



Çocuklarda İnvaziv Grup A Streptokok Enfeksiyonları

Invasive Group A Streptococcus Infections in Children

Nurşen Belet (iD)

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makale atfı: Belet N. Çocuklarda invaziv grup A streptokok enfeksiyonları. J Pediatr Inf 2024;18(2):115-122.

Öz

Grup A streptokoklar (GAS) tüm dünyada invaziv bakteriyel hastalıkların önde gelen nedenlerinden biridir ve invaziv GAS (iGAS) enfeksiyonlarının sıklığı son 20 yıldır tüm dünyada artmaktadır. Bu enfeksiyonlar, yalnızca sınırlı sayıda Avrupa ülkesinde bildirim zorunlu olduğundan, gelişmekte olan ülkelerde epidemiyolojik veriler oldukça sınırlıdır. Grup A streptokoklar evrensel olarak β -laktam antibiyotiklere duyarlı olmasına rağmen penisiline alternatif tedavi rejimlerine (makrolid ve linkozamid antibiyotiklere) direnç ve ayrıca subklinik β -laktam direncinin ortaya çıkması endişe vericidir. Bir asırdır devam eden aşı çalışmalarına rağmen etkili bir aşı henüz bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Streptococcus pyogenes*, çocuklar, invaziv grup A streptokok enfeksiyonları, antibiyotik direnci

Abstract

Group A streptococci (GAS) are one of the leading causes of invasive bacterial diseases worldwide, and the incidence of invasive GAS (iGAS) infections has been increasing worldwide for the last 20 years. Epidemiological data in developing countries are very limited, as these infections are only required to be reported in a limited number of European countries. Although group A streptococci are universally susceptible to β -lactam antibiotics, resistance to penicillin alternative treatment regimens (macrolide and lincosamide antibiotics) as well as the emergence of subclinical β -lactam resistance is of concern. Despite the vaccine studies that have been going on for a century, there is no effective vaccine yet.

Keywords: *Streptococcus pyogenes*, children, invasive group A streptococcus infections, antibiotic resistance

Giriş

Streptococcus pyogenes (*S. pyogenes*) [Grup A *Streptococcus* (GAS)], asemptomatik enfeksiyon, farenjit, piyoderma, kızıl veya invaziv hastalıklara yol açan ve enfeksiyon sonrası immün sekeli tetikleme potansiyeli olan bir patojendir. Son çalışmalar invaziv grup A streptokok (iGAS) enfeksiyonları insidansının küresel olarak arttığını bildirmektedir. Grup A streptokoklara bağlı hastalık ve mortalite yükünün çoğu kaynakları sınırlı ülkelerde olmasına rağmen bu ülkelerde GAS insidansı ve mortalitesi ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Genel olarak, iGAS enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %20'si enfeksiyondan sonra, ilk yedi gün içinde kaybedilir. 2014'ten sonra nüfusa dayalı ve çok merkezli hastane temelli çalışmalarda %45'e

varan mortalite oranları hem yüksek hem de orta-düşük gelir düzeyli ülkelerde bildirilmiştir (1,2).

Mikrobiyoloji ve Patogenez

S. pyogenes, Lancefield grup A'nın tek üyesidir ve bilinen tek rezervuarı, insan deri ve muköz membranlarıdır. A grubu streptokokların 240'tan fazla farklı serotipi veya genotipi, M-protein serotipi veya M-protein gen dizisine (*emm* tipleri) dayalı olarak tanımlanmıştır. Genel olarak, *emm* tiplendirmesi, M-protein serotiplemesinden daha ayırt edicidir. M/*emm* tiplene epidemiyolojik çalışmalar için değerlidir ve bazı M tipleri spesifik GAS hastalıkları ile birliktedir. İnvaziv hastalıkla birlikte olan M tipleri, M1, M3, M6, M12, M18 ve M28'dir (2).

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Nurşen Belet

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

E-mail: nurbelet@yahoo.com

Geliş Tarihi: 02.08.2023

Kabul Tarihi: 02.12.2023

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 26.06.2024

©Telif Hakkı 2024 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Grup A streptokoklar, kolonizasyon, konakçı içinde yayılmaya ve bulaşmaya izin veren bir dizi virülans faktörü kullanır ve enfeksiyona karşı hem doğal hem de adaptif immün cevapları bozar. Bu organizmalardan salınan bazı ekzotoksinler süperantijen gibi klas II majör histokompatibilite moleküllerine bağlanarak aşırı T lenfosit stimülasyonu ile aşırı T hücre mediatörleri, proenflamatuvar sitokinlerin salınımı ve takiben şoka neden olurlar. Streptokokal pirojenik ekzotoksinler, streptokoksik toksik şok sendromu (STŞS) ve ciddi enfeksiyonların patogeneziyle ilgilidir (3).

Epidemiyoloji

Çocuklarda GAS bakteriyemi ve/veya invaziv enfeksiyon insidansı yılda 1-3/100.000 olarak bildirilmektedir ve insidansı, bir yaş altı çocuklarda en yüksektir (3-5/100.000). 2022 yılının sonlarında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)/Avrupa ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi iGAS hastalığı vakalarının sayısında artış bildirmiştir. Özellikle bazı Avrupa ülkeleri (Fransa, İrlanda, Hollanda, İsveç ve Birleşik Krallık dahil), 2022 Eylül ayından bu yana, 10 yaşın altındaki çocuklar arasında iGAS hastalığı sayısında artış ve buna bağlı ölümler bildirmiştir. Birleşik Krallık bu ani artıştan en kötü etkilenen ülke olmuştur (4). 7 Aralık 2022 itibarıyla, yalnızca İngiltere, sadece 12 haftalık bir süre içinde 6.600'den fazla kızıl vakası ve ayrıca 652 iGAS enfeksiyonu bildirmiştir. Aynı dönemde ülke genelinde ortalama vaka mortalite oranı %9.92 olan yaklaşık 60 ölüm vakası doğrulanmıştır. En yüksek vaka mortalite oranı 10-14 yaş grubu ve 75 yaş ve üzerinde görülmüştür (5). Grup A streptokok ve iGAS enfeksiyonları, yalnızca sınırlı sayıda Avrupa ülkesinde bildirim zorunlu olduğundan, DSÖ, GAS'ın Avrupa Bölgesi'ndeki genel dolaşım düzeyini değerlendirmenin zor olduğunu belirtmiştir. Ülkemizde bildirim zorunlu değildir.

