

**ODONTOJEN KAYNAKLI BİR ABSEDEN İZOLE EDİLEN
KLİNDAMİSİNE DİRENÇLİ *STREPTOCOCCUS CONSTELLATUS* :
OLGU SUNUMU**

**CLINDAMYCIN RESISTANT *STREPTOCOCCUS
CONSTELLATUS* ISOLATED FROM ODONTOGENIC ABSCESS:
A CASE REPORT**

**Nursen BAKIR TOPÇUOĞLU¹, Zamira KASIMOVA²,
Ayfer KAYNAR², Güven KÜLEKÇİ¹**

ÖZET

"*Streptococcus anginosus*" ya da "*Streptococcus milleri*" grubu olarak adlandırılan bakterilerde klindamisine direncin arttığı bildirilmektedir. Klindamisin son yıllarda dişhekimliğinde seçimsel bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Diş kaynaklı bir abseden izole edilen söz konusu gruptan olan *Streptococcus constellatus* bakterisinin klindamisine dirençli bulunması nedeniyle bu olgu bildirmeye değer bulunmuştur. Abseden intraoral olarak ponksiyonla alınan cerahat örneği anaerob bakteriyolojik kültür yöntemiyle incelenmiştir. Antibiyotik duyarlılık deneyi, agar disk diffüzyon yöntemine göre yapılmıştır. Saf kültür halinde $>10^5$ cfu/ml alfa hemolitik streptokoklar üremiştir. *S. constellatus* olarak tanımlanan suşun klindamisine dirençli olduğu belirlenmiştir. Alfa hemolitik streptokokların etken olabileceği olgularda klindamisine karşı direnç gözönünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Odontojenik abse, *Streptococcus constellatus*, klindamisin

ABSTRACT

Clindamycin resistance is reported among the bacteria which are called "*Streptococcus anginosus*" or "*Streptococcus milleri*" group recently. Clindamycin is used as a choice of antibiotic at dentistry nowadays. From that group bacteria, *Streptococcus constellatus*, isolated from an odontogenic abscess is reported as it was found clindamycin resistant. The anaerobic bacteriologic investigation was performed to the pus specimen which was aspirated intraorally from the abscess cavity. The antibiotic susceptibility test was determined using agar disc diffusion technique. $>10^5$ cfu/ml alpha hemolytic streptococci were grown as pure culture. The isolate identified as *Streptococcus constellatus*, was resistant to clindamycin. The clindamycin resistance must be taken into consideration with the suspected alpha hemolytic streptococci cases.

Key Words: Odontogenic abscess, *Streptococcus constellatus*, clindamycin

¹ İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Mikrobiyoloji Bilim Dalı.

² İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi/Anabilim Dalı.

GİRİŞ

Son yıllarda ağız streptokoklarının DNA homolojisi, tam hücre protein profilleri ve glikosidaz aktivitesi gibi tekniklerle türler arasındaki taksonomik ilişkileri aydınlatılmıştır. Ağız streptokokları “*mutans*”, “*salivarius*”, “*anginosus*” ve “*mitis*” olarak başlıca dört “tür grubu”na ayrılmıştır (1, 2). *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus anginosus* türlerinden oluşan “*S.anginosus* grubu” özellikle Avrupa’lı bilim adamları tarafından “*Streptococcus milleri* grubu (= SMG) ” olarak adlandırılmaktadır. Bu yazıda gruptan “*Streptococcus milleri* grubu” olarak söz edilmiştir. *S.milleri* adı ağız mikrobiyolojisinin babası olarak kabul edilen W.D.Miller’in adından ötürüdür (1). Ancak günümüzde artık tür olarak kültür kolleksiyonunda tanımlanmış bir tip suşu olmadığından taksonomik değer taşımamaktadır. Grup adlandırmasında da “*S.milleri* grubu” terimi kullanımına son verilmesi önerilmektedir. Ancak günümüzde hala Journal of Clinical Microbiology, Clinical Infectious Diseases ve Antimicrobial Agents and Chemotherapy gibi dergilerde “*Streptococcus milleri* grubu” olarak geçmektedir (3-5). Söz konusu grubun laktozu fermente etmeyen *S.constellatus*, laktozu fermente eden *S.intermedius* ve çeşitli Lancefield grubu antijenlere (A,C,F,G gibi) sahip β-hemolitik suşları içeren *S.anginosus* türleri bulunmaktadır (1, 2, 6). Diş plağı ve mukoza yüzeylerinden kolaylıkla izole edilebilen “*S.milleri* grubu”nun diş, beyin, karaciğer abseleri, apandisit, peritonit ve endokardit gibi olgulara yol açtığı bildirilmiştir (3, 4, 6, 7). *S.constellatus* ve *S.intermedius* türleri bu grubun diş kaynaklı infeksiyonlardan en sık izole edilen türleridir (3, 4, 8).

