik streptokok izole edilmiştir.

İdentifikasyon testleri, basitrasin ve baktrim (SXT) duyarlılık testleri uygulanan suşların 37' sinin (%74) A grubu beta-hemolitik streptokok (GABHS) olduğu belirlenmiştir.

Çalışma 30 suş ile yürütülmüş ve tümünün basitrasin' e duyarlı, SXT' ye dirençli olduğu belirlenmiştir. Suşların antibiyotik duyarlılık testleri disk diffüzyon yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışmada tetrasiklin, eritromisin, kloramfenikol, penisilin G, amikasin, amoksisilin klavulanik asit diskleri kullanılmıştır.

GABHS' ların denenen tüm antibiyotiklere karşı duyarlı olduğu bulunmuştur.

GABHS' ların penisilin' e karşı direnç göstermediği ve yine penisilin'e karşı alerjisi olan kişilerde kullanılan eritromisine duyarlı olduğu gözlenmiştir.

Ayrıca, çalışmada, GABHS' ların en sık Mayıs ve Haziran aylarında görüldüğü bulunmuştur.

Çalışma, penisilin GABHS' ların tedavisinde kullanımının devamını göstermiştir.



Bilim Kodu : 401.01.01

Anahtar Kelimeler : Grup A β -hemolitik streptokok, Antibiyotik duyarlılık testi

Sayfa Adedi : 63

Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Yavuz BEYATLI

**STUDIES ON SOME ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF GROUP A
BETA-HEMOLYTIC STREPTOCOCCUS BACTERIA ISOLATED FROM
THROAT CULTURES OF CHILDREN**

(M. Sc. Thesis)

Zeynep AKBULUT

GAZI UNIVERSITY

INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

June 2001

ABSTRACT

In this study, throat cultures were taken from 802 children of three day care centers in Ankara , between Jan. 99 and Sep. 1999.

50 (6,2 %) Beta-hemolytic streptococcus were isolated from throat cultures of 802 children.

Results showed that 37 strains (74 %) were presumptively identified as group A beta-hemolytic streptococcus (GABHS) by susceptibility to Bacitrasin and Trimethoprim-sulmethoxazole (SXT).

All GABHS tested were susceptible to Bacitrasin and were resistant to Trimethoprim-sulmethoxazole (SXT).

Penicillin G, Amikacin, Amoxicillin-clavulanic acid, Chloramphenicol, Tetracycline, Erythromycin were used for antibiotic susceptibility tests.

Antibiotic susceptibility of GABHS were tested by standard disk diffusion method. All GABHS were susceptible to all antibiotics studied.

None of the strains was resistant to Penicillin or Erythromycin. Erythromycin can be an alternative antibiotic to Penicillin in the case of allergic situation.

Maximum isolation rate of GABHS were found especially in May and June.

We conclude that Penicillin is still the drug of choice in GABHS since we did not observe any resistance to Penicillin in all strains.



Science code : 401.01.01

Key Words : Group A β -hemolytic streptococcus, Antibiotic
susceptibility tests

Page number : 63

Adviser : Prof. Dr. Yavuz BEYATLI

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım sayın hocam Prof. Dr. Yavuz BEYATLI' ya sonsuz teşekkür ederim. Laboratuvar çalışmalarım sırasında destek ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Belma ASLIM' a, Araş.Gör. Zehra Nur MUMCU' ya ve Araş.Gör. Nazime MERCAN' a teşekkürlerimi sunarım.



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4. 1.	GABHS suşlarının identifikasyon testleri ve sonuçları 23
Çizelge 4. 2.	GABHS suşlarının gruplandırma testi sonuçları 25
Çizelge 4. 3.	GABHS' ların antibiyotiklere karşı oluşturdukları zon çapları (mm) 31
Çizelge 4. 4.	NCCLS standartlarına göre GABHS' ların disk difüzyon antimikrobik duyarlılık test sonuçları 33
Çizelge 4. 5.	Toplam suşların antibiyogram testi sonucu duyarlı- dirençli olma durumları 34

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4. 1.	Kreş A' nin boğaz kültürü sonuçları (%) 27
Şekil 4. 2.	Kreş B' nin boğaz kültürü sonuçları (%) 27
Şekil 4. 3.	Kreş C' nin boğaz kültürü sonuçları (%) 28
Şekil 4. 4.	Toplam boğaz kültürü sonuçları (%) 28
Şekil 4. 5.	Boğaz kültürlerinde GANHS üreyenlerin aylara göre dağılımı 30
Şekil 4. 6.	Boğaz kültürlerinde GABHS üreyen çocuklarının yaşlara göre dağılımı 30
Şekil 4.7.	GABHS' ların antibiyotik disklerine karşı oluşturdukları ortalama zon değerleri..... 33
Şekil 4. 8.	Antibiyogram testlerinde B1 suşunun koyun kanlı agardaki üreme durumu 34
Şekil 4. 9.	A grubu olmayan β -hemolitik streptokokun gruplandırma testleri sonucunda koyun kanlı agardaki üreme durumları ... 35

KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılan kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltma

Açıklama

Amox.clav.asit

Amoksisilin klavulanik asit

ark. (et al.)

Arkadařları

B

Basitrasin

β

Beta

GAS

Grup A Streptokok

GABHS

Grup A Beta Hemoliitik Streptokok

Kb

Kilobaz

mcg

Milisantigram

MDa

Mega Dalton

NCCLS

National Comitee for Clinical

Laboratory Standards

SXT

Trimetoprim-sulfametoksazol

U

Ünite

1.GİRİŞ

A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklar halk arasında Beta olarak da bilinen Streptokokal faranjitin ve daha pek çok hastalığın nedeni olan *Streptococcaceae* ailesinin *Streptococcus* genusuna ait bakteri grubudur.

Özellikle çocuklarda sık görülen Streptokokal boğaz ağrısı etkeni, *Streptococcus pyogenes* veya Grup A Streptokok olarak adlandırılan mikroorganizmadır. Oldukça çeşitli ve birbirinden klinik bakımdan farklı hastalıklar meydana getiren bu grup streptokoklar, enfeksiyon geçirmiş kişilerde akut romatizmal ateş ve akut glomerulonefrit gibi başka hastalıklara yol açması bakımından bakteriyle enfekte olmuş kişilerin erken ve uygun tedavi yöntemleriyle tedavileri oldukça önemlidir. Bu enfeksiyonların tedavisi akut romatizmal ateşi, otitis media, sinüzit, peritonsiller apse gibi komplikasyonları da önlemeye yöneliktir (Türet ve Karabiber, 1990).

Doğada oldukça yaygın olan Streptokoklar insan vücudu normal florasında bulunabildikleri gibi saprofit olarak süt ve süt ürünlerinde de bulunabilirler (Bilgehan, 1992).

Grup A Streptokoklar daha çok ilkökul çağı çocuklarda görülmekle beraber, her yaşta ve cinste çeşitli enfeksiyonlara neden olurlar. Özellikle çocukluk çağı farenjitlerin en önemli bakteriyel etkenini oluştururlar (Feldman, 1993). A grubu streptokoklar en sık saptanan serogrup olmakla beraber diğer B, C,D gibi serogrupların önemi de giderek artmaktadır (Ağaçfıdan ve Berkiten, 1989; Markowitz, 1991).

Tonsillit ve farenjitli hastaların boğaz kültürlerinden beta hemolitik streptokok izolasyonu ve bunların gruplandırılması, uygun tedavinin verilmesi; poststreptokoksik hastalıkların önlenmesi ve epidemiyolojik açıdan önem taşımaktadır (Bilgehan, 1992).

Grup A Beta Hemolitik Streptokokların tedavisinde ilk seçilen olan ilaç penisilindir ve son yarım yüzyıldır kullanılmaktadır. Ancak bazı olgularda

tedavi sonrasında tekrarlanan boğaz kültüründen yine GABHS izole edilmesi, alternatif antibiyotiklere gereklilik göstermiştir (Krober, 1985; Hooton, 1991; Holm, 1994; Seçmeer, 1994).

Araştırmacılar penisiline alerjisi olanlar için, Grup A Beta Hemolitik Streptokokların tedavisinde eritromisin alternatif olabileceğini bildirmişlerdir (Bisno, 1985).

Henüz GABHS' ların penisiline karşı direnç gösteren suşlarına rastlanmamakla birlikte, eritromisine dirençli suşların görülmeye başlandığı bildirilmektedir (Bisno, 1985; Berkiten ve ark., 1996; Kaloğlu ve ark., 1998).

Bu veriler dikkate alınarak çalışmamızda GABHS' ların penisilin dirençliliği test edildiği gibi, diğer antibiyotiklere karşı da durumları incelenmiş ve penisiline alternatif olabilecek antibiyotiklerin tespiti amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Grup A Streptokokların Genel Özellikleri

Grup A Streptokoklar olarak adlandırılan mikroorganizmalar *Streptococcus* genusuna ait *Streptococcus pyogenes* türüdür. *S. pyogenes* gram (+), hareketsiz, sporsuz koklardır. Hücreler çift çift bulunabildikleri gibi, zincir şeklinde de bulunurlar. Zincir yapan koklar birbirlerine hücre çeperine ait köprülerle bağlı kaldıklarından çalkalanma yolu ile zincirleri kopmaz. Sıvı besiyerlerinde üretilen streptokoklar katı besiyerlerine göre daha uzun zincir yaparlar. Hücreler yuvarlak 0.6-1 µm çapındadır ve yaptıkları zincir uzunluğu değişkendir. *Streptococcus pyogenes* katalaz-negatif, fakültatif anaerobdur. Gelişmeleri için kan içeren zenginleştirilmiş besiyerlerine gerek duyarlar (Bilgehan, 1992; url1.http).

A grubu streptokokların hiyalüronik asitten oluşan tipik bir kapsülleri vardır. Streptokokların besiyerinde üretimi sırasında kapsülü görülmez ve besiyeri içerisinde hiyalüronik asid maddesi dağınık halde saptanabilir. Hücre çeperinden kapsülden dışarı doğru çıkan pili oluştururlar, bunlar lipoteikoik asitle kaplıdır ve epitel hücrelere yapışmada rol alırlar (Bilgehan, 1992).

Grup A Streptokoklar jeloz üzerinde küçük 0.5-1 mm çapında yarı saydam, ortası tanecikli S tipi koloniler oluştururlar. Kanlı jelozdaki kolonileri küçük grimsi, hafif bulanık görünümde olup etrafında geniş bir hemoliz zonu oluştururlar (Bilgehan, 1992).

Streptokokların hemoliz yapma özellikleri türlerin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Brown sınıflandırmasında kanlı agardaki reaksiyonlarını temel almıştır. Lancefield tiplendirmesinde polisakkarit yapısındaki grup spesifik antijenik C maddesinden yararlanmıştır. A grubuna özel C polisakkarid antijeni, L-rhamnose ve N-acetyl-D-glucosamine' nin bir polimeridir. Bunun dışında M,T,R proteinleri olmak üzere antijenik yapıda üç

protein daha bulunur ki bunlar Lancefield tiplendirmesinde kullanılmıştır (Anom. 1982).