Çalışmalar ani artışın nedenini, spesifik veya yeni bir suşla veya GAS'ın antibiyotik direncindeki artışla ilgili olmadığını göstermektedir. COVID-19 ile ilgili küresel karantinaların ortadan kalkması, sosyal etkileşimin artması ve el hijyeni gibi diğer pandemi önlemlerinin gevşetilmesinin rol oynayabileceği belirtilmiştir. Pandemi süresince, birçok viral ve bakteriyel pediyatrik enfeksiyonun yükünün düşük olması ve immün stimülasyonun azalması ve ayrıca aşılama oranlarındaki düşüklüğün de önemli olduğu, kapanma dönemleri uzadıkça, duyarlı bireylerin sayısının arttığı ve gelecekteki salgın hastalık riskinin yüksek olacağı iddia edilmiştir. Ayrıca, influenza ve respiratuvar sinsityal virüs (RSV) dahil olmak üzere diğer solunum yolu enfeksiyonlarının bildirimlerindeki eş zamanlı artışın da sorumlu olabileceği bildirilmiştir. COVID-19 enfeksiyonlarının (hem semptomatik hem de asemptomatik) çocuklarda başışıklık düzensizliğine yol açarak çocukları sonraki enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirmiş olabileceği de öne sürülmektedir (5).

iGAS ve kızılın bildirimlerinin zorunlu olduğu İngiltere ve Galler'de 2022 yılında, yılın 37-48. haftasında, 15 yaş altı çocuklarda iGAS olgularının değerlendirildiği çalışmada, alt so-

lunum yolu örneklerinden iGAS izolasyonunun ve viral-koenfeksiyon oranlarının Kasım 2022'de arttığı görülmüştür. En sık tanımlanan solunum yolu virüsleri RSV, insan metapnömovirüsü (hMPV) ve rinovirüs olarak belirtilmiştir (6). Hollanda'da yedi hastaneyi içeren ankete göre, COVID-19 öncesi döneme (2018-2019) göre 2022'nin başından bu yana pediyatrik iGAS vakalarında artış olduğu, en belirgin artışın 0-5 yaş grubunda, ampiyem ve nekrotizan fasiit olgularında olduğu ve mortalitenin %9 olduğu belirtilmektedir (7).

1 Ocak 2000-3 Haziran 2020 arası gebelerde, beş yaş altı çocuklarda iGAS insidansı, mortalite ve nörogelişimsel sonuçların ülkelerin gelir düzeylerine göre değerlendirildiği bir çalışmada (Kanada, Finlandiya, Fiji, Fransa, İrlanda, İsrail, Hindistan, Kenya, Norveç, Güney Afrika, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nden 20 çalışma), orta-düşük gelirli ülkelerde gebelerde iGAS ile ilgili verilerin olmadığı, çocuklarda ise verilerin oldukça sınırlı olduğu bildirilmektedir. Orta-düşük gelirli ülkelerde yenidoğan olgu fatalite riskinin yüksek-gelirli ülkelere göre 20 kat yüksek olduğu ve iGAS'la ilgili nörogelişimsel sonuçları bildiren çalışmaların hem yüksek hem de düşük-orta-gelirli düzeyli ülkelerde olmadığı belirtilmiştir (8).

Risk Faktörleri

İnvaziv *S. pyogenes* enfeksiyonu için çeşitli risk faktörleri tanımlanmasına rağmen olguların yaklaşık %20-30'unda hiçbir risk faktörü veya predispozan faktör olmadığı bilinmektedir. Özellikle çocuklarda bu oran daha yüksektir ve çocukların %50-80'inin tanımlanmış risk faktörü bulunmamaktadır. En yaygın risk faktörü streptokoklara giriş kapısı sağladıkları için travma, cerrahi veya kronik cilt lezyonlarıdır ve tüm vakaların %17-25'inde rapor edilmiştir (9). Scabies ve impetigonun yaygın olduğu bölgelerde iGAS insidansı yüksektir ve bu bölgelerde iGAS olgularının yarısında cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu bulunur (10).

iGAS ile suçiçeği enfeksiyonu arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Güney İsrail'den yapılan çalışmada, suçiçeği aşısının ulusal aşılama programına alınmasından sonra pediyatrik GAS bakteriyemi enfeksiyonlarının genel yıllık oranının yaklaşık %50 oranında düştüğü görülmüştür (11).

iGAS enfeksiyonları, influenza ve diğer solunum virüsleriyle birlikte sıklıkla kış mevsiminde görülür. GAS ile influenza süperenfeksiyonlarının düzenli olarak ortaya çıktığı, yüksek mortalite ile birlikteliği gösterilmiştir. İnfluenza A ve B, RSV ve rinovirüs dolaşımının iGAS insidansına ve şiddetine ne ölçüde katkıda bulunduğunu araştıran bir çalışmada, tüm STŞS vakalarının %40 kadarının influenza A dolaşımına bağlanabileceği bildirilmiştir (12). SARS-CoV-2'nin çocuklarda iGAS enfeksiyonları üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada 2017-2019 yılları arasında iGAS hastalığında kademeli bir artışın gözlenildiği, Nisan 2020'den itibaren belirgin azalma olduğu, ayrıca pnömone olgularının hiçbirinde SARS-CoV-2 ile birliktelik görülmediği belirtilmiştir (13).

İngiltere'de 1991-2014 arasında, 14 yaş ve altındaki çocuklarda, tonsillektomi rehberine uyumla, düşen tonsillektomi sayıları ile akut tonsillit ve farenjit tedavisi için hastaneye başvuranların sayısında ve iGAS olgularında önemli artış gözlenmiştir (14).

