

Vajinal ve Rektal Kolonizasyonu Olan Gebelerden İzole Edilen B Grubu Streptokokların Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Aynur TOPKAYA(*), Metin KÜÇÜKERCAN(**), Naz OĞUZÖĞLU(**),
Nuriye ÜNAL(**), Kezban NARİN(***)

(*) Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
(**) Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul
(***) Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul

ÖZET

Vajinal ve rektal kolonizasyonu olan gebeler, yenidoğanın B grubu streptokok (BGS) infeksiyonlarının en önemli kaynağı olup, BGS eradikasyonu amacıyla antimikrobiyal tedavi uygulamaları tüm dünyada tartışılmaktadır. Bu amaçla BGS taşıyıcılığı araştırılan gebelerin vajinal ve rektal sürüntü örneklerinden izole edilen toplam 68 BGS kökeninin, tedavide kullanılan antimikrobiyallerden, penisilin, ampicilin, tetrasiklin, kloramfenikol, klindamisin, ofloksasin, eritromisin, vankomisin, seftriakson duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Penisilin, ampicilin ve vankomisine direnç saptanmazken, en yüksek direnç % 92.6 oranında tetrasikline karşı bulunmuştur. Çalışmaya alınan kökenlerin % 11.8 'inin çoklu antibiyotik direncine sahip olduğu görülmüştür. Penisilin duyarlılığı olan gebelerde B grubu streptokok eradikasyonunda kullanılabilecek diğer antibiyotiklere direnç oranı ise % 1-13 arasında değişmektedir. Gebelerden izole edilen BGS 'ların antibiyotik duyarlılıklarının rutin olarak incelenmesinin, hem kolonizasyondan sorumlu bakterilerin eradikasyonu, hem de invazif infeksiyonların tedavisinde yol gösterici olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: B grubu streptokok, antibiyotiklere duyarlılık

SUMMARY

Antibiotic Susceptibilities of Group B Streptococci Isolated from Vaginal and Rectal Colonization in Pregnant Women

Pregnant women with vaginal and rectal colonization, are the most important reservoirs for group B streptococcal (GBS) infections of the newborn. There is an ongoing discussion on the use of antimicrobial therapy for the eradication of GBS. Antibiotic resistance patterns of GBS isolated from pregnant women was studied. A total of 68 strains were isolated from vaginal and rectal specimens of pregnant women who have screened for GBS carriage. Strains were tested for their susceptibility to penicillin, ampicillin, tetracycline, chloramphenicol, clindamycin, ofloxacin, erythromycin, vancomycin and ceftriaxone. By disc diffusion method no resistance to penicillin, ampicillin and vancomycin was found. A high level of resistance against tetracycline was noted (92.9%). 11.8 % strains exhibited a multiple antibiotic resistance pattern. We recommended that routine reporting of GBS susceptibilities be adopted to help guide the clinician in the choice of antibiotic therapy for invasive GBS infections and eradication of colonization.

Key words: Group B streptococci, antibiotic susceptibility.

GİRİŞ

BGS'lar (*Streptococcus agalactiae*) yenidoğan ve erişkinlerde değişik infeksiyon tablolarına yol açarlar. Yenidoğan infeksiyonları, erken başlangıçlı (sepsis,menenjit,pnömoni) ve geç başlangıçlı (menenjit , osteomyelit, artrit vb.) olarak ortaya çıkarken, erişkin BGS infeksiyonları ise gebelerde daha çok obstetrik ve jinekolojik girişimlerle birlikte olup sepsis, postpartum endometrit, amniyonit, nekrozitan fasiit gibi tablolara neden olmaktadır (1,2).Gebe olmayan erişkinlerde, BGS infeksiyonla-

rı diyabet, kronik karaciğer hastalığı, malignite gibi predispozan faktörlerin varlığında artmaktadır. BGS 'ların neden olduğu yenidoğan infeksiyonları, çoğunlukla doğum sırasında vertikal bulaş ile ortaya çıkar. Daha seyrek olarak da, hastaneden veya toplumdan kazanılan mikroorganizmalarla da olabilmektedir. Özellikle doğum sırasında BGS ile yoğun temas, yenidoğanın solunum yollarında kolonizasyon, pnömoni, sepsis ve menenjitle sonuçlanan hastalık sürecini başlatmaktadır. BGS, gebelerin genitoüriner sistemlerinde % 10-40 oranında bulunabilmektedir. Bu gebelerden doğan bebeklerin yaklaşık yarısında ko-

