

Strokovni prispevek/Professional article

# BETAHEMOLITIČNI STREPTOKOKI SKUPIN B IN G IZ POMURJA – ZNAČILNOSTI IZOLATOV, ODPORNIH PROTI ANTIBIOTIKOM

GROUP B AND G BETA-HEMOLYTIC STREPTOCOCCI IN POMURJE REGION – CHARACTERISTICS OF ANTIMICROBIAL RESISTANT ISOLATES

Iztok Štrumbelj<sup>1</sup>, Katja Seme<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zavod za zdravstveno varstvo Murska Sobota, Arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota

<sup>2</sup> Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Prispelo 2002-11-22, sprejeto 2003-04-08; ZDRAV VESTN 2003; 72: 283-6

**Ključne besede:** *Streptococcus*; odpornost mikrobov proti zdravilom; makrolidni antibiotiki; fluorokinoloni; tetraciklini

**Izveček** – Izhodišča. V Pomurju smo osamili proti makrolidom odporne seve betahemolitičnih streptokokov. Želeli smo preučiti fenotipe te odpornosti in občutljivost za izbrane antibiotike drugih skupin.

**Metode.** Analizirali smo po 21 proti eritromicinu odpornih izolatov betahemolitičnih streptokokov skupin B in G, ki so bili osamljeni pri bolnikih v Pomurju. Pri vseh izolatih smo določili fenotipe makrolidno-linkozamidne odpornosti in občutljivost za 8 antibiotikov pri skupini B in 14 antibiotikov pri skupini G.

**Rezultati.** Vseh 42 izolatov je bilo občutljivih za penicilin in vankomicin. Streptokoki skupine B so bili večinoma odporni proti tetraciklinu, a občutljivi za kloramfenikol in ofloksacin. Pri izolatih skupine G smo našli 5 vzorcev odpornosti proti testiranim antibiotikom, najpogostejši vzorec odpornosti je bila hkratna odpornost izolatov proti številnim antibiotikom (eritromicinu, midekamicinu, klindamicinu, tetraciklinu, kloramfenikolu in različnim fluorokinolonom).

**Zaključki.** Preučevani izolati so izjemni v svetovnem merilu in so nov zaskrbljujoči primer izredne prilagodljivosti bakterij in njihove posledične sposobnosti preživetja v prisotnosti antibiotikov.

## Uvod in namen raziskave

Makrolidni antibiotiki predstavljajo učinkovito in varno alternativo za zdravljenje streptokoknih okužb pri bolnikih, ki so preobčutljivi na penicilin (1, 2). Veliko je poročil o odpornosti proti makrolidom pri betahemolitičnih streptokokih (BHS) skupin A in B (2-5), manj podatkov je za BHS skupin G in C (3, 6, 7). Pri BHS so prisotni trije fenotipi makrolidno-linkozamidne odpornosti: inducibilni fenotip (iMLS<sub>B</sub>), konstitutivni fenotip (cMLS<sub>B</sub>) in M-fenotip (2).

**Key words:** *Streptococcus*; microbial drug resistance; macrolides; fluoroquinolones; tetracyclines

**Abstract** – Background. Macrolide-resistant strains of beta-hemolytic streptococci have been isolated in Pomurje region in Slovenia. The aim of the study was to determine phenotypes of macrolide-lincosamide resistance and patterns of resistance to selected antibiotics in these isolates.

**Methods.** Twenty-one erythromycin-resistant isolates from group B and group G beta-hemolytic streptococci, obtained from patients in Pomurje were analyzed. Phenotypes of macrolide-lincosamide resistance were determined in all isolates. In group B and group G streptococci susceptibility to 8 and 14 antibiotics was tested, respectively.

**Results.** All 42 isolates were susceptible to penicillin and vancomycin. The majority of erythromycin-resistant group B streptococci isolates was tetracycline-resistant but susceptible to chloramphenicol and ofloxacin. In erythromycin-resistant isolates of group G streptococci 5 different resistance patterns were found. The most frequent pattern was a resistance to multiple antibiotics (besides erythromycin also to midekamycin, clindamycin, tetracycline, chloramphenicol and several fluoroquinolones).