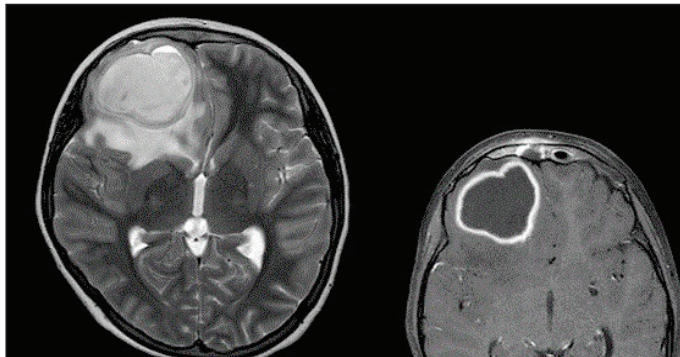
Farinksin iGAS enfeksiyonlarında giriş kapısı olarak rolü hayvan modellerinde gösterilmiştir ancak insanlarda boğazdan invaziv yayılım varsayım olarak kalmıştır. Bir çalışmada erişkin vakaların %2.2'si ve pediatrik vakaların %19.8'inde invaziv enfeksiyondan en az dört hafta önce faringotonsillit olduğu bildirilmektedir (15). Erişkin iGAS vakalarında, moleküler yöntem ile 45 hastanın %22'sinde boğazda GAS saptanmıştır. Bu bulgular nazofarenksten hematojen yayılımın olabileceğini göstermektedir (16).

Hava kirliliğine neden olan partiküllerin (dizel egzoz partikülü) farelerde GAS kolonizasyonunu ve bakteriyel yayılımı artırdığı ve daha şiddetli akciğer enfeksiyonu ve morbiditeye neden olduğu gösterilmiştir (17).

Klinik

iGAS enfeksiyonu steril bölgeden veya nekrotizan fasiit veya STŞS olan bir hastada steril olmayan bölgeden *S. pyogenes*'in izolasyonu olarak tanımlanmaktadır. İnvaziv enfeksiyonlar bakteriyemi ile birlikte olan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, STŞS, endokardit, peritonit, kas-iskelet enfeksiyonları (septik artrit ve osteomyelit), alt solunum yolu enfeksiyonları (pnömoni ve ampiyem), bakteriyemi, apseler (pelvik veya retrofaringeal) ve postpartum genital enfeksiyonları içerir (2).

Çocuklarda intrakraniyal GAS enfeksiyonu hakkında çok az veri mevcuttur. Ciddi ve nadir enfeksiyonlardır. İntrakraniyal GAS enfeksiyonunun patogenezi multifaktöriyeldir, bakteriyemi, parameningeal enfeksiyon, farenjit veya kafa travmasına sekonder olarak oluşabilir. Çoğu intrakraniyal GAS enfeksiyonu otitis media, mastoidit veya sinüzitin intrakraniyal yayılımına sekonder olarak ortaya çıkar (Şekil 1). 1997-2014 arasında Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezinin (CDC) laboratuvar



Şekil 1. Beyin apse kültüründe *S. pyogenes* üremesi olan hastanın kontrastlı beyin MRG'de sağ frontal sinüzite sekonder sağ frontal apse ve sağ frontal sinusun ön ve arka tabulasında osteomyelit bulguları.

tabanlı Aktif Bakteriyel Çekirdek Sürveyans Sistemi ile belirlenen iGAS'lı 2.596 çocuğun 91 (%3.5)'inde intrakraniyal enfeksiyon saptanmıştır. İntrakraniyal enfeksiyonlar en sık kış aylarında ve bir yaş altı çocuklarda görülmüş, başlıca intrakraniyal enfeksiyonlar menenjit (%42), otitis media, mastoidit veya sinüzit sonrası intrakraniyal enfeksiyon (%41) ve ventrikülo-peritoneal şant enfeksiyonu (%17) olarak bildirilmiştir. Vaka mortalite oranı %15 ve en sık görülen *emm* tipleri *emm* 1 ve 12, intrakraniyal GAS enfeksiyonu için risk faktörleri ventriküloperitoneal şant varlığı ve orta kulak veya sinüs enfeksiyonu olarak bildirilmiştir (18).

Tedavi

Streptokokkal toksik şok sendromu tedavisi

Streptokokkal TŞS'nin yönetimi, septik şok ve eşlik eden komplikasyonların tedavisi, enfeksiyonun cerrahi debridmanı, antimikrobiyal tedavi ve intravenöz immünglobülin uygulamasını içerir. Streptokokkal sepsis kapiller kaçak ve dirençli hipotansiyona neden olduğundan, perfüzyonu sürdürmek için büyük miktarlarda intravenöz sıvılar ve vazopresörler gerekebilir. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu ile birlikte olan STŞS'de erken agresif cerrahi girişim önemlidir (19).

Başlangıçta, STŞS diğer patojenlere bağlı sepsisten ayırt edilemediğinden, STŞS şüphesinde klindamisin, vankomisin, karbapenem veya penisilin + beta-laktamaz inhibitörü başlanmalıdır. Streptokokkal TŞS kanıtlandıktan sonra tedavi beta-laktam ajan ile klindamisin kombinasyonundan oluşur (20). *S. pyogenes*, bakterisidal olan beta-laktam antibiyotiklere son derece hassastır, bununla birlikte, penisilin monoterapisi, toksin üretimiyle ilişkili GAS enfeksiyonlarında (TŞS ve nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu) yüksek morbidite ve mortalite ile birlikte bulunur (21). Deneysel çalışmalar yüksek inokulum olduğunda penisilin monoterapisi ile tedavi başarısızlığı göstermiştir (22).

Klindamisin ve penisilin in-vitro aditif, sinerjistik veya antagonistik etkileri yoktur. Klindamisin kullanımı gözlemsel çalışmalarla desteklenmektedir. iGAS enfeksiyonu olan 1.079 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, ek klindamisin kullanımını daha düşük mortalite ile birlikte bulunmuş ve bu sağkallım avantajı, şok veya nekrotizan fasiit olmayan hastalarda da görülmüştür (23).

Klindamisin avantajları;

- 1) Etkinliği inokulum boyutundan veya bakterinin çoğalma fazından etkilenmez.
- 2) Bakteriyel toksin üretimini baskılar.
- 3) Daha uzun bir postantibiyotik etkiye sahiptir.
- 4) Penisilin bağlayıcı proteinlerin sentezini baskılar (24).