Moody ve ark. göre grup A türlerinin % 90' ından fazlası M kombinasyon ve T aglutinasyon prosedürleriyle tiplendirilebilir (Moody et al., 1965).

2.2. Grup A Streptokokların Somatik Yapıları

2.2.1. Kapsül

Organizma hiyaluronik asitten meydana gelen yapışkan bir kapsülle çevrilidir. Kapsül fagositozu engellediği için yardımcı bir virülans faktörüdür. Kapsül hiyaluronik asidi, insan bağ dokusundaki ile aynıdır ve antijenik değildir. Kapsüllü streptokokların kolonileri M tipine benzer (Bisno, 1985).

2.2.2.Hücre duvarı

Grup A Streptokokların hücre duvarı, peptidoglikan yapıdadır. Bu tabaka hücre duvarının sertliğini sağlar. N-asetil glukozamin ve N-asetil muramik asit polimerlerinden meydana gelmiştir. Hücre duvarında bulunan ve bazı polisakkarit yapısında bir kısmı da hücre duvarı ile sitoplazmik zar arasında bulunan teikoik asit yapısındaki suda erir antijen farklılığı streptokokların sınıflandırılmasının temelini oluşturur (Bisno, 1985; Bilgehan, 1992).

2.2.2. M- Protein

Grup A Streptokokların başlıca virülans antijeni M proteindir. Lancefield tiplendirilmesinde M-proteinine göre 60' dan fazla tip ayrılmıştır. M-proteini ile zengin suşlar polimorf nüveli lökositlerin fagositozuna dirençlidir. Bu protein kanlarında anti-M antikorları bulunmayan kimselerde fagositozu engelleyerek streptokok virülansını artırır. Isıya dirençli, tripsin etkisine duyarlıdır (Bilgehan, 1992; Bisno, 1985). M-protein amino terminal kısımda süper antijen görevini görür. Farklı serotiplerin kendi değişken bölgelerine özgü

süper antijen gibi davranan M-proteinleri vardır. M-proteinleri ile paylaşılan Beta türlerinin değişken bölgeleri römotojenik türlerle birleştirilmiştir (Curtis, 1996).

2.2.4. T- Proteini

Önemli bir epidemiyolojik markerdir. M-proteini ile tiplendirilmeyen suşlar T-proteinindeki farklılıklara göre aglutinasyon reaksiyonu ile tiplendirilmektedir (Bisno, 1985). T-proteini ısıya duyarlı, tripsine dirençlidir (Bilgehan, 1992).

2.2.5. Lipoteikoik asit

Bir başka hücre duvarı yapısıdır ve önemli bir virülans faktörüdür. Bu maddenin biyolojik membranlara bağlanma afinitesi vardır. Lipoteikoik asit kolonizasyonun ilk adımı yani *S.pyogenes*' in insan epitel hücrelerine yapışmasından sorumludur (Bisno, 1985).

2.3. Ekstrasellular Ürünler

2.3.1. Eritrojenik toksin

Grup A Streptokokların ancak bir kısmı tarafından oluşan maddelerdir. Kızıl döküntülerinden sorumludur. Bir faj genomu ile lizojen suşlar tarafından meydana getirilir. Gerçek ekzotoksinlerden, ısıya karşı daha dayanıklı olmalarıyla ayırt edilirler. Etkileri antikorla nötralize edilebilen, serolojik olarak A, B, C, D olarak adlandırılan farklı 4 toksini vardır (Bisno, 1985; Bilgehan, 1992).

2.3.2. Hemolizinler

2.3.2.1. Streptolizin O

Oksijene hassas olup hızla inaktive olur. Streptolizin O, güçlü bir antijen özelliğinde olup, organizmada kendisine karşı onunla özgül şekilde birleşip, kendisine nötralize eden anti-Streptolizin O (ASO) antikorlarının meydana gelmesine neden olur. Eritrosinler üzerine olan etkisinden başka trombositlere, doku kültürü hücrelerine ve lizozomlara da etkisi vardır. Kanlı besiyerlerinin içinde kalan streptokok kolonilerinin etrafında oluşan hemoliz zonu Streptolizin O tarafından oluşturulur. Streptolizin O, Grup A Streptokokların hemen hemen tümünde salgılanmakla beraber C ve G grubu streptokoklarda da serumda ASO yüksekliği yeni geçirilmiş bir streptokok enfeksiyonuna işaret eder (Bisno, 1985; Bilgehan, 1992).

2.3.2.2. Streptolizin S

Serumlu besiyerinde üreyen streptokokların yaptığı bir hemolizindir. Kanlı agarda meydana gelen hemoliz Streptolizin S ile yapılır. Streptolizin O ise hemolitik etkisini yüzeyin altındaki kolonilerde gösterir (Bisno, 1985).

2.3.2.3. Deoksiribonükleaz

Grup A Beta Hemolitik Streptokoklar, deoksiribonukleik asidi (DNA) depolimerize eden bir enzim oluştururlar. Bu enzimler A,B,C,D olarak sınıflandırılır ve deoksiribonukleazlardan B' ye karşı oluşan antikorların ortaya konulması streptokok enfeksiyonlarının serolojik tanısında önemlidir (Bilgehan, 1992).

2.3.2.4. Streptokinaz

Plazminojenin plazmine çevrilmesini katalize ederek pıhtının çözülmesini sağlar. Streptokinazlar özel antijen yapısında olup bunlara karşı meydana gelen antikorlar tarafından, özgül olarak inaktive edilirler (Bisno, 1985, Bilgehan, 1992).

2.3.2.5. Hiyaluronidaz

Bağ dokusunda bulunan hiyaluronik asidi parçalar. Hemolitik streptokokların büyük bir kısmı tarafından meydana getirilen bu enzim bakterilerin dokulara yayılmasını kolaylaştırır. (Bilgehan, 1992)

Bilinen diğer ekstrasellüler ürünler, nikotinamid adenin dinukleotidase, proteinaz, amilaz ve esterazdır. Bu maddelerin çoğu antijeniktir.

2.4.Ekstrasellular Ürünlere Karşı Oluşan Antikorlar

2.4.1. Anti- Streptokinaz O (ASO)

Hemolizinlerden Streptolizin O' ya karşı oluşan bu antikor serolojik tanımlamada kullanılan bir testtir. Geçirilmiş bir GAS enfeksiyonu olup olmadığı kandaki ASO titresine bakılarak anlaşılır. ASO titresi akut enfeksiyondan 2 ile 4 hafta sonra en yüksek düzeydedir. ASO titresi takibi GAS enfeksiyonu sonrası meydana gelen akut glomerulonefrit ve akut romatizmal ateş hastalıkları için önemlidir (url2.http).

ASO titresi yalnızca romatizmal ateş hastalığında serumda yaklaşık % 85 oranında yükselir. GAS kökenli deri enfeksiyonlarında ASO cevabı azdır (Ayoub, 1982; Ayoub and Harden, 1992).

Farangial enfeksiyonlarda ASO titresi deri enfeksiyonlarına göre daha çok yükselir. Bu test her ne kadar teşhiste kullanılsa da streptokok suşlarını

tiplendirme ve bakteriosin üretiminin araştırılmasında, epidemiolojik çalışmalarda kullanılır (url2.http).

2.4.2 anti- DNase B

Anti-Dnase B, GAS kökenli enfeksiyonlar sonrası, kanda seviyesi yükselen bir antikordur. ASO testi gibi anti- DNase B titresi, daha önce geçirilmiş enfeksiyonun belirlenmesinde ikinci bir delil sayılır (Ayoub and Harden 1992).

Hastalıktan 6 ile 8 hafta sonra anti-DNase titresi en yüksek seviyededir. Deri ve farangial enfeksiyonlardan sonra da yükselir (url2.http).

2.5. GAS' ların Hemolitik Reaksiyonları

2.5.1. Beta-hemoliz

Tam hemoliz şekli olup, Streptokok türlerinin kolonileri etrafındaki eritrositlerin erimesiyle saydam bir bölge oluşur. Bu durum en iyi plağın dibindeki kolonilerde görülür. A grubu streptokokların tam hemoliz zonu oluşumunu sağlayan Streptolizin S hemolizindir. *S. pyogenes* dışında *S. agalactiae*, *S. equisimilis*, *S. equi* gibi Streptokok türleri de beta hemoliz yaparlar (Anom, 1982; Bilgehan, 1992; url1.http).

2.5.2. Alfa-hemoliz

Streptokok kolonileri eritrosit hücrelerinin etrafında belirsiz bir zon meydana getirirler. Kırmızı kan hücreleri kısmen erimişlerdir. Sık sık yeşilimsi, kahverengi renk bozukluğu görülür. Bazen bu yeşil zonun en dış kenarında eritrositlerin tam erimesi ile ince bir tam hemoliz zonu oluşabilir. Bu durumu gösteren Streptokoklar β -hemolitiklerle karıştırılabilir. Mikroskopla incelendiğinde hemoliz alanında sağlam eritrositlerin bulunması bunu β -

hemolizden ayırabilir. *S. mitis* ve *S. salivarius*' un bazı türleri alfa- hemoliz yaparlar (Anom. 1982; Bilgehan, 1992).

2.5.3. Gama-hemoliz

Bazı Streptokok türleri hemoliz yapmazlar. Eritrosit hücreleri hemoliz olmazlar. *S. salivarius*' ın bazı türleri hemoliz yapmazlar (Bilgehan, 1992). Ayrıca oral Streptokokların çoğu ve Enterokoklar gama hemolitiklerdir (url1.http).

2.6. GAS' ların Yaptığı Hastalıklar

2.6.1. Yılancık (Erizipel)

Bir deri bazen de mukoza enfeksiyonudur. Kuluçka dönemi 1-3 gündür. Üşüme, titreme, yüksek ateş, yerel ağrı ile başlar. Deri üzerinde kızarıklık ve ödem görülür. İyileşme ile ateş düşer, bulgular kaybolur. Yılancık esnasında streptokokların yayılması ile sepsis, endokardit ortaya çıkabilir. Erizipel nadiren A grubu dışındaki streptokoklar tarafından da meydana gelebilir (Bilgehan, 1992).

2.6.2. Loğusa ateşi (Purperal Sepsis)

Doğumdan sonra endometriumun virülans streptokoklarla enfekte olması sonucunda meydana gelen bir hastalıktır. Anaerop streptokokların katılmasıyla durum ağırlaşır ve ölümle sonuçlanabilir (Bilgehan, 1992).

2.6.3. Septisemi (Sepsis)

Belli bir giriş kapısından girerek oradan da uygun koşullarda lenf yolları ile kana geçen streptokoklar , kanda dolaşarak, ikinci yerleşme odaklarına giderek buralarda enfeksiyonlara neden olurlar. Hastalık üşüme ve titreme, yüksek ateş, genel halsizlik gibi belirtiler gösterir. İkinci yerleşme odakları sonucunda menenjit ve artritler oluşur (Bilgehan, 1992).

2.6.4. Akut bakteriyel endokardit

Sepsis biçiminde süren GAS hastalıklarında bakterilerin normal ya da daha önce tahribata uğramış kalp kapakçıkları üzerine yerleşmeleri ile meydana gelen bir enfeksiyondur (Bilgehan, 1992).

