

Çanakkale’de Tonsillofarenjitli Hastaların Boğaz Kültürlerinden İzole Edilen Beta Hemolitik Streptokokların Grup Dağılımlarının ve Antibiyotik Direnç Profillerinin Belirlenmesi^S

Determination of Group Distributions and Antibiotic Resistance Profiles of Beta- Hemolytic Streptococci Isolated from Throat Cultures of Patients with Tonsillopharyngitis in Canakkale Province

Mehzat Altun*[©], Binnur Meriçli Yapıcı**[©]

*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Çanakkale, Türkiye

**Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji AD, Çanakkale, Türkiye

Atf/Cite as: Altun M, Meriçli Yapıcı B. Çanakkale’de tonsillofarenjitli hastaların boğaz kültürlerinden izole edilen beta hemolitik streptokokların grup dağılımlarının ve antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi, Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(2):180-8.

Öz

Amaç: Tonsillofarenjitin bakteriyel etkenleri olan A, C ve G grubu beta hemolitik streptokoklar (BHS) çeşitli hastalıklara yol açmakta, morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Bu çalışmada, akut tonsillofarenjit tanılı hastaların boğaz kültürlerinden identifiye edilen BHS’ların grup dağılım yüzdelerinin ve çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Ekim 2017 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında, yaşları 1-80 aralığında olan 200 tonsillofarenjitli hastadan boğaz kültürleri toplanmıştır. Bakteriyel izolatlar Gram boyama, basitrasin-trimetoprim sülfametoksazol, katalaz ve L-Pirolidonil β-Naftilamid gibi konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır. BHS’lerin serogruplandırmaları için lateks aglütinasyon testi kullanılmıştır. Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılık profilleri belirlenmiştir. Kontrol olarak *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615 suşu kullanılmıştır. Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kriterlerine göre inhibisyon zon çap ölçümleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: İki yüz boğaz kültüründen 34 (%17) BHS izole edilmiştir. BHS grup dağılım yüzdeleri %44.1 (15) A, %29.4 (10) C, %23.5 (8) G ve %2.9 (1) F olarak bulunmuştur. Penisilin, vankomisin ve levofloksasin antibiyotiklerine izolatların tamamında %100 duyarlılık belirlenmiştir. Yüzde 29.4 ile en yüksek dirençlilik ampicilin antibiyotiklerine bulunurken, bunu %26.5 ile klindamisin, %23.5 ile eritromisin %14.7 ile amoksisilin-klavulanik asit ve tetrasiklin, %11.8 ile sefotaksim ve seftriakson, %8.8 ile klaritromisin ve %2.9 ile kloramfenikol takip etmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, C grubu streptokok ve G grubu streptokokların bazı antibiyotiklere AGS’den daha düşük direnç gösterdiğini ortaya koydu. Bu bulgulara dayanarak BHS grup dağılımları ve antibiyotik direnç profilleri belirli periyotlarla tekrarlanmalı ve halk sağlığı sürveyans çalışmaları ile önlemler alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Beta Hemolitik Streptokoklar (BHS), tonsillofarenjit, antibiyotik direnç profilleri

ABSTRACT

Objective: Group A, C and G beta-hemolytic streptococci (BHS) are bacterial agents of tonsillopharyngitis, and cause various diseases and increase morbidity and mortality. In this study, we aimed to determine the percentage of group distribution and the rate of antibiotic resistance of BHS identified from the throat cultures of patients with acute tonsillopharyngitis.

Method: The throat swabs were collected from 200 patients with tonsillopharyngitis aged 1-80 years between October 2017 and May 2018. Bacterial isolates were identified by conventional methods such as Gram staining, bacitracin-trimethoprim sulfamethoxazole, catalase, and L-pyrrolidonyl β-naphthylamide. Latex agglutination test was used for serogrouping BHS. The antibiotic susceptibility profiles of BHS were determined by Kirby Bauer disc diffusion method. *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615 strain was used as a control. Inhibition zone diameters were evaluated according to the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria.

Results: Thirty-four (17%) BHS were isolated from 200 throat swap specimens. Distribution percentages of BHS group were determined as 44.1% (15) for A, 29.4% (10) C, 23.5% (8) G and 2.9% (1) F. All isolates were 100% susceptible to penicillin, vancomycin and levofloxacin. The highest resistance (29.4%) was found against ampicillin followed by clindamycin (26.5%), erythromycin (23.5%), amoxycillin-clavulanic acid and tetracycline (14.7%), cefotaxime and ceftriaxone (11.8%), clarithromycin (8.8%) and chloramphenicol (2.9%).

Conclusion: This study revealed that Group C, and Group G Streptococci had lower resistance to some antibiotics than Group A Streptococci. Based on the findings, the BHS group distributions and antibiotic resistance profiles should be repeated at certain intervals and precautions should be taken with public health surveillance studies.

Keywords: Beta-Hemolytic Streptococci (BHS), tonsillopharyngitis, antibiotic resistance profiles

Alındığı tarih / Received:
27.12.2019 / 27.December.2019

Kabul tarihi / Accepted:
03.03.2021 / 03.March.2021

Yayın tarihi / Publication date:
01.06.2021 / 01.June.2021

ORCID Kayıtları

M. Altun 0000-0001-7363-5056
B. Meriçli Yapıcı 0000-0002-3213-5095

✉ byapici@comu.edu.tr

^S Bu araştırma, 1st International Symposium on Biodiversity Research (ISBR 2019)’da (2-4 Mayıs, 2019, Çanakkale) poster olarak sunulmuştur.