Klinik ve hemodinamik olarak en az 48 ile 72 saat stabil olana kadar klindamisin veya linezolid (klindamisin di-erenci olduğunda) tedavisine devam edilmelidir, daha sonra

Tablo 1. iGAS enfeksiyonlarında medikal tedavi

Tanı	Antibiyotik Tedavi ¹	Adjuvan Tedavi
Streptokoksik toksik şok şüphesi	Klindamisin + vankomisin + karbapenem (veya penisilin + beta-laktamaz inhibitörü)	
Streptokoksik toksik şok (kesin tanı)	Beta-laktam + klindamisin ²	İVG birinci gün 1 g/kg, ikinci ve üçüncü gün 0.5 g/kg
iGAS enfeksiyonu	Penisilin G + klindamisin ²	İVG ³

¹Beta-laktam antibiyotiklere duyarlılığı olanlarda (anafilaksi yokluğunda) penisiline alternatif seftriakson veya sefazolin, anafilaktik reaksiyon olan hastalarda penisilin yerine vankomisin veya daptomisin kullanılır.
²Klindamisin direncinde linezolid kullanılabilir.
³iGAS enfeksiyonunda rutin değil, ciddi ve refrakter şoklu hastalarda verilebilir.

penisilin monoterapisi uygulanabilir. Streptokokal TŞS'de optimal antibiyotik süresi, enfeksiyonun kaynağı ve tedaviye klinik yanıt dahil hastanın bireysel koşullarına göre ayarlanmalıdır. Beta-laktam antibiyotiklere duyarlılığı olanlarda (anafilaksi yokluğunda) penisiline alternatif olarak seftriakson veya sefazolin, anafilaktik reaksiyon olan hastalarda penisilin yerine vankomisin veya daptomisin kullanılır (Tablo 1) (20,25).

İntravenöz immünglobulin (İVG)

Streptokokal TŞS'li hastalarda birinci gün 1 g/kg, ardından ikinci ve üçüncü gün 0.5 g/kg İVG önerilmektedir. Bu yaklaşım, İVG kullanımının mortalitede azalmaya neden olduğunu gösteren bir meta-analiz ile desteklenmektedir (Tablo 1) (26).

Diğer iGAS enfeksiyonlarının tedavisi

GAS bakteriyeminin başlangıç tedavisi için penisilin G ve klindamisin tedavisi önerilir ve optimal antibiyotik tedavi süresi belirsizdir. Şok, organ yetmezliği veya nekrotizan enfeksiyonu olmayan hastalarda 48 saat içinde klindamisin kesilmesi, penisilin monoterapisine en az 14 gün devam edilmesi önerilmektedir. GAS bakteriyemili hastalarda (şok, organ yetmezliği veya nekrotizan enfeksiyon yokluğunda), bakteriyemi ve enfeksiyonun sistemik belirtileri kaybolduktan sonra tedavi oral ajanla (penisilin V, amoksisilin, sefalekssin, klindamisin) tamamlanabilir.

Derin yerleşimli iGAS enfeksiyonlarında dokunun enflamasyon ve toksin aracılı nekrozu ve dermal damarların trombozu, antibiyotik perfüzyonunu sınırlar, hızlı ve agresif cerrahi eksplorasyon ve debridman zorunludur. Aşırı ağrısı ve ateşi olan veya toksik olan hastalarda acil cerrahi konsültasyon istenmelidir. Cerrahi inceleme, etiyolojiyi belirleme için örnekler sağlar ve nekrozun boyutunun değerlendirilmesine olanak tanır. Tedavi süresi, klinik gidiş ve cerrahi debridmanın yeterliliğine bağlıdır, tedavi genellikle cerrahi debridman sırasında elde edilen son pozitif kültürden itibaren 14 güne dek devam edilmelidir (20).

Non-steroid antienflamatuvar ajanlar

iGAS enfeksiyonu gelişiminde risk faktörü olarak non-steroid antienflamatuvarların (NSAI) rolü tartışmalıdır. 1985'te Brun-Buisson ve arkadaşları NSAI kullanımı ile şiddetli *S. pyogenes* nekrotizan fasiit gelişimi arasında olası bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (27). Aronoff ve Bloch, olası bir neden/sonuç ilişkisini incelemek için, 2002 yılına kadar yayımlanmış çalışmaların meta-analizinde, çoğu çalışmanın uygun kontrol gruplarından yoksun olduğu veya başka önemli kısıtlılıkları olması nedeniyle, verilerin NSAI'ler için nedensel bir rolü desteklemediğini, fakat daha fazla çalışmanın gerekli olduğunu belirtmişlerdir (28). Takiben NSAI kullanımının STŞS gelişimi için üç kat artmış riskle bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösteren ve NSAI kullanımının suççu enfeksiyonu olan çocuklarda ciddi ikincil komplikasyonlarla bağımsız olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir. Deneysel kas yaralanması çalışmalarında, NSAI'lerin [özellikle non-selektif siklo-oksijenaz (COX) inhibitörleri] yaralanma bölgesinde GAS'a bağlı nekrotizan fasiit/miyonekroz olasılığını ve bakteriyemi arttırdığı, ayrıca, COX inhibitörlerinin kullanımının, penisilin veya klindamisin dahil antibiyotiklerin etkinliğini azalttığı belirtilmiştir. NSAI'lerin, TNF- α üretimini sınırlayan negatif geri bildirim döngüsünü engelleyerek, bireyleri daha şiddetli *S. pyogenes* enfeksiyonlarına yatkın hale getirebileceği, gelişmekte olan enfeksiyonların belirti ve semptomlarını maskeleyerek tanı ve antibiyotik tedavisini geciktirdiği bildirilmektedir (3).

S. pyogenes'te antibiyotik direnci

Grup A streptokoklar evrensel olarak β -laktam antibiyotiklere duyarlı olmasına rağmen, penisilin alternatif tedavi rejimlerine (makrolid ve linkozamid antibiyotiklere) direnç ve ayrıca subklinik β -laktam direncinin ortaya çıkması önemli bir sorundur. Makrolid, linkozamid ve streptogramin B antibiyotikleri kimyasal olarak farklı fakat benzer etki mekanizmasını sahiptirler. Bakteriler bu antibiyotiklere ilaç inaktivasyonu, ilacın dışı akışı (efflux) ve ribozomal hedef modifikasyonu ile direnç gösterirler. Streptokoklardaki dışı akış, makrolide sınırlı direnç (M fenotipi) *mef* genleri ile oluşur. Hedef modifikasyonu, *erm* kodlu metilazlar tarafından kontrol edilir ve yapısal veya indüklenebilir makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLSB) çapraz direnç fenotipleri olarak ortaya çıkar. Nadir direnç mekanizmaları, 23S rRNA veya ribozomal proteinler L4 ve L22 hedef bölgelerindeki spontan mutasyonları içerir (29).