**Conclusions.** These resistant isolates are unique and represent novel example of a strong bacterial ability to adapt to changes in their environment and consequently survive in the presence of antibiotics.

Pri iMLS<sub>B</sub> in cMLS<sub>B</sub> fenotipu je vzrok odpornosti eden od genov *erm*, ki kodirajo nastanek encimov, ki metilirajo ribosomalno RNK bakterij (2). Če je gen *erm* aktiven, se ribosomalna RNK spremeni, makrolidno-linkozamidni antibiotiki se na spremenjeno mesto ne vežejo dovolj učinkovito, delovanje antibiotika je onemogočeno in sev je proti tem antibiotikom odporen (2).

Pri iMLS<sub>B</sub> fenotipu je gen *erm* sicer prisoten, vendar se ne izraža spontano: eritromicin je sprožilec izražanja (indukcija), zato je bakterija nanj odporna; klindamicin ni sprožilec izraža-

nja gena, zato je bakterija nanj *in vitro* občutljiva (2). Ker pa je gen *erm* prisoten, že majhna mutacija v represorski regiji gena povzroči, da se gen začne izražati. Nastane konstitutivna oblika odpornosti; sev postane odporen tudi proti klindamicinu (2). Ta sprememba se lahko zgodi med zdravljenjem bolnika, zato je učinkovitost zdravljenja s klindamicinom pri tem fenotipu vprašljiva (2).

Pri cMLS<sub>B</sub> fenotipu se gen *erm* vedno izraža (konstitutivno), indukcija ni potrebna, ti sevi so odporni proti vsem makrolidom in linkozamidom (2).

Če so BHS odporni zaradi enega od genov *mef*, ki kodirajo prisotnost transportnega mehanizma za črpanje 14- in 15-členskih makrolidov iz bakterijske celice, se to fenotipsko izraža kot M-fenotip: sev je odporen proti 14- in 15-členskim makrolidom, občutljiv pa za klindamicin in 16-členske makrolide (2). M-fenotip ločimo od iMLS<sub>B</sub> fenotipa s testom indukcije z diskoma eritromicina in klindamicina (2).

V Pomurju so že nekaj let pogosti proti makrolidom odporni sevi skupine G, v zadnjih letih pa so pogostejši tudi proti makrolidom odporni sevi BHS skupin A in B (8, 9). Leta 2000 je bilo v Pomurju proti eritromicinu odpornih 10,3% izolatov BHS skupine A, 18,4% izolatov BHS skupine B in 56,4% izolatov BHS skupine G (9).

V pričujoči raziskavi smo ugotavljali fenotipe makrolidno-linkozamidne odpornosti (MLS odpornost) in vzorce odpornosti proti izbranim predstavnikom antibiotikov drugih vrst pri izolatih BHS skupin B in G, osamljenih v Pomurju. Z rezultati smo želeli nakazati možne genske osnove MLS odpornosti teh izolatov in njihovo klonsko povezanost ali nepovezanost.

## Material in metode

Preiskovani izolati so bili osamljeni in shranjeni v okviru redne bakteriološke diagnostične dejavnosti mikrobiološkega laboratorija Zavoda za zdravstveno varstvo Murska Sobota v letih 1996–2002. Iz zbirke smo vzeli po 21 izolatov BHS skupin B in G, za katere smo predhodno ugotovili, da so odporni proti eritromicinu. Izvirne kužnine so bile poslone iz področne bolnišnice in okoliških zdravstvenih domov. Večina izolatov skupine B je bila osamljena iz rodil in sečil, skupine G pa iz ran bolnikov. Večkratne izolate pri istem bolniku smo izključili. Identifikacija izolatov. Antigenska skupina BHS je bila ugotovljena z metodo lateksne aglutinacije (Slidex Strepto-Kit A.B.C.D.F.G, BioMerieux, Francija). Izolate smo do ravni vrste identificirali s standardnimi bakteriološkimi metodami (1) in seve skupine G tudi s komercialnim identifikacijskim testom (Rapid ID 32 Strep, BioMerieux, Francija). Komercialne teste smo izvedli po navodilih proizvajalca. Osnovno testiranje vseh izolatov na občutljivosti za antibiotike je bilo izvedeno z metodo po Bauer-Kirbyju (metoda difuzije v agarju z diski), s standardnimi diski po navodilih ameri-

Razpr. 1. Fenotipi makrolidno-linkozamidne odpornosti pri 21 izolatih proti eritromicinu odpornih BHS skupine B (*Streptococcus agalactiae*).