© Telif hakkı Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti’ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Turkish Society of Microbiology. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)

GİRİŞ

Küresel olarak A-G'ye gruplanan BHS'ler yetişkinler ile çocuklarda invaziv ve non-invaziv bakteriyel hastalıkların etkeni olarak ilk 10 arasında gösterilmektedir⁽¹⁻³⁾. İnsanlarda enfeksiyonlara yol açan Lancefield'in C ve G gruplarını içeren BHS'lerin insidansı dünya çapında giderek artmaktadır⁽⁴⁾.

Yapılan çalışmalarda, bakteriyemi, endokardit, menenjit, artrit, osteomyelit ve pnömoni gibi invaziv enfeksiyonlara yol açan CGS/GGS'nin boğazda kolonizasyon oranları AGS'den (*Streptococcus pyogenes*) yüksek bulunmuştur^(5,6). Bu gruba giren türlerin neden olduğu hastalıkların klinik spektrumu ve streptokok sonrası sekel oluşumu *S. pyogenes* enfeksiyonlarına çok benzemektedir⁽⁷⁾. AGS ve CGS/GGS türleri %72 sekans benzerliği ile taksonomik olarak birbirlerine çok yakın olup, M proteini, yüzey proteinleri, fibronektin-bağlayıcı proteinler, streptolysin S ve streptolysin O gibi birçok virülans faktörü içermektedir⁽⁸⁻¹¹⁾.

Akut tonsillofarenjit (AT) tonsiller ve farenksin akut enfeksiyonu olup, ABD'de insidansı acile başvuran 15 yaş altı çocuklarda 600.000/yıl olarak bildirilmiştir⁽¹²⁾. Çoğu olguya farklı virüsler yol açarken, olguların %15-30'undan AGS sorumlu tutulmaktadır⁽¹³⁾.

Etkili tedavi mevcut olmasına rağmen, invaziv streptokok enfeksiyonları ile dünya çapında tahminen yıllık 500 000'den fazla ölüm bu hastalık ile ilişkilendirilmiştir⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) veri tabanına göre; ABD'de 1-2.5 milyon tonsillofarenjit olgusu, 12 000-25 000 invaziv enfeksiyon ve yaklaşık 1 250–2 000 ölüm için AGS sorumlu tutulmuştur. Son zamanlarda insanda enfeksiyona yol açan CGS/GGS türlerine yönelik çalışmalar da artmaktadır⁽¹⁸⁾.

Laboratuvar teşhisi ve ardından uygun antimikrobiyal tedavi, özellikle çocuklarda akut romatizmal ateş (ARA) ve romatizmal kalp hastalığı (RKH) gibi immünolojik komplikasyonlar ile post-streptokokal glomerulonefrit (PSGN) gibi hastalıkları önlemek için gerekmektedir⁽⁷⁾.

Streptokok enfeksiyonlarının tedavisi penisilinler veya sefalosporinler ile yapılmaktadır. Alerjik hastalarda makrolidler ve/veya linkozamidler ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. Antibiyotik duyarlılık testlerine bağlı olarak hastaların tedavisinde tetrasiklin, vankomisin veya florokinolon antibiyotikleri de tercih edilmektedir⁽¹⁹⁾.

Hastalık, hızlı teşhis ve uygun antibiyotik tedavisi ile önlenilmektedir. Teşhiste gecikme, hekimlerin ampirik tedavi uygulamasına ve gereksiz antibiyotik kullanımına bağlı antibiyotiğe dirençli bakteri suşlarında artışa yol açmaktadır⁽²⁰⁾. Sürekli değişen antibiyotik direnç belirleyicileri streptokokal enfeksiyonların tedavisini etkilemektedir. AGS'de penisilin ve diğer beta laktam antibiyotiklerine duyarlılık devam ederken, diğer grup BHS'lerde (BGS, CGS ve GGS) son zamanlarda duyarlılığın azaldığı rapor edilmiştir^(21,22). İnsanlardan izole edilen AGS, BGS ve *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) izolatlarında tedavide alternatif olarak kullanılan makrolidler, linkozamidler ve florokinolonlar gibi antibiyotiklere dirençliliğin yaygın olarak görüldüğü saptanmıştır^(23,24). AGS izolatlarında makrolid dirençlilik oranının Kanada'da %8-9'a⁽²⁵⁾, ABD'de %48'lere⁽²⁶⁾, İtalya, Finlandiya, Japonya, İspanya ve Türkiye'de %60'lara⁽²⁷⁾ kadar çıktığı bildirilmiştir. ABD'de AGS izolatlarındaki klindamisin direnci %1 olarak saptanmıştır⁽²⁸⁾.

Bu çalışmada, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi servis ve polikliniklerinde tonsillofarenjit tanısı almış 200 hastanın boğaz kültürlerinden izole edilen BHS'lerin identifikasyonu ile grup dağılım yüzdeleri ve antibiyotik duyarlılık profillerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Çalışmamızda Ekim 2017-Mayıs 2018 tarihleri arasında, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, poliklinik ve ser-

vislerinde (Acil, Kulak Burun Boğaz, Aile Hekimliği ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalları) akut tonsillofarenjit tanılı 200 hastadan, klinik asistanları tarafından amies besiyerli taşıma swab⁽²⁹⁾ ile alınan boğaz kültür örnekleri kullanılmıştır. Çalışmaya antibiyotik tedavisine başlamış tonsillofarenjitlilerin boğaz kültürleri dâhil edilmemiştir. Her katılımcı Helsinki Bildirgesi uyarınca bilgilendirilmiş bir onay formu imzalamıştır.