Antibiyotik direnci ile ilgili ilk rapordan biri, 1979'da Japonya'da farenjite neden olan suşların %70'inin eritromisine dirençli olduğunu bildirmiştir. 2011 ve 2019 arasında, CDC Aktif Bakteriyel Çekirdek Sürveyans Programı, eritromisin ve klindamisine duyarlı olmayan iGAS izolatlarının sırasıyla %11.9'dan %24.7'ye ve %8.9'dan %23.8'e arttığını, büyük ölçüde *emm77*, *emm58*, *emm11*, *emm83* ve *emm92* türleriyle ilişkili olduğunu belirtmiştir (30). Dirençli izolatların evsiz, hapiste yatan, uyuşturucu kullanan ve bakımevlerinde uzun süreli

yaşayan kişilerde en sık görüldüğü ve kümelenmeler yaptığı tespit edilmiştir. Çin'de 2014'te tonsillitli, kızılı çocuklarda izole edilen suşların %98.4'ünün hem klindamisin hem de eritromisin dirençli olduğunu ve bunların %90.4'ünün yapısal MLSB fenotipi gösterdiği bildirilmiştir. Eritromisine dirençli *S. pyogenes* prevalansının, makrolid antibiyotiklerin tüketimi ile korele olduğu gösterilmiştir (29).

Ciddi GAS enfeksiyonları için, Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) tedavi kılavuzları, klindamisin ile penisilin kombinasyonunu 10-14 gün süreyle önermektedir (31). Klindamisin direnci şiddetli *S. pyogenes* enfeksiyonu olan hastalarda tedavi başarısızlıkları ile birliktedir. Yeni bir antibiyotik sınıfı olan oksazolidinonlar (linezolid, tedizolid), protein sentezi inhibitörleridir ve klindamisin direncinde kullanılabilirler. Klindamisine dirençli GAS izolatlarına bağlı STŞS'li hastalar için penisilin ve linezolid kombinasyonu önerilir. Erişkin farelerde eritromisin/klindamisin dirençli GAS'a bağlı miyonekrozun tedavisinde linezolid ve tedizolidin, hastalığın ilerlemesini önemli ölçüde geciktirdiği ve/veya sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (32).

Diğer antibiyotiklere direnç

GAS'ta tetrasiklin direnci, makrolid direnciyle birlikte olabilir. Tayvan'da 2000-2019 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada, makrolide dirençli GAS'ın sırasıyla %12.3, %99.2 ve %13.1'inin *tetO*, *tetM* ve *tetK* genlerini barındırdığı bulunmuştur. Sülfametoksazol ve trimetoprim kombinasyonu, özellikle endemik bölgelerde GAS cilt enfeksiyonunun tedavisi için kullanılmaktadır. Şu anda küresel GAS izolatları arasında ko-trimoksazol direnci nadir olarak bildirilmektedir. Aminoglikozitler, florokinolonlara yüksek düzeyde direnç nadir, yeni moleküllere (oksazolidinonlar, tigesiklin ve daptomisin gibi) direnç ise tanımlanmamıştır (33).

β-Laktam duyarlılığı

β-laktamlar, metabolik olarak aktif bakterilerde peptidoglikan çapraz bağlanmasını bloke etmek için penisilin bağlayıcı proteinleri (PBP'ler) hedefleyerek bakteriyel ölüme yol açar. *S. pyogenes* penisiline duyarlı kaldığından, GAS enfeksiyonlarının tedavisi için penisilinler veya diğer β-laktamlar için direnç testi önerilmez ve yaygın kullanılmasına rağmen, GAS'ın penisiline duyarlılığında çok az değişiklik olmuştur. Fakat 2020'de, ampisilin minimal inhibitör konsantrasyonunun (MİK) yükseldiği, ancak direnç seviyelerine ulaşmayan iki klinik *S. pyogenes* izolatında Pbp2x hücre duvarı sentez enziminin mutasyonu hakkında ilk rapor bildirilmiştir. Daha sonra, çok sayıda GAS'ın tüm genom dizisi analizinde penisilin dahil, bazı β-laktam antibiyotiklere karşı yüksek MİK seviyelerine sahip, ancak direnç seviyelerine ulaşmadan *Pbp2x* mutasyonları taşıyan 100'den fazla suş bildirilmiştir. Penisiline dirençli ve toleran *S. pyogenes* suşlarının son derece zayıf çoğalma oranları ve büyük morfolojik anormallikler ile ciddi fizyolojik defektlere sahip olduğu ve klinik izolatlar arasında gelişme olasılığının düşük olduğu,

bu tür mutantlarda gözlenen toleransın klinik olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (34).

