



İnvaziv Grup A Streptokok Enfeksiyonu Tedavisinde, İnokülüm Etkisi ve Klinik Yorumlanması Nasıl Olmalıdır?

How Should the Inoculum Effect and its Clinical Interpretation be in the Treatment of Invasive Group A Streptococcal Infection?

Fatma Dilşad Aksoy^(ID), Mustafa Kemal Hacımustafaoğlu^(ID)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Soru: Genel olarak bakterisidal (penisilin/sefalosporin gibi) ve bakteriyostatik (klindamisin, makrolid gibi) antibiyotik kombinasyonlarının antagonistik özellik gösterebileceğini biliyoruz. İnvaziv grup A streptokok enfeksiyonunda duyarlı olsa bile penisiline (veya sefalosporinlere) ek olarak klindamisin verilmesi öneriliyor. Bunun mekanizması ve tedavideki rolü hakkında bilgi verir misiniz? **Dr. Gülsüm Mammadlı**

Makale atfı: Aksoy FD, Hacımustafaoğlu MK. İnvaziv grup A streptokok enfeksiyonu tedavisinde, inokülüm etkisi ve klinik yorumlanması nasıl olmalıdır? J Pediatr Inf 2023;17(1):66-70.

Yanıt

(Dr. Fatma Dilşad Aksoy,
Dr. Mustafa Kemal Hacımustafaoğlu)

Giriş ve genel bilgiler: Bilindiği gibi bakterisit ilaçlar özellikle aktif bölünen bakterilere en etkilidir. Bakteriyostatik ilaçlar ise genellikle bakteri metabolizmasını inhibe ederek büyümeye inhibisyonu yaparlar. Genel bir bilgi olarak bakterisit + bakteriyostatik ilaç kombinasyonu; bakterisidal ilacın potansiyel etkisini azaltarak genel bir etkinlik azalmasına yol açabilir. Bu nedenle bu tip kombinasyonlar genelde antagonistik olarak kabul edilir (1). Ancak bu genel durum, bazı klinik tablo (invaziv grup A streptokokların yol açtığı) ve etkenler (Grup A streptokok; GAS, *Streptococcus pyogenes*), bazı durumlarda (stafilokok gibi) tam geçerli olmayabilir. Ayrıca penisilinin (bakteririsid) ve klindamisin (bakteriyostatik) kombinasyonunun, in-vitro anlamlı aditif, sinerjistik veya antagonistik etkileri yoktur (2,3).

İnokülüm etkisi (IE) genellikle laboratuvar şartlarında ortamda normalde çok daha fazla bakteri varlığında, bakteriye karşı minimal inhibitör konsantrasyonda (MIC) anlamlı artış olarak tanımlanır (4). IE'nin tanımlanmasında literatürde değişik kriterler kullanılabilir. Genellikle standart bakteri dansitesinden 10 kat ve üzeri canlı bakteri konantrasyonunun varlığı veya MIC'te artış veya zamana göre öldürme hızlarında azalma, IE'nin değerlendirilme kriterleri arasında kabul edilmiştir (3). IE esas olarak laboratuvar şartlarındaki antibiyotik etkisinin azalması olarak tanımlanır ancak bunun klinik karşılığı da vardır. Yani IE etkisinin olduğu şartlarda; normalde etkene (örneğin, GAS gibi) etkili olan bir antibiyotikle (örneğin, penisilin veya sefalosporin gibi) klinik başarısızlık gelişebilir. Bu çerçevede IE, artmış bakteri dansitesi varlığında (in-vitro veya in-vivo), antibiyotik etkisinde azalma olarak tanımlanabilir (5). Ortamda bakteri dansitesi beklenenden çok yüksek ise normal standart doz antibiyotik konsantrasyonlarında bakteri popülasyonu yaşamaya devam edebilir (5). Klinik çer-

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Mustafa Kemal Hacımustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Bursa-Türkiye

E-mail: mkemal@uludag.edu.tr

çevrede IE'nin olması, yanlış rezistans düşüncesi doğurabilmesi, yetersiz kalacak antibiyotik dozlarıyla klinik başarısızlık ve mortalite artışı, daha sonra dirençli patojenlerin oluşumuna yol açabilmeleri açısından arzu edilmez (5).

IE etkisi, genellikle penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotiklerde daha fazla görülür. IE genellikle aminoglikozid, kinolon, imipenem, kloramfenikol, klindamisin gibi antibiyotiklerde daha az rastlanır (4).