lonizasyon oluşmakta, kolonize yenidoğanların da % 1-2' sinde ciddi infeksiyonlar saptanmaktadır. Yenidoğanın erken başlangıçlı BGS infeksiyonları en fazla yaşamın ilk haftasında ve özellikle de % 90' ı ilk günlerde ortaya çıkmakta ve sıklıkla fulminan seyretmektedir. Yenidoğanın BGS infeksiyonları riskli gebe gruplarına kemoprofilaksi uygulanarak önlenabilmektedir (8). Kemoprofilaksi için öncelikle önerilen antibiyotikler penisilin ve ampisilindir. Ancak çeşitli yayınlarda ; BGS' larda penisilin toleransının artmakta olduğu, özellikle yoğun antibiyotik kullanılan sıgırlardan izole edilen kökenlerde çoklu beta laktam antibiyotik direncinin saptandığı ve plazmid aracılı çoklu ilaç direncinin BGS' larda deneysel olarak mümkün olduğu bildirilmiştir (3-5).

Çalışmamızda, bölgemizdeki gebelerin çeşitli örneklerinden izole edilen BGS kökenlerinin, ülke çapında yapılacak olan epidemiyolojik çalışmalara katkıda bulunabilmek amacıyla kolonizasyon ve neden oldukları infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotiklerden penisilin, ampisilin, tetrasiklin, kloramfenikol, klindamisin, ofloksasin, eritromisin, vankomisin ve seftriaksona duyarlılıkları araştırılmıştır. .

GEREÇ VE YÖNTEM

Örnekler: Kasım 2000- 2001 tarihleri arasında, Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi ve Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde doğum yapan kadınlar arasından randomize olarak seçilen gebelerden doğum öncesi vajinal ve rektal sürüntü örnekleri alınarak, 15µg/ml nalidiksik asit ve 8µg/ml gentamisin içeren 3 ml Todd-Hewitt buyyonlu tüpler içinde laboratuvara iletilmiştir. 37 °C'de bir gecelik inkübasyon sonrasında tüplerden %5 koyun kanlı agara pasajlar yapılmıştır. Üreyen β hemolitik kolonilerden yapılan preparatlar Gram yöntemi ile boyanarak incelenmiş, mikroskopik görünümü streptokokla uyumlu olan kolonilerden katalaz testi negatif olanlar streptokok olarak değerlendirilmiş ve ileri tanımlamaya gidilmiştir. Saf kültür olarak elde edilen kökenlerin basitrasin ve trimetoprim/ sulfametoksazole (SXT) duyarlılık ile CAMP faktör pozitiflikleri araştırılmıştır. Basitrasine ve SXT'e dirençli ve

CAMP pozitif kökenlere lateks aglütinasyon (Oxoid), yöntemiyle serogruplama işlemi uygulanarak B grubu oldukları doğrulanmıştır. Streptokok kökenleri, duyarlılık testi yapıncaya kadar % 5 koyun kanlı Todd-Hewitt buyyonunda -20 °C de saklanmıştır.

Duyarlılık testleri : Duyarlılık testi Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile NCCLS (M2A7) önerileri doğrultusunda yapılmıştır. (6). Bakterilerin 0.5 Mc Farland standart tüpünün bulanıklığındaki logaritmik faz kültürlerinden 10 kat sulandırıldıktan sonra 10 ml. alınarak % 5 koyun kanlı Mueller-Hinton agar besiyerine yayılmış ve antibiyotik diskleri yerleştirilmiştir. Çalışmada, penisilin (10 İU), ampisilin (30 µg), eritromisin (15 µg), tetrasiklin (30 µg), kloramfenikol (30 µg), klindamisin (2 µg), ofloksasin (5 µg), seftriakson (30 µg), vankomisin (30 µg) diskleri (Oxoid) kullanılmıştır. Besiyerleri 35 °C'de 18-20 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra diskler etrafında oluşan inhibisyon zon çapları ölçülerek kaydedilmiş ve NCCLS M100S11, tablo 2H'a göre yorumlanmıştır. Kontrol kökeni olarak S.pneumoniae ATCC 49619 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 68 streptokok kökeninin izolasyon bölgesine göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo1. BGS kökenlerinin izolasyon bölgelerine göre dağılımı

İzolasyon bölgesi	Sayı	(%)
Vajina	43	63.2
Rektum	14	20.6
Vajina + Rektum	11	16.2
TOPLAM	68	100

Kökenlerin çoğunun vajina kaynaklı olduğu görülmüştür. Kullanılan antibiyotiklere karşı streptokokların duyarlılık sonuçları Tablo 2 'de gösterilmiştir.

