

Beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve çeşitli antibiyotiklere dirençleri

Grouping and resistance to several antibiotics of Beta-haemolytic streptococci

Fesem Başarı, Banu Bayraktar, Emin Bulut

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

İletişim/ Correspondence: Banu Bayraktar Adres / Address: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul Tel: (0212) 231 22 09/2390 e-mail: Banu.Bayraktar@sislietfal.gov.tr

ÖZET

Bu çalışmada, beta-hemolitik streptokok (BHS)'ların gruplandırılması ve çeşitli antibiyotiklere dirençlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Tahmini tanı ve lateks aglütinasyon yöntemleriyle 120 BHS'un % 60'ı A, % 19'u B, % 3'ü C ve % 18'i G grubu olarak bulunmuştur. Tüm BHS'lar penisilin, ampicilin, vankomisin ve linezolid hassas bulunmuştur. Eritromisin, klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklin, levofloksasin ve telitromisine direnç oranları sırasıyla; % 13, % 7, % 2, % 48, % 2 ve % 2'dir. Penisilin G için MİK90 değerleri A, B ve G gruplarında sırasıyla; 0,012 µg/ml, 0,047 µg/ml ve 0,016 µg/ml; eritromisin için sırasıyla; 0,125 µg/ml, 3 µg/ml ve 6 µg/ml'dir. Eritromisin dirençli bulunan 16 BHS'un 7'sinde KMLSB, 7'sinde İMLSB ve 2'sinde M fenotipi saptanmıştır. A grubu klinik örneklerden en fazla izole edilen serogrup olmuştur. Ancak diğer serogruplarda azımsanmayacak sıklıkta enfeksiyon etkeni olabilmektedir.

Anahtar sözcükler: Antibiyotik direnci, beta-hemolitik streptokok (BHS), lateks aglütinasyon.

SUMMARY

In this study, we aimed to detect beta-haemolytic streptococci (BHS) serogroups and their resistance to several antibiotics. By using presumptive and latex agglutination tests 120 BHS isolates were grouped as follows 60 % A, 19 % B, 3 % C, and 18 % G. All of the BHS were susceptible to penicillin G, ampicillin, vancomycin and linezolid. Resistance rates for erythromycin, clindamycin, chloramphenicol, tetracycline, levofloxacin, and telithromycin were 13 %, 8 %, 2 %, 48 %, 2 %, and 2 % respectively. MIC90 values for penicillin G in A, B and G groups were, 0,012 µg/ml, 0,047 µg/ml and 0,016 µg/ml; for erythromycin; 0,125 µg/ml, 3 µg/ml and 6 µg/ml respectively. 7 CMLSB, 7 IMLSB, and 2 M phenotypes were detected among the 16 erythromycin resistant BHS strains. Group A was the most frequent serogroup in clinical isolates. However, other serogroups were not rare.

Key words: Antibiotic resistance, beta-haemolytic streptococcus (BHS), latex agglutination.

GİRİŞ

Başta solunum yolları olmak üzere deriyi ilgilendiren çeşitli enfeksiyonlara neden olan beta-hemolitik streptokok (BHS)'lar, Lancefield tarafından hücre duvarı karbonhidratlarındaki antijenik farklılığa göre serogruplara (A'dan H'ye ve K'dan V'ye) ayrılmışlardır (1, 2). Streptokoksik tonsillofarenjitlerin çoğundan A grubu beta-hemolitik streptokok (AGBHS)'lar sorumluyken daha nadir olarak C, G, B, D ve F grupları da etken olabilmektedir. Özellikle AGBHS enfeksiyonundan sonra gelişebilecek akut romatizmal ateş ve akut

glomerulonefrit gibi nonsüperatif sekellerin önlenmesi için BHS'ların gruplandırılması ve tedavi edilmesi gereklidir. C ve G grubunun yol açtığı enfeksiyonlardan sonra da glomerulonefrit gelişebilmektedir (1-3). BHS'ların gruplandırılmasında en yaygın kullanılan yöntem basitrasin ve trimetoprim-sülfametoksazol (SXT) duyarlılığına bakılarak yapılan tahmini tanı testidir. Ancak AGBHS'lar dışında B, C ve G gruplarında da % 10-20 oranında basitrasine duyarlılık söz konusudur. Bu nedenle kesin gruplandırmada lateks aglütinasyon testleri daha hızlı ve duyarlıdır (1-3).