Son çalışmalarda “*Streptococcus milleri* grubu” bakterilerin klindamisine direncinin arttığı gösterilmiştir (5, 9).

Bu yazıda diş kaynaklı absesi olan bir hastadan izole edilen klindamisine dirençli olan *S.constellatus* olgusu bildirilmiştir.

OLGU

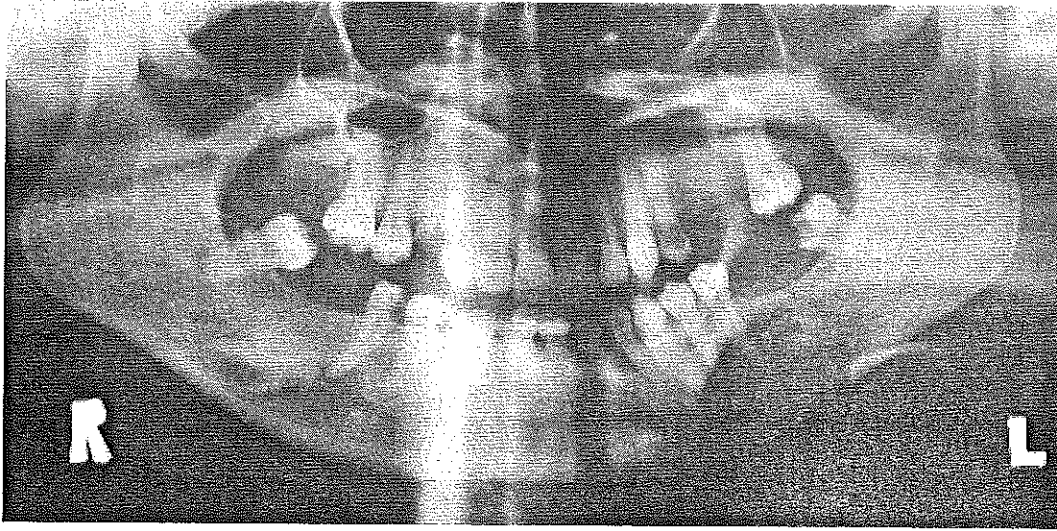
Klinik İnceleme:

İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine

başvuran 40 yaşındaki kadın hastanın hikayesinde, diş ağrısı şikayeti ile başvurduğu klinikte ampisilin 375 mg ve antienflamatuvar ilaç tedavisi uygulandığı, bir hafta sonunda şikayetlerinin arttığı ve yanağında bir şişlik oluştuğu, bu nedenle de 2x1g amoksisilin tedavisine başlandığı, ancak bu tedaviye rağmen şikayetlerinin ve ağrısının arttığı öğrenilmiştir. Hastanın klinik muayenesinde sol taraf yanak bölgesindeki şişliğin üstte infraorbital ön kenarı, önde dudak bileşiği, arkada masseter kasın ön kenarına, altta mandibula alt kenarına kadar yayıldığı, ilgili tarafta cildin parlak kırmızı ve fluktuan olduğu saptanmıştır. Hastanın ağız içi muayenesinde alt sol ikinci küçük azı dişte pulpaya uzanan bir çürük kavitesi bulunduğu ve ilgili bölgede vestibulum oris’in dolgun ve fluktuan olduğu saptanmış, radyolojik muayenede ise alt sol ikinci küçük azı dişinin periapikalinde klinikle uyumlu radyolüsent alan gözlenmiştir (Şekil 1). Olgunun alt sol ikinci küçük azı dişinden kaynaklanan yanak ve vestibülü tutan bir odontojen abse olduğuna karar verilmiştir. Mikrobiyolojik inceleme için ponksiyonla intraoral olarak girilerek abseden cerahat örneği alınmıştır. Daha sonra alt sol ikinci küçük azı dişinin vestibülünden abse drenajı yapılarak lastik dren yerleştirilmiş, ilgili diş çekilerek hasta kontrole alınmıştır. Bir sonraki kontrolde şişliğin tamamen indiği, çekim yarasının iyileştiği gözlenmiştir.

Mikrobiyolojik İnceleme:

Cerahat örneği 10 dakika içerisinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmıştır. Mikroskop incelemesi için örnekten direkt Gram boyama yapılmıştır. Kültür incelemesi için cerahat örneğinin 10 katlı sulandırılmaları yapılmış ve direkt, 10^{-1} , 10^{-3} ve 10^{-5} sulandırılmalarından fakültatif anaerop ve anaerop bakteriler için ikişer tane olarak CDC anaerop kanlı agar (triptik soy agar, maya özeti [5g/l], hemin [5µg/ml], vitamin K₁[0.1 µg/ml], defibrine koyun kanı [%5]) petrilere ekilmiştir. Anaerop ortamda (Gas Generation Kit, Oxoid Ltd. Basingstoke Hampshire, UK) 5 gün ve %10 CO₂’li ortam olarak da mum söndürme kavnozunda 3 gün 37°C’de bekletilmiştir (10). Mikroskop incelenmesinde bol polimorf nüveli lökositler ve Gram pozitif koklar görülmüştür. Anaerop ve



Şekil 1: Olgunun panoramik röntgen filminde alt sağ ikinci küçük azı dişinin periapikalinde radyolüsent alan görünümü.

CO₂'li kültürlerde cerahatin ml'sinde 10⁵ cfu'nun üzerinde saf kültür halinde alfa hemolitik streptokoklar üremiştir. Elde edilen saf kültüre API 20 Strep hazır tanı kitleri (BioMerieux Vitek) yardımı ile *S.constellatus* tanısı konulmuştur. Disk diffüzyon tekniği ile yapılan antibiyotik duyarlılık testinde, suş penisilin, vankomisin, eritromisin, kloramfenikol ve trimetoprim/sulfametoksazol'e duyarlı; klindamisine dirençli bulunmuştur.

TARTIŞMA

Orofasial infeksiyonlar, genellikle ağız boşluğunda normal florada bulunan bakterilerden oluşan polimikrobiyal olarak adlandırılan karışık anaerop infeksiyonlardır (2, 10, 11). Bu bakteriler sıklıkla viridans streptokoklar, peptostreptokoklar, prevotella ve fusobakterilerdir (8, 10, 12, 13).

Siqueira ve ark (8) DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile 27 akut periradiküler absede bulunan mikroorganizmaları inceledikleri çalışmalarında, abse örneklerinde *S.constellatus*'a; *Bacteroides forsythus* ve *Porphyromonas gingivalis*'ten sonra üçüncü sıklıkta (%25.9) rastlandığını belirlemişlerdir. Aynı gruptaki bakterilerden *S.intermedius* ve *S.anginosus*'u sırasıyla örneklerin %11.1 ve %7.4'ünde saptamışlardır. Kuriyama ve ark. (14) dentoalveolar infeksiyonların %23.3'ünden *S.constellatus* ve sadece %2.7'sinden