Bazı antibiyotikler IE göstermesine rağmen uygun dozda verildikleri zaman (daha yüksek doz gibi) enfeksiyon eradikasyonu sağlayabilir. Bu gibi durumlarda, IE'ye bağlı artan MIC değerleri nedeniyle, antibiyotikle (sefalosporin veya aztreonam gibi), yüksek doz (standart MIC değerinin 5-20 katı yerine, 200-400 katı gibi antibiyotik konsantrasyonu sağlayacak şekilde) tedavi gerekebilir (6). IE gözlenme riski, ortamda bakteri sayısı standarttan fazlaysa (standart bakteri konsantrasyonu; genellikle 10^5 CFU/mL kabul edilir) (örneğin, $>10^6$ CFU/mL gibi), daha yüksektir (6). Deneysel GAS enfeksiyonunda, yüksek inokülüm varlığında, bakteriyel öldürmede, penisilinin sürekli infüzyona kıyasla bolus şeklinde verilmesi daha etkin bulunmuştur (3). Keza yine aynı laboratuvar ağırlıklı çalışmada, yüksek bakteri dansiteli örneklerde, klindamisin ve trimetoprim-sulfametaksazol daha etkin bir öldürme sağlamıştır (3).

IE, ilk kez 1952'de Eagle tarafından farelerde deneysel GAS miyozitinde gösterilmiştir. Bu nedenle bazı yazarlar tarafından "Eagle effect" (Eagle etkisi) olarak da adlandırılabilir (7). Bu çalışmada, GAS miyozitinde hastalığın erken döneminde veya enfeksiyon bölgesinde düşük sayıda bakteri varken, penisilin etkili olmuş ancak enfekte kasta yüksek sayıda bakteri varken veya ileri fulminan enfeksiyon döneminde verildiğinde etkisiz bulunmuştur. Eagle, bu durumu inokülüm etkisine (bakterinin fizyolojik yaşam durumu) bağlamış, dokuda yüksek bakteriyel konsantrasyon varlığında (10^{7-8} CFU/gram), bakteriyel büyümede durağan kararlı bir durum (Sitasyon faz; organizmaların fizyolojik durumu; physiologic state of organism) oluşmasıyla, penisiline artık duyarlılığın kaybolduğunu/azaldığını öne sürmüştür (7,8). Keza bu durum, başka deneysel çalışmalarda da gösterilmiş ve yüksek bakteriyel inokülüm varlığında, bakteriostatik olan klindamisin ve eritromisin, bakterisid olan penisilinden daha etkili bulunmuştur (8,9).

Bakteriyel yüksek inokülüm ve birlikte giden durağan/sitasyon faz büyüme özellikleri, klinik şartlarda invaziv deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, endokardit, menenjit, osteomyelit, abse ve diğer derin doku enfeksiyonlarında görülebilir ve kötü klinik gidişle birliktedir (8). Gram pozitif ve gram negatif bakterilerin derin yerleşimli ve yüksek bakteriyel dansiteli enfeksiyonlarında, bakteri jenerasyon süreleri (bakterinin ikiye bölünme süresi) normal in-vitro üremeye göre 60 kat

daha uzun olabilir ve bu yavaş üreyen bakteriler beta-laktam antibiyotiklere artan biçimde daha toleranslı olur (8). Yapılan çalışmalarda bakterilerin (GAS, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenza* gibi) eksponentiyal faz büyümesinden sitasyon faz büyümesine geçtiklerinde yüzeylerindeki penisilin bağlayıcı proteinlerinde (PBP) değişiklikler olabilir (8,10,11). Deneysel GAS miyozitinde sitasyon faz büyüme fazında PBP 1 ve PBP 4 düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ortamda çok sayıda bakteri varlığında sitasyon fazda, penisilinin PBP'lere bağlanma afinitesi de azalmıştır. Bu çerçevede penisilinin yanı sıra seftriakson ve diğer beta-laktam antibiyotiklerin etkisinin de azalacağı düşünülebilir (8). Bu modelde penisilin ve seftriaksona kıyasla, klindamisin in-vitro aktivitesi daha düşük olmasına rağmen daha iyi in-vivo etkisi gözlenmiştir (8). Bu durum, bakteriyostatik protein sentez inhibitörü olan klindamisin antibakteriyel etkisinin, PBP ekspresyon veya afinitesinden etkilenmediğini düşündürür (8). Klindamisin, M protein sentezini veya bakteriyel ekzotoksinleri de azaltabilir (8,12,13). Ayrıca klindamisin konağın fagositozunu ve hücre içi öldürmesini de artırabilir (14).