Ülkemizde GAS enfeksiyonlarında antimikrobiyal direnç ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Çiftçi ve arkadaşları Aralık 2000-Mart 2001 arasında tonsillofarenjitli çocuklarda izole edilen 263 GAS izolatında penisilin toleransını araştırmışlar ve penisiline dirençli ve toleran suş saptamamışlardır (35). Ekim 2000-Ekim 2002 arasında Ankara'da 1.355 boğaz sürüntü örneklerinde (%94.2 çocuk, %5.8 erişkin) eritromisin direnci %2.6, (n= 36), bunlardan 17 (%47.2)'si makrolide sınırlı direnç (M fenotipi), diğerleri indüklenebilir (16 izolat, %44.4) veya yapısal (üç izolat, %8.3) MLSB direnci göstermiştir. Makrolid direnç prevalansının Ankara'da düşük olduğu ve rutin antimikrobiyal duyarlılık testlerinin gerekmediği bildirilmiştir (36). Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mart 2006-Mart 2009 tarihleri arasında yatan iGAS enfeksiyonlu 22 hastanın (yaş 3-82 yıl), izolatlarında benzilpenisilin, seftriakson, vankomisin, levofloksasin ve linezolid dirençli suş saptanmamış, 4 (%18) suş tetrasikline, 3 (%13.5) suş kloramfenikole dirençli, 9 (%41) suş tetrasikline ve 1 (%4.5) suş eritromisine orta duyarlı olarak bulunmuştur. Eritromisin orta duyarlı olan suşta aynı zamanda indüklenebilir klindamisin direnci saptanmıştır (37). Ülkemizden 18 merkezin katıldığı Eylül 2002-Haziran 2003 arası bir sürveyans çalışmasında 312 *S. pyogenes* solunum yolu izolatlarında makrolid direnci %1.3, bunların üçünde *mefA* geni ve bir izolatta *ermB* geni saptanmıştır. Bir izolatta orta düzeyde levofloksasin direnci bulunmuştur (38). 2011 yılında çocuklarda boğaz kültüründen izole edilen GAS'larda eritromisine orta derecede direnç %2, klindamisine orta derecede direnç %1.1, azitromisine orta derecede direnç %1.8 ve klaritromisine orta derecede direnç %1.8 olduğu, suşların %1.3'ünün eritromisine, %2.8'inin azitromisine ve %1.3'ünün klaritromisine dirençli olduğu gösterilmiştir (39). Görüldüğü gibi GAS'larda ülkemizde son yıllara ait antibiyotik direnç çalışmaları bulunmamaktadır.

Önleme

Temaslı kişiler için profilaksi

Grup A streptokok oldukça bulaşıcı bir organizmadır. iGAS enfeksiyonu olan kişilerin ev temaslıları arasında iGAS hastalığı riski, genel popülasyondan 200-2.000 kat daha yüksektir. İnvaziv GAS enfeksiyonunun önlenmesi için temas sonrası profilaksiye yaklaşım belirsizdir. Profilaksi kararında, temasın süresi ve yakınlığı ve temaslılardaki konakçı faktörler düşünülmelidir. Açık yaraları olan, yakında ameliyat olmuş veya doğum yapmış temaslılar, suçiçeği veya grip gibi eş zamanlı viral enfeksiyonları olan veya immün yetmezliği olanlar profilaksi önerilmektedir. On sekiz-45 yaş arasında HIV ve damar içi uyuşturucu kullanımı bağımsız risk faktörüdür. Kırk beş yaş ve üzerinde diyabet, kalp problemi, kanser ve kortikosteroid kullanımı önemli risk faktörleridir. Ayrıca, 65 yaş ve üzerindeki, invaziv hastalığa yakalananlarda yüksek mortalite nedeniyle risk altındadır. Bu nedenle, yaşlılar veya yukarıda belirtilen risk

faktörlerine sahip kişilerde profilaksi mantıklıdır. İkincil vakaların nadir görülmesi ve çocuklarda iGAS enfeksiyonu riskinin düşük olması nedeniyle okullarda veya kreşlerde kemoprofilaksi önerilmemektedir (2).

Temaslılarda antibiyotik profilaksisi ülkelerde farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğüne bu yıl yayımlanan bilgi notunda kanıtlanmış iGAS enfeksiyonunda temaslı incelemesine başlanması önerilmektedir. Temas profilaksisi 75 yaş ve üzeri, ≥ 37 haftalık hamileler, lohusalar (doğum sonrası ilk 28 gün), yenidoğanlar (28 güne dek), suçiçeği geçirmekte olan veya iGAS vakası ile son temastan sonraki iki gün içinde suçiçeği geçirenler, indeks vakanın kreş sınıfı, ana sınıfı veya okul sınıfında ya da aynı okul servisinde son 10 gün içinde, GAS tonsillofarenjiti dahil, bir başka GAS enfeksiyonu olan bir vaka olduğunda ana sınıfı ve sınıf arkadaşlarına önerilmektedir. Ayrıca indeks vaka STŞS ise yukarıdaki gruba ek olarak, indeks vakanın semptomlarının başlamasından önceki yedi gün içerisinde, indeks vaka ile aynı evde en az 24 saat geçirenlere temas profilaksisi önerilmektedir. Diğer yakın temaslılara GAS enfeksiyonunun belirti ve semptomlarına karşı uyarı ve bilgilendirme, 30 gün içinde ateşli bir hastalık veya GAS'ın herhangi bir klinik belirtisi gelişirse hızla doktor başvurusu önerilmektedir. Temaslı profilaksisinde sefalekssin, sefadroksil, sefuroksim aksetil, sefdinir, klindamisin, oral penisiline alerjisi olanlarda klaritromisin ve azitromisin önerilmektedir (25).

Temaslılarda GAS enfeksiyonu için test endikasyonları oldukça sınırlıdır. Akut romatizmal ateş (ARA) gibi GAS enfeksiyonu sekelleri için yüksek risk altında olan temaslılar dışında önerilmez. Okullarda, kreşlerde veya birçok kişinin yakın temas halinde olduğu diğer ortamlarda, sağlıklı çocuklarda GAS faringeal taşıyıcılık prevalansı, streptokok salgını olmadığında %25'e ulaşabilmektedir. Bu nedenle, sınıf içi veya daha yaygın kültür uygulamaları genellikle gerekli değildir (40).

Enfeksiyon kontrolü

Standart önlemlere ek olarak, yumuşak doku tutulumu ile ilişkili iGAS enfeksiyonu olan hastalarda temas önlemlerinin yanı sıra damlacık önlemleri de alınmalıdır. Antimikrobiyal tedavinin ilk 24 saatinden sonra damlacık ve temas önlemleri kesilebilir (41).

Aşı

Bir asırdan fazla süren araştırmalara rağmen henüz etkili bir GAS aşısı ticari kullanıma sunulmamıştır. Aşı çalışmalarında tarihsel, bilimsel ve ekonomik zorluklar mevcuttur. Aşı çalışmalarında başlıca zorluk *S. pyogenes* aşısı antijenlerinin ARA'yı tetikleyebilecek otoimmün epitoplara içermesidir. Massell ve arkadaşları tarafından ARA'lı hastaların kardeşlerinde (n= 21 çocuk) M protein aşısına bağlı en az iki, muhtemelen üç ARA olgusu bildirilmiştir. Bu çalışmayı takiben, ABD Federal İlaç İdaresi (FDA) yaklaşık 25 yıldan uzun süre insanlarda *S. pyoge-*

nes aşısı çalışmalarını yasaklanmıştır. 2005'te yasak kalkmasına rağmen yalnızca dört aşı o zamandan beri faz I çalışmalarına ilerlemiştir.