2.6.5. İmpetigo

Deride meydana gelen bir enfeksiyondur. Şişlik,kızartı, ateş başlıca belirtileridir (Bilgehan, 1992). Bu enfeksiyon lezyona direk temas ile veya burun yoluyla bulaşır. Kuluçka süresi 1-3 gündür (url3.http). Çok bulaşıcı olan bu hastalık daha çok düşük sağlık koşullarında yaşayan çocuklarda, sağlık personellerinde, okullarda görülebilir. Akut glomerulonefrite yol açabilmesi bakımından önemlidir (Bilgehan, 1992).

2.6.6. Kızıl

Streptokok anjininin özel bir şeklidir (Bilgehan, 1992). Nadiren İmpetigo veya diğer streptokal enfeksiyonlar ile beraber görülür (url3.http). Genel olarak 3-12 yaş arasındaki çocuklarda görülür. 2-4 günlük kuluçka döneminden sonra kusma, baş ağrısı, yüksek ateş ,halsizlik ve deride yaygın kızartılar görülür. Dil başlangıçta beyaz bir pas ile örtülü olup papillalar kabarık ve kırmızıdır (beyaz çilek dili), sonradan beyaz tabaka kaybolur (kırmızı çilek dili) (Bilgehan, 1992).

2.6.7. Streptokokal faranjit

GAS' ların en sık enfekte ettikleri bölge üst solunum yolları ve bademciklerdir. Lenf dokusuna özel bir ilgileri olan bu bakteriler, farinksin lenfoid dokusuna ve tonsillalara yerleşirler. Belirtileri, boğaz ağrısı, ateş, mukozaların kızarıklığıdır. Değişik yaş gruplarında hastalığın seyrinde de değişiklik görülmektedir (Bilgehan, 1992).

2.6.8. Streptokokal miositis

Pek sık rastlanılmayan bir GABHS enfeksiyonudur. Şiddetli ağrı erken belirti olabilir, Fiziksel bulguları, vücutta meydana gelen kabarma ve kızarıklar şeklinde olabilir. Kas sendromları hızlıca gelişebilir. Streptokokal miositis' i *C. perfringes* veya *C. septicum* kaynaklı gazlı gangrenden ayırt etmek zor olabilir (Stevens, 1995).

2.6.9. Streptokokal toksik şok sendrom

Bu enfeksiyon, ateş, titreme, adale ağrıları gibi grip benzeri belirtilerle başlar. Ağrı genellikle ekstremitelerde bazen karın veya göğüste olur. Kan basıncı yükselir, böbreklerde fonksiyon bozuklukları görülür, yumuşak dokularda enfekte olabilir. Bellek kaybı ve koma hali görülebilir (url2.http).

Bütün yaş gruplarındaki kişilerde görülen bu enfeksiyona son yıllarda Amerika ve Avrupa ülkelerinde sık rastlanır olmuştur (Stevens, 1995).

2.7. GAS Sonrası Hastalıklar

GAS' ların yaptıkları enfeksiyonlar sonrasında tamamen belirsiz geçen 1-5 haftalık süre sonrasında ortaya çıkan önemli hastalıklardır.

2.7.1. Akut romatizmal ateş

Çoğu kez GAS bakterilerin yaptıkları üst solunum yolu enfeksiyonlarından 1-4 haftalık bir latent dönemden sonra ortaya çıkar. Yüksek ateşle birlikte eklemlerde gezinen poliatrit, kalbin endokard ve perikardında iltihaplanma, deri altı nodülleri görülür. Hastaların kanlarında ASO titresi yüksektir. Daha çok 5-15 yaş arasında görülür. Akut romatizmal ateşle streptokokların ilişkisini kanıtlayan pek çok kanıt vardır. Ancak streptokokal cilt enfeksiyonlarının Akut romatizmal ateşe yol açmaması tam olarak açıklanamamıştır. Akut romatizmal ateşin meydana gelebilmesi için ya

lenfoid dokudan zengin olan farengeal bir tutulum gereklidir ya da pyodermi suşları romatojenik değildir (Bisno, 1985; Bilgehan, 1992).

2.7.2. Akut glomerulonefrit

A grubu Beta hemolitik streptokokların yaptığı üst solunum ve daha çok deri enfeksiyonlarını takip eden latent bir dönemden sonra ortaya çıkan albuminüri, idrarda eritrositler, granüle hiyalin silindirler, yüz veya etrafta ödem, yüksek kan basıncı ve azot retasyonu gibi başlıca bulgularla belirlenen bir hastalıktır (Bilgehan ,1992).

Hastalık nefritojenik GAS' ların neden olduğu farengeal veya kutanöz enfeksiyonların geç nonsüparatif bir şeklidir.Streptokokal enfeksiyonların hangi yolla Akut Glomerulonefrit' yol açtıkları tam olarak açıklanamamıştır, ancak,

Enfeksiyonla hastalık arasında latent bir periyot olması,

Kompleman düşüklüğü,

Hastalığın erken fazında renal glomerüllerde streptokokal antiserumlarla

reaksiyon veren antijenlerin, immün globulinlerin ve kompleman

komponentlerinin bulunması,

gibi etkenler renal hasarın immünolojik yolla meydana geldiği görüşünü desteklemektedir (Bisno, 1985).

Öte yandan elektron mikroskopta, böbrek biyopsilerinde yapılan çalışmalar renal hasarın, glomerüllerde streptokok antijenlerini ve konakçı antikorlarını içeren immün komplekslerin birikmesinden ileri geldiğini düşündürmüştür (Bisno, 1985).

2.7. Streptokokal Faranjit Hastalığının Tedavisi

Akut streptokokal faranjitin tedavisi akut romatizmal ateşi ve otitis media, sinüzit, peritonsiller apse gibi süpüratif komplikasyonları önlemeye yöneliktir. (Karabiber, 1990).

Tedavi için seçilecek ilaç penisilin' dir. Halen en çok kullanılan tedavi şekli 125-250 mg/ kg, 10 gün süreyle, günde 3-4 kez oral Penisilin V verilmesidir (Smith,1987; Kaplan et al., 1988; Gerber et al., 1988).

Hasta oral antibiyotiği 10 gün süreyle düzenli kullanılmadığında veya daha önce romatizmal ateş geçirdiğinde, intramüsküler Benzathine Penisilin G tercih edilir (27 kg.' dan düşük ağırlıkta olanlar için 600.000 Ünite, 27 kg' dan ağır olanlar için 1.200.000 Ünite). Penisilin' e karşı allerjisi olanlar için ise Eritormisin seçilecek ilaçtır (Günde 20- 40 mg/kg, 2-4 eşit doz, 10 gün) (Bisno, 1985).

2.9. Streptokokal Faranjitin Tedavisinde Görülen Başarısızlıklar

Grup A Streptokoklarda, son 20 yılda bir çok araştırmacı, oral veya parenteral penisilin tedavisinden sonra, uygulanan tedavinin % 6'dan % 38' e kadar değişen oranlarda başarısız olduğunu bildirmişlerdir (Gerber et al.,1988; Kayaalp, 1981; Gastanaduy et al., 1980; Grahm et al., 1987).

Tedavi başarısızlığının, aşağıdaki nedenlerle olabileceği öne sürülmüştür:

- Hastanın oral antibiyotiği 10 gün süreyle düzenli kullanılmamış olması,
- Etken organizmanın penisiline toleran olması,
- Birlikte, beta-laktamaz üreten başka bakterilerin, penisilini inaktive etmesi (Karabiber, 1990).

Oral penisilin V ile yapılan tedavide başarısızlık oranını ; Gerber (1988) % 6, Smith (1987) % 21, Kaplan (1988) % 38 olarak bildirmişlerdir. Feldman (1987), intramüsküler benzathine penisilin G ile yaptıkları tedavide % 12 oranında yanıt alamadıklarını bildirmiştir. Gestanaduy (1980) ise hem oral penisilin V hem intramüsküler benzathine penisilin G ile aynı oranda (% 19) tedavi başarısızlığı bildirmiştir.

Genel olarak oral tedavilerde bu başarısızlık oranı daha yüksek olmakla birlikte, parental uygulamaların sonucu çok fazla değiştirmedeği

görülmektedir. Tedavideki başarısızlık hastanın, ilacını düzenli kullanmaması ile açıklanamamaktadır.

Tolerans, bir antibiyotiğin Minimal Bakterisidal Konsantrasyonunun (MBC), Minimal İnhibitör Konsantrasyonundan (MIC) en az 16 kat daha yüksek olması şeklinde tanımlanmaktadır (Grahn et al., 1987). Yani toleranslı suşların üremesi o antibiyotikle kolayca inhibe edilebildiği halde, organizmaları öldürmek için daha yüksek konsantrasyonlar gereklidir (Karabiber, 1990).

Grahn et al. (1987), başarı ile tedavi ettikleri 15 hastadan izole ettikleri GAS' ların hiçbirinde penisiline tolerans saptamamalarına karşın, klinik olarak iyileşmeyen hastalardan izole ettikleri 18 suştan 11' nin penisiline toleranslı olduğunu göstermişlerdir.

Kim and Kaplan (1985), penisilin tedavisine cevap vermeyen hastalardan izole ettikleri GAS' ların % 25' inde penisilin toleransı olduğunu göstermişler, tedavisi başarılı olanlardan izole ettikleri suşların hiçbirinde toleransa rastlamadıklarını bildirmemişlerdir.

Bu bulgular, penisilin toleransının, tedavi başarısızlığının nedenlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir. Ancak Feldman (1987), Penisilin G ile tedaviye cevap vermeyen hastalardan izole edilen streptokokların hiçbirinde penisiline karşı tolerans saptamamıştır. Smith et al.,(1987) ise 189 GAS suşunun % 10' unu toleranslı bulmuşlar ve toleranslı suşların, tedaviye cevap vermeyenlerden, cevap verenlere göre daha fazla olmadığını göstermişlerdir.

Bazı GAS suşlarının penisiline karşı tolerans göstermesi, tedaviye cevap vermeyen vakaların bazılarında etken olarak gösterilebileceği halde, diğerlerinin sebebini açıklayamamaktadır (Karabiber,1990).

Birlikte Beta- laktamaz enzimi salgılayan *Haemophylus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* gibi organizmaların, tedavi başarısızlığındaki rolü de tartışmalıdır. Üst solunum sisteminin florasında bulunan bu organizmaların salgıladığı Beta- laktamazların penisilini inaktive ederek GAS' ları penisilinin etkisinden koruduğu öne sürülmüştür (Brook, 1985).

Smith et al., (1987), oral penisilin tedavisine cevap vermeyen hastaların bir grubuna dicloxacın (Beta-laktamaza dirençli bir antibiyotik), diğer grubuna ise yine oral penisilin V vermişler, sonuçları değerlendirdiklerinde dicloxacın' ı daha etkili bulmuşlardır. Kaplan and Johnson (1988), penisilin V ile 10 günlük tedaviye cevap vermeyen hastaların bir grubuna ikinci bir kür oral penisilin V verilenlerde streptokoklar üzerinde yaklaşık % 30 oranında etkili olurken, amoxicillin+clavulanate verilenlerde bu oran % 87 olmuştur.