Boğaz kültür örneklerinin azaltma yöntemi ile %5 koyun kanlı agar ekimleri yapılmış ve %5-10 CO₂ içeren anaerobik koşullar altında 24h inkübasyona bırakılmıştır. Sonrasında koloniler hemoliz yapma ve morfolojik özelliklerine göre değerlendirilmiştir⁽³⁰⁾. Gram boyama, L-pirolidonil β-naftilamid, katalaz, basitrasin duyarlılık ve sülfametoksazol-trimetoprim dirençlilik testleri ile BHS kolonilerinin identifikasyonu yapılmıştır⁽³⁰⁻³²⁾. BHS grup dağılımları hızlı lateks aglütinasyon test kiti (Plasmatec, Birleşik Krallık) ile üretici firmanın talimatları doğrultusunda yapılmıştır⁽³³⁾.

BHS'lerin antibiyotik duyarlılık testleri penisilin G (10 U), ampisilin (10 µg), vankomisin (30 µg), eritromisin (15 µg), klindamisin (2 µg), sefotaksim (30 µg), seftriakson (30 µg), levofloksasin (5 µg), tetrasiklin (30 µg), amoksisilin-klavulanik asit (20/10 µg), klaritromisin (15 µg) ve kloramfenikol (30 µg) antibiyotik diskleri (Oxoid, Birleşik Krallık) ile %5 koyun kanlı Muller Hinton agarda CLSI önerileri doğrultusunda, Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır^(31,34). *S. pyogenes* ATCC 19615 suşu kontrol olarak kullanılmıştır.

Veriler (yaş, cinsiyet, BHS grupları ve antibiyotik duyarlılık profilleri) bilgisayara kaydedilmiş ve istatistiksel analizleri SPSS 22 programı kullanılarak ki-kare testi ile yapılmıştır. "p<0.05" bulguları istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir⁽³⁵⁾.

BULGULAR

Bu çalışmada, yaşları 1-80 arasında değişen 200 tonsillofarenjitli hastanın boğaz kültür örneklerinden 34 (%17) BHS izole edilmiştir. Lancefield gruplandırma-larına göre izolatların %44.1'i (15) AGS, %29.4'ü (10)

CGS, %23.5'i (8) GGS ve %2.9'u (1) FGS olarak bulunmuştur. Hastanenin farklı bölümlerinden temin edilen BHS'lerin serogrup dağılımları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. BHS'lerin grup dağılımları, izolat numaraları ve temin edildikleri anabilim dalları.

BHS Grupları	İzolat Numaraları	Ana Bilim Dalları
AGS	1, 164 10, 136 17, 20, 45, 52, 96, 101, 118, 127, 130, 153, 193	Kulak Burun Boğaz Acil Tıp Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
CGS	111, 125, 172 2, 83, 90, 107 42, 95, 134	Acil Tıp Aile Hekimliği Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
GGS	8, 155 21, 33, 192 161	Acil Tıp Kulak Burun Boğaz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
FGS	145, 178 37	Aile Hekimliği Acil Tıp

BHS: Beta hemolitik streptokok, AGS: A grubu streptokok, CGS: C grubu streptokok, GGS: G grubu streptokok, FGS: F grubu streptokok.

Tonsillofarenjitli hastalardan alınan 200 boğaz kültür örneğinin %64'ü (128) ≥15 yaş bireylere, %36'sı (72) <15 yaş çocuklara aittir. A, C, G ve F olarak gruplandırılan 34 BHS izolatının 22'si kadın ve 12'si erkek olup, 19'unun 15 yaş üzerinde, 15'inin ise 15 yaş ve altında olduğu bulunmuştur. Klinik izolatların BHS gruplarındaki yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 2'de verilmiştir. AGS çocuklarda (≤15 yaş), diğer grup BHS'ler (C, G ve F) erişkinlerde (>15 yaş) yaygın görülmüştür. Yaş, cinsiyet ve BHS grup dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.096).

Tablo 2. BHS gruplarının cinsiyete ve yaşa göre dağılımları (<15, 15 ve >15).

BHS	Erkek	Kadın	<15 yaş	15 yaş	>15 yaş
AGS	5	10	9	2	4
CGS	4	6	3	-	7
GGS	3	5	1	-	7
FGS	-	1	-	-	1
Toplam	12	22	13	2	19

BHS: Beta hemolitik streptokok, AGS: A grubu streptokok, CGS: C grubu streptokok, GGS: G grubu streptokok, FGS: F grubu streptokok.

Tablo 3. Beta hemolitik streptokokların antibiyotik duyarlılık profilleri.