GAS enfeksiyonunda antibiyotik tedavi başarısızlığının nedenleri arasında; bakterinin farklı popülasyon dansiteleri ve üreme fazlarında iken antibiyotik duyarlılığında değişimin rolü olabileceği öne sürülmüştür. Bu olay IE olarak nitelendirilmiştir (3). Artmış bakteri dansitesi veya tedavi gecikmesi durumunda IE daha belirgin olur (3,8). Paralel olarak artmış inokülüm varlığında MIC düzeylerinde de artış olabilir (3). IE *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarında da gözlenebilir, böyle bir durumda vankomisin + klindamisin ikili tedavisi ile daha iyi klinik gidiş sağlanabilir (3).

Grup A streptokok (GAS; *Streptococcus pyogenes*), bakterisidal olan beta-laktam antibiyotiklere son derece hassastır. Bununla birlikte, özellikle daha fazla sayıda organizmanın bulunabileceği invaziv GAS enfeksiyonu olan hastalarda tek başına penisilin tedavisi ile klinik başarısızlıklar meydana gelebilir (13,15).

Deneysel enfeksiyon çalışmaları, yüksek bakteriyel inokülüm (7-9,16,17) ortamında penisilin monoterapisi ile tedavi başarısızlığı arasında bir ilişki göstermiştir. Genel olarak, beta-laktam antibiyotiklerin hızla büyüyen bakterilere karşı etkili olduğuna inanılmaktadır. Özellikle enfeksiyonun erken evrelerinde ve ortamda aşırı sayıda bakteri olmadığında etkinlik muhtemelen en yüksektir. Ancak organizmaların çok hızlı bir şekilde çoğaldığı ve ortamda organizma konsantrasyonlarının arttığı durumlarda, bakteriyel çoğalma/bölünme hızı relatif olarak yavaşlar ve bakterisidal beta-laktam antibiyotik etkisi relatif olarak azalır. Bu durum özellikle derin yerleşimli enfeksiyon ortamında (nekrotizan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi) daha belirgin olabilir (7).

Klinik deneyler yetersiz olmasına rağmen gözlemsel çalışmalarından elde edilen kanıtlar, invaziv GAS enfeksiyonunun tedavisi için bir beta-laktam (hücre duvarını inhibe eden antibiyotik) + klindamisin (protein sentezini inhibe eden) ile tedavinin, tek başına beta-laktamdan daha üstün olduğunu göstermektedir (2,18). Bunu destekleyen bazı çalışmaları şu şekilde özetlenebilir. Retrospektif bir çalışmada, invaziv GAS enfeksiyonu olan çocuklarda (n= 56), yalnızca hücre duvarını inhibe eden bir antibiyotik (örneğin, beta-laktamlar) alan çocukların %14'ünde, ek olarak klindamisin eklenildiği çocukların %84'ünde ilk 24 saatte klinik düzelme saptanmıştır (15). Bir başka çalışmada, şiddetli invaziv GAS enfeksiyonu (örneğin, streptokoksik toksik şok sendromu, nekrotizan fasiit, septik şok, hipotansiyonlu selülit) olan 84 yetişkin hastanın retrospektif bir çalışmasında, beta-laktam tedavisine klindamisin eklenmesi mortalitede azalma ile ilişkilendirilmiştir (%15'e karşı %39) (19). Bir başka retrospektif çalışmada, invaziv GAS enfeksiyonu olan (n= 1079) hastalarda mortalite değerlendirilmiş; sadece beta-laktam antibiyotik alanlarda mortalite %11'ken ek olarak, klindamisin alanlarda daha düşük (%6.5) saptanmıştır (20).

İnvaziv GAS enfeksiyonu tedavisinde klindamisin potansiyel avantajları şu şekilde özetlenebilir: Klindamisin etkinliği inokülüm boyutundan veya büyüme evresinden etkilenmez, klindamisin bakteriyel toksin üretimini baskılar ve buna bağlı klinik olumsuz gidişi azaltır, klindamisin beta-laktam antibiyotiklere kıyasla uzun bir postantibiyotik etkisi vardır (2,8,12,21-23).