Karabiber (1990)' e göre bu çalışmalar, tedavi başarısızlığının nedenlerinden birisinin, üst solunum sisteminin florasında bulunan bazı mikroorganizmaların salgıladığı beta-laktamaz enziminin penisilini inaktive ettiğini göstermektedir.

2.10. Tedavide Kullanılan Penisilinin Antibakteriyel Etkinliği

Ampisilin ve Amoksisilin dışında tüm penisilinler bakteri hücre duvarının sentezini inhibe ederek antibakteriyel etki yaparlar. Hücre duvarındaki mukopolisakkarid zincirlerinin peptid yapısındaki yan dallarındaki çapraz bağlanmayı inhibe eder. Ortamda düşük konsantrasyonda penisilin bulunduğu hücre kümelerinden oluşan bakterilerde hücreler arası duvar kalktığından bakteri zincirleri (streptokoklarda olduğu gibi) uzun birer lif şeklini alırlar. Konsantrasyon yüksek ise hücre duvarı oluşumu tamamiyle bloke edilir ve bakteri lize olur. Gelişimi durmuş ve bu nedenle hücre duvarı inaktif olan bakteri penisilinden etkilenmez. Bazen penisiline duyarlı diye sınıflandırılan bir bakteri türü içinde dirençli olan bazı suşlar bulunabilir ya da tam tersi olabilir (Kayaalp, 1981).

Penisilin G' nin kullanımını kısıtlayıcı faktörler vardır. Bunlardan biri , bazı bakterilerin yaptığı β -laktamaz (penisilinaz) enzimlerine dayanıklı olması, diğeri de gram (-) bakterilere etkin olmayışıdır (Kayaalp, 1981).

2.11. Grup A Streptokok Taşıyıcılığı

Akut faranjiti olan ve boğaz kültürlerinde GAS üreyen kişilerde gerçek infeksiyonla taşıyıcılığı ayırt etmek klinik açıdan çok önemlidir. Gerçek infeksiyon geçirmekte olanlarda süpüratif (peritonsiller apse) ve non-süpüratif komplikasyon (akut romatizmal ateş) gelişme ve GAS ' ları başkalarına bulaştırma riski vardır. Bu nedenle gerçek infeksiyon geçirenler uygun bir antibiyotikle tedavi edilmelidir. Tersine, streptokok taşıyıcılarında süpüratif ya da non-süpüratif komplikasyon riski olmadığı gibi, başkalarına bulaştırma olasılığı da son derece azdır ve tedavi edilmeleri gerekmez (Kaplan, 1980).

Gerçek infeksiyon, üst solunum sisteminde GAS' ların üretilmelerinin yanı sıra, anti-streptokokal antikor titresinin de yüksek olması gerekmektedir. Septomatik faranjit geçirdikleri zaman anti-streptokokal antikor cevabı göstermeyen ve asemptomatik oldukları zaman boğaz kültürlerinde GAS üreyen kişiler " taşıyıcı " olarak tanımlanmaktadır (Kaplan, 1980).

Gerber et al., (1987), yaş ortalaması 10 olan, akut faranjitli 187 hastayı içeren çalışmalarında, bu hastaların % 52' sini taşıyıcı olarak tanımlamışlar ve gerçek infeksiyon geçirenlerle kıyaslandığında tedaviye yanıt oranının çok düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Stromberg et al., (1988), sağlıklı erişkin, okul çağı ve 4 yaş grubu çocukları içeren bir çalışmada GAS taşıyıcılık oranını en yüksek 4 yaş grubunda saptamışlar (% 13) ve streptokokal taşıyıcılığın klinik infeksiyon gelişmesine yol açmadığı sonucuna varmışlardır. Yine aynı araştırmada, GAS taşıyıcısı olan 56 kişinin tekrarlanan boğaz kültürlerinde aynı T tipi organizmalar izole etmişlerdir. Bu durumun, bazı kişilerin boğazlarında GAS taşımaya yatkın olduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir.

2.12. Plasmid DNA İzolasyonu ile İlgili Çalışmalar

Jacob ve Hobbs (1974), ilk kez streptokoklarda antibiyotik dirençliliğin, konjugatif transferinin bir plasmid tarafından yapıldığını tesbit etmişlerdir.

Clewell ve Gavron-Bureke (1986), streptokok türlerinin R (resistans) plasmidi taşıdıklarını belirlemişlerdir.

Jonecova et al.(1994), tetrasiklin' e dirençli streptokokal türlerle yaptıkları konjugasyon çalışmasında tetrasikline dirençli, rifambisine duyarlı verici *Streptococcus bovis* türü ile rifambisine dirençli alıcı *Streptococcus bovis* BM 114 türünü kullanmışlar, çalışma sonucunda donör türlerin plasmid DNA ' larını muhafaza ettiklerini, 8 türün 1- 4 arasında plasmid bantları içerdiği tespit edilmiştir. Plasmidlerin büyüklükleri 12- 50 MDa arasında sıralanmıştır.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Materyal örnekleri

Araştırmada kullanılan A Grubu β -hemolitik Streptokoklar Ankara' nın çeşitli semtlerinde bulunan kreş ve anaokulundaki farklı yaş grubu öğrencilerinin boğaz kültürlerinden üretilmiştir. Çalışmada toplam 802 boğaz kültürünün 37' sinde A grubu β -hemolitik streptokok tesbit edilmiş, bunlardan 30 adedi ile çalışma yürütülmüştür.

3.1.2. Araştırmada kullanılan besiyeri

GABHS' ların izolasyon, identifikasyon, grup belirlenmesi ve antibiyotik duyarlılık testlerinde % 5 koyun kanlı agar bulunan besiyerleri ile çalışma yapılmıştır (Anom., 1982; Bilgehan, 1992).

KANLI AGAR

<u>Maddeler</u>	<u>g/lt</u>
Lab-Lemco (beef-extract)	10
Peptone	10
Soydum klorür	5
Agar	15

Maddeler 1 litre distile suda çözündürülerek 121°C' de 15 dk. sterilize edilmiştir. Sterilize olan besiyortamı 45-50 °C sıcaklık derecesine kadar soğutulup üzerine %5 oranında defibrine steril koyun kanı ilave edilmiştir (Temiz, 1994).

3.1.3. Araştırmada kullanılan antibiyogram diskleri

Boğaz kültürlerinde üreyen β -hemolitik streptokokların grup belirlenmesinde basitrasın (B), (0,04 U, BBL) ve Sulfametoksazol-trimetoprim (Baktrim) (SXT), (25 μ g, BBL) kullanılmıştır (Howard and Ducate, 1988).

GABHS' ların antibiyotik duyarlılıklarının araştırılmasında ise penisilin G (Bioanalyse), eritromisin (2 μ g, BBL), amikacin (30 mcg, Bioanalyse), kloramfenikol (30 mcg, Bioanalyse), amoksisilin-klavulonik asit (30 μ g, BBL), tetrasiklin (30 mcg, Bioanalyse) antibiyotik diskleri kullanılmıştır.

3.1.4. Test bakterilerinin aktiveştirilmesi

Araştırmada kullanılan GABHS' lar %5 koyun kanlı agarda 37°C' de 24 saat inkübe edilerek aktiveştirilmiştir. Bakteriler mikrobank besiyerlerinde muhafazaya alınmıştır.

3.2. Metod

3.2.1. Bakterilerin izolasyonu

Ankara' nın çeşitli semtlerinde bulunan kreş ve anaokulu öğrencilerinden steril eküvyonla alınan boğaz kültürleri %5 koyun kanlı agar besiyerine sürme yöntemi ile ekimleri gerçekleştirilmiştir. Petriler 37°C' de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır.

İnkübasyon sonunda β -hemoliz özelliği gösteren bakteri kolonileri seçilerek, çalışmada kullanılmak üzere muhafazaya alınmıştır.

3.2.2. İzole edilen suşların muhafazası

β -hemolitik streptokoklar mikrobank besiyerinde -20 °C' de muhafazaya alınmıştır.

3.2.3. İdentifikasyon testleri

β -hemolitik bakterilerin identifikasyonunda, bakterilerin morfolojik ve mikroskopik görünüşleri, kanlı besiyerinde hemoliz özellikleri ve % 6,5' lik NaCl' de gelişmeleri gibi testlerden yararlanılmıştır (Anom. 1982).

3.3.4. β -Hemolitik Streptokokların grup belirlenmesi

Grup tayini için Basitrasin (B) (0.04 U) ve Sulfamethoxazole-trimethoprim (SXT) (25 μ g) diskleri kullanılmıştır (Howard and Ducate, 1988).

Yapılan idantifikasyon testleri ile β -hemolitik streptokok olduğu belirlenen kolonilerden tek koloni alınarak %5 koyun kanlı agarda aktifleştirilmiş saf kültürler grup tayini için kullanılmıştır (Sonnenwirth, 1980). Basitrasin disk testi A grubu streptokokları diğer gruplardan ayırıcı bir testtir (Anom. 1982).

Basitrasin ve SXT diskleri aralarında en az 1 cm mesafe olacak şekilde ekim yapılan alana yerleştirilmiş, 37 °C' lik etüvde bir gece inkübasyona bırakılmıştır.

3.2.5. Antibiyotik duyarlılık testleri

3.2.5.1. Disk difüzyon yöntemi

Çalışmamızda kullanılan GABHS' ların antibiyotiklere karşı duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir (Bauer, 1966). Aktifleştirilmiş suşlar 10^{-2} oranında steril fizyolojik su ile seyreltilerek % 5 koyun kanlı agarlı besiyerine 0,1 ml inoküle edilmiştir. Kültür ortamında drigalski spatülü ile homojen bir şekilde dağıtılmıştır. Çalışmada kullanılmak üzere seçilmiş antibiyogram diskleri aralarında en az 1 cm mesafe olacak şekilde

besiyerine yerleştirilmiştir. Plaklar 37°C' de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Test sonuçları National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)' ın önerilerine göre değerlendirilmiştir (NCCLS Document M2A6, 1997).



4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. Bakterilerin İzolasyonu ve İdentifikasyonu

Ankara'nın çeşitli semtlerindeki kreş ve ana okulu öğrencilerinden alınan boğaz kültürü örneklerinden GABHS izolasyonu 3.2.1' de belirtilmiştir.

Çalışmada 802 çocuktan boğaz kültürü alınmış, bunların 37' sinde GABHS izole edilmiş, çalışma 30 adet suşla yürütülmüştür. 7 adet suş, muhafazası sırasında kontamine olduğundan çalışmalara alınmamıştır. İzolatların identifikasyonu 3.2.3' de belirtildiği gibi yapılmıştır. İdentifikasyon testleri ve sonuçları Çizelge 4.1' de verilmiştir.