Table 1. Macrolide-lincosamide resistance phenotypes in 21 strains of erythromycin-resistant group B streptococci (*Streptococcus agalactiae*).

Fenotip Phenotype	Število sevov No. of strains	Eritromicin Erythromycin		Klindamicin Clindamycin		Midekamicin Midekamycin
		razpon MIK MIC range (µg/ml)	interpretacija interpretation (S, I, R)	razpon MIK MIC range (µg/ml)	interpretacija interpretation (S, R)	interpretacija interpretation (S, R)
iMLS <sub>B</sub> iMLS <sub>B</sub>	3	1–4	R	0,06–0,12	S	S
cMLS <sub>B</sub> , nizka stopnja odpornosti cMLS <sub>B</sub> , low level resistance	7	1–4	R	> 256	R	R
cMLS <sub>B</sub> , visoka stopnja odpornosti cMLS <sub>B</sub> , high level resistance	11	64 – > 256	R	> 256	R	R
iMLS <sub>B</sub> – inducibilni fenotip makrolidno-linkozamidne odpornosti; inducible type of macrolide-lincosamide resistance						
cMLS <sub>B</sub> – konstitutivni fenotip makrolidno-linkozamidne odpornosti; constitutive type of macrolide-lincosamide resistance						
R – odpornost proti antibiotiku; antibiotic resistant						
S – občutljivost za antibiotik; antibiotic susceptible						

Razpr. 2. Fenotipi makrolidno-linkozamidne odpornosti pri 21 izolatih proti eritromicinu odpornih BHS skupine G (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*).

Table 2. Macrolide-lincosamide resistance phenotypes in 21 isolates of erythromycin-resistant group G streptococci (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*).

Fenotip Phenotype	Število sevov No. of strains	Eritromicin Erythromycin		Klindamicin Clindamycin		Midekamicin Midekamycin
		razpon MIK MIC range (µg/ml)	interpretacija interpretation (S, I, R)	razpon MIK MIC range (µg/ml)	interpretacija interpretation (S, R)	interpretacija interpretation (S, R)
iMLS <sub>B</sub> iMLS <sub>B</sub>	2	2–16	R	0,12–0,25	S	S
cMLS <sub>B</sub> , nizka stopnja odpornosti cMLS <sub>B</sub> , low level resistance	19	1–16	R	> 256	R	R
cMLS <sub>B</sub> , visoka stopnja odpornosti cMLS <sub>B</sub> , high level resistance 0	0	–	–	–	–	–
iMLS <sub>B</sub> – inducibilni fenotip makrolidno-linkozamidne odpornosti; inducible type of macrolide-lincosamide resistance						
cMLS <sub>B</sub> – konstitutivni fenotip makrolidno-linkozamidne odpornosti; constitutive type of macrolide-lincosamide resistance						
R – odpornost proti antibiotiku; antibiotic resistant						
S – občutljivost za antibiotik; antibiotic susceptible						

škega združenja National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (10). Testirali smo penicilin, eritromicin, klindamicin, midekamicin, tetraciklin, kloramfenikol, vankomicin in ofloksacin. Drugih 14- in 15-členskih makrolidnih antibiotikov (klaritromicin, roksitromicin, azitromicin) nismo testirali, saj njihovo odpornost ali občutljivost napoveduje rezultat testiranja občutljivosti za eritromicin (2). Odpornost 16-členskih makrolidnih antibiotikov je lahko drugačna (2, 4), zato smo testirali tudi 16-členski midekamicin. Pri vseh preiskovanih izolatih BHS smo z metodo difuzijskega gradienta z E-testi (AB Biodisk, Švedska) določili minimalne inhibitorske koncentracije (MIK) za eritromicin in klindamicin, pri sevih skupine G pa smo določili MIK tudi za 6 fluorokinolonov (razpr. 4). Uporabili smo postopek po navodilih proizvajalca.