	GAS n (%)			GCS n (%)			GGS n (%)			FGS n (%)		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S
P	0	0	15 (100)	0	0	10 (100)	0	0	8 (100)	0	0	1 (100)
AM	5 (33.3)	0	10 (66.7)	4 (40)	0	6 (60)	1 (12.5)	0	7 (87.5)	0	0	1 (100)
AMC	3 (20)	2 (13.3)	10 (66.7)	1 (10)	2 (20)	7 (70)	1 (12.5)	2 (25)	5 (62.5)	0	0	1 (100)
E	5 (33.3)	0	10 (66.7)	2 (20)	1 (10)	7 (70)	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (50)	0	0	1 (100)
VA	0	0	15 (100)	0	0	10 (100)	0	0	8 (100)	0	0	1 (100)
DA	5 (33.3)	0	10 (66.7)	2 (20)	2 (20)	6 (60)	2 (25)	0	6 (75)	0	0	1 (100)
T	2 (13.3)	2 (13.3)	11 (73.3)	2 (20)	2 (20)	6 (60)	1 (12.5)	2 (25)	5 (62.5)	0	0	1 (100)
CTX	4 (26.7)	0	11 (73.3)	0	0	10 (100)	0	0	8 (100)	0	0	1 (100)
CRO	4 (26.7)	0	11 (73.3)	0	0	10 (100)	0	0	8 (100)	0	0	1 (100)
C	1 (6.7)	0	14 (93.3)	0	1 (10)	9 (90)	0	1 (12.5)	7 (87.5)	0	0	1 (100)
LEV	0	0	15 (100)	0	0	10 (100)	0	0	8 (100)	0	0	1 (100)
CLR	1 (6.7)	0	14 (93.3)	1 (10)	0	9 (90)	1 (12.5)	0	7 (87.5)	0	0	1 (100)

n: İzolat sayısı, P: Penisilin G, E: Eritromisin, CTX: Sefotaksim, CLR: Klaritromisin, VA: Vankomisin, DA: Klindamisin, CRO: Seftriakson, AM: Ampisilin, C: Kloramfenikol, TE: Tetrasiklin, AMC: Amoksilin-klavulanik asit, LEV: Levofloksasin, R: Dirençli, I: Orta Duyarlı, S: Duyarlı

Çalışmamızın sonuçlarına göre, 34 BHS izolatlarının tamamı penisilin, vankomisin ve levofloksasin antibiyotiklerine %100 duyarlı bulunmuştur. CGS ve GGS klinik izolatlarında sefotaksim ve seftriakson antibiyotiklerine de duyarlılık belirlenmiştir. FGS izolatında hiçbir antibiyotiğe karşı direnç gözlenmemiştir. BHS izolatlarının 10'u (%29.4) ampisiline dirençli, amoksilin-klavulanik asite 5'i (%14.7) dirençli ve 6'sı (%17.6) orta duyarlı, eritromisine 8'i (%23.5) dirençli ve 4'ü (%11.8) orta duyarlı, klindamisine 9'u (%26.5) dirençli ve 2'si (%5.9) orta duyarlı, kloramfenikole 1'i (%2.9) dirençli ve 2'si (%5.9) orta duyarlı, tetrasikline 5'i (%14.7) dirençli ve 6'sı (%17.6) orta duyarlı, klaritromisine 3'ü (%8.8) dirençli, sefotaksim ve seftriaksona 4'er izolat (%11.8) dirençli bulunmuştur.

Çanakkale ilindeki tonsillofarenjit hastalardan izole edilen AGS, CGS, GGS ve FGS izolatlarının antibiyotik duyarlılık profilleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Piyojenik BHS'ler AGS (*S. pyogenes*), BGS (*Streptococcus agalactiae*), CGS ve GGS (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae*) insanlarda çeşitli hastalıklarla ilişkili farklı türler içeren, Gram pozitif bakteriyel patojenler olarak bilinmektedir. AGS invaziv ve non-invaziv enfeksiyonlara yol açan en önemli farenjit ajanı olarak gösterilmektedir⁽³⁶⁻⁴⁰⁾. AGS tonsillofarenjit ve impetigo gibi invaziv olmayan, hafif belirtileri

olan enfeksiyonlar ile kızıl, osteomyelit, nekrotizan fasiit, puerperal enfeksiyon, bakteriyemi, sepsis, menenjit, endokardit ve streptokoksik toksik şok sendromu (STSS) gibi şiddetli seyreden enfeksiyonlara yol açmaktadır⁽⁴¹⁻⁴³⁾. CGS ve GGS, AGS ile benzer antijenik yapılar içermekte, ARA ve RKH gibi morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıklara yol açmaktadır^(44,45).

AGS enfeksiyonlarının daha çok gelişmekte olan ülkelerde yaşayanları etkilediği ve dünyadaki ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada yer aldığı bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Gelişmiş ülkelerde çocuklarda ve yetişkinlerde streptokok prevalansı yaklaşık %4-10 iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %15'lere kadar çıkmaktadır⁽⁴⁶⁾. Çocuklarda tonsillofarenjitin bakteriyel etkeni olarak AGS, erişkinlerde ise CGS ve GGS gösterilmektedir^(47,48). Başarı ve ark.⁽⁴⁹⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, çocuklarda (≤ 15 yaş) %63.6 oranında AGS, erişkin bireylerde (>15 yaş) ise diğer BHS grupları saptanmıştır. Çalışmamızda, çocuklardan (≤ 15 yaş) %73.3 (11/15) oranında AGS, erişkin hastalardan %78.9 (15/19) oranında diğer grup BHS'ler izole edilmiştir. Literatürdeki bazı çalışmalarda^(50,51), AGS enfeksiyonlarının erkeklerde, bizim çalışmamızda ise kadınlarda daha fazla olduğu görülmüştür.

Mumbai'de⁽⁵⁾ hastaların boğaz kültürlerinden %18 (77/429), Etopya'da⁽⁵²⁾ %24 (56/233), Tamil Nadu'da⁽⁵³⁾

%12 (124/1040), Tayland'da⁽⁵⁴⁾ %25 (54/220) ve %20.7 (35/169)⁽⁵⁵⁾, Hindistan'da⁽⁵⁶⁾ %16 (34/218) oranında BHS izole edilmiştir. Bu değerler araştırmamızdaki %17 (34/200) BHS oranıyla uyumludur.