4.2. β -Hemolitik Streptokokların Grup Belirlenmesi

Boğaz kültürlerinden izole edilen suşların gruplandırma işlemi 3.2.4' de belirtildiği gibi yapılmıştır. Sonuçlar Çizelge 4.2' de gösterilmiştir. Basitrasine duyarlı, SXT' ye dirençli suşlar A grubu olarak değerlendirilmiş, A grubu olmayan β -hemolitik suşlar çalışmaya alınmamıştır. Boğaz kültürü yapılan üç kreşin çocuklarında rastlanan GABHS' ların yüzde oranları Şekil 4.1, 4.2, 4.3' de gösterilmiştir. Toplam boğaz kültürlerinden GABHS izolasyonunun yüzde oranı Şekil 4.4' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. GABHS' lara uygulanan identifikasyon testleri ve sonuçları

Suş Kodu	Koloni morfolojisi	Mikroskopik görüntü	Hemoliz	% 6,5' lik NaCl' de üreme
B1	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B2	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B3	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B4	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B5	Pürüzsüz, parlak	Streptokok	Beta	-
B6	Pürüzsüz, parlak	Streptokok	Beta	-
B7	Pürüzsüz, parlak	Streptokok	Beta	+
B8	Pürüzsüz, parlak	Streptokok	Beta	-
B9	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B10	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B11	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B12	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B13	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B14	Pürüzsüz, parlak	Streptokok	Beta	-
B15	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-

- üreme yoktur.

+ üreme vardır.

Çizelge 4.1.Devam GABHS' lara uygulanan identifikasyon testleri ve sonuçları

Suş Kodu	Koloni morfolojisi	Mikroskopik görüntü	Hemoliz	% 6,5' lik NaCl'de üreme
B16	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B17	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B18	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B19	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B20	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B21	Pürüzsüz, parlak	Streptokok	Beta	-
B22	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	+
B23	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B24	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B25	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B26	Pürüzsüz, parlak	Streptokok	Beta	-
B27	Pürüzsüz, parlak	Streptokok	Beta	+
B28	Pürüzsüz, parlak	Streptokok	Beta	-
B29	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-
B30	Pürüzsüz, mat	Streptokok	Beta	-

- üreme yoktur.

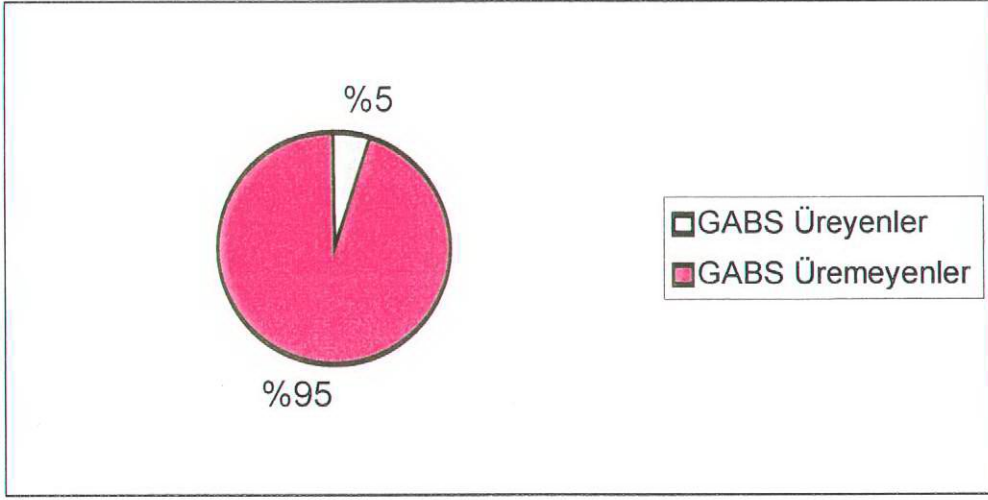
+ üreme vardır.

Çizelge 4.2. Suşların gruplandırma testi sonuçları

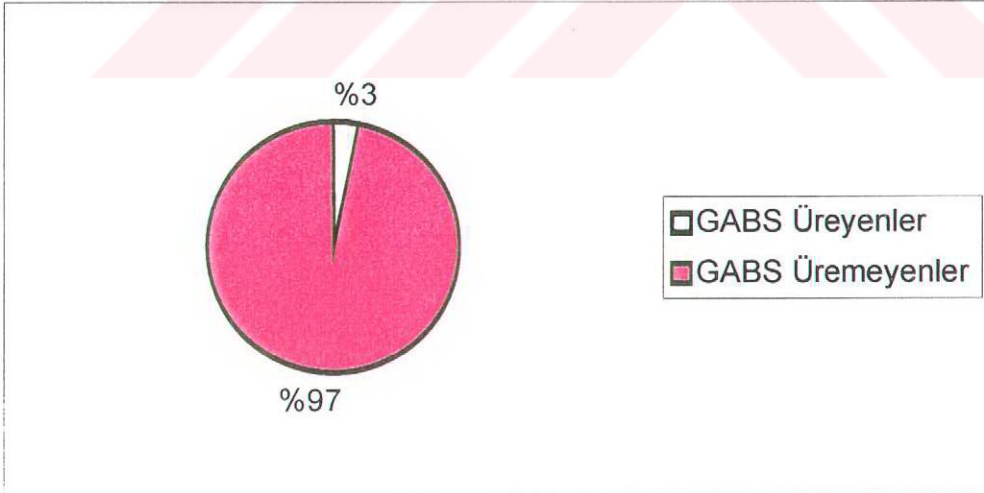
Suş kodu	Basitrasın zon çapı (mm)	Baktrim (SXT) zon çapı (mm)
B1	14 (Duyarlı)	8 (Dirençli)
B2	15 (Duyarlı)	9 (Dirençli)
B 3	13 (Duyarlı)	7 (Dirençli)
B4	10 (Duyarlı)	9 (Dirençli)
B5	13 (Duyarlı)	6 (Dirençli)
B6	14 (Duyarlı)	7 (Dirençli)
B7	15 (Duyarlı)	6,5 (Dirençli)
B8	10 (Duyarlı)	7 (Dirençli)
B9	11 (Duyarlı)	8 (Dirençli)
B10	12 (Duyarlı)	5 (Dirençli)
B11	10 (Duyarlı)	6 (Dirençli)
B12	9 (Duyarlı)	7 (Dirençli)
B13	13 (Duyarlı)	8 (Dirençli)
B14	15 (Duyarlı)	5 (Dirençli)
B15	15 (Duyarlı)	6 (Dirençli)

Çizelge 4.2.Devam suşların gruplandırma testi sonuçları

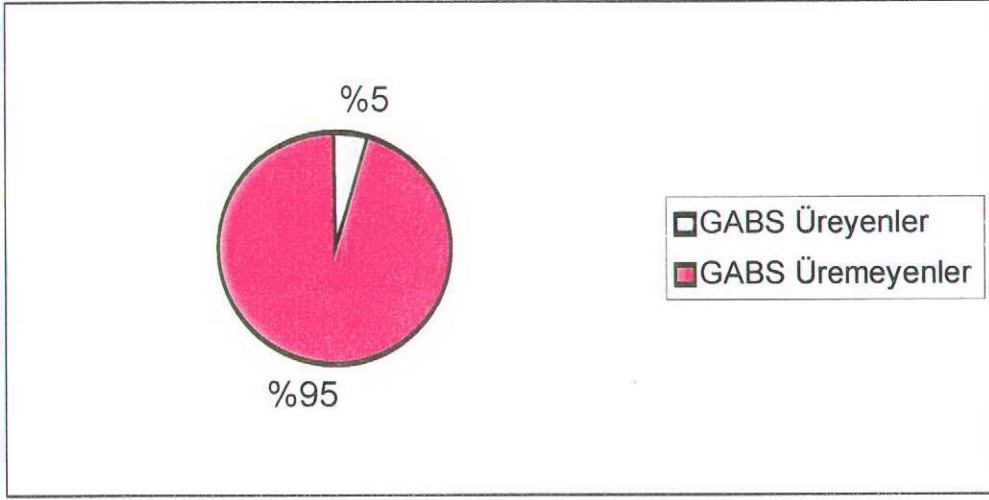
Suş kodu	Basitrasın zon çapı (mm)	Baktrim (SXT) zon çapı (mm)
B16	10 (Duyarlı)	7 (Dirençli)
B17	9 (Duyarlı)	6,5 (Dirençli)
B18	8 (Duyarlı)	7 (Dirençli)
B19	6 (Duyarlı)	9 (Dirençli)
B20	9 (Duyarlı)	8 (Dirençli)
B21	7 (Duyarlı)	7 (Dirençli)
B22	10 (Duyarlı)	9,5 (Dirençli)
B23	11 (Duyarlı)	8 (Dirençli)
B24	10 (Duyarlı)	7 (Dirençli)
B25	9,5 (Duyarlı)	7 (Dirençli)
B26	8 (Duyarlı)	6 (Dirençli)
B27	9 (Duyarlı)	6,5 (Dirençli)
B28	9 (Duyarlı)	7 (Dirençli)
B29	11 (Duyarlı)	8 (Dirençli)
B30	10 (Duyarlı)	9 (Dirençli)



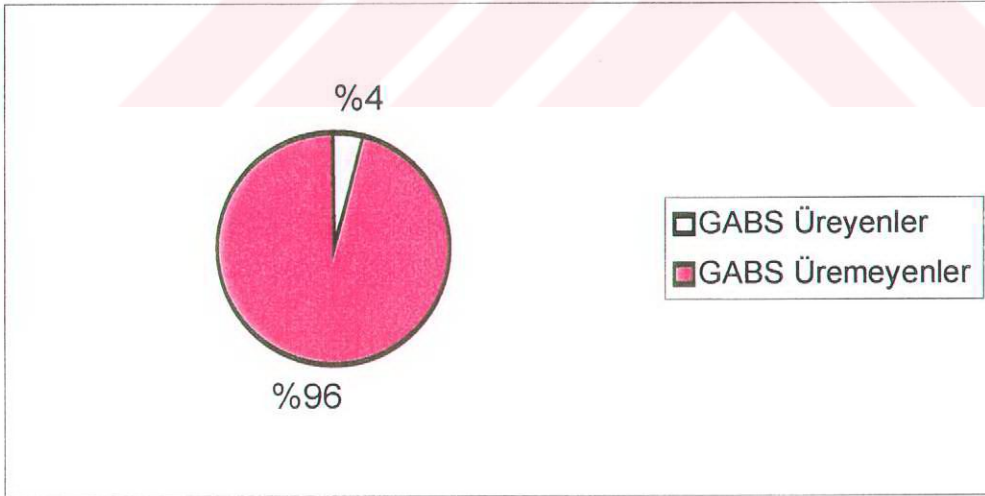
Şekil.4.1. Kreş A' nin boğaz kültürü sonuçları (%)



Şekil 4.2. Kreş B' nin boğaz kültürü sonuçları (%)



Şekil 4.3. Kreş C' nin boğaz kültürü sonuçları



Şekil 4.4. Toplam boğaz kültürü sonuçları (%)

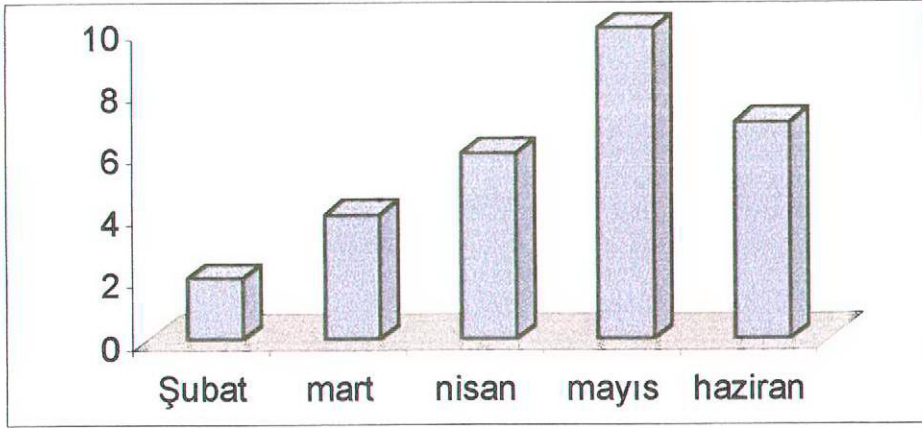
4.3. GABHS' ların Ay, Yaş ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Kreş ve ana okulu çocuklarında görülen GABHS enfeksiyonları çalışma süresi içinde aylara göre dağılımı incelenmiş ve en çok Mayıs ile Haziran aylarında GABHS izolasyonu yapılmıştır. Sonuçlar Şekil 4.5' de gösterilmiştir.