Fenotip makrolidno-linkozamidne odpornosti (MLS fenotip) smo ugotavljali s testom indukcije z diskoma eritromicina in klindamicina (2). Nizko stopnjo odpornosti proti eritromici-

Razpr. 3. Različni vzorci občutljivosti ali odpornosti proti izbranim antibiotikom, ugotovljeni pri 21 testiranih sevih BHS skupine B in pri 21 sevih BHS skupine G.

Table 3. Different patterns of susceptibility/resistance to selected antibiotics found among 21 tested isolates of group B BHS and 21 tested isolates of group G BHS.

Vzorec odpornosti	Tetraciklin	Kloramfenikol	Ofloksacin	Število izolatov BHS B z vzorcem odpornosti	Število izolatov BHS G z vzorcem odpornosti
Pattern of resistance	Tetracyclin	Chloramphenicol	Ofloxacin	No. of isolates of group B BHS with the pattern of resistance	No. of isolates of group G BHS with the pattern of resistance
A	R	S	S	16	2
B	R	S	R	-	3
C	R	R	S	2	2
Č	R	R	R	-	12
D	S	S	S	3	2

S - občutljivost za antibiotik / antibiotic susceptible, R - odpornost proti antibiotiku / antibiotic resistant

Razpr. 4. Rezultati testiranja občutljivosti (MIK) za različne fluorokinolonske antibiotike pri 21 izolatih BHS skupine G (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*).

Table 4. Susceptibility results (MIC) of different fluoroquinolones for 21 isolates of erythromycin-resistant group G streptococci (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*).

Sevi BHS skupine G (Število)	Razpon MIK (mg/l)					
	Cipro-floksacin	Levo-floksacin	Spar-floksacin	Trova-floksacin	Grepa-floksacin	Moksi-floksacin
Group G strains of BHS (No.)	Cipro-floxacin	Levo-floxacin	Spar-floxacin	Trova-floxacin	Grepa-floxacin	Moksi-floxacin
Odporni proti ofloksacinu (15) Ofloxacin resistant (15)	> 32	8 - > 32	> 32	4 - > 32	> 32	1-4
Občutljivi za ofloksacin (6) Ofloxacin susceptible (6)	0,25-1,0	0,25-1,0	0,25-0,5	0,06-0,5	0,12-0,5	0,06-0,25

nu smo opredelili kot MIK eritromicina  $\leq 32$  mg/l, visoko stopnjo pa kot MIK eritromicina  $\geq 64$  mg/l.

Vse izmerjene cone inhibicije in MIK smo interpretirali po merilih NCCLS za BHS, če za testirane antibiotike obstajajo (10). Za interpretacijo con inhibicije okrog diska midekamicina (Showa, Japonska) smo za to raziskavo uporabili merila NCCLS za klindamicin, saj za midekamicin NCCLS meril sploh ne navaja. Nismo interpretirali rezultatov MIK tistih fluorokinolonov, za katere NCCLS meril ne navaja.

Kombinacijo enakih rezultatov občutljivosti oziroma odpornosti za izbrane antibiotike smo poimenovali vzorec odpornosti.

Za nadzor kakovosti smo uporabili sev *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 (10).

## Rezultati

Identifikacija: vse preiskane izolate skupine B smo identificirali kot vrsto *Streptococcus agalactiae*, vse izolate skupine G pa kot *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*.

Rezultati določanja občutljivosti za antibiotike so prikazani v razpredelnih 1, 2, 3 in 4, ugotovljeni fenotipi makrolidno-linkozamidne odpornosti v razpredelnici 3. Noben izolat ni sodil v M-fenotip makrolidno-linkozamidne odpornosti, zato tega fenotipa v razpredelnih 1 in 2 nismo navajali. Vsi sevi BHS obeh skupin so bili občutljivi za penicilin in vankomicin. Rezultati za ta dva antibiotika zato v razpredelnih niso posebej navedeni. Občutljivost izolata za penicilin napoveduje tudi njegovo občutljivost za številne druge betalaktamske antibiotike (10).

Pri BHS skupine B smo našli 3 izolate z iMLS<sub>B</sub> fenotipom. Osemnajst izolatov sodi v cMLS<sub>B</sub> fenotip odpornosti, od tega ima 7

sevov nizko, 11 sevov pa visoko stopnjo odpornosti proti eritromicinu. Najpogostejši vzorec odpornosti je vzorec A: odpornost proti eritromicinu in tetraciklinu ter občutljivost za penicilin, vankomicin, kloramfenikol in ofloksacin.