BHS'ların tedavisinde ilk seçenek penisiline direnç henüz saptanamamışken, ikinci seçenek eritromisine tüm dünyadan değişen oranlarda direnç bildirilmiştir. Penisilin allerjisi ve β -laktamaz üretimine bağlı tedavi başarısızlıklarından dolayı alternatif tedavi seçeneklerine gerek duyulmaktadır (2-4). Çalışmamızda; BHS'ların gruplandırılması, penisilin G ve eritromisin MİK değerlerinin yanında çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması ve eritromisin dirençli suşlarda D test yöntemiyle direnç fenotipinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2004- 2007 tarihleri arasında laboratuvarımıza başvuran hastaların, çoğu boğaz sürüntüsü olmak üzere çeşitli klinik örneklerinden (yara, abse, steril vücut sıvıları, kateter, balgam, vajen ve serviks) izole edilen 120 BHS suşu çalışmaya dahil edilmiştir.

Beta-hemolitik, katalaz negatif kolonilerin % 5 koyun kanlı Mueller-Hinton agar (KKMHA)'da basitrasin (0,04 IU) ve SXT (25 μ g) diskleri ile tahmini tanımlaması yapılmıştır. İzole edilen tüm BHS'lar grup özgül antiserum içeren lateks aglütinasyon kitleri (Streptococcal Grouping Kit Oxoid UK, AVIPATY STREP OD 014 Omega Diagnostics Scotland UK ve M47 Microscreen Strep Microgen Bioproducts UK) ile üretici firmanın test prosedürlerine uygun olarak gruplandırılmıştır.

Antibiyotik duyarlılık testlerinin değerlendirmeleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre yapılmıştır (5). BHS'ların penisilin ve eritromisin MİK değerleri E test (AB BIODISK, Sweden) yöntemi ile saptanmıştır (5). Disk diffüzyon testi; penisilin G (10 U), ampisilin (10 μ g), eritromisin (15 μ g), klindamisin (2 μ g), tetrasiklin (30 μ g), kloramfenikol (30 μ g), le-

vofloksasin (5 μ g), vankomisin (30 μ g), linezolid (30 μ g) ve telitromisin (15 μ g) diskleri kullanılarak yapılmıştır (5). BHS'lar için telitromisin (15 μ g) zon çapları Barry AL ve ark. (6)'nın kullanmış olduğu kriterlere göre değerlendirilmiştir.

Eritromisin tarafından indüklenebilir klindamisin direncini belirlemek için (İMLSB) D test kullanılmıştır. Koyun kanlı Mueller-Hinton agara eritromisin (15 μ g) ve klindamisin (2 μ g) diskleri birbirine kenardan kenara 12 mm uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilmiştir. İndüklenebilir direncin varlığı (İMLSB) klindamisin zon çapının eritromisine bakan tarafında kütleşme olmasıyla gösterilmiş ve D test pozitif olarak kabul edilmiştir. Eritromisin ve klindamisin her ikisi de dirençli ise KMLSB fenotipi olarak değerlendirilmiş, M fenotipi eritromisin dirençli klindamisin hassas ve zonunda kütleşme olmaması olarak tanımlanmıştır (5, 7).

BULGULAR

AGBHS ve B grubu beta-hemolitik streptokok (BGBHS) suşlarının gruplandırılmasında basitrasin-SXT duyarlılığı ile lateks aglütinasyon testleri uyumlu bulunmuştur. C grubu beta-hemolitik streptokok (CGBHS) ve G grubu beta-hemolitik streptokok (GGBHS)'larda tüm suşlar basitrasine dirençli-SXT'ye duyarlı bulunmuş ve lateks aglütinasyon testi ile gruplandırma yapılmıştır.