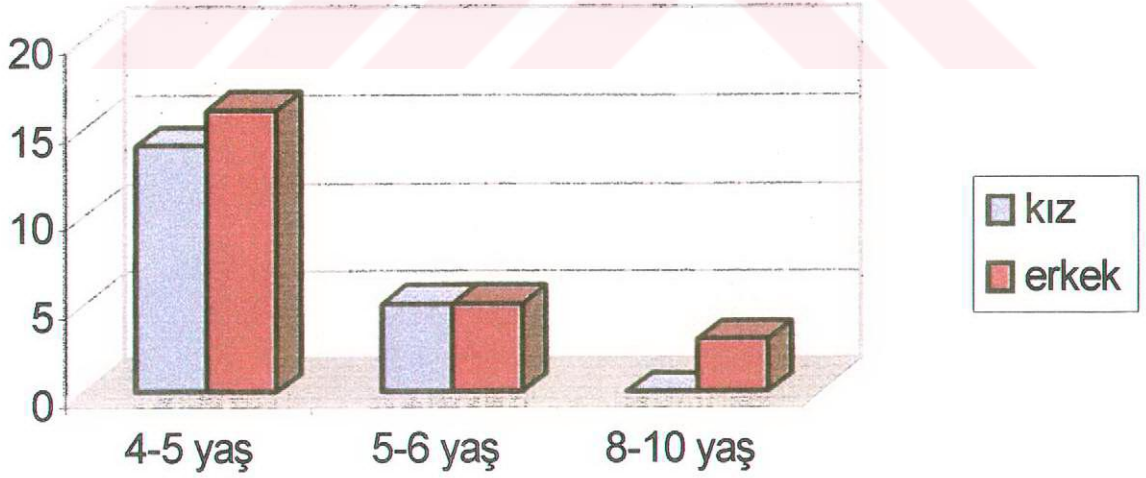
Ayrıca kreş ve ana okulu çocuklarında cinsiyet ve yaş dağılımına göre GABHS izolasyonu incelenmiş sonuçlar Şekil 4.6' da belirtilmiştir. Boğaz kültürleri yapılan 4-5 yaş, 5-6 yaş ve 8-10 yaş grupları arasında özellikle 4-5 yaş grubundaki çocuklarda GABHS görülme oranı daha fazladır.

4. 4 GABHS' ların Antibiyotik Duyarlılık Testi Sonuçları

GABHS' ların antibiyotik duyarlılık testleri disk difüzyon yöntemiyle 3.2.5.1' de belirtildiği gibi yapılmıştır. Test sonuçları NCCLS standartlarına göre değerlendirilmiştir. Sonuçlar Çizelge 4.3' de gösterilmiştir. Çalışmada duyarlılığı denen antibiyogram disklerine karşı GABHS' ların gösterdikleri inhibasyon zonları; Eritromisin: 21-28 mm, Penisilin: 28-34 mm, Amikasin: 26-32 mm, Kloromfenikol: 23-31 mm, Amoksisilin-klavulonik asit: 26-31mm, Basitrasin: 6-17 mm, Baktirim (SXT): 7-10 mm, Tetrasiklin: 23-28 mm arasında ölçülmüştür. Şekil 4.7.' de GABHS' ların antibiyotik disklerine karşı oluşturdukları zon çaplarının ortalama değerleri gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Boğaz kültürlerinde GABHS üreyenlerin aylara göre dağılımı



Şekil 4.6. Boğaz kültürlerinde GABHS üreyen çocukların yaşlara göre dağılımı

Çizelge 4.3. GABHS' ların antibiyotiklere karşı oluşturdıkları zon çapları (mm)

Suş kodu	Tetrasiklin	Penisilin G	Eritromisin	Amikasin	Kloram feniklol	Amok. klavul.asit
B1	25	28	22	26	23	30
B2	24	28,5	22	26	24	31
B3	24,5	29	21,5	27	28	25
B4	22	28	21	29	24	26
B5	23	30	21,5	27	29	27
B6	23	30	22	26	28	26
B7	25	30,5	23	29	27	28
B8	23	29	22	27	26	27
B9	25	31	22,5	28	28	29
B10	27	33	25	26	30	28
B11	25	32	23	26	31	29
B12	28	30	22	27	31	28
B13	27,5	29,5	21	28	29	27
B14	25	34	22	27	28	28
B15	27	29	24	28	30	27,5

Çizelge 4.3. Devam GABHS' ların antibiyotiklere karşı oluşturdukları zon çapları (mm)

Suş kodu	Tetrasiklin	Penisilin G	Eritromisin	Amikasin	Kloram feniklol	Amok. klavul.asit
B16	26	28	31	29	31	28
B17	27	31	26	26	30	29
B18	24	30	27	28	29	27
B19	25	29	25	26	29	28
B20	26	30,5	28	32	30	30
B21	25,5	29	25	29	29	29
B22	27	29	26	30	30	29
B23	25	28,5	27	30	28	30
B24	23	33	26	31	31	28
B25	25	32	25	31,5	30	29,5
B26	26	31	25,5	32	29	28
B27	24	34	26	30	29,5	30
B28	23	30	27	30,5	30	30
B29	27	30	25	31,5	30	31
B30	25	29	26	32	31	29
Ortalama zon değerleri	25	30,1	24,1	29,5	28,7	28,4



Şekil 4.7. GABHS' ların antibiyotik disklerine karşı oluşturdukları ortalama zon çapları

Çizelge 4.4' de NCCLS standartlarına göre GABHS' ların bazı antibiyotiklere gösterdikleri zon çapları standartları gösterilmektedir (NCCLS M2-A6).

Çizelge 4. 4. NCCLS standartlarına göre GABHS' ların disk difüzyon antimikrobik duyarlılık testi sonuçları

Antimikrobik Ajan	Zon çapları (mm)			
	Disk içeriği	Dirençli	Orta duyarlı	Duyarlı
Penisilin veya ampicilin	10 ünite/ 1µg	≤ 19	20- 27	≥ 28
		≤ 18	19- 25	≥ 26
Eritromisin	15µg	≤ 15	16- 20	≥ 21
Tetrasiklin	30µg	≤ 18	19- 22	≥ 23
Kloramfenikol	30µg	≤ 17	18- 20	≥ 21

Çalışmada kullanılan 30 suşun tümü Baktrime' e dirençli, yine suşların tümü Penisilin, Amikasin, Eritromisin, Kloramfenikol, Amok. klav.asit, Tetrasiklin disklerine karşı duyarlı bulunmuştur (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. Toplam suşların antibiyogram testi sonucu duyarlı- dirençli olma durumları

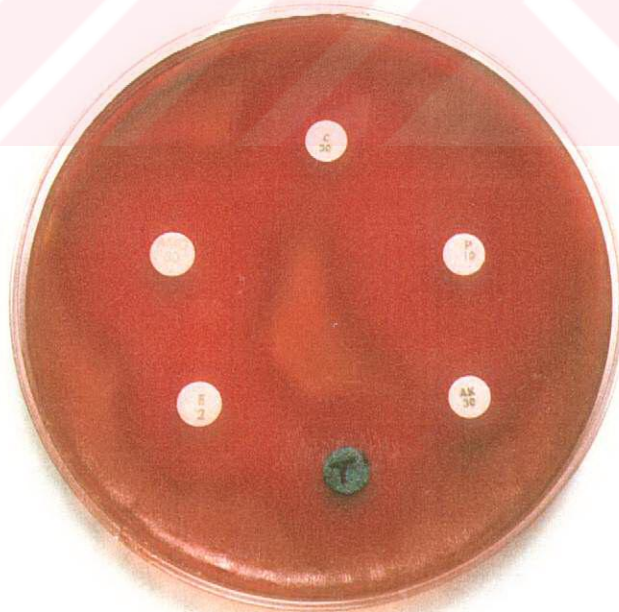
Toplam suş sayısı	Antibiyotik Adları						
	Penisilin	Baktrim (SXT)	Eritromisin	Amikasin	Tetrasiklin	Klorm. fenikol	Amx.clav asit
30 (n)	Duyarlı n	Dirençli n	Duyarlı n	Duyarlı n	Duyarlı n	Duyarlı n	Duyarlı n

ⁿ

GABHS' ların toplam sayısı

Şekil 4.8.' de B1 suşunun amikasin, penisilin, amok.clav.asit, kloramfenikol, ve tetrasiklin' e karşı sonuçları koyun kanlı agarda görülmektedir.

A grubu olmayan beta-hemolitik streptokokların A grubu beta-hemolitik streptokoklardan farklı olarak SXT' ye karşı duyarlı sonuç vermesi Şekil 4. 9.' da gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Antibiyogram testlerinde B1 suşunun koyun kanlı agardaki üreme durumu. (C): Kloramfenikol, (P): Penisilin G (AK): Amikasin, (T): Tetrasiklin, (E): Eritromisin, (AMC): Amoksisilin-klavulanik asit



Şekil 4.10. A grubu olmayan β -hemolitik streptokokların gruplandırma testi sunucunda koyun kanlı agardaki üreme durumları
(A): Basitrasin, (E): Eritromisin, (SXT): Baktrim

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Çalışmamızda Ocak- Ekim 1999 tarihleri arasında 802 boğaz kültüründen izole edilen 37 β -hemolitik streptokok incelenmeye alınmıştır. Grup tayini yapılan suşların 37' si (4,6) de A grubu β -hemolitik streptokok olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.2).

Türet ve Karabiber (1990), akut farenjitli ve tonsillitli hastaların boğaz kültürleriyle yaptıkları çalışmada 100 β -hemolitik streptokok suşundan 70 adet (% 70) GABHS izole etmişlerdir.

Över ve ark. (1996), yaptıkları çalışmada boğaz kültürlerinden % 13,3 oranında GABHS izole etmişler, Yavuzdemir ve Benginsun (1997), ise % 47, 5 oranında GABHS izole etmişlerdir.