Pri BHS skupine G smo našli 2 izolata z iMLS<sub>B</sub> fenotipom, 19 izolatov pa sodi v cMLS<sub>B</sub> fenotip odpornosti. Vsi izolati BHS skupine G imajo nizko stopnjo odpornosti proti eritromicinu. Najpogostejši vzorec odpornosti proti antibiotikom je vzorec Č: ti sevi so odporni proti eritromicinu, klindamicinu, midekamicinu, tetraciklinu, kloramfenikolu in proti vsem fluorokinolonom, za katere NCCLS navaja interpretacijo MIK (ofloksacinu, levofloksacinu, trovafloksacinu in grepafloksacinu) (10). Ti sevi so občutljivi le za penicilin in vankomicin. Tudi izolati z vzorci odpornosti A, B in C so večkratno odporni, proti najmanj trem antibiotikom hkrati.

## Razpravljanje

### Identifikacija BHS

Vsi preiskovani sevi BHS skupine G sodijo med BHS skupine G z velikimi kolonijami v vrsto *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, ki je bližnji sorodnik vrste *S. pyogenes* (1). Identifikacija do vrste se pri BHS v klinični praksi in tudi v raziskavah navadno ne uporablja (1), pomembno pa je, da smo izključili BHS vrste *S. anginosus*, ki lahko imajo antigen skupine G, vendar pa se po bioloških značilnostih in po okužbah, ki jih prvenstveno povzročajo, razlikujejo od BHS skupine G z velikimi kolonijami (1). *S. agalactiae* je edina vrsta med BHS skupine B (1).

ja do vrste se pri BHS v klinični praksi in tudi v raziskavah navadno ne uporablja (1), pomembno pa je, da smo izključili BHS vrste *S. anginosus*, ki lahko imajo antigen skupine G, vendar pa se po bioloških značilnostih in po okužbah, ki jih prvenstveno povzročajo, razlikujejo od BHS skupine G z velikimi kolonijami (1). *S. agalactiae* je edina vrsta med BHS skupine B (1).

### Fenotipi MLS in mehanizmi odpornosti

Pri proti eritromicinu odpornih BHS obeh skupin smo pri 5 od 42 izolatov ugotovili inducibilni tip MLS<sub>B</sub> odpornosti. Noben sev ni imel M-fenotipa odpornosti, 37 sevov je imelo konstitutivni MLS<sub>B</sub> fenotip odpornosti.

Pri vseh testiranih sevih so se rezultati midekamicina ujemale z rezultati klindamicina, kar je pri 16-členskih makrolidnih pogosto (2, 4), vendar pa standardizirano testiranje midekamicina za klinične namene zaenkrat ni možno, ker NCCLS ne navaja interpretacije za ta antibiotik (10).

Zaradi izredno dobrega ujemanja MLS fenotipov in njihove genetske osnove (2, 3, 4, 7) lahko z veliko zanesljivostjo zaključimo, da pri preučevanih izolatih najverjetneje ni *mef* genov, pač pa je vzrok odpornosti proti MLS antibiotikom pri vseh 42 izolatih verjetno prisotnost *erm* genov. Rezultati raziskav, v katerih so ugotavljali genetsko osnovo MLS odpornosti, so pokazali, da inducibilni in konstitutivni tip odpornosti pri BHS skoraj vedno povzročata eden od dveh *erm* genov, *ermB* ali *ermA* - podrazred TR (*ermTR*) (2-5, 7).

Pri proti eritromicinu odpornih BHS skupine B smo konstitutivno odporne izolate lahko razdelili v dve skupini; prva ima nizko, druga pa visoko stopnjo odpornosti proti eritromicinu. Nizka stopnja odpornosti je navadno posledica gena *ermTR* (4). Visoka stopnja odpornosti proti eritromicinu je navadno posledica izraženega gena *ermB* (4). Domnevamo torej lahko, da sta pri preiskovanih izolatih skupine B prisotna

oba gena, *ermTR* pri sevih z nizko stopnjo odpornosti in *ermB* pri sevih z visoko stopnjo odpornosti.