Bu nedenlerle klindamisin, invaziv GAS enfeksiyonunda veya streptokok kaynaklı TSS'nin tedavisinde bir beta-laktam antibiyotik ile birlikte kullanılmalıdır. Bu kombinasyon antagolistik özellik göstermez, aksine değişik üreme fazındaki bakterilerin eş zamanlı öldürülmesine ve erken klinik iyileşmeye katkıda bulunur. Ancak toplumda sık görülen non-invaziv GAS enfeksiyonlarında (GAS tonsillofarenjiti, basit streptokokal empetigo gibi), IE beklenmediği için sadece penisilin tedavisi verilir ve yeterlidir, klindamisin eklemeye gerek yoktur.

Ancak klindamisin bakterisidal olmadığı ve bazı bölgelerde klindamisine GAS direnci arttığı için tek ajan olarak kullanılmamalıdır (24,25). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde klindamisin ve diğer makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS) antibiyotiklerine yapısal veya indüklenebilir dirençli artan sayıda GAS izolatı (%15 gibi) tanımlanmıştır (24,26-28). Avrupa'da da klindamisin ve MLS antibiyotiklerine karşı giderek artan oranda yapısal veya indüklenebilir dirençli GAS izolatı tanımlanmıştır (26). Çin'de, GAS izolatlarında klindamisin direnci daha yüksek (%94 gibi) saptanmıştır (29).

İnvaziv GAS enfeksiyonunda tedavi, ampirik olarak başlanmalı ancak kültür sonuçlarına göre tedaviye devam edilmeli-

dir. Hastada sepsis, streptokoksik toksik şok sendromu (TŞS) gibi tablolar, diğer patojenlere bağlı sepsis sendromlarından başlangıçta klinik olarak ayırt edilemez. Bu nedenle ampirik tedavi, yalnızca GAS'ı değil, aynı zamanda *S. aureus*'u (metisiline dirençli *S. aureus* dâhil) ve gram-negatif basilleri de kapsayacak şekilde, geniş spektrumlu olmalıdır. Ancak tedavi kültür sonuçlarına göre yönlendirilir. Şüpheli streptokoksik TŞS düşünülen bir hastada başlangıçta ampirik olarak, klindamisin + vankomisin + (karbapenem veya piperasilin/tazobaktam gibi penisilin/beta-laktamaz içeren bir antibiyotik) uygun olabilir (2). Karbapenemler tolere edilemiyorsa, yerine florokinolon kullanılabilir. Streptokokal TŞS tanısı kesinleştikten sonra klindamisin + penisilin G verilir. Beta-laktam aşırı duyarlılığı olan hastalar için (anafilaksi yokluğunda), penisiline alternatifler arasında sefotaksim veya seftriakson verilebilir. Beta-laktamlara anafilaksi öyküsü olan hastalar için penisilin alternatifleri arasında vankomisin veya daptomisin düşünülebilir. Klindamisine dirençli GAS varlığında, penisilin + linezolid verilebilir (2). Klindamisin gibi linezolid de protein sentez inhibitörüdür, toksin üretimini baskılar ve uzun bir post antibiyotik etkisi vardır (30-32). Klindamisin aksine linezolid, beyin omurilik sıvısına iyi geçer (BOS/kan oranı yaklaşık %60-70) (33). Bu nedenle merkezi sinir sistemini tutan invaziv GAS enfeksiyonlarında penisilin (veya 3. kuşak sefalosporin) + linezolid kombinasyonu akılcı bir yaklaşımdır.

Klindamisine duyarlı GAS'a bağlı invaziv streptokok enfeksiyonunda penisilin ve klindamisin ile kombinasyon tedavisi, hastalar klinik ve hemodinamik olarak en az 48 ile 72 saat stabil olana kadar (nekrotizan fasiiti yoksa, çocuk ateşsiz olduğunda, klinik olarak iyi olduğunda ve şok veya toksik şok sendromunun diğer belirtileri olmadığında) sürdürülmelidir; bundan sonra penisilin monoterapisi uygulanabilir (2).

Hastada gerekiyorsa cerrahi değerlendirme ve gerekirse nekrotik dokunun cerrahi eksplorasyonu ve rezeksiyonu önemlidir (18).