Çalışmada 30 adet suşun çeşitli antibiyotiklere gösterdikleri duyarlılık ve dirençlikleri incelenmiştir . Bulunan zon çapları Çizelge 4.3.' de belirtilmiştir. 30 suşun tümünde Penisilin, Kloramfenikol, Eritromisin, Amikasin, Tetrasiklin, Amoksisilin-klavulonik asit' e karşı duyarlılık tespit edilmiş yine 30 suşun hepsinin Baktrim' e karşı direnç gösterdiği belirlenmiştir (Çizelge 4.5).

Özenci ve ark. (1989), çalışmalarında GABHS' ların % 100- 80 arasında Tetrasiklin ve Eritromisin' e duyarlı olduklarını saptamışlardır.

Kiraz ve ark. (1990), çalışmalarında izole ettikleri 112 adet GABHS' ların tümünde Penisilin G ve Amoksisilin-klavulanik asit' e karşı duyarlılık tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda GABHS enfeksiyonlarının yılın aylarına göre dağılımı tespit edilmiş, buna göre Mayıs ve Haziran aylarında yapılan boğaz kültürlerinde daha fazla GABHS' lara rastlanılmıştır. Sayının artış nedeni olarak, bahar aylarında havanın ısınması, nem oranının değişmesi gibi faktörlerin bakterilerin üremesinde etkili olması söylenebilir .

Arman (1994), yaptığı çalışmada boğaz kültüründe GABHS ' nın en çok Kasım ve Aralık aylarında rastlanıldığı bildirilmiştir.

Över ve ark. (1996), çalışmalarında GABHS izolasyon oranının ilkbahar aylarında daha yüksek olduklarını gözlemişlerdir.

Çalışmada kreş çocuklarının yaşları 4- 10 arasında seçilmiştir. GABHS' lar en çok 4-5 yaş arasındaki çocuklardan izole edilmiştir. Bu yaş çocukların bağışıklık sistemlerinin çok güçlü olmaması bu durumun bir nedeni olabilir.

Arman (1994), yaptığı çalışmada 2- 14 arası yaş grubu çocuklarından en çok 7- 10 yaş arasındakilerde GABHS gözlemlendiği bildirilmiştir.

GABHS infeksiyonlarının tedavisinde 1930' lu yıllarda modern kemoterapinin başlamasıyla sülfonamidler, tetrasiklin, kloramfenikol gibi geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmış, ancak kısa sürede bu antibiyotiklere karşı bakterilerin direnç gelişimi nedeniyle bu tedaviler etkili olmamıştır (Hansman, 1989; Maruyama , 1979).

GABHS' larda, 50 yılı aşkın bir süredir direnç gelişimi gözlenmeyen tek antibiyotik penisilin G' dir. Ancak; bazı kişilerde penisilin alerjisi nedeni ile alternatif bir antibiyotiğe gerek duyulmuştur. Bu kapsamda eritromisin tedavide alternatif bir ilaç olmuştur. GABHS' ların eritromisin' e karşı direnç gelişimi 1958' de başlamıştır (Maruyama, 1979).

Bir çok ülkede GABHS' ların antibiyotiklere karşı gösterdikleri duyarlılık ve dirençlilik devamlı gözlenmektedir. Bu kapsamda İsveç' te Holmstrom ve ark. (1990), bir yılda izole ettikleri 294 GABHS suşunun tümünün eritromisine dirençli olduklarını tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada İsveç' te Larsson (1990), GABHAS suşlarının eritromisine karşı dirençliliklerini % 5.9 olarak bulmuşlardır.

Türet ve Karabiber (1990), çalışmalarında % 4,2 oranında eritromisine direnç gösteren GABHS suşlar tespit etmişlerdir.

Kiraz ve ark. (1990), yaptıkları çalışmada, GABHS' ların % 6,25' inde eritromisine, tetrasikline % 14, kloramfenikole % 86, linkomisine % 93, amikasinine % 96 oranlarında direnç gösterdiklerini belirlemişlerdir.

Sultan ve ark. (1987), GABHS' ların amoksilin, penisilin G' ye % 100 duyarlı, eritromisine % 3,33 dirençli olduklarını bulmuşlardır.

Bourbeau ve ark. (1982), çalışmalarının sonucunda GABHS' ların % 3' ünde eritromisine , % 5' inde tetrasikline karşı dirençlilik tespit etmişlerdir.

Yavuzdemir ve Benginsun (1997), çalışmalarında GABHS' ların % 9,7' sinin eritromisine dirençli olduğunu belirlemişlerdir.

Holmstrom ve ark. (1990), bir yıl içerisinde izole ettikleri 294 adet GABHS suşlarının 57' inde eritromisine direnç oluştuğunu belirlemişlerdir.

Çalışmamızda tüm suşların eritromisin, tetrasiklin ve amikasinine karşı direnç göstermedikleri bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar diğer araştırmacıların bulguları ile kıyaslandığında farklılık göstermiştir.

Kim ve Kaplan (1985), penisilin tedavisinden başarılı sonuç alınamayan 37 farenjit olgusundan izole ettikleri GABHS suşlarında % 25 oranında penisiline tolerans saptamışlardır.

Smith ve ark. (1987), farenjit nedeniyle hastaneye başvuran 189 çocuk arasında yaptıkları çalışmada GABHS' un penisilin direncini % 10 oranında saptamışlardır.

Orrling ve ark. (1992), 144 hastada yaptıkları bir çalışmada GABS ' un penisilin direncini % 14 oranında saptamışlardır.

Penisiline alternatif olabilecek eritromisine karşı GABHS' ların direnç gösterdiği çalışmaların yanında son 20 yıl içerisinde bazı çalışmalarda penisiline karşı direnç gösteren GABHS' lara da rastlanılmıştır.

Berkiten ve Mustafa (1991) , Gürler ve Erdeniz (1996), yaptıkları çalışmalarda disk difüzyon ve dilüsyon yöntemleriyle GABHS' ların penisiline karşı dirençliliğine bakmışlar ve penisiline karşı dirençli bir suş bulamamışlardır. Çalışmamızda GABHS suşların penisiline karşı disk difüzyon yöntemi uygulanmış, elde edilen sonuçlar araştırmacıların bulguları ile benzerlik göstermiştir.

Berkiten ve ark. (1996) yaptıkları başka bir araştırmada GABHS olarak belirledikleri 130 suşun penisilin G ve eritromisin Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerini agar dilüsyon yöntemi ile incelemişler; penisiline karşı iki suşun orta duyarlı, diğerlerinin duyarlı, eritromisine bir suşun orta duyarlı, diğerlerinin duyarlı olduğunu bulmuşlardır.

Berkiten ve Erdeniz (1997), 100 adet GABHS' un MİK değerlerini araştırdıkları çalışmalarında, penisiline karşı bir suşun orta duyarlı, bir suşun da eritromisine karşı dirençli olarak tesbit etmişlerdir.

GABHS enfeksiyonlarına karşı uygulanan tedavi yöntemleri ile ilgili pek çok incelemeler yapılmış, penisilin tedavisi uygulanan bazı hastalarda olumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Still ve ark. (1993), boğaz kültürlerinde GABHS izole ettikleri 476 çocukta penisilin ve klaritromisin tedavi sonuçlarını karşılaştırmışlardır. GABHS izolatların 465' inde klaritromisine duyarlı olduğu tespit edilmiş, 7 adedi penisiline dirençli, 418' i duyarlı, 45'i kısmen duyarlı olarak rapor edilmişlerdir. GABHS' ların klaritromisinle tedavide başarı oranının % 92, penisilin ile tedavi başarı oranının % 81 olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada her iki tedavi sonunda tekrarlanan boğaz kültürlerinde, klaritromisinle tedavi olanların 168' inde, penisilinle tedavi olanların 162' sinde tekrar GABHS bulunduğunu gözlemişlerdir.

Ergüven ve ark.(1990), yaptıkları araştırmada GABHS' ların penisilin toleransını 100 hastada % 8 oranında bulmuşlardır.

Tuncer ve ark. (1987), yaptıkları çalışmada, 10 günlük penisilin G tedavisine rağmen, kontrol boğaz kültürlerinde GABHS üreyen hastaların bir kısmına sedroksil grubu antibiyotik uygulandığında % 55 oranında başarı elde etmişlerdir.

Gerber ve ark. (1988), 10 gün süre ile sefadroksil verilen hastalarda GABHS 'a karşı penisilin V kadar etkili olduğunu belirlemişlerdir.

Milatovic ve Knauer (1989), 300 çocuktan 239' unda GABHS izole etmişler, 121' i penisilinle, 118' i sefadroksil ile tedavi olduğunu göstermişlerdir. Penisilin verilen grubun % 19' unda, sefadroksil verilen grubun % 6,8' inde başarısızlık belirlemişlerdir. Bütün streptokokal izolatlar penisiline duyarlı bulunmuş, penisilin tedavisinde rastlanan başarısızlık daha çok boğaz florasında beta-laktamaz üreten stafilokok bakterilerinden kaynaklandığını bildirmişlerdir. Ancak klinik ve bakteriyolojik sonuçlar, sefadroksilinin penisiline göre daha etkili olduğunu göstermişlerdir.

Yapılan tüm bu çalışmalar GABHS kökenli hastalıkların tedavisinde penisiline karşı alternatif tedaviler olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda boğaz kültüründe GABHS üreyen kreş çocuklarının tedavi şekilleri takip edilememiş, bu durumda penisilin başarısızlığı olup olmadığı belirlenememiştir.

KAYNAKLAR

- Adams ,E.M., et al., W.R.,1985, Streptococcal myositis. **Arch. Intern. Med.**, 145: 1020-1023.
- Anom., 1982 Diagnostic Microbiology, 1982, Facultative Streptococci and Aerococci. 6th Edition Bailey and Scott's , Finegol, Sydney.
- Arman,Ş., 1994, Akut tonsillofarenjitte A grubu beta-hemolitik streptokok sıklığı, penisilin V, sefadroksil ve azitromisinle alınan sonuçların karşılaştırılması. Haydarpaşa Numune Hastanesi, Uzmanlık Tezi.
- Ayoub, E.M., 1982, Streptococcal antibody tests in rheumatic fever. **Clinic Immunol. News.**, 3: 107-114.
- Ayoub, E.M., and Harden, E., 1992, Immune response to streptococcal antigens: Diagnostic methods. In Manuel of a Clinical Laboratory Immunology, 4th ed. Rose, N.R., et al., eds. **American Soc. Microbio.**, 427-431.
- Bauer, A.W., (1966), Antibiotic susceptibility testing by a standardized singledisk method, **American J. Clin. Pathol.**, 45: 493.
- Berkiten,R., Ağaçfıdan, A., Mustafa, J.M., 1989, Boğaz salgılarından izole edilen beta-hemolitik streptokoklar ve kemoterapik maddelere duyarlılıkları, **ANKEM Derg.**, 3: 233-236.
- Berkiten, R., ve Mustafa J.M., 1991, Solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen beta-hemolitik streptokoklar ve kemoterapik maddelere duyarlılıkları, **İnfeksiyon Derg.**, 5(4):233-36.