Yapılan bu çalışmalarda izolatların %83.1'i (64 izolat) C ve G grubu, %16.8'i (13 izolat) A grubu⁽⁵⁾; %44.6'sı (25 izolat) F, %39.2'si (22 izolat) G, %10.7'si (6 izolat) A, %3.5 (2 izolat) C ve 1 izolat B grubu⁽⁵²⁾; %15.3'ü (19 izolat) A, %25'i (31 izolat) G ve %59.7'si (74 izolat) C grubu⁽⁵³⁾; %50'si (27 izolat) C, %30'u (16 izolat) G, %15'i (8 izolat) A ve %6'sı (3 izolat) F grubu⁽⁵⁴⁾; %6.5'i (11 izolat) A, %2.4'ü (4 izolat) B, %2.4'ü (4 izolat) C, %8.3'ü (14 izolat) G ve %0.6'sı (1 izolat) F grubu⁽⁵⁵⁾; %21'i (7 izolat) C, %21'i (7 izolat) G grubu ve %59'u (20 izolat) A grubu⁽⁵⁶⁾ BHS olarak gruplandırılmıştır. Mathur ve ark.⁽⁵⁷⁾ tarafından yapılan çalışmada, boğaz kültüründen izole edilen 26 adet BHS izolatının 18'i A, 7'si G ve 1'i F şeklinde sero gruplandırılmıştır.

Ülkemizde Berkiten ve ark.⁽⁵⁸⁾ tarafından yapılan çalışmada, boğaz kültürlerinden 51'i A, 11'i G, 8'i F, 4'ü C, 4'ü B ve 3'ü D grubu olmak üzere 81 BHS saptanmıştır. Çalışmamızda, 34 BHS klinik izolatının %44.1'i (15 izolat) A, %29.4'ü (10 izolat) C, %23.5'i (8 izolat) G ve %2.9'u (1 izolat) F olarak gruplandırılmıştır.

Bakteriyel tonsillofarenjit tedavisinde çeşitli antibiyotikler kullanılmaktadır⁽⁵⁹⁾. Günümüzde antibiyotik dirençliliği tüm dünyayı etkileyen önemli bir sorundur. ABD'de Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC) tarafından her yıl 2 milyon kişinin antibiyotiğe dirençli bakterilerle enfekte olduğu ve bunların 23 000'inin öldüğü bildirilmiştir⁽⁶⁰⁾. Mikrobiyolojik test yapılmadan yalnızca kliniğe bakılarak streptokokal akut tonsillofarenjit vakalarında %20-%25'e kadar yanlış pozitiflik oranı bildirilmiştir⁽⁶¹⁾.

Yurt içinde ve yurt dışında BHS'lerin (farenjit ve tonsillofarenjitlilerden izole edilen) tedavide kullanılan çeşitli antibiyotiklere olan duyarlılıklarının belirlendiği birçok çalışma yapılmıştır ve izolatların tamamı penisilin antibiyotiğine duyarlı bulunmuştur^(53-55,57). Hindistan'da vankomisin^(56,57) ve levofloksasin⁽⁵⁷⁾ antibiyotiklerine direnç gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da 34 BHS izolatı bu üç antibiyotiğe duyarlı

bulunmuştur. Tayland'da yapılan bir çalışmada⁽⁵⁵⁾ AGS'lerde seftriaksona direnç gözlenmezken, çalışmamızda %11.8 oranında dirençlilik saptanmıştır. İzolatların eritromisin dirençlilik oranları; Tayland'da 2016'da⁽⁵⁴⁾ %28, 2018'de⁽⁶²⁾ %7.2 ve 2020'de⁽⁵⁵⁾ %18.2, Hindistan'da⁽⁶³⁾ %46, İran'da⁽⁶⁴⁾ %33.9, Yunanistan'da⁽⁶⁵⁾ %18.8 ve Güney Kore'de⁽⁶⁶⁾ %25.7 olarak bildirilmiş olup, bu oran ile çalışmamızdaki %23.5'lik oran uyumluluk göstermektedir. Klindamisine Tayland'da⁽⁵⁵⁾ %18.2 ve %6.4⁽⁶²⁾, Yunanistan'da⁽⁶⁵⁾ %1.4, Hindistan'da⁽⁶³⁾ %9.5, İran'da⁽⁶⁴⁾ %13.5 ve Güney Kore'de⁽⁶⁶⁾ %15.8 olarak dirençlilik rapor edilmiş ve bu değerler çalışmamızda bulunan %26.5 oranının altındadır. Çalışmamızda, kloramfenikole dirençlilik (%2.9), Yunanistan'dan⁽⁶⁵⁾ (%0.8) yüksek, Tayland'dan⁽⁶²⁾ (%7.1 ve %18.2) düşük bulunmuştur. Tetrasikline dirençlilik Hindistan'da⁽⁶⁷⁾ %19.4 ve Tayland'da⁽⁵⁴⁾ %52 olup, çalışmamızdaki %14.7 değerinden daha yüksek bulunmuştur. Hindistan'daki⁽⁵⁶⁾ amoksilin-klavulanik asite ve sefotaksime (sırasıyla %10 ve %20) dirençlilik oranları araştırma sonuçlarımızla (sırasıyla %14.7 ve %11.8) benzer bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, ampisilin⁽⁶⁸⁾ dirençlilik oranı %13.5 iken, bizde %29.4 olarak bulunmuştur. Birçok çalışmada, BHS'lerin ampisiline duyarlı oldukları bildirilmiştir^(53,57). Klaritromisine dirençlilik oranı İran'da⁽⁶⁴⁾ %33.9, Hindistan'da⁽⁶⁷⁾ %4.9 ve Fransa'da⁽⁶⁹⁾ %9.6 olup, çalışmamızda %8.8 olarak bulunmuştur.