Tablo 2. BGS kökenlerinin (n:68) antibiyotiklere duyarlılık deneyi sonuçları

Antibiyotik	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Penisilin	60 (88.2)	8 (11.8)	-
Ampisilin	66 (97.1)	2 (2.9)	-
Tetrasiklin	2 (2.9)	3 (4.4)	63 (92.6)
Kloramfenikol	49 (72.2)	8 (11.8)	11 (16.1)
Klindamisin	57 (83.8)	2 (3.0)	9 (13.2)
Ofloksasin	62 (91.2)	5 (7.4)	1 (1.5)
Eritromisin	57 (83.8)	6 (8.8)	5 (7.4)
Vankomisin	68 (100)	-	-
Seftriakson	65 (92.6)	1 (1.5)	4 (5.8)

Duyarlılık deneyi sonuçlarımız göre 68 BGS kökeninde penisilin, ampisilin ve vankomisine direnç saptanmamıştır. Ancak penisilin için sekiz, ampisilin için de iki köken orta duyarlı bulunmuştur. Kökenlerin % 92.6'sı tetrasikline dirençli bulunurken, bunu % 16.2 ile kloramfenikol ve % 13.2 ile klindamisin direnci izlemiştir. Eritromisine direnç oranı % 7.4 olarak saptanırken, seftriaksona % 5.9, ofloksasine ise % 1.5 oranlarında dirence rastlanmıştır. İki antibiyotiğe dirençli köken oranı % 8.8 , üç antibiyotiğe dirençli köken oranı % 4.4, dört ve daha fazla sayıdaki antibiyotiğe dirençli köken oranı ise % 7.4 olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ

BGS' lar kırk yılı aşkın süredir giderek önem kazanan infeksiyon etkenleri arasında sayılmaktadır. Bu mikroorganizmalar yenidoğanlarda, süt çocuklarında, loğusalarda ve altta yatan hastalığı olan erişkinlerde önemli potansiyel patojenlerdir. BGS infeksiyonları gelişen tanı ve tedavi olanaklarına rağmen, önemli bir mortalite ve kalıcı sekel nedeni olabilmektedir. Gerek hastalıkların insidansında, gerekse morbidite ve mortalitedeki artış nedeniyle koruma stratejilerinin geliştirilmesi zorunlu olmuştur. Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde , taşıyıcılık, vertikal geçiş ve serotip dağılımını belirlemeye yönelik yoğun çalışmalar, infeksiyon patogenezi ve epidemiyolojisi ile ilgili verilerin birikmesini sağlamıştır. Vertikal, geçişi dolayısıyla infeksiyonları önlemek üzere, kemoprofilaksi protokolleri oluşturulmuştur (7,8). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda, kadınlarda kolonizasyon oranının % 2,3 ile 13,6 arasında değiştiği görülmektedir. (9-14). Kolonizasyon saptandığında eradikasyon için seçilecek antibiyotik belirlenmesi gerekmektedir. Eradikasyon için sık