Diğer problem *S. pyogenes* enfeksiyonlarının kompleks epidemiyolojisidir. Bunlar çok sayıda *emm* tipleri (>240 *emm* tipi), enfeksiyonun farklı anatomik yerleşimi, epidemiyoloji, hastalık prevalansı ve hastalık yükünde coğrafik farklılıklardır. Yalnızca insana adapte olan *S. pyogenes*'e karşı koruyucu etkinliği değerlendirmek için hayvan modellerini oluşturmak da önemli bir sorundur. Ayrıca, ciddi GAS hastalığının %95'inin düşük ve orta-gelir düzeyli ülkelerde oluşması nedeniyle ekonomik zorluklar aşı çalışmalarını engellemektedir.

Son yıllarda GAS aşısı araştırma ve geliştirme çabaları yeni-den canlanmıştır. DSÖ 2018'de ARA ve romatizmal kalp hastalığının küresel olarak ortadan kaldırılmasını önceliği olarak ilan etmiş ve iGAS enfeksiyonları ve aşırı antibiyotik kullanımındaki artan eğilimlere karşı aşı çalışmalarının önemini vurgulamıştır (33,42).

Sonuç

Grup A streptokok için etkili bir aşı geliştirilene kadar, enfeksiyon tedavisinde antibiyotikler gereklidir. Penisilin, GAS tedavisinde 80 yılı aşkın bir süredir direnç göstermeden kullanılabildiği için düşük başarısızlık oranları ve *pbpx2*'deki mutasyonlar, penisilinde duyarsızlık için endişe vericidir ve penisilin direncinin ortaya çıkması bir halk sağlığı krizi oluşturacağından özel sürveyans gereklidir. Klindamisin ve makrolid direnci dünyada özellikle bazı bölgelerde oldukça yüksektir. Hem GAS'a bağlı immünolojik sekellerin önlenmesi hem de iGAS enfeksiyonlarında klindamisinin güvenli kullanımı için GAS izolatlarında antibiyotik direnci izlenmelidir. Ülkemizde iGAS olgularının bildirimi zorunlu olabilir ve GAS izolatlarında antibiyotik direncinin izlenmesi yararlı olacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - NB; Tasarım - NB; Denetleme - NB; Kaynaklar - NB; Veri toplanması ve/veya işlemesi - NB; Analiz ve/veya yorum - NB; Literatür taraması - NB; Yazıyı yazan - NB; Eleştirel inceleme - NB.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Kaynaklar

1. Craik N, Cannon J, Moore H, Carapetis JR, Sanyahumbi A. Global disease burden of *Streptococcus pyogenes*. Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA (eds). *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. 2nd ed. Oklahoma City (OC): University of Oklahoma Health Sciences Center, 2022:523-65.
2. Nizet V, Arnold JC. *Streptococcus pyogenes* (Group A *Streptococcus*). In: Long SS, Prober CG, Fischer M, (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018:3596-637.