Tüm dünyada streptokokal ve poststreptokokal enfeksiyonların tedavisi çeşitli antibiyotikler ile yapılmaktadır. Uygun antibiyotik seçiminin antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre yapılması ve farklı coğrafi bölgelerde BHS'lerin antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesine yönelik çalışmaların belirli zaman aralıklarında tekrarlanması ve daha fazla sayıda hasta ile yapılması gerekmektedir.

Teşekkür

Boğaz kültür örneklerinin temininde yardımcı olan Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nin değerli hocaları ve asistanlarına teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart

Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 24.05.2017 ve 2017-10 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından FDK-2017-1314 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Canakkale Onsekiz Mart University Ethics Committee (24.105.2017; 2017-10).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: Canakkale Onsekiz Mart University Scientific Research Projects Unit (Project No. FDK-2017-1314).

KAYNAKLAR

1. Sigauque B, Roca A, Mandomando I, et al. Community-acquired bacteremia among children admitted to a rural hospital in Mozambique. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(2):108-13. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318187a87d>
2. Zhu M, Hu Q, Mai J, Lin Z. Analysis of pathogenic bacteria and drug resistance in neonatal purulent meningitis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2015;53(1):51-6.
3. Chauhan D, Mokta K, Kanga A, Grover N, Singh D, Bhagra S. Group B streptococcal meningitis in children beyond the neonatal period in sub-Himalayan India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(1):71-3. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.151049>
4. Williams GS. Group C and G streptococci infections: emerging challenges. *Clin Lab Sci* 2003; 16:209-13.
5. Bramhachari PV, Kaul SY, McMillan DJ, Shaila MS, Karmarkar MG, Sriprakash KS. Disease burden due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (group G and C *Streptococcus*) is higher than that due to *Streptococcus pyogenes* among Mumbai school children. *J Med Microbiol*. 2010;59(Pt 2):220-3. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.015644-0>
6. McDonald M, Towers RJ, Andrews RM, Carapetis JR, Currie BJ. Epidemiology of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in tropical communities, Northern Australia. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(11):1694-700. <https://doi.org/10.3201/eid1311.061258>
7. Brandt CM, Spellerberg B. Human infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*. *Clin Infect Dis* 2009;49(5):766-72. <https://doi.org/10.1086/605085>
8. Babbar A, Itzek A, Pieper DH, Nitsche-Schmitz DP. Detection of *Streptococcus pyogenes* virulence genes in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* from Vellore, India. *Folia Microbiol (Praha)*. 2018;63(5):581-6. <https://doi.org/10.1007/s12223-018-0595-2>
9. Shannon BA, McCormick JK, Schievert PM. Toxins and superantigens of group A streptococci. In: Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA., Braunstein M, Rood Jİ (eds) *Gram-Positive Pathogens*. ASM Books, Wiley; 2019:55-66. <https://doi.org/10.1128/9781683670131.ch5>
10. Šmitran A, Vuković D, Opavski N, et al. Influence of subinhibitory antibiotic concentration on *Streptococcus pyogenes* adherence and biofilm production. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2018; 65(2):229-40. <https://doi.org/10.1556/030.65.2018.026>
11. Klos M, Wójkowska-Mach J. Pathogenicity of virulent species of group C streptococci in human. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2017; 2017:9509604. <https://doi.org/10.1155/2017/9509604>
12. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2011 Emergency Department Summary Tables. [http://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/nhamcs_emergency/2011_ed_web_tables.pdf] (Erişim tarihi: Ağustos 2018).
13. Alper Z, Uncu Y, Akalin H, Ercan I, Sinirtas M, Bilgel NG. Diagnosis of acute tonsillopharyngitis in primary care: a new approach for low-resource settings. *J Chemotherapy* 2013;25(3):148-55. <https://doi.org/10.1179/1973947813Y.0000000071>
14. Muhtarova A, Mihova K, Markovksa R, Mitov I, Kaneva R, Gergova R. Molecular emm typing of Bulgarian macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* isolates. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2019; 67:14-7. <https://doi.org/10.1556/030.66.2019.033>
15. Burián K, Berencsi K, Endrész V, et al. *Chlamydia pneumoniae* exacerbates aortic inflammatory foci caused by murine cytomegalovirus infection in normocholesterolemic mice. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(6):1263-6. <https://doi.org/10.1128/CDLI.8.6.1263-1266.2001>
16. Tataro K, Gotoh K, Okumiya K, et al. Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibility, and characterization of fluoroquinolone non-susceptible *Streptococcus pyogenes* in Japan. *J Infect Chemother*. 2020;26(3):280-4. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.10.004>
17. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):685-94.