120 BHS suşunun % 60'ı AGBHS, % 19'u BGBHS, % 3'ü CGBHS, % 18'i GGBHS olarak tanımlanmıştır. En fazla BHS suşu boğaz sürüntüsünden (n=47, % 39) izole edilmiştir. Bunu sırası ile; yara (n=43, % 36), abse (n=10, % 8), vajen (n=8, % 8), biyopsi (n=5 % 4), serviks (n=3, % 3), balgam (n=2, % 2), sinoviyal sıvı (n=1, % 1) ve kateter (n=1, % 1) takip etmiştir. 120 BHS suşunun gruplara ve örnek türlerine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. BHS'ların gruplara ve örnek türlerine göre dağılımı

BHS (n:120)	Boğaz n (%)	Yara n (%)	Abse n (%)	Vajen n	Biyopsi n	Serviks n	Balgam n	Sinoviyal sıvı n	Katater n
A(n:72)	47 (100)	16 (37)	3 (30)	2	3	-	-	1	-
B(n:23)	-	11 (26)	1 (10)	6	-	3	1	-	1
C(n:3)	-	1 (2)	2 (20)	-	-	-	-	-	-
G(n:22)	-	15 (35)	4 (40)	-	2	-	1	-	-

BHS: β -hemolitik streptokok, A: A grubu β -hemolitik streptokok, B: B grubu β -hemolitik streptokok, C: C grubu β -hemolitik streptokok, G: G grubu β -hemolitik streptokok

120 BHS suşunun penisilin G ve eritromisin E test sonuçları ile penisilin G, eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, kloramfenikol, levofloksasin ve telitromisin disk difüzyon sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tüm BHS'lar ampicilin, vankomisin ve linezolid'e disk difüzyon ile duyarlı bulunduğu Tablo 2'de gösterilmemiştir.

120 BHS'da en yüksek direnç tetrasikline karşı 58 (% 48) saptanırken, bunu sırası ile eritromi-

sin 16 (% 13), klindamisin 8 (% 7), kloramfenikol=levofloksasin =telitromisin 2 (% 2) takip etmiştir. Yedi eritromisin dirençli AGBHS'da iki KMLSB ve beş İMLSB, beş eritromisin dirençli BGBHS'da üç KMLSB ve iki İMLSB, dört eritromisin dirençli GGBHS'da iki KMLSB ve iki M fenotipi saptanmıştır. Toplam 16 eritromisin dirençli BHS suşunda % 44 KMLSB, % 44 İMLSB ve % 12 M fenotipi saptanmıştır.

Tablo 2. 120 BHS suşunun çeşitli antibiyotikler için MİK ve disk difüzyon sonuçları*

	MİK Değerleri (μ g/ml)			Disk difüzyon (%)		
	MİK Aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	H	AH	D
AGBHS (n:72)						
Penisilin G	0,002- 0,064	0,006	0,012	100	-	-
Eritromisin	0,016- 8	0,047	0,125	90	6	4
Klindamisin	-	-	-	97	1	1
Tetrasiklin	-	-	-	69	4	26
Kloramfenikol	-	-	-	100	-	-
Levofloksasin	-	-	-	99	1	-
Telitromisin	-	-	-	100	-	-
BGBHS (n:23)						
Penisilin G	0,002- 0,094	0,032	0,047	100	-	-
Eritromisin	0,006- >256	0,094	3	78	-	22
Klindamisin	-	-	-	83	4	13
Tetrasiklin	-	-	-	22	4	74
Kloramfenikol	-	-	-	91	4	4
Levofloksasin	-	-	-	96	4	-
Telitromisin	-	-	-	100	-	-
CGBHS** (n:3)						
Penisilin G	0,016- 0,032	-	-	3	-	-
Eritromisin	0,032	-	-	3	-	-
Klindamisin	-	-	-	3	-	-
Tetrasiklin	-	-	-	2	-	1
Kloramfenikol	-	-	-	3	-	-
Levofloksasin	-	-	-	3	-	-
Telitromisin	-	-	-	3	-	-
GGBHS (n:22)						
Penisilin G	0,002- 0,047	0,012	0,016	100	-	-
Eritromisin	0,023- >256	0,064	6	82	5	14
Klindamisin	-	-	-	91	-	9
Tetrasiklin	-	-	-	23	9	68
Kloramfenikol	-	-	-	100	-	-
Levofloksasin	-	-	-	100	-	-
Telitromisin	-	-	-	91	-	9