Pri proti eritromicinu odpornih BHS skupine G smo pri konstitutivno in inducibilno odpornih izolatih našli le nizko stopnjo odpornosti proti eritromicinu. Zato lahko domnevamo, da odpornost pri vseh izolatih povzroča izražanje gena *ermTR* (4, 7). Ta gen močno prevladuje tudi pri finskih izolatih BHS skupine G (7).

Vse navedene domneve o genetskih osnovah mehanizmov odpornosti pri preučevanih izolatih BHS bi bilo potrebno preveriti z genetskimi metodami.

O izolatih BHS skupine B, odpornih proti eritromicinu, poročajo številni avtorji iz različnih držav (3–6), tako da izolati, predstavljeni v naši raziskavi, niso nikakršna posebnost. V Sloveniji je delež odpornih sevov v različnih regijah leta 1998 znašal od 1,1 do 11,1% (8). Takrat je v Pomurju delež odpornih sevov znašal 5,6% (8), do leta 2000 pa je porasel na 18,4% (9). Navedeni porast deleža odpornih sevov in prikazana prisotnost različnih fenotipov odpornosti pri BHS skupine B v Pomurju sta razlog za zaskrbljenost.

O izolatih BHS skupine G, odpornih proti eritromicinu, so poročali Finci, ki so pri svojih sevih našli gen *ermTR* (7), posamezne izolate so našli tudi v Španiji in na Tajvanu (3, 6). Drugih poročil o proti eritromicinu odpornih BHS skupine G v dostopni literaturi nismo našli. Dolgoletna prisotnost proti eritromicinu odpornih BHS streptokokov skupine G in njihova pogostost v Pomurju (8, 9) je torej posebnost v slovenskem in svetovnem merilu.

### Vzorci odpornosti proti drugim antibiotikom

Najpogostejši vzorec odpornosti pri proti eritromicinu odpornih BHS skupine B je hkratna odpornost proti eritromicinu in tetraciklinu (vzorec odpornosti A v razpr. 3), redki so sevi z dodatno odpornostjo proti kloramfenikolu ali sevi, občutljivi za tetraciklin. Vsi preiskovani izolati BHS skupine B so bili občutljivi za penicilin, vankomicin in ofloksacin. Ker je ofloksacin proti streptokokom najmanj učinkovit fluorokinolonski antibiotik (11), lahko domnevamo, da so izolati občutljivi tudi za novejša fluorokinolone s povečano učinkovitostjo proti streptokokom.

Najpogostejši vzorec odpornosti pri proti eritromicinu odpornih BHS skupine G je hkratna odpornost proti številnim antibiotikom (vzorec odpornosti Č v razpr. 3). Vsi izolati skupine G so bili občutljivi za penicilin in vankomicin.

Glede na podatke iz dosegljive literature so sevi BHS skupine G, odporni proti številnim fluorokinolonom, tukaj prvič opisani. Našli smo le poročilo o enem samem kliničnem izolatu vrste *S. pyogenes*, ki je bil podobno kot naši izolati odporen proti številnim fluorokinolonским antibiotikom (12). Iz razpredelnice 4 je razvidno, da so pri sevih, odpornih proti ofloksacinu, MIK vseh testiranih fluorokinolonov močno povečane (vsaj 4-krat večje kot pri sevih, občutljivih za ofloksacin). Najnižje MIK smo ugotovili pri fluorokinolonih, ki imajo največjo aktivnost (najnižje MIK) proti streptokokom (trovafloksacin, moksifloksacin) (11). Proti kinolonom, za katere NCCLS navaja merila za interpretacijo MIK (ofloksacin, levofloksacin, grepafloksacin, trovafloksacin), je odpornih vseh 14 proti ofloksacinu odpornih izolatov BHS skupine G (10). Vsi za ofloksacin občutljivi izolati BHS skupine G (6 izolatov) pa so po merilih NCCLS za navedene kinolone občutljivi (10). Ofloksacinski disk je torej primeren za iskanje izolatov BHS z zmanjšano občutljivostjo za fluorokinolone.