3. Stevens DL, Bryant AE. Severe *Streptococcus pyogenes* Infections. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA (eds). *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. 2nd ed. Oklahoma City (OC):University of Oklahoma Health Sciences Center, 2022:593-614.
4. Surge of invasive Group A streptococcus disease. In December, WHO reported a concerning surge in cases of invasive Group A streptococcus disease in Europe and the USA Sanjeet Baggchi reports. *www.thelancet.com/infection*. Vol 23, March 2023. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00043-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00043-9)
5. Jain N, Lansiaux E, Reinis A. Group A streptococcal (GAS) infections amongst children in Europe: Taming the rising tide. *New Microbes New Infect* 2023;51:101071. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2022.101071>
6. Guy R, Henderson KL, Coelho J, Hughes H, Mason EL, Gerver SM, et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro Surveill*. 2023;28(1):pii=2200942. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200942>
7. van Kempen EB, Bruijning-Verhagen PCJ, Borensztajn D, Vermont CL, Quaak MSW, Janson J-A, et al. Increase in invasive group A streptococcal infections in children in the Netherlands, a survey among 7 hospitals in 2022. *Ped Infect Dis J* 2023;42:e122-4. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003810>
8. Sherwood E, Vergnano S, Kakuchi I, Bruce MG, Chaurasia S, David S, et al. Invasive group A streptococcal disease in pregnant women and young children: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2022;22:1076-88. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00672-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00672-1)
9. Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA (eds). *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. 2nd ed. Oklahoma City (OC):University of Oklahoma Health Sciences Center 2022:463-92.
10. Thean LJ, Jenney A, Engelman D, Romani L, Wand H, Mani J, et al. Prospective surveillance for invasive *Staphylococcus aureus* and group A *Streptococcus* infections in a setting with high community burden of scabies and impetigo. *Inter J Infect Dis* 2021;108:333-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.05.041>
11. Hasin O, Hazan G, Rokney A, Dayan R, Sagi O, Ben-Shimol S, et al. Invasive Group A *Streptococcus* infection in children in southern Israel before and after the introduction of varicella vaccine. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2020;9:236-9. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz013>
12. de Gier B, Vlamincx BJM, Woudt SHS, van Sorge NM, van Asten L. Associations between common respiratory viruse and invasive group A streptococcal infection: A time-series analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2019;13:453-8. <https://doi.org/10.1111/irv.12658>
13. McNeil JC, Flores AR, Kaplan SL, Hulten KG. The indirect impact of the SARS-CoV-2 pandemic on invasive Group A *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* infections in Houston area children. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40:e313-6. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003195>
14. Banigo A, Moinie A, Bleach N, Chand M, Chalker V, Lamagni T. Have reducing tonsillectomy rates in England led to increasing incidence of invasive Group A *Streptococcus* infections in children? *Clin Otolaryng* 2018;43:912-9. <https://doi.org/10.1111/coa.13095>
15. Zachariadou L, Stathi A, Tassios PT, Pangalis A, Legakis NJ, Papaparaskevas J, the Hellenic Strep-Euro Study Group. Differences in the epidemiology between paediatric and adult invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Epidemiol Infect* 2014;142:512-9. <https://doi.org/10.1017/S0950268813001386>
16. Kailankangas V, Vilhonen J, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Rantakokko-Jalava K, Seiskari T, Auranen K, et al. Presence of *Streptococcus pyogenes* in the throat in invasive group A streptococcal disease: A prospective two-year study in the two health districts, Finland. *Infect Dis* 2023;55(6):405-14. <https://doi.org/10.1080/23744235.2023.2192287>
17. Zhi Y, Chen X, Cao G, Chen F, Seo HS, Li F. The effects of air pollutants exposure on the transmission and severity of invasive infection caused by an opportunistic pathogen *Streptococcus pyogenes*. *Environ Pollut* 2022;310:119826. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119826>
18. Link-gelles R, Toews K-A, Schaffner W, Edwards KM, Wright C, Beall B, et al. Characteristics of intracranial group A streptococcal infections in US children, 1997-2014. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2020;9(1):30-5.
19. Babiker A, Kadri SS. ICU Management of invasive β -hemolytic streptococcal infections. *Infect Dis Clin N Am* 2022;36:861-87. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.07.007>
20. Stevens DL. Invasive group A streptococcal infection and toxic shock syndrome: Treatment and prevention. Version 16.3 <http://www.uptodate.com> (accessed Mar, 2023).
21. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 1992;14(1):2-13. <https://doi.org/10.1093/clinids/14.1.2>
22. Stevens DL, Yan S, Bryant AE. Penicillin-binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo: An explanation for the inoculum effect. *J Infect Dis* 1993;167(6):1401-5. <https://doi.org/10.1093/infdis/167.6.1401>
23. Babiker A, Li X, Lai YL, Strich JR, Warner S, Sarzynski S, et al. Effectiveness of adjunctive clindamycin in β -lactam antibiotic-treated patients with invasive β -haemolytic streptococcal infections in US hospitals. A retrospective multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021;21(5):697-710. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30523-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30523-5)
24. Mascini EM, Jansze M, Schouls LM, Verhoef J, Van Dijk H. Penicillin and clindamycin differentially inhibit the production of pyrogenic exotoxins A and B by group A streptococci. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(4):395-8. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00413-7](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00413-7)
25. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. İnvaziv Grup A Streptokok Enfeksiyonları. Bilgi Notu, 31 Ocak 2023.
26. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific Intra venous Immunoglobulin in clindamycin-treated patients with Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018;67:1434-6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy401>
27. Brun-Buisson CJ, Saada M, Trunet P, Rapin M, Roujeau JC, Revuz J. Haemolytic streptococcal gangrene and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6484):1786. <https://doi.org/10.1136/bmj.290.6484.1786>
28. Aronoff DM, Bloch KC. Assessing the relationship between the use of non-steroidal antiinflammatory drugs and necrotizing fasciitis caused by group A streptococcus. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(4):225-35. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000085060.63483.bb>
29. Cattoir V. Mechanisms of *Streptococcus pyogenes* antibiotic resistance. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA (eds). *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. 2nd ed. Oklahoma City (OC):University of Oklahoma Health Sciences Center 2022:649-90.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Active bacterial core surveillance (ABCs). Accessed from: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-fs-findings/surv-reports.html> (2019).
31. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:e10-52. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>
32. Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, McIndoo E, Stevens DL. Emerging erythromycin and clindamycin resistance in group A streptococci: Efficacy of linezolid and tedizolid in experimental necrotizing infection. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;22:601-7. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.04.032>

33. Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, Harbison-Price N, De Oliveira DMP, Jespersen MG, et al. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus infection. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:431-47. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00865-7>
34. Çiftçi E, Doğru Ü, Güriz H, Aysev AD, İnce E. Tonsillofarenjitli çocukların boğaz kültürlerinden izole edilen A grubu beta hemolitik streptokokların penisilin tolrenasının araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 2002;36:147-52.
35. Hanage WP, Shelburne SA. Streptococcus pyogenes with reduced susceptibility to β -Lactams: How big an alarm bell? *Clin Infect Dis* 2020;71(1):205-6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1006>
36. Açıkgöz ZC, Göçer S, Tuncer S. Macrolide resistance determinants of group A streptococci in Ankara, Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:110-2. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg300>
37. Bayramoğlu G, Topkaya AE, Balıkcı A, Aydın F. Türkiye'nin doğu Karadeniz bölgesinden tanımlanmış invazif A grubu streptokokların serotipleri ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:446-53.
38. Gür D, Mülazımoğlu L, Ünal S, e-BASKETT-II Çalışma Grubu. Solunum yolu enfeksiyonu etkenleri Streptococcus pneumoniae ve Streptococcus pyogenes'in telitromisin ve 11 antimikrobik ilaca in vitro duyarlılığı: e-BASKETT-II sürveys çalışmasının Türkiye sonuçları. *Mikrobiyol Bul* 2007;41:1-9.
39. Kara A, Aslınur Parlakay AÖ, Gür D, Cengiz AB, Tezer H, Çiftçi E, ve ark. Grup A Beta Hemolitik Streptokok Türkiye Makrolid Direnç Değerlendirmesi Pilot Çalışma Sonuçları. *J Pediatr Inf* 2011;5:96-9. <https://doi.org/10.5152/ced.2011.35>
40. American Academy of Pediatrics. Group A Streptococcal Infections. In: Kimberlein DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book:2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL:American Academy of Pediatrics, 2021:694-707. <https://doi.org/10.1542/9781610025225-part03-ch130>
41. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control* 2007;35:S65-164. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2007.10.007>
42. Harbison-Price N, Rivera-Hernandez T, Osowicki J, Davies MR, Steer AC, Walker MJ, DaleCurrent JB. Approaches to Vaccine Development of Streptococcus pyogenes. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA (eds). *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. 2nd ed. Oklahoma City (OC):University of Oklahoma Health Sciences Center, 2022:691-771.