*Ampicilin, Vankomisin ve Linezolid disk difüzyon sonuçları tüm BHS'larda hassas olduğundan tabloda gösterilmemiştir. ** CGBHS suş sayısı düşük olduğu için H, AH ve D suş sayıları (n) gösterilmiştir. BHS: β -hemolitik streptokok, AGBHS: A grubu β -hemolitik streptokok, BGBHS: B grubu β -hemolitik streptokok, CGBHS: C grubu β -hemolitik streptokok, GGBHS: G grubu β -hemolitik streptokok
MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu, H: Hassas, AH: Az Hassas, D: Dirençli.

TARTIŞMA

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen BHS serogruplarını belirleyen çok sayıda yurt içi ve yurt dışı çalışma vardır (3, 8, 9). Çalışmamızda 120 BHS'un % 60'ı A, % 19'u B, % 18'i G ve % 3'ü C grubu olarak saptanmıştır. A ve B grubu streptokokların tanımlanmasında kullanılan tahmini tanı yöntemi ile lateks aglütinasyon sonuçları uyumlu bulunmuştur. AGBHS'ların çoğunluğu boğaz kültürlerinden izole edilirken, B, C ve G grupları yara ve ve abse kültürlerinden izole edilmiştir. BGBHS'ların ikinci sıklıkta izole edildiği örnek türü vajinal salgılar olmuştur. Literatürde erişkinlerde BGBHS'ların deri, yumuşak doku ve kemik örneklerinden sıklıkla izole edildiği bildirilmiştir (10). Diabet, malignensi ve genel durum bozukluğu B grubu enfeksiyonları için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (10). CGBHS ve GGBHS'lar nazofarenks, deri, genital ve intestinal sistemde kolonize olabilmekte; farenjit, deri, yumuşak doku enfeksiyonları, artirit, osteomyelit ve menenjit etkeni olabilmektedirler. CGBHS ve GGBHS'ların enfeksiyona sebep oldukları hastaların büyük bölümünde altta yatan bir malignensi yer almaktadır (1, 2, 11).

BHS enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotik olan penisiline bugüne kadar yapılan yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda henüz direnç bildirilmemiştir (2, 3, 4, 7, 8, 11, 12). Ancak son yıllarda BHS'larda penisilin MİK değerlerinde artışlar bildirilmektedir. Varaldo ve ark (13) İtalya'da 6 AGBHS'da MİK değerlerini 0,12-0,25 µg/ml olarak, Capoor ve ark (14) Hindistan'da 7 AGBHS'da MİK değerlerini 0,19- 0,25 µg/ml arasında, Hsueh ve ark (15) Tayvan'da 15 BGBHS'da MİK değerlerini 0,25-2 µg/ml arasında bildirmişlerdir. Ülkemizden Karatuna ve ark (16) iki yıllık dönemler halinde toplam altı yıl süresince BHS'larda MİK değerlerini belirledikleri çalışmalarında; en fazla BGBHS'larda olmak üzere tüm gruplarda düzenli MİK artışları olduğunu bildirmişler, 3 AGBHS'da ve 6 BGBHS'da MİK değerlerini 0,125 µg/ml olarak saptamışlar,

başka bir çalışmalarında ise bir BGBHS'da MİK değerini 1 µg/ml olarak bildirmişlerdir (17). Penisilin MİK değerlerindeki artma eğilimi nedeniyle, penisilin MİK değerlerinin belirlenerek muhtemel direncin takip edilmesi büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda penisilin G MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri A grubu için 0,006 µg/ml, 0,012 µg/ml; B grubu için 0,032 µg/ml, 0,047 µg/ml; G grubu için 0,012 µg/ml, 0,016 µg/ml olarak bulunmuş ve en yüksek penisilin G MİK değeri BGBHS'larda saptanmıştır. Nadir olarak BHS'larda artan penisilin G MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri bildiriliyor olsa da çalışmamız daha önceki literatür verileriyle uyumlu bulunmuş olup, sınır değere yakın veya üzerinde MİK değerine sahip bir suşa rastlanmamıştır.