S.intermedius izole etmişler; hiçbirinden *S.anginosus* izole edememişlerdir. Clarridge III ve ark (4) "*S.milleri* grubu" bakterilerin etken olduğu 118 olguyu inceledikleri çalışmalarında odontojenik ve baş boyun bölgesi abse örneklerinin %22'sinden *S. constellatus* ve %10'undan *S.intermedius* izole edildiğini bildirmişlerdir. Sakamoto ve ark (8) 23 kapalı odontojenik abseden iğne aspirasyonu ile aldıkları cerahat örneklerinden direkt inokulasyon tekniği ile 112 bakteri izole etmişler; 81'i (%72.3) anaerop ve 31'i (%27.7) aerop olan bu suşlardan 8'ine *S.constellatus* tanısı koymuşlardır.

Küleççi ve ark (10) ampirik antibiyotik tedavisi görmüş dentoalveolar abseli 13 hastadan izole ettikleri 42 anaerop ve 28 fakültatif bakterilerin ilk sırasında Prevotella türleri (%25.7), ikinci sırada Peptostreptokok türleri (%17.1) ve üçüncü sırada streptokok türlerinin (%14.2) yer aldığını ve bunlardan birisinin (%1.4) *S. constellatus* olduğunu bildirmişlerdir. Bantar ve ark (3) ise "*S.milleri* grubu" bakterilerin izole edildiği klinik örneklerden baş ve boyun bölgesinden elde edilen bakterilerin %58'inin *S.anginosus*, %25'inin *S.intermedius* ve sadece %17'sinin *S.constellatus* olduğunu bildirmişlerdir.

Son yıllarda "*S.milleri* grubu"nda klindamisine direncin arttığını bildiren çalışmalar vardır (5, 9, 14, 15, 16). Bakterilerin klindamisine direnç mekaniz-

ması olarak hücre permeabilitelerindeki değişiklik ve ribozomal bağlantı noktasındaki değişim bildirilmektedir (17). Jacobs ve Stobberingh (15), 423 "S.millieri grubu" klinik suşun çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarını inceledikleri çalışmalarında suşların %2.4'ünde klindamisin direnci bildirmişlerdir. Gruba tür düzeyinde bakıldığında klindamisin direnci 130 *S.constellatus* suşunda toplam olarak %3.1 ve 252 *S.anginosus* suşunda %2.8 olarak bulunurken, 41 *S.intermedius* suşunun hiçbirinde klindamisin direncine rastlanmamıştır (15). Limia ve ark (9), "S.millieri grubu" 180 suşun %16.6'sında klindamisin direnci belirlemişler; 63 *S.constellatus* suşunun klindamisine duyarlılığını %85.7 olarak bildirmişlerdir. Tracy ve ark (5), genetik olarak tanımladıkları 44 "S.millieri grubu" bakteri içinde üç türün her birinin yer aldığı 6 suşta klindamisine direnç saptamışlardır. Kuriyama ve ark (14), orofasiyal odontojenik enfeksiyonlardan izole edilen viridans streptokoklarının %13'ünde klindamisin direnci bildirmişlerdir.

Ülkemizde çeşitli hasta grubu ve sağlıklı kişilerden izole edilen viridans streptokoklarda antibiyotik direncinin araştırıldığı bir yüksek lisans tezinde, 219 suşun 34'ü (%16) klindamisine dirençli bulunmuş; %44.3 oranındaki penisiline dirençli suşların %28'inde aynı zamanda klindamisin direncine de rastlanmıştır (18). Tayvan'da buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle 1993-1994 yılları arasında izole edilen 62 viridans grubu streptokokun klindamisine direnç oranının %38.7; tetrasiklin, eritromisin, azitromisin, sefotaksim ve penisiline direnç oranlarının sırasıyla %77.5, 53.3, 40.3, 11.3 ve 4.8 olduğu saptanmıştır (16). Bu çalışmada, eritromisine dirençli streptokokların yüksek insidensi nedeniyle Tayvan'da streptokok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde penisiline alternatif olarak, ya da profilaktik olarak makrolidlerin seçilmemesi gerektiğine dikkat çekilmiştir.