Predpisovanje antibiotikov bolnikom, ki ne smejo dobivati betalaktamskih antibiotikov, je pri odpornih sevih BHS težav-

no. Zdi se nam, da bi bilo v primeru, če gre za bolnišnične bolnike, koristno uvesti ukrepe kontaktne izolacije, da bi zmanjšali možnost širjenja teh sevov.

V vsaki preučevani skupini proti eritromicinu odpornih izolatov BHS iz Pomurja torej prevladuje en vzorec odpornosti proti antibiotikom, in sicer vzorec A pri BHS skupine B in vzorec Č pri BHS skupine G (razpr. 3). Verjetno je ta prevladujoči vzorec odpornosti v vsaki skupini BHS posledica razširitve enega odpornega kлона vsake vrste v populaciji. Možno je seveda tudi, da imajo različni kloni enak vzorec odpornosti. Vse navedene hipoteze bi bilo treba preveriti z molekularnimi metodami.

### Zaključki

Prikazali smo raznovrstnost odpornosti proti antibiotikom pri BHS skupin B in G v Pomurju. Do v svetovnem merilu nenavadno odpornih sevov lahko pride kadarkoli in kjerkoli. Pojav teh sevov v pomurski regiji – kot kaže, trenutno edini na svetu – opozarja na nujnost, da pri vseh pomembnejših bakterijskih vrstah vsaka regija ugotavlja deleže odpornih sevov, saj so med slovenskimi regijami velike razlike.

Iz prikazanega je bilo mogoče postaviti nekaj hipotez, ki bi jih bilo potrebno preveriti, menimo pa, da so že navedeni rezultati uporabni pri vsakdanjem delu zdravnikov in za pripravo programov, usmerjenih k zaježitvi širjenja proti antibiotikom odpornih sevov, ki so eden večjih problemov sodobne medicine.

### Literatura

- Ruoff KL. Streptococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. Manual of clinical microbiology. 7<sup>th</sup> ed. Washington: ASM, 1999: 283–96.
- Cornaglia G. Macrolide resistance and Streptococcus pyogenes: molecular basis, epidemiology and clinical significance. Rev Med Microbiol 1999; 10: 245–58.
- Portillo A, Lantero M, Olarte I, Ruiz-Larrea F, Torres C. MLS resistance phenotypes and mechanisms in beta-haemolytic group B, C and G streptococcus isolates in La Rioja, Spain. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 115–6.
- Fitoussi F, Loukil C, Gros I et al. Mechanisms of macrolide resistance in clinical group B streptococci isolated in France. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1889–91.
- Wu JJ, Lin KY, Hsueh PR, Liu JW, Pan HI, Sheu SM. High incidence of erythromycin resistance among clinical isolates of Streptococcus agalactiae in Taiwan. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3205–8.
- Wu JJ, Lin KY, Hsueh PR, Liu JW, Pan HI, Sheu SM. High incidence of erythromycin-resistant streptococci in Taiwan. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 844–6.
- Kataja J, Seppala H, Skurnik M, Sarkkinen H, Huovinen P. Different erythromycin resistance mechanisms in group C and group G streptococci. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1493–4.
- Kolman J, Štorman A, Žohar-Čretnik T et al. Pogled v odpornost beta-hemolitičnih streptokokov in zunajbolnišničnih sevov Staphylococcus aureus. Med Razgl 1999; 38: Suppl 2: 7–23.
- Štrumbelj I. Proti eritromicinu odporni sevi beta-hemolitičnih streptokokov skupin A, B in G v Pomurju, 1997–2000. In: Mueller-Premru M, Gubina M. Mikrobi in antibiotiki 2001. Zbornik predavanj Mikrobiološki simpozij z mednarodno udeležbo. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije, 2001: 139–44.
- NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational supplement. Document M100-S12. Villanova, PA: NCCLS, 2002.
- Esposito S, Noviello S, Ianniello F, Novelli A. In vitro activity of moxifloxacin compared to other fluoroquinolones against different erythromycin-resistant phenotypes of group A beta-hemolytic streptococcus. Chemotherapy 2000; 46: 23–7.
- Yan SS, Fox ML, Holland SM, Stock F, Gill VJ, Fedorko DP. Resistance to multiple fluoroquinolones in a clinical isolate of Streptococcus pyogenes: identification of *gyrA* and *parC* and specification of point mutations associated with resistance. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3196–8.