Çalışmamızda A, B, G grubu streptokoklarda eritromisin direnci sırasıyla % 10, % 22, % 18 olarak saptanmış, C grubundan üç izolatın hepsi duyarlı bulunmuştur. MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri A grubu için 0,047 µg/ml, 0,125 µg/ml; B grubu için 0,094 µg/ml, 3 µg/ml; G grubu için 0,064 µg/ml, 6 µg/ml olarak saptanmıştır. A grubu için saptanan eritromisin MİK değerleri B ve G grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Disk diffüzyonla eritromisine orta duyarlı bir AGBHS suşu (MİK: 3 µg/ml) ile bir GGBHS suşu (MİK: 6 µg/ml) E test yöntemiyle dirençli bulunmuştur. Nitekim, BHS'lar disk diffüzyon yöntemiyle eritromisine karşı orta duyarlı veya dirençli saptandığında, sonucun eritromisin MİK değerleri belirlenerek doğrulanması gerektiği bildirilmiştir (3).

A, B, C ve G grubu beta hemolitik streptokoklarda tüm dünyada değişen oranlarda makrolid direnci bildirilmiştir (8, 11, 13, 14, 15, 18-24). Ülkemizde BHS'larda makrolid direnci % 0-33,5 arasında bildirilirken (3, 4, 7, 8, 17, 22, 23), Kore, Tayvan, İtalya gibi ülkelerden % 20,2-60 arasında yüksek direnç oranları bildirilmiştir (11, 13, 15, 18). Makrolid direncine başlıca iki mekanizma yol açmaktadır (5, 7). Birincisi erm genlerinin ekspresyonu ile ortaya çıkan MLSB direncidir ki; konstitütif ve eritromisin tarafından in-

düklenebilir iki farklı tipi vardır. Diğeri ise me-fA geninin kodladığı efflux pompasına bağlı gelişen dirençtir ve M fenotipi olarak adlandırılmaktadır (5, 7, 11, 15). 16 eritromisin dirençli BHS'da % 44 KMLSB, % 44 İMLSB ve % 12 M fenotipi saptanmıştır. A ve B gruplarında M fenotipine rastlanmazken, G grubunda iki suş M fenotipi göstermiştir. G grubunda İMLSB fenotipi gösteren suş saptanmamıştır. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak GGBHS'larda KMLSB ve M fenotipi daha fazla görülmüştür (11, 18). B grubu streptokokların direnç fenotip dağılımı yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (15,21). Diğer çalışmalarda (14, 18, 20, 24) AGBHS'larda en fazla KMLSB ve M fenotipi bildirilirken çalışmamızda en fazla İMLSB fenotipi görülmüştür. Bu bulgumuz diğer çalışmalarla çelişmekle birlikte olası indüklenebilir klindamisin direncinin gözden kaçırılmaması için rutin uygulamalarda D testi yapılmasının önemini ortaya koymaktadır. Literatürde M ve MLSB fenotip dağılımlarının Lancefield gruplarında farklılıklar gösterdiği, bu nedenle BHS'larda makrolid direnci gelişiminden Lancefield grupları arasında direnç genlerinin horizontal geçişinden çok aynı grup içinde klonal genişlemenin sorumlu olabileceği bildirilmiştir (19).

Tüm çalışmalarda BHS'larda en fazla direnç tetrasikline karşı bildirilmektedir (11, 18). Uh ve ark. (18) A, B, C, G grubu streptokoklarda tetrasiklin direncini sırasıyla % 55,2, % 95,8, % 50, % 43,3 ve toplamda % 80; Kim ve ark (11) ise sırasıyla % 47,1, % 95,7, % 77,8, % 50,1 ve toplamda % 75,5 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda A, B, C, G grubu streptokoklarda tetrasiklin direncini sırasıyla % 31, % 78, 1/3, 77 ve toplamda % 48 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarda da olduğu gibi BHS'larda oldukça yüksek oranda tetrasiklin direnci saptanması bu antibiyotiği bir tedavi seçeneği olmaktan uzaklaştırmaktadır.