- [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70267-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70267-X)
18. Baracco GJ. Infections caused by group C and G *Streptococcus* (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* and others): epidemiological and clinical aspects. *Microbiol Spectr*. 2019;7(2).
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0016-2018>
 19. Bonofiglio L, Gagetti P, García Gabarrot G, et al. Susceptibility to β -lactams in β -hemolytic streptococci. *Rev Argent Microbiol*. 2018;50(4):431-5.
<https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.11.002>
 20. Ayanruoh S, Waseem M, Quee F, Humphrey A, Reynolds T. Impact of rapid streptococcal test on antibiotic use in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25(11):748-50.
<https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3181bec88c>
 21. Kimura K, Suzuki S, Wachino J-ichi, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(8):2890-7.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00185-08>
 22. Fuursted K, Steeger M, Hoffmann S, et al. Description and characterization of a *penicillin*-resistant *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* clone isolated from blood in three epidemiologically linked patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(12):3378-80.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkw320>
 23. Michos A, Koutouzi FI, Tsakris A, et al. Molecular analysis of *Streptococcus pyogenes* macrolide resistance of paediatric isolates during a 7 year period (2007-13). *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(8):2113-7.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkw116>
 24. Murayama SY, Seki C, Sakata H, et al. Capsular type and antibiotic resistance in *Streptococcus agalactiae* isolates from patients, ranging from newborns to the elderly, with invasive infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(6):2650-3.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01716-08>
 25. Marcy SM. Treatment options for streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46(Suppl 1):36S-45S.
<https://doi.org/10.1177/0009922807299720>
 26. Richter SS, Heilmann KP, Beekmann SE, et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in the United States, 2002-2003. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):599-608.
<https://doi.org/10.1086/432473>
 27. Rubio-López V, Valdezate S, Alvarez D, et al. Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibilities and resistance mechanisms of *Streptococcus pyogenes* isolates resistant to erythromycin and tetracycline in Spain (1994-2006). *BMC Microbiol* 2012;12:215.
<https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-215>
 28. Tanz RR, Shulman ST, Shortridge VD, et al. North American Streptococcal Pharyngitis Surveillance Group. Community-based surveillance in the united states of macrolide-resistant pediatric pharyngeal group A streptococci during 3 respiratory disease seasons. *Clin Infect Dis* 2004;39(12):1794-801.
<https://doi.org/10.1086/426025>
 29. Ruoff KL, Whiley RA, Beighton AD. Streptococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, PTaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington: American Society Microbiology, 2003:405-42.
 30. Olender A, Letowska I, Karyński M, Kiernicka-Ciekot K, Pels K. Problems with identification of beta-hemolytic *Streptococcus* resistant to bacitracin isolated from patients with pharyngitis. *Med Dosw Mikrobiol*. 2012;64(1):1-10.
 31. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. İzmir: Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları; 2002:506-23.
 32. Kaufhold A, Lutticken R, Schwien U. Few-minutes tests for the identification of group A streptococci and enterococci with chromogenic substrates. *Zentralbl Bakteriol*. 1989;272(2):191-5.
[https://doi.org/10.1016/s0934-8840\(89\)80006-4](https://doi.org/10.1016/s0934-8840(89)80006-4)
 33. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. Gram Positive Cocci Part II: Streptococci, Enterococci and the "Streptococcus-Like" Bacteria. Koneman EW (Ed) Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Lippincott Williams & Wilkins; 2006:672-764.
 34. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI Document M100-523. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, ABD, 2018.
 35. Daniel WW. Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences, 8th Ed. New York: John Wiley&Sons Inc; 1998:503-41.
 36. Sitkiewicz I, Hryniewicz W. Pyogenic streptococci - danger of re-emerging pathogens. *Pol J Microbiol*. 2010;59(4):219-26.
<https://doi.org/10.33073/pjm-2010-034>
 37. Gajdács M. Taxonomy and nomenclature of bacteria with clinical and scientific importance: current concepts for pharmacists and pharmaceutical scientists. *Acta Pharm Hung*. 2019;89(4):99-108.
<https://doi.org/10.33892/aph.2019.89.99-108>
 38. Tanaka H, Katsuragi S, Hasegawa J, et al. The most common causative bacteria in maternal sepsis-related deaths in Japan were group A *Streptococcus*: A nationwide survey. *J Infect Chemother*. 2019;25(1):41-4.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.10.004>