- Berkiten, R., Bal, Ç., Altun, B., 1996, On üç yıllık bir sürede A grubu streptokoklar için penisilin G ve eritromisin MİK değerlerindeki değişimler, **ANKEM Derg.**, 10 (4): 367- 373.
- Berkiten, R., ve Erdeniz, H., 1997, 1970' li yıllarla 1995 yılında izole edilen Grup A Streptokoklara penisilin G ve eritromisinin MİK değerleri, **ANKEM Derg.**, 11 (1): 19-22 .
- Bilgehan, H., 1992 Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, Barış Yayınları, s.221-224.
- Bisno, A.L., 1985, *Streptococcus pyogenes*, Principles and Practice of Infectious Disease, 2.Ed.New York, Wiley Medical Publication, s.1124-29,USA.
- Bourbeau, P., and Campos, J.M., 1982, Current antibiotic susceptibility of group A beta-hemolytic streptococci, **J. Infect. Dis.**, 145: 916.
- Brook , I., 1985, Role of beta lactamase-producing-bacteria in the failure of penicillin to eradicate group A Streptococci, **Pediatr Infect. Dis.**, 4: 491-495.
- Clewell, D.B., 1981, Plasmids, drug resistance and gene transfer in genus *Streptococcus*, **Microbiol.Rev.**, 45, 409- 436.
- Clewell, D.B. and Gavron-Burke, C., 1986, Cojugative transposons and the dissemination of antibiotic resistance in streptococci, **Ann. Rev. Microbiol.**, 40,635- 659.
- Curtis, N., 1996, Invasive group A streptococcal infection, **Current Opinion in Infec. Dis.**, 9: 191- 202.

Ergüven , S., Çerikçioğlu, N., 1990, Boğaz kültürlerinden izole edilen beta hemolitik streptokoklarda penisilin toleransı, **Türk Mikrob. Cem. Derg.**, 20: 263.

Feldman, S., Bisno A.L., 1987, Efficacy of benzathine Penicillin G in group A streptococcal pharyngitis, **J. Pediatr.**, 110:783- 787.

Feldman,W.E., 1993, Pharyngitis in children, **Postgrad Med.**, 93:141-145.

Gastanaduy, A. S., Kaplan, E.L., 1980, Failure of penicillin to eradicate group a Streptococci during an outbreak of pharyngitis, **Lancet**,2: 498-502.

Gerber, M. A., Randolph, M.F., Mayo, D.R., 1987, The group A streptococcal carrier state. **AJDC**. 142:562-565.

Gerber, M.A., Randolph, M.F., Chanty, J., 1988, Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with cefadroxil, **J. Pediatr**, 113:400-403

Grahan, E., Holm, S.E., Roos, K., 1987, Penicillin tolerance in Beta streptococci isolated from patients with tonsillitis. **Scand J. Infect. Dis.**, 19: 421-426.

Gürler, B., Erdeniz, H., 1996, Boğaz salgılarından izole edilen beta-hemolitik streptoklarda penisilin G toleransının araştırılması, **ANKEM Derg.**, 10: 38.

Hansman, D., 1989, Chemotherapy of streptococcal infections: Implications of antimicrobial drug resistance in *Streptococcus pyogenes*, **Medical J. Australia**, 150: 61.1

- Holm, S.E., 1994, Reasons for failures in penicillin treatment of streptococcal tonsillitis and possible alternatives, **Pediatr Infect. Dis.**, 13: 66.
- Holmstrom, L., Nyman, B., Rosengren, M., Wallander, S., Ripa, T., 1990, Outbreaks of Infections with Erythromycin- resistant group A Streptococci in Child Day Care Centres, **Scand J. Infect. Dis.**, 22: 179-185.
- Hooton, T.M., 1991, A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. **American J. Med.**, 91: 23.
- Howard, B.J., and Ducate, M.J., 1988, **Clinic. and Path. Microbio.**, s. 45, CV Mosby Co, St. Louis.
- Jacob, A.E., and Hobbs, S.J., 1974, Conjugal transfer of plasmid-borne multiple antibiotic resistance in *Streptococcus faecalis* var. *zymogenes*, **J. Bacteriol.**, 117, 360-372.
- Jonecova, Z., Marekova, M., Kmei, V., 1994, Conjugative transfer of tetracycline resistance in rumen streptococcal strains, **Folia Microbio.**, 39 (1), 83- 86.
- Kaloğlu, G., Tuncer, I., Baysal, B., 1998, Boğaz kültürlerinden izole edilen A grubu beta- hemolitik streptokoklarda penisilin toleransı ve eritromisin direncinin araştırılması, **Mikrobiyoloji Bülteni**, 32: 9- 13.
- Kaplan, E.L., 1980, The group A Streptococcal paper respiratory tract carrer state, An enigma. **J. Pediatr.**, 97:337-345.
- Kaplan, E. L., and Johnson, D.R., 1988, Eradication of group A streptococci from upper respiratory tract by amoxcillin with clavulanate after

oral penicillin V treatment failure, **J. Pediatr.**, 113:2, 400-403.

Karabiber ,N. 1990,Streptokokal Faranjit, **Mikrob. Bülteni**, 24: 272- 278

Kayaalp, O. S., 1981, Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmokoloji Cilt-1.
s. 490-491

Kim, K.S., and Kaplan, E.L., 1985, Association of penicillin tolerance with
Failure to eradicate group A Streptococci from patiens with
pharyngitis, **J. Pediatr.**, 107: 5.681-684.

Kiraz, N., Akşit, F., Koçoğlu, T.,1990, Boğaz sürüntülerinden izole edilen
grup A streptokokların antibiyotik duyarlılık sonuçları,
Mikrob. Bülteni, 24: 237- 240.

Krober,M,S., 1985, Streptococcal pharyngitis:Placebo-controlled double lind
evaluation of clinical response to penicillin therapy, **J. American
Assoc.**, 253: 1271-1274 .

Larsson, 1990, A follow-up of an outbreak of erythromycin resistant
hemolytic streptococci group A in Göteborg, **Scand J. Infect.
Dis.**, 22: 119.

Markowitz,M., 1991, Streptococcal disease in devolving countries,
J. Pediatr. Infec. Dis., 10:11-14.

Maruyama, 1979, Sensitivity of group A streptococci to antibiotics,**American
J. Dis. Child**, 133: 1143.

Milatovic, D., and Knauer, j., 1989, Cefadroxil versus in the treatment of
streptococcal tonsillopharyngitis, **Eur. J. Microbiol. Infect.
Dis.**, April 282-288.

Moody, M.D., 1965, Epidomiologic characterization of group A streptococci by T aglutination and M precipitation test in the public health laboratory, **Health Lab. Sci.**, 2: 149- 162.

Nather, A., Wong, F.Y., Balasubramaniam P., Pang, M., 1987, Streptococcal necrotizing myositis a rare entity, **Clinic. Orthop.**, 215: 206-211.

National Comitee for Clinical Laboratory Standards, 1997, Performance Standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 6th ed. Approved Standart. **NCCLS Document M2A6**, M100-57, Pennsylvania.

Orrling, A., Desatnik , D.S., Schalen, C., 1992, Penicillin tolerance in group A Streptococci and treatment failure in streptococcal tonsillitis, **Acta Otol.**, 492:68.

Över,U., Söyletir, G., Berrak, S., Başaran, M., 1996, Üst solunum yollarında klinik yaklaşım: grup A streptokokların üreme yoğunluğunun bu yaklaşıma katkısı, **Mikrobiyoloji Bülteni**, 30: 369- 374.

Özenci, H., Tan, G., Özsan, M., Yavuzdemir, Ş., 1989, Boğaz-burun kültüründen izole edilen beta-hemolitik streptokoklar ve antibiyotiklere duyarlılıkları, **Mikrobiyoloji Bülteni**, 23: 336- 341.

Seçmeer, G., 1994, A grubu beta-hemolitik streptokok tonsillit ve farenjit, **Çocuk Sağ. ve Hast. Derg.**, 37: 305.

Smith, T.D., Huskins,W.C., Kim, K.S., Kaplan, E.L., 1987, Efficacy of beta-lactamase resistant penicillin and influence of penicillin tolerancein eradicating streptococci from pharynx after failure of penicillin therapy for group A Streptococcal pharyngitis, **J. Perdiatr.**, 110:777-82.

Sonnenwirth, A.C., 1980, Collection and culture of specimens and guides for Bacterial identification, Gradwohl' s Clinical Laboratory Methods and Diagnosis.

Still, J. G., Hubbard, C.W., Poole, J.M., Sheaffer, C.I., Jacobs,R., 1993, Comparison of clarithromycin and penicillin VK suspensions in treatment of children with streptococcal pharyngitis and review of currently available alternative antibiotic therapies, **J. Pediatr. Infect. Dis.**, 12: 134-141.

Stevens, D.L., 1992, Invasive group A streptococcus infections, **Clinic Infect. Dis.**, 14:2-13.

Stevens, D.L., 1995, Streptococcal toxic-shock syndrome: Spectrum of disease, pathogenesis and new concepts in treatment, **Eur. Infect. Dis.**, Vol.1 No: 3.

Stromberg, A., Schwan, A., Cars, O.,1988, Troat carrier rates of Beta-Hemolitic streptococciamong healthy adults and children, **Scand J. Infect Dis.**, 20: 411-417.

Sultan,N., Demirsoy, S., Olguntürk, R., Kurtar, K., 1987, A grubu beta-hemolitik streptokokların penisilin ve türevlerine karşı duyarlılığı ve beta laktamaz aktivitesi yönünden incelenmesi, **G.Ü. Tıp Fak. Derg.**, 111: 57-62.

Temiz, A., 1994, Genel Mikrobiyoloji Uygulama Teknikleri. s. 240

Tuncer, A., Kunak, B., Kırsaç, N., 1987, Akut farenjitte A grubu hemolitik streptokok sıklığı, penisilin tedavisi ile başarısız olgularda sefadroksil, klavulanik asitle kombine amoksisilin ve eritormisinle alınan sonuçlar, **Mikrobiyoloji Bülteni**, 21: 171-177.

Türet, S., ve Karabiber, N., 1990, A grubu beta-hemolitik streptokoklarda penisilin G ve eritromisin duyarlılığı, **ANKEM Derg.**, 4 (4): 479-483.

URL1: Kenneth T, University of Wisconsin-Madison 1999. [http:// www. bact.wisc.edu/microtextBook/ disease/streppyog.html](http://www.bact.wisc.edu/microtextBook/disease/streppyog.html)

URL2: Patterson,M.J., 1999. [http:// www. phls.co.uk/services/ reflist.htm](http://www.phls.co.uk/services/reflist.htm).

URL3: Naitional Institute of Allergy and Infectios Disaeases. March 1999, [http:// www. niaid.nih.gov/](http://www.niaid.nih.gov/).

Yavuzdemir, Ş. ve Benginsu, J.S., 1997, Boğaz kültürlerinden izole edilen beta-hemolitik streptokok grupları ve antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, **Mikrobiyoloji Bülteni**, s. 149-154.

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Erzincan' da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İstanbul' da tamamladı. 1998 yılında Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji bölümünden mezun oldu. 1998 güz döneminde, aynı üniversitenin Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans öğrenimine başladı.