Çalışmamızda hiçbir BHS suşunda ampisilin ve linezolidde karşı direnç saptanmazken kloramfeni-

kol (% 2), levofloksasin (% 2) ve telitromisine (% 2) karşı düşük düzeylerde direnç saptanmıştır. Kloramfenikol dirençli suşların hepsi B grubunda yer alırken (% 9), telitromisin direnci yalnızca G grubunda (% 9) saptanmıştır. Levofloksasin dirençli suşların hepsi az hassas olup A (% 1) ve B (% 4) gruplarındandır. Çeşitli yayınlarda bu antibiyotiklere karşı BHS'larda değişen oranlarda dirençler bildirilmektedir; ülkemizde AGBHS'larda kloramfenikol direnci % 0,9 iken (4), Kore'den A, B, C, G grubu BHS'lar için kloramfenikol direnci sırasıyla; % 12,6, % 23,4, % 18,2, % 43,3 olarak bildirilmiştir (18). Ülkemizde levofloksasin direnci BHS'larda çoğu çalışmada saptanmazken, Berkiten ve ark (8) bir AGBHS suşunda ve grup ayrımı bildirmediikleri bir BHS suşunda levofloksasini az hassas olarak bulmuşlardır. Bozdoğan ve ark. (12) on doğu Avrupa ülkesinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında levofloksasine direnç bildirmezken; telitromisine % 0-9 oranlarında değişen direnç bildirmiştir.

Sonuç olarak çalışmamız; AGBHS'ların farenjitlerde en sık izole edilen serogrup olması yanında diğer klinik örneklerden de sıklıkla izole edilebileceğini ve diğer BHS gruplarının yol açtığı farklı lokalizasyondaki infeksiyonların nadir olmadığını göstermiştir. Bu nedenle BHS'ların gruplandırılmasının doğru yapılması önem taşımaktadır. BHS'larda olası penisilin MİK değerlerinin artışının, makrolid direnç oranlarının ve rutinde D test kullanılarak makrolid direnç fenotiplerinin lokal olarak takip edilmesi başta ampirik tedavi protokollerinin belirlenmesi ve epidemiyolojik verilerin güncellenmesi açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Streptococcus, Enterococcus, and Similar Organisms. Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology. 11th ed. St. Louis Mosby, USA. 2002: 298-315
2. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenber P, Woods G. Gram-Positive Cocci Part II: Streptococci, Enterococci, and the "Streptococcus-Like Bacte-

