

ARCANOBACTERIUM HAEMOLYTICUM: GENEL ÖZELLİKLERİ, İNFEKSİYONLARI, LABORATUVAR TANI VE TEDAVİSİ**ARCANOBACTERIUM HAEMOLYTICUM: GENERAL CHARECTERISTICS, INFECTIONS, LABORATORY DIAGNOSIS AND THERAPY****Selçuk KILIÇ¹**

Üst solunum yolu infeksiyonları içinde en sık karşılaşılan klinik tablo olan akut farenjitin etiolojisinde farklı mikroorganizma grupları rol oynamaktadır (1-3). Akut farenjit sıklıkla Rhinovirus, Adenovirus, Epstein-Barr virus (EBV), Coxsackie virus gibi viral etkenler tarafından meydana gelmesine rağmen, rutin mikrobiyolojik incelemede boğaz kültürlerinde grup A β -hemolitik streptokok (GABHS) dışındaki etkenler aranmaktadır (1-5). GABHS dışındaki B, C, G grubu β -hemolitik streptokoklar, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseriae gonorrhoeae*, *Francisella tularensis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* ise klinisyenin özel isteğine göre aranmaktadır (1-5).

Kültür ve serolojik yöntemlerle akut farenjitli olguların sadece 2/3'ünde etken saptanabilmektedir (3-6). Yeni tekniklerin kullanıma girmesiyle elde edilen serolojik veriler ve kültürde üretilmesi zor olan bakteriyel patojenlere ait bilgiler göz önüne alındığında, rutin mikrobiyolojik incelemede boğaz kültürlerinin negatif olması infeksiyonun bakteriyel kaynaklı olmadığını kanıtlamaktadır (4-11). Bakteriyel farenjit etkenleri arasına, eskiden *Corynebacterium* genusunda yer alan ve özellikle 10-30 yaş arasındaki genç erişkinlerde infeksiyon oluşturan *Arcanobacterium haemolyticum* eklenmiştir (12,13). *A. haemolyticum* infeksiyonu GABHS'a bağlı kızıl tablosu, difteri, ilaç allerjisi ve toksik şok sendromuyla karışması ve bu bakteriye bağlı infeksiyonun daha sık tanımlanması nedeniyle 1980'li yıllardan sonra önem kazanmıştır (14-18).

Tarihçe

Arcanobacterium haemolyticum, ilk kez 1946 yılında *Corynebacterium haemolyticum* adı altında MacLean, Liebow ve Rosenberg tarafından tanımlanmıştır (12-14). II.Dünya Savaşı esnasında Güney ve Batı Pasifik adalarındaki yerli halk ve Amerikan askerleri arasında farenjit ve deri ülserlerinden aerobik, β -hemolitik, Gram pozitif çomak morfolojisindeki bakteriyi izole etmişlerdir. MacLean ve arkadaşları, izole ettikleri bakteriye morfolojik ve biyokimyasal olarak *C. ovis* ve *C. pyogenes*'le ayırıcı tanısının zorluğu ve Löffler besiyerindeki kolonilerinin *C. diphtheriae* kolonilerine benzerliği nedeniyle geçici olarak *C. haemolyticum* adını vermişlerdir (12,19,20).

MacLean ve arkadaşları, 114 hastadan izole ettikleri 150 suşun morfolojik karakteristiklerini, üreme özelliklerini ve hayvan deneyleriyle bakterinin virulansını incelemişlerdir. *A. haemolyticum* infeksiyonun patogenezi ve biyokimyasal parametrelerine ait bilgilerin büyük bir kısmı bu araştırmacıların verilerine dayanmaktadır (12,13,16,19,20).

Sonraki yıllarda farenjit ve deri infeksiyonları dışında *A. haemolyticum* tarafından oluşturulan sepsis, endokardit, osteomyelit, santral sinir sistemi infeksiyonları, kaviter pnömoni gibi infeksiyonlar da bildirilmiştir (12-14).

A. haemolyticum infeksiyonlarını içeren ilk geniş olgu serileri ise Çekoslovakya ve İngiltere'de yayınlanmıştır. 1960'lı yılların başlarında Çekoslovakya'da Patocka ve arkadaşları tarafından *A. haemolyticum* farenjitli

¹ Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Ankara
Geliş tarihi : 08.04.2000 Kabul edilmiş tarihi: 26.05.2000
Yazışma adresi: Dr.Selçuk KILIÇ, R.S. Hıfzıssıhha Merkezi Başk. Salgın Hast.Araşt.Müd.. 06100 Sıhhiye, Ankara

200 olgu bildirilmiştir (21). 1967-74 yılları arasında İngiltere’de Fell ve arkadaşları, 137 tanesi farenjit olmak üzere 143 *A. haemolyticum* infeksiyonu tanımlamışlardır (19).

Daha sonraki yıllarda izolasyon ve identifikasyon yöntemlerindeki gelişmeler, antijenik yapının ve antikor yanıtının incelenmesiyle elde edilen veriler, farenjit ile *A. haemolyticum* arasındaki ilişkinin daha net olarak kurulmasına olanak sağlamıştır (12-16).

Sınıflandırma

Actinomycete grubunda *Corynebacterium* genusunda yer alan *C. haemolyticum*, peptidoglikan yapısı, hücre duvar yağ asidi profili, menaquinone türü, DNA verileri ve biyokimyasal testlerdeki farklılıklara dayanarak *Corynebacterium* genusundan çıkartılarak, 1982 yılında içerisinde tek tür olarak *A. haemolyticum*’un bulunduğu *Arcanobacterium* genusu olarak tanımlanmıştır (22-24). Tablo 1’de *A. haemolyticum*’u diğer Gram pozitif bakterilerden ayıran özellikler gösterilmiştir.

Tablo 1. *A. haemolyticum*’u diğer Gram pozitif, sporsuz çomak şeklindeki bakterilerden ayıran karakteristik özellikleri

Genus	Murein Diaminoasit	Mol. % G+C	Mikolik Yağ Asidi	Asidi Tipi	Menaquinone Tipi
<i>Arcanobacterium</i>	L-Lizin	48-52	(-)	S/U	MK-9 (H ₄)
<i>Actinomyces pyogenes/bovis</i>	L-Lizin	58-63	(-)	S/U	MK-10 (H ₄)
<i>Corynebacterium</i>	Meso-DAP	51-60	C ₂₂ -C ₃₆	S/U,T	MK-8 (H ₂) MK-9 (H ₂)

Meso-DAP: meso-diaminopimelik asit, G+C: DNA guanine+sitosin içeriği
S: doymuş düz zincirli yağ asidi U: tek doymamış yağ asidi T: 10-metil dallanması

Arcanobacterium genusu filogenetik olarak, 16S-rRNA gen dizilimine göre *Actinomyces* genusuna yakındır. Farklı genoslarda olmalarına karşılık filogenetik yakınlık biyokimyasal testlerdeki benzer sonuçlara neden olarak ayırıcı tanıda önemli olmaktadır (12,22-24).

Morfoloji ve boyanma özellikleri

Arcanobacterium ismi Latince kökenli sekreteruar anlamında “arcanus” ve küçük çomak anlamına gelen “bacterion” sözcüklerdin türetilmiştir (12). *A. haemolyticum*, 0.3-0.8x1.0-5.0 µm boyutunda Gram pozitif, asido-rezistan boyalarla boyanmayan, spor oluşturmayan, hareketsiz,

pleomorfizm gösteren fakültatif anaerob bir bakteridir (12,14,19,20,23,24).

Mikroskopik morfolojisi üreme ortamına ve inkübasyon süresine bağlıdır (13,19,20,22,24). Farengial eksudasyon ve aspire pürülan materyal gibi klinik örneklerden yapılan Gram preparatlarda; Gram pozitif, ince uzun çomaklar şeklinde görülmesine karşın, uçları hafifçe şişkin Y formunda veya kısa zincirler şeklinde dallanmış Gram pozitif çomak kümeleri ve Gram değişken özellik de gösterebilmektedir (13,25-27). Kùltürlerden yapılan Gram preparatlarda bakterinin morfolojisi besiyerinin içeriğine ve inkübasyon süresine bağlı olarak belirgin bir değişim göstermektedir. Görünüm, pleomorfik korine formdan kısa zincirler yapmış kok benzeri veya flemantöz yapılara kadar farklılık gösterebilmektedir (13,19,20,22,23,25-27).

Loeffler besiyerinde, bir gecelik inkübasyon sonrasında *C. diphteriae*’ye benzeyen davul tokmağı şeklinde, kıvrık çomaklar görülmesine karşın, Albert boyası ve Loeffler’in metilen mavisi ile metakromatik granüller saptanamamaktadır. İnkübasyon süresi uzatılırsa, boyanın düzenli alınmaması nedeniyle, Gram (+) alanlarla birlikte iyi boyanmayan kısımlar yanlışlıkla metakromatik granül izlenimi verebilmektedir (13,14,19,20,25).

Kùltür ve üreme özellikleri

Bölünme zamanının nazofarenks flora elementleri ile GABHS’e göre daha uzun olması ve serum içermeyen besiyerlerinde zayıf üremesi nedeniyle *A. haemolyticum*, MacLean tarafından güç üreyen bir bakteri olarak tanımlanmıştır (13). *A. haemolyticum*’un üreme, koloni morfolojisi ve hemoliz karakterleri, kullanılan temel besiyerine, inkübasyon ortamına ve süresine bağlı olarak belirgin farklılıklar göstermektedir (12,13,28-30).

Bu özellikleri nedeniyle *A. haemolyticum* izolasyonunda kullanılan besiyerleri, hem bakterinin daha iyi üremesi hem de izolasyon ve identifikasyon için önemli bir kriter olan β-hemolitik aktivitenin değerlendirilebilmesi için kan içermektedir. Koloni boyutu ve β-hemoliz zonu açısından at ve koyun kanına göre daha üstün olması nedeniyle insan veya tavşan kanlı

agar daha fazla tercih edilen besiyerlerdir (13,16,17,28,31). Farklı kan tipi içeren besiyerlerinde 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresindeki koloni boyutu ve β -hemoliz zon çapları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İnsan / tavşan ve at / koyun kanlı agarda 24-48 saatte *A.haemolyticum* koloni boyutu ve β -hemoliz zon çapları

Besiyeri	Ortalama koloni		Ortalama hemoliz zon çapı(mm)	
	24 saat	48 saat	24 saat	48 saat
İnsan/tavşan kanlı agar	0.5-0.7	1.0-1.5	1.0	3-5
Koyun/at kanlı agar	0.1	0.5	+/-	1.0

β -hemoliz özelliğini daha iyi değerlendirmek amacıyla alt kısımda baz ve üst kısımda kan veya eritrosit ile plazma içeren iki katlı besiyerleri de kullanılmaktadır(15,17,19). 24 saatlik bir inkübasyon süresini takiben kanlı besiyerinde *A.haemolyticum* yuvarlak, hafif konveks, grimsi-beyaz renkli, opak, kırılğan, düzgün kenarlı ve dar bir β hemoliz zonu ile çevrili S tipi koloni oluşturmaktadır. 48 saatlik inkübasyon ile β -hemoliz zonu artmaktadır. *A.haemolyticum* kolonilerinin karakteristik bulgusu koloninin merkezinde gelişen ve koloninin kaldırılmasıyla yerinde küçük bir çukurluk bırakan siyah renkli opak noktalanmadır. Koloninin merkezinde mikroskopik verruka gelişimi sonucu oluşan bu siyah noktanın koloni kaldırıldığında yerinde bir çukurluk bırakması tanı amacıyla kullanılan bir kriterdir (12-14,16,19,20,28,29).

Özellikle at kanlı besiyerlerinde *A.haemolyticum* S ve R tipi koloniler oluşturabilmektedir. *A.haemolyticum* tarafından oluşturulan S tipi kolonilerin etrafında belirgin bir β -hemoliz zonu gözlenirken, yüzey ve kenarları düzensiz R tipi kolonilerin etrafında β -hemoliz zonu çok zayıf veya bulunmamaktadır (19,32). S ve R tipi koloni oluşturan suşların biyokimyasal olarak farklılığı nedeniyle *A.haemolyticum* S ve R olarak iki biyotipe ayrılmaktadır (32).

A.haemolyticum koloni morfolojisini ve β -hemoliz derecesini etkileyen ikinci faktör

kullanılan besiyerinin baz kısmıdır. Kanlı agar bazı olarak trypticase soy agar kullanıldığında, Columbia agar base (CLA) ve kalp-infüzyon agara göre daha büyük koloni ve daha geniş hemoliz zonu oluşturmaktadır.

A.haemolyticum'un üremesini ve β -hemolitik aktivitesini etkileyen bir diğer faktör de inkübasyon ortamıdır. Fakültatif anaerop olan bakterinin β -hemolizi en iyi %5-10'luk CO₂'li ortamda gözlenmektedir. Mikroaerofil ortamda hem β -hemoliz zonu daha geniş olmakta hem de non hemolitik koloni sayısı daha az olarak saptanmaktadır (12,13,20,28,33). İnsan kanlı agarda aerobik ortam ile %5 CO₂'li ortam arasında pek önemli bir farklılık saptanmamasına karşın bazı araştırmacılar tarafından aerobik inkübasyon önerilmemektedir (25,28). Anaerobik inkübasyon ise daha küçük koloni ve dar hemoliz zonu nedeniyle tercih edilmemektedir (28).

A.haemolyticum üremesini, koloni boyutunu ve β -hemolizini en fazla etkileyen faktör inkübasyon süresidir. *A. haemolyticum* güç üreyen bir bakteri olup invitro jenerasyon süresi 90 dakika olarak saptanmıştır. Optimal koşullarda bile jenerasyon süresinin daha fazla kısalmadığı ve in-vivo olarak daha yavaş ürediği kabul edilmektedir (34).

Kanlı agar plaklarında 24 saatlik inkübasyon süresinde, β -hemoliz çapının ve koloninin merkezindeki karakteristik siyah noktanın iyi değerlendirilememesi nedeniyle en az 48 saatlik inkübasyon süresi önerilmektedir. Optimum üreme, kan veya serumla zenginleştirilmiş besiyerlerinde 35-37°C'de, %5 CO₂'li ortamda 48 saatlik inkübasyon süresi sonunda görülmektedir (12,13,16,19,20,28,33).

Koloninin merkezindeki mikroskopik verruka, tüm besiyeri ve inkübasyon koşullarında, S tipi ve bazen de R tipi kolonilerde bulunması nedeniyle *A.haemolyticum* identifikasyonu için önemli bir tanı kriteridir (12,13,19,20,28).

A.haemolyticum'un nazofarenks gibi yoğun floralı bir ortamdaki izolasyon oranını artırmak amacıyla antibiyotik içeren çeşitli seçici besiyerleri de geliştirilmiştir. Tablo 3'de çeşitli araştırmacılar

tarafından geliştirilmiş seçici besiyerlerinin baz besiyerleri, kan ve antibiyotik içerikleri görülmektedir.

Yalancı zar oluşumu ile difteriye benzeyen bir klinik tablo oluşturabilen *A. haemolyticum* farenjitinde ayırıcı tanı için Loeffler ve potasyum tellürit içeren besiyerlerine ekim yapılırsa, Loeffler besiyerinde iyi üreme görülmesine karşın tellüritli besiyerinde üreme olmayabilir veya zayıf bir üreme görülebilir (18,20,26). Serum içeren tellüritli besiyerleri *A. haemolyticum* üremesini uyarılmaktadır. % 0.04 potasyum tellürit içeren %5 at kanlı Columbia agar *A. haemolyticum* için seçici bir besiyeri olarak öne sürülmüştür (20,35).

Tablo 3. *A. haemolyticum* izolasyonunda kullanılan seçici besiyerlerinin formülleri

ARAŞTIRMACI	Baz besiyeri	Kan	Antibiyotik
Brenwald ³⁰	Blood agar base No.2	%5 AK	Mupirosin 8 mg/l Aztreonam 4 mg/l AmfoterisinB 1mg/l
Watt ³²	Triptik soy agar %3.5 NaCl	%5 KK	-
Cambier ³⁷	Columbia agar base	%5 KK	Nalidiksik asit 15 mg/l Kolistin 10 mg/l
Carlson ³²	Triptik soy agar %2 Muller Hinton broth %1 Agar %0.85	%5 AK	Mupirosin 8 mg/l Kolistin 8.8 mg/l Oksolinik asit 5 mg/l
Mackenzie ³¹	Columbia agar base	%5 TK	PolimiksinsB 20mg/l Trimetoprim 50 mg/l Furazolidon 2.5 mg/l

AK: At kanı, KK: Koyun kanı, TK: Tavşan kanı.

Biyokimyasal özellikler

A. haemolyticum identifikasyonunda 48 saatlik inkübasyon süresi sonunda oluşan *A. haemolyticum* koloni morfolojisi ve β -hemoliz özelliğine ek olarak Gram boyama, hareket, katalaz aktivitesi, nitrat redüksiyonu, üreaz ve DNase aktivitesi, jelatin hidrolizi, CAMP inhibisyon deneyi (ters CAMP deneyi) ve karbonhidrat fermentasyon testleri kullanılmaktadır (22-24,32).

A. haemolyticum'un sitokrom oksidaz ve katalaz reaksiyonları negatiftir. Katalaz reaksiyonunun negatif olması *A. haemolyticum*'u diğer *Corynebacterium* ve *Listeria* türlerinden ayırmasını sağlamaktadır. Fakat *A. haemolyticum* ile *A. pyogenes*'in katalaz reaksiyonlarının negatif olması ayırıcı tanıda ek yöntemlerin kullanımını

gerektirmektedir (13,19,20,36-38).

A. haemolyticum nitratlardan nitrit oluşturmaktadır. *A. haemolyticum*'un DNase aktivitesi pozitifken, üreaz aktivitesi negatiftir. *A. haemolyticum* jelatini çok geç dönemde (14 günden sonra) hidrolize etmektedir. Jelatinaz aktivitesinin geç görülmesi, hızlı (48 saatte) jelatinaz aktivitesi gösteren *A. pyogenes*'den ayırıcı tanısında kullanılan önemli bir kriterdir (19,20,22-24,35,39,40). *A. haemolyticum*'ün Fosfolipaz-D Arcanobacterium(PLD-A) toksini GBBHS hemolizi ile sinerjistik etki gösterirken, *S. aureus* ve *S. inter-medius*'un β -hemolizini inhibe etmektedir. *S. aureus*'un sfingomiyelinaz-C ile oluşturulan koyun eritrositlerini lize edici etkisinin *A. haemolyticum*'ün PLD-A toksini tarafından inhibe edilmesi CAMP inhibisyon deneyinde gösterilmektedir. CAMP inhibisyon deneyi hem identifikasyon hem de *A. pyogenes* ile ayırıcı tanısında önemli bir kriterdir (15,16,23,35,38-41).

Metabolik olarak fermentatif olan *A. haemolyticum* 'un karbonhidratlar üzerine etkisi oldukça yavaş ve düzensiz olup bu fermentasyon reaksiyonlarında gaz oluşturmada asetik asit, laktik asit ve süksinik asit gibi asidik ürünler meydana getirmektedir (22-24). *A. haemolyticum* identifikasyonunda ve *A. pyogenes* ile ayırıcı tanısında glukoz, maltoz, sukroz, mannitol ve ksiloz fermentasyon reaksiyonları kullanılmaktadır. *A. haemolyticum*, glukoz ve maltozu fermente ederken sukroz üzerine olan etkisi değişkendir. Mannitol ve ksilozu ise fermente etmemektedir(20,22,24,32,40,41).

P-nitro-fenil- α -D-mannopiranosid maddesini hidrolize eden α -mannosidaz enziminin gösterilmesi *A. haemolyticum*'un hızlı tanısında oldukça yararlıdır. Diagnostik tablet veya Lys-Zym hızlı tanı kit ile yapılabilen α -mannosidaz testi, *A. haemolyticum* ve *Listeria monocytogenes*'de pozitifken, *A. pyogenes* ve *Corynebacterium* türleri ile *Rhodococcus equi* ve *Erysipelothrix rhusiopathiae*'da negatiftir (40-42).

S ve R biyotip ayırımı için, β -glukuronidaz aktivitesi ve sukroz ve/veya trehaloz fermentasyon testlerinin yapılması önerilmektedir. β -

glukuronidaz aktivitesi, %99 oranında ek bir teste gerek kalmadan biyotiplendirme amacıyla kullanılabilir. R biyotipinde β -glukuronidaz pozitifken, S biyotipinde negatiftir. R biyotipi sukroz ve/ya trehalozu fermente edemezken, S biyotipinde fermentasyon testi %67 oranında pozitifdir. S biyotipi en sık olarak deri infeksiyonlarından, R biyotipi ise üst solunum yollarından izole edilmektedir (32,41).

Tablo 4. *A. haemolyticum*'un temel biyokimyasal özellikleri

Test	Değer	Test	Değer
β -hemoliz	+	Glukoz	+
CAMP inhibisyonu	+	Maltoz	+
Hareket	-	Laktoz	+
Katalaz	-	Nişasta	+
Oksidaz	-	Fruktoz	+
İndol	-	Galaktoz	D
Asetoin	-	Sükroz	D
Sitrat	-	Trehaloz	D
Üreaz	-	Ksiloz-	
DNase	+	Mannitol	-
Lipaz	+	Arabinoz	-
NO ₃ redüksiyonu	-	Ksilitol	-
Eskülin hidrolizi	-	Tributirat	-
Jelatin hidrolizi	Geç +	Ramnoz	-
H ₂ S	-	Sorbitol	-
Arginin dihidrolaz	-	Gliserol	D