GAS bakteriyemisi olan hastalar en az 14 gün tedavi edilir. Ciddi yumuşak doku enfeksiyonu (nekrotizan fasiit gibi) olan hastalarda, tedavinin süresi, hastanın klinik yanıtına bağlıdır. Tedaviye genellikle cerrahi debridman sırasında elde edilen son pozitif kültürden itibaren 14 gün devam edilir. Genel olarak GAS bakteriyemi veya invaziv enfeksiyonlarında, optimal antibiyotik tedavisi süresini ele alan klinik çalışma yoktur ve antibiyotik tedavisinin süresi bireyselleştirilmelidir (2).

Sonuç olarak: IE genellikle laboratuvar şartlarında ortamda normalde çok daha fazla bakteri varlığında, bakteriye karşı minimal inhibitör konsantrasyonda (MIC) anlamlı artış olarak tanımlanır. IE'nin IE etkisinin olduğu şartlarda (örneğin, invaziv GAS enfeksiyonu gibi); normalde duyarlı olan bakterisit bir antibiyotikle (örneğin, penisilin veya sefalosporin gibi) klinik

başarısızlık gelişebilir. Bunu önlemek için bakterisit özellikli penisiline (veya beta-laktam antibiyotiğe) ek olarak, klindamisin (bakteriostatik bir ajan) eklenmesi gerekir.

Genel bir bilgi olarak bakterisit + bakteriyostatik ilaç kombinasyonu; genelde antagonistik olarak kabul edilir. Ancak bazı durumlarda bu geçerli değildir. Klindamisin, invaziv GAS enfeksiyonunda veya streptokok kaynaklı TSS'nin tedavisinde bir beta-laktam antibiyotik ile birlikte kullanılmalıdır. Bu kombinasyon antagonistik özellik göstermez, aksine değişik üreme fazındaki bakterilerin eş zamanlı öldürülmesine ve erken klinik iyileşmeye katkıda bulunur. Ancak toplumda sık görülen non-invaziv GAS enfeksiyonlarında (GAS tonsilofarenjit, basit streptokokal empetigo gibi), IE beklenmediği için sadece penisilin tedavisi verilir ve yeterlidir, klindamisin eklemeye gerek yoktur.

Kaynaklar

- Ocampo PS, Lazar V, Papp B, Arnoldini M, Abel zur Wiesch P, Busa-Fekete R, et al. Antagonism between bacteriostatic and bactericidal antibiotics is prevalent. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4573-82. <https://doi.org/10.1128/AAC.02463-14>
- Stevens DL. Invasive group A streptococcal infection and toxic shock syndrome: Treatment and prevention. In: Edwards MS, Wessels MR, Hall KK (eds.) Available from: <https://www.uptodate.com/contents/invasive-group-a-streptococcal-infection-and-toxic-shock-syndrome-treatment-and-prevention> (Accessed date: 22 Şubat 2023).
- Marum D, Manning L, Raby E. Revisiting the inoculum effect for *Streptococcus pyogenes* with a hollow fibre infection model. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:2137-44. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04262-x>
- Brook I. Inoculum effect. *Rev Infect Dis* 1989;11(3):361-8. <https://doi.org/10.1093/clinids/11.3.361>
- Tan C, Smith RP, Srimani JK, Riccione KA, Prasada S, Kuehn M, et al. The inoculum effect and band-pass bacterial response to periodic antibiotic treatment. *Mol Syst Biol* 2012;8:617-28. <https://doi.org/10.1038/msb.2012.49>
- Soriano F, Ponte C. Implications of the inoculum effect. *Rev Infect Dis* 1990;12:369. <https://doi.org/10.1093/clinids/12.2.369>
- Eagle H. Experimental approach to the problem of treatment failure with penicillin: I. Group A streptococcal infection in mice. *Am J Med* 1952;13:389-99. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(52\)90293-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(52)90293-3)
- Stevens DL, Van 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;167:1401-5. <https://doi.org/10.1093/infdis/167.6.1401>
- Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V. The Eagle effect revisited: Efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 1988;158:23-8. <https://doi.org/10.1093/infdis/158.1.23>
- Brown MR, Williams P. The influence of environment on envelope properties affecting survival of bacteria in infections. *Ann Rev Microbiol* 1985;39:527-56. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.39.100185.002523>
- Mendelman PM, Chaffin DO. Two penicillin binding proteins of *Haemophilus influenzae* are lost after cells enter stationary phase. *FEMS Microbiol Lett* 1985;30(3): 399-402. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1985.tb01118.x>
- Gemmell CG, Peterson PK, Schmeling D, Kim Y, Mathews J, Wannamaker L, et al. Potentiation of opsonization and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* following growth in the presence of clindamycin. *J Clin Invest* 1981;67:1249-56. <https://doi.org/10.1172/JCI110152>
- Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 1992;14:2-13. <https://doi.org/10.1093/clinids/14.1.2>
- Peterson PK, Schmeling D, Cleary PP, Wilkinson BJ, Kim Y, Quie PG. Inhibition of alternative complement pathway opsonization by group A streptococcal M protein. *J Infect Dis* 1979;139:575-85. <https://doi.org/10.1093/infdis/139.5.575>
- Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1096-100. <https://doi.org/10.1097/00006454-199912000-00014>
- Stevens DL, Bryant AE, Yan S. Invasive group A streptococcal infection: New concepts in antibiotic treatment. *Int J Antimicrob Agents* 1994;4:297-301. [https://doi.org/10.1016/0924-8579\(94\)90029-9](https://doi.org/10.1016/0924-8579(94)90029-9)
- Yan S, Mendelman PM, Stevens DL. The in-vitro antibacterial activity of ceftriaxone against *Streptococcus pyogenes* is unrelated to penicillin-binding protein 4. *FEMS Microbiol Lett* 1993;110:313-7. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1993.tb06341.x>
- Stevens DL, Kaplan SL. Invasive group A streptococcal infections in children. In: Edwards MS, Armsby C (eds.) Available from: <https://www.uptodate.com/contents/invasive-group-a-streptococcal-infections-in-children> (Accessed date: 22 Şubat 2023).
- Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang SJJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. *Clin Infect Dis* 2014;59:358-65. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu304>
- Babiker A, Li X, Lai LY, Strich JR, Warner S, Sarzynski, 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;21:697-710. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30523-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30523-5)
- Yan S, Bohach GA, Stevens DL. Persistent acylation of high-molecular-weight penicillin-binding proteins by penicillin induces the postantibiotic effect in *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis* 1994;170:609-14. <https://doi.org/10.1093/infdis/170.3.609>
- Stevens DL, Maier KA, Mitten JE. Effect of antibiotics on toxin production and viability of *Clostridium perfringens*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:213-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.31.2.213>
- 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;18:395-8. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00413-7](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00413-7)
- Richter SS, Heilmann KP, Beekmann SE, Miller NJ, Miller AL, Rice CL, et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in the United States, 2002-2003. *Clin Infect Dis* 2005;41:599-608. <https://doi.org/10.1086/432473>
- Jaggi P, Beall B, Rippe J, Tanz RR, Shulman ST. Macrolide resistance and emm type distribution of invasive pediatric group A streptococcal isolates: Three-year prospective surveillance from a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:253-5. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000256761.10463.29>
- Gooskens J, Neeling AJD, Willems RJ, Wout JWV, Kuijper EJ. Streptococcal toxic shock syndrome by an iMLS resistant M type 77 *Streptococcus pyogenes* in the Netherlands. *Scand J Infect Dis* 2005;37:85-9. <https://doi.org/10.1080/00365540510027192>
- Chen I, Kaufisi P, Erdem G. Emergence of erythromycin- and clindamycin-resistant *Streptococcus pyogenes* emm 90 strains in Hawaii. *J Clin Microbiol* 2011;49:439-41. <https://doi.org/10.1128/JCM.02208-10>

28. DeMuri GP, Sterkel AK, Kubica PA, Duster MN, Reed KD, Wald ER. Macrolide and clindamycin resistance in group A Streptococci isolated from children with pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:342-4. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001442>
29. Lu B, Fang Y, Fan Y, Chen X, Wang J, Zeng J, et al. High prevalence of macrolide-resistance and molecular characterization of *Streptococcus pyogenes* isolates circulating in China from 2009 to 2016. *Front Microbiol* 2017;8:1052. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01052>
30. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft-tissue infections. *N Engl J Med* 2017;377:2253-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600673>
31. Bryant A, Aldape M, Bayer C, McIndoo E, Stevens D. Efficacy of tedizolid in experimental myonecrosis caused by erythromycin/clindamycin-sensitive and-resistant group A streptococcus. In: *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press 2016;2031. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.1579>
32. Coyle EA, Cha R, Rybak MJ. Influences of linezolid, penicillin, and clindamycin, alone and in combination, on Streptococcal Ppyrogenic exotoxin A release. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1752-5. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.5.1752-1755.2003>
33. UpToDate. Linezolid: Drug information. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/linezolid-drug-information?> (Accessed date: 25 Şubat 2023).