39. Ikebe T, Okuno R, Uchitani Y, et al. T serotyping of group a *Streptococcus* isolated from patients with pharyngitis or streptococcal toxic shock syndrome in Japan between 2005 and 2017. *J Infect Chemother.* 2020;26(2):157-61.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.10.010>
40. Wessels MR. Pharyngitis and Scarlet Fever. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA (Eds). *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
41. Martin JM. The mysteries of streptococcal pharyngitis. *Curr Treat Options Pediatr.* 2015;1(2):180-9.
<https://doi.org/10.1007/s40746-015-0013-9>
42. Basetti S, Hodgson J, Rawson TM, Majeed A. Scarlet fever: a guide for general practitioners. *London J Prim Care (Abingdon).* 2017;9(5):77-9.
<https://doi.org/10.1080/17571472.2017.1365677>
43. Ibia EO, Imoisili M, Pikis A. Group A beta-hemolytic streptococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1): e22-6.
<https://doi.org/10.1542/peds.112.1.e22>
44. Haidan A, Talay SR, Rohde M, Sriprakash KS, Currie BJ, Chhatwal GS. Pharyngeal carriage of group C and group G streptococci and acute rheumatic fever in an Aboriginal population. *Lancet.* 2000;356(9236): 1167-9.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02765-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02765-3)
45. Hill HR. Group A streptococcal carrier versus acute infection: the continuing dilemma. *Clin Infect Dis.* 2010;50(4):491-2.
<https://doi.org/10.1086/650168>
46. Sims Sanyahumbi A, Colquhoun S, Wyber R, Carapetis JR. Global disease burden of Group A *Streptococcus*. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA (Eds) *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* Oklahoma: The University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016:1-44.
47. Ekelund K, Skinhsj P, Madsen J, Konradsen HB. Invasive group A, B, C and G streptococcal infections in Denmark 1999-2002: Epidemiological and clinical aspects. *Clin Microbial Infect.* 2005;11(7):569-76.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01169.x>
48. Ozkaya-Parlakay A, Uysal M, Kara A. Group A streptococcal tonsillopharyngitis burden in a tertiary Turkish hospital. *Turkish J Pediatr.* 2012;54(5):474-7.
49. Başarı F, Bayraktar B, Bulut E. Beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve çeşitli antibiyotiklere dirençleri. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2008;38(3-4):106-11.
50. Sherkatolabbasieh H, Firouzi M, Shafizadeh S, Amiri I. Antibiotic susceptibility evaluation of bacterial agents causing infection in children with acute tonsillopharyngitis. *Infect Disord Drug Targets.* 2020.
<https://doi.org/10.2174/1871526520666201116102441>
51. Doğan M, Aydemir Ö, Güner ŞN, Feyzioğlu B, Baykan M. Antibiotic susceptibility of group A B-hemolytic streptococci isolated from tonsillar swab samples in 5-15 years old children. *Eur J Gen Med.* 2014;11(1):29-32.
<https://doi.org/10.15197/sabad.1.11.07>
52. Zegeye N, Asrat D, Woldeamanuel Y, et al. Throat culture positivity rate and antibiotic susceptibility pattern of beta-hemolytic streptococci in children on secondary prophylaxis for rheumatic heart disease. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):510.
<https://doi.org/10.1186/s12879-016-1841-3>
53. Anand T, Rajesh T, Rajendhran J, Gunasekaran P. Superantigen profiles of emm and emm-like typeable and nontypeable pharyngeal streptococcal isolates of South India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2012; 11:3.
<https://doi.org/10.1186/1476-0711-11-3>
54. Tantivitayakul P, Lapidattanakul J, Vichayanrat T, Muadchiengka T. Antibiotic resistance patterns and related mobile genetic elements of pneumococci and β -hemolytic streptococci in Thai healthy children. *Indian J Microbiol.* 2016;56(4):417-25.
<https://doi.org/10.1007/s12088-016-0607-3>
55. Greer R, Althaus T, Ling C, et al. Prevalence of group A *Streptococcus* in primary care patients and the utility of C-reactive protein and clinical scores for its identification in Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(2):377-83.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0502>
56. Naik TB, Nadagir SD, Biradar A. Prevalence of beta-hemolytic streptococci groups A, C and G in patients with acute pharyngitis. *J Lab Physicians.* 2016;8(1):45-9.
<https://doi.org/10.4103/0974-2727.176235>
57. Mathur P, Bhardwaj N, Mathur K, et al. Clinical and molecular epidemiology of beta-hemolytic streptococcal infections in India. *J Infect Dev Countr.* 2014;8(3):297-303.
<https://doi.org/10.3855/jidc.3216>
58. Berkiten R, Gurol SD. Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen beta hemolitik streptokoklarda çeşitli antibiyotiklere direnç. *İÜ Tıp Fak Mecm.* 2003;66(4):214-7.
59. Tewfik TL, Al Garni M. Tonsillopharyngitis: Clinical highlights. *J Otolaryngol* 2005;34(1)545-9.
60. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic/Antimicrobial Resistance. [<https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html>] (Erişim: Ağustos 2018).
61. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis

- caused by group A Streptococci. Clin Microbiol Rev. 2004;17(3):571-80.
<https://doi.org/10.1128/CMR.17.3.571-580.2004>
62. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center Thailand, 2019. Antibiogram 2018. [http://narst.dmsc.moph.go.th] (Erişim: Nisan 2019).
63. Bhardwaj N, Mathur P, Behera B, Mathur K, Kapil A, Misra MC. Antimicrobial resistance in beta-haemolytic streptococci in India: a four-year study. Indian J Med Res 2018;147(1):81-7.
https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1517_16
64. Sayyahfar S, Fahimzad A, Naddaf A, Tavassoli S. Antibiotic susceptibility evaluation of group A *Streptococcus* isolated from children with pharyngitis: a study from Iran. Infect Chemother. 2015;47(4):225-30.
<https://doi.org/10.3947/ic.2015.47.4.225>
65. Michos AG, Bakoula CG, Braoudaki M, et al. Macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes*: prevalence, resistance determinants, and emm types. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;64(3):295-9.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.03.004>
66. Kim HY, Uh Y. Macrolide resistance in β -hemolytic streptococci: changes after the implementation of the separation of prescribing and dispensing of medications policy in Korea. Yonsei Med J. 2004;45(4):591-7.
<https://doi.org/10.3349/ymj.2004.45.4.591>
67. Dhanda V, Chaudhary P, Toor D, Kumar R, Chakraborti A. Antimicrobial susceptibility pattern of β -haemolytic group A, C and G streptococci isolated from North India. J Med Microbiol. 2013;62(3):386-93.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.046672-0>
68. Uysal A, Durak Y, Akın D. Boğaz kültürlerinden izole edilen beta-hemolitik streptokokların identifikasyonu, tiplendirilmesi ve antibiyotik ve eritromisin direnç profillerinin belirlenmesi. Selçuk Univ Fen Fak Fen Derg. 2014;39:10-20.
69. Weber P, Filipecki J, Bingen E, et al. Genetic and phenotypic characterization of macrolide resistance in group A streptococci isolated from adults with pharyngo-tonsillitis in France. J Antimicrob Chemother. 2001;48(2):291-4.
<https://doi.org/10.1093/jac/48.2.291>