kullanılan penisilin ve ampisilin ile hem kolonizasyonda hem de sistemik infeksiyonların tedavisinde artan oranlarda başarısızlıklar bildirilmiştir (15). İn vitro duyarlılık deneyleri, tedavi etkinliğini belirleyen başlıca faktör olmamakla birlikte klinisyenin tedavi seçeneklerini belirlemesi için rehber olarak önem taşımaktadır. Streptokok infeksiyonlarının tedavisinde, penisiline alternatif seçenek olan eritromisin ile BGS kolonizasyonunun eradikasyonunda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak son zamanlarda, eritromisine karşı artan oranlarda direnç saptanmaktadır. Bu durum eritromisinin, özellikle Chlamydia ve Ureaplasma gibi ürogenital sistem patojenleri için sıkça kullanılmasına bağlanmaktadır. (16). Değerlendirmeye aldığımız antibiyotiklerden klindamisin ve seftriakson, postpartum endometrit gibi obstetrik hastalıkların tedavisinde yaygın kullanıma sahiptir. Bu antibiyotiklere direnç oranı sırasıyla % 13.2 ve % 5.8 olarak bulunmuştur. Diğer ülkelerden yapılan çalışmalarda da benzer oranlarda benzer sonuçlar bildirilmiştir. Berkowitz ve ark. (17) eritromisin, klindamisin ve sefoksitin direncini sırasıyla % 9, % 9.5 ve % 15.3 olarak bildirmişler ve BGS'lara antibiyotik duyarlılık testinin rutin olarak uygulanmasını önermişlerdir. İn vitro duyarlılık testlerinde penisiline dirençli BGS kökeni saptanmamasına rağmen tedavide karşılaşılan başarısızlıklar, alternatif antibiyotik seçimini gündeme getirmiştir. Çalışmamızda, alternatif olarak düşünülebilecek antibiyotiklerden tetrasiklin, klindamisin ve eritromisine direnç oranlarının ve çoklu antibiyotik direncine sahip köken sayısının fazla olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, özellikle gebelerden izole edilen BGS'lar için antibiyotik duyarlılık testinin rutin olarak yapılması tedavi başarısızlıklarını önleyecek ve eradikasyonu sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Topley and Wilson's Principles of Bacteriology Virology and Immunity. Streptococcal Diseases Willams & Wilkins Baltimore. 59:244(1984).
2. Edwards SM, Baker CJ: Streptococcus agalactiae (Group B Streptococcus) Mandell, Douglas and Bennett's(ed) Principles and Practice of Infectious Diseases. Group B Streptococcus. Churchill Livingstone Philadelphia 190:21562 (2000).
3. Kim, K S, and Anthony B F: Penicillin tolerance in

group B streptococci isolated from infected neonates. J Infect Dis 144: 411 (1981).

4. Berghash S R, and Dunny G M : Emergence of a multiple beta-lactam resistant phenotype in group B streptococci of bovine origin. J Infect Dis. 151: 494 (1985).

5. Hershfield V: Plasmid mediated multiple drug resistance in group B streptococci: transferability and molecular properties. Plasmid 2: 137 (1979).

6. National Committee for Clinical Laboratory Standards : Performance standards for antimicrobial susceptibility test. Approved standard NCCLS document M2A7, Pennsylvania (2001).

7. Kenneth M B, Samuel P G : Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. New Engl J Med 314: 1665 (1986).

8. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn: Guidelines for prevention of group B streptococcal (GBS) infection by chemoprophylaxis. Pediatrics 90:775 (1992).

9. Gökalp A, Oğuz A, Bakıcı Z, ve ark.: Neonatal grup B streptokok kolonizasyonunun annelerdeki anorektal sistem taşıyıcılığı ile ilişkisi. Türk Mikrobiyol Bült 20: 248 (1986).

10. Balatlı T, Akşit F, Kiraz N: Gebelerde son trimesterde Grup B Streptokok kolonizasyonu. Türk Mikrobiyol Cem Derg 9:309 (1989).

11. Shokouhizcideh S, Köksal F, Yarkın F, ve ark.: Gebe kadınların genitoüriner sistemlerinde Mycoplasma ve B Grubu Streptokokların insidensi ile gebeliğe etkileri. Türk Mikrobiyol Bült 26:253(1992).

12. Özinel M.A, Tokbaş A: Kadın genital sisteminde B Grubu Streptokok kolonizasyonu. İnfeks Derg 7:35 (1993).

13. Arıbaş E.T, Altıdiş M, Yılmaz A, ve ark.: Gebelerde vaginal B Grubu Beta Hemolitik Streptokok kolonizasyonu. 28. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı. (1998).

14. Karadeniz M, Öztürk R, Er E, ve ark. Determination of incidence of Group B Streptococcus in pregnant and their newborns. 8 th ECCMID Abstracts book 3:133 (1997).

15. Gardner S E, Yow M D, Leeds L J, Thompson P K, Mason E O and Clark D J: Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. Am J Obstet Gynecol 135:1062 (1979).

16. U S. Department of Health and Human Services. STD treatment guidelines, 1985, p 4-5. U S. Department of Health and Human Services, Atlanta (1985).

17. Berkowitz K, Regan J A and Greenberg E: Antibiotic resistance patterns of Group B Streptococci in pregnant women. J Clin Microbiol 28: 5 (1990).