- ria". In: Koneman's Kolor Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. J.B.Lippincott Company, Philadelphia. 2006: 672-764.
3. İnan C, Erdoğan H, Berkiten R. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve antibiyotiklere direnci. *Klinik Derg* 2003; 16: 118-20.
4. Eryılmaz M, Akın A, Akan ÖA. Boğaz kültürlerinden izole edilen A grubu beta-hemolitik streptokokların antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2006; 20: 10-2.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 16th Informational Supplement. CLSI Document M100-S16. Wayne, Pennsylvania, 2006.
6. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. Interpretative criteria and quality control parameters for telithromycin disc diffusion susceptibility tests. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 121-5.
7. Erdoğan H, Özgen B, Öksüz L, Gürler N, Töreci K. A grubu beta-hemolitik streptokoklarda antibiyotik direnci ve makrolid direnç fenotipinin saptanması. *Ankem Derg* 2003; 17: 85-7.
8. Berkiten R, Gürol SD. Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen beta hemolitik streptokoklarda çeşitli antibiyotiklere direnç. *İst. Tıp Fak. Mecmuası* 2003; 66: 1-4.
9. Petts DN. Evaluation of the Oxoid Dryspot Streptococcal Grouping Kit for Grouping Beta-Hemolytic Streptococci. *J Clin Microbiol* Jan. 1999; 37: 255-7.
10. Lopardo HA, Vidal P, Jeric P et al. Six-Month Multi-center Study on Invasive Infections Due to Group B Streptococci in Argentina. *J Clin Microbiol* Oct. 2003; 41: 4688-94.
11. Kim HY, Uh Y. Macrolide Resistance B-Hemolytic Streptococci: Changes after the Implementation of the Separation of Prescribing and Dispensing of Medications Policy in Korea. *Yonsei Medical J* 2004; 45: 591-7.
12. Bozdoğan B, Appelbaum PC, Kelly LM, Hoellman DB, Tambic-Andrasevic A, Drukalska L et al. Activity of telithromycin compared with seven other agents against 1039 Streptococcus pyogenes pediatric isolates from ten centers in central and eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 741-5.
13. Varaldo PE, Debbia EA, Nicoletti G et al and the Artemis-Italy Study Group. Nationwide Survey in Italy of Treatment of Streptococcus pyogenes Pharyngitis in Children: Influence of Macrolide Resistance on Clinical and Microbiological Outcomes. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 869-73.
14. Capoor MR, Nair D, Deb M, Batra K, Aggarwal P. Resistance to erythromycin and rising penicillin MIC in Streptococcus pyogenes in India. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59: 334-6.
15. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Ho SW, Yang PC, Luh KT: High Incidence of Erythromycin Resistance among Clinical Isolates of Streptococcus agalactiae in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*, Nov. 2001; 45: 3205-8.
16. Karatuna O, Karavelioğlu S, Söyletir G. Beta Hemolitik Streptokoklarda Penisilin duyarlılığı: 6 Yıllık Gözlem [Özet p.33]. In: 7. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler Simpozyumu (13-15 Nisan 2006, İstanbul) Özet Kitabı. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No:54, 2006: 242.
17. Karatuna O, Söyletir G. A ve B Grubu Streptokoklarda Antibiyotiklere Direnç Değişimi [Özet p.2]. In: 8. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler Simpozyumu (2-4 Nisan 2008, İstanbul) Özet Kitabı. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No:57, 2008: 202-3.
18. Uh Y, Jang IH, Hwang GY, Lee MK, Yoon KJ, Kim HY. Antimicrobial Susceptibility Patterns and Macrolide Resistance Genes of B-Hemolytic Streptococci in Korea. *Antimicrob Agents Chemother* July 2004; 2716-8.
19. Amezaga MR, McKenzie H. Molecular Epidemiology of Macrolide Resistance in α -Haemolytic Streptococci of Lancefield Groups A, B, C and G and Evidence for a new mef Element in Group G Streptococci that Carries Allelic Variants of mef and msr(D). *J Antimicrob Chemother*, Jan. 2006; 57: 443-9.
20. Schlegel L, Merad B, Rostane H, Broc V, Bouvet A. In Vitro Activity of Midecamycin Diacetate, A 16-Membered Macrolide, Against Streptococcus pyogenes Isolated in France, 1995-1999. *Clin Microbiol Infect*, 2001; 7: 362-6.
21. Desjardins M, Delgaty KL, Ramotar K, Seetaram C, Toye B. Prevalance and Mechanisms of Erythromycin Resistance in Group A and Group B Streptococcus: Implications for Reporting Susceptibility Results. *J Clin Microbiol*, Dec.2004; 5620-3.
22. Açıkgöz ZC, Almayanlar E, Gamberzade S, Göçer S. Macrolide Resistance Determinants of Invasive and Noninvasive Group B Streptococci in a Turkish Hospital. *Antimicrob Agents Chemother* Apr.2004; 48: 1410-2.
23. Çiftçi E, Doru Ü, Güriz H, Aysev AD, İnce E. Antibiotic susceptibility of Streptococcus pyogenes Strains Isolated from Throat Cultures of Children with Tonsillopharyngitis. *J Ankara Medical School* 2003; 25: 15-20.
24. Sauermann R, Gattringer R, Graninger W, Buxbaum A, Georgopoulos A. Phenotypes of Macrolide resistance of Group A Streptococci Isolated from Outpatients in Bavaria and Susceptibility to 16 antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 53-7.