Makrolidlere direnç genellikle linkozamid ve streptograminler (makrolid-linkozamid-streptogramin [MLS] fenotipi) ile ortak hedef bölge olan 23S rRNA modifikasyonuna bağlıdır (16). Bu nedenle linkozamidler makrolidlerle çapraz direnç gösterirler. Linkozamidler içinde yer alan klindamisin, linkomisinin yarı yapay bir türevidir;

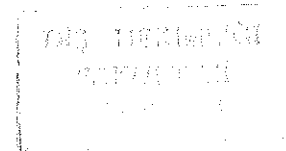
anaeroplara ve gram pozitif aeroplara etkilidir (17, 19). Klindamisin diş hekimliğinde kullanımı, ilk seçilmiş ilaç olan penisilin alerjisi durumunda söz konusudur. Amerikan Kalp Birliği'nin 1997'de yeniden gözden geçirdiği profilaksi uygulamalarında penisilin alerjisi durumunda daha önce önerilen eritromisin, gastrointestinal yan etkileri nedeniyle listeden çıkarılarak klindamisin ya da klaritromisin, azitromisin gibi yeni makrolidlerin kullanılması önerilmiştir (16, 19).

Odontojen kaynaklı abselerin tedavisinde temel prensip cerahatin boşaltılması ve enfeksiyon kaynağının ortadan kaldırılmasıdır (20). Antibiyotik ancak ateş ve sistemik tutulum riskini kontrol altında tutmak için yardımcı olarak kullanılır.

Bildirilen olgu, hem cerrahi hem de mikrobiyolojik sonuçları açısından dikkate alınmalıdır. Hastaya uygun bir antibiyotik (Ampicilin) verilmiş olmasına ve bu antibiyotiğe karşı bir direnç saptanmamış olmasına rağmen, klinik tablonun ağırlaşarak sürüyor olması, iyileşmenin, enfeksiyon kaynağının ortadan kaldırılmasının ardından gerçekleşmesi, tedavide cerrahinin önemini vurgulamaları açısından ilginçtir. Klindamycine karşı dirençli *Streptococcus constellatus* bakterilerinin saptanmış olması ise rasyonel olmayan bilinçsiz antibiyotik kullanımının enfeksiyon kontrolü konusunda getireceği potansiyel riskleri ortaya koyması açısından dikkate alınmalıdır. Kısaca, cerrahi ve mikrobiyolojik açıdan etkin olmayan bir tedavi protokolü enfeksiyonun önemli anatomik yapılar içeren komşu localara yayılmasına, iyileşmenin gecikmesine, kronik enfeksiyona, gereksiz ve etkin olmayan antibiyotik kullanımına neden olmaktadır (21). Bu nedenle diş hekimlerinin antibiyotik tedavisi gereken durumları, olası patojenleri ve bu patojenlerin antibiyotik duyarlılık durumlarını bilmeleri ve değişiklikleri izleyerek gerekli cerrahi girişimi zamanında uygulamaları hem orofasiyal bölge enfeksiyonlarının kontrolü hem de bakterilerin direnç kazanmalarını engellemek açısından önemli ve gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Maiden MFJ, Lai C-H, Tanner A. Characteristics of oral gram positive bacteria. In: Slots J, Taubman MA editors. Contemporary Oral Microbiology and Immunology. St. Louis: The Mosby Company, 1992, p: 342-372.
2. Marsh P, Martin MV. Oral Microbiology. 4.baskı. Oxford: Wright, 2000, p: 20-22.
3. Bantar C, Canigia LF, Reloso S, Lanza A, Bianchini H, Smayevsky J. Species belonging to the "*Streptococcus milleri*" group: Antimicrobial susceptibility and comparative prevalence in significant clinical specimens. J Clin Microbiol, 1996; 34: 2020-2022.
4. Clarridge JE 3rd, Attori S, Musher DM, Hebert J, Dunbar S. *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* ("*Streptococcus milleri* Group") Are of Different Clinical Importance and are not Equally Associated with Abscess. Clin Infect Dis, 2001; 15: 32: 1511-1515.
5. Tracy M, Wanahita A, Shuhatovich Y, Goldsmith EA, Clarridge JE 3rd, Musher DM. Antibiotic susceptibilities of genetically characterized *Streptococcus milleri* group strains. Antimicrob Agents Chemother, 2001; 45: 1511-1514.
6. Gossling J. Occurrence and pathogenicity of the *Streptococcus milleri* Group. Rev Infect Dis, 1988; 10:2: 257-285.
7. Casariego E, Rodriguez A, Corredoira JC, Alonso P, Coira A, Bal M, Lopez MJ, Varela J. Prospective study of *Streptococcus milleri* bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1996; 15: 194-200.
8. Sakamoto H, Kato H, Sasaki J. Semiquantitative bacteriology of closed odontogenic abscesses. Bull Tokyo Dent Coll, 1998; 39(2): 103-107.
9. Limia A, Jimenez ML, Alarcon T, Lopez-Brea M. Five year analysis of antimicrobial susceptibility of "*Streptococcus milleri*" group. Eur J Microbiol Infect Dis, 1999; 18: 440-444.
10. Külekçi G, Yaylalı D, Koçak H, Kasapoğlu Ç, Gümrü OZ. Bacteriology of dentoalveolar abscesses in patients who have received empirical antibiotic therapy. Clin Infect Dis, 1996; 23: 51-53.
11. Külekçi G. Dişhekimiğinde geleceğe antibiyotik yazılması. 17. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi Diş Hekimliği Kurs Kitapçığı. Antalya 2002, s: 4-13.
12. Lewis MA, MacFarlane TW, McGowan DA. Quantative bacteriology of acute dentoalveolar abscesses. J Med Microbiol, 1986; 21: 101-104.
13. Siqueira JF jr, Rocas IN, Souto R, Uzeda M, Colombo AP. Microbiological evaluation of acute periradicular abscesses by DNA-DNA hybridization. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2001; 92: 451-457.
14. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of gram-positive cocci isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. Oral Microbiol Immunol, 2002; 17: 132-135.
15. Jacobs JA, Stobberingh EE. In-vitro antimicrobial susceptibility of the "*Streptococcus milleri*" group (*Streptococcus anginosus* *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus intermedius*). J Antimicrob Chemother, 1996; 37: 371-375.
16. Wu JJ, Lin KY, Hsueh PR, Liu JW, Pan HI, Sheusu. High incidence of erythromycin-resistant streptococci in Taiwan. Antimicrob Agents Chemother, 1997; 41: 844-846.
17. Lewis RE, Klepser ME. Update on clindamycin: new pharmacokinetic and pharmacodynamic data. Infect Med, 1998; 15: 726-731.
18. Can S. Çeşitli hasta grubu ve sağlıklı kişilerden izole edilen viridans grubu streptokoklarda antibiyotik direncinin araştırılması. Yüksek lisans tezi. İstanbul. 2001: 23-29.
19. Külekçi G. Dişhekimiğinde antibakteriyel, antifungal ve antiviral ilaçlar. 17. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi Diş Hekimliği Kurs Kitapçığı. Antalya 2002, s: 69-74.



20. Peterson L. Principles of management and prevention of odontogenic infections, In: Peterson L, Ellis E, Hupp J, Tucker M. Editors. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. İkinci baskı. Mosby 1993, p: 419.
21. Donoff RB. Odontogenic infection, in: Manual of Oral and Maxillofacial Surgery. 2. baskı. Boston: Mass General Hospital, 1982, p: 279-291.

Yazışma Adresi:

Dt. Nursen BAKIR TOPÇUOĞLU
İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi, Mikrobiyoloji Bilim
Dalı. Çapa 34390, İstanbul
Tel: 0 212 414 20 20 /30287
Faks: 0 212 531 22 30
E-posta: nursenbakir@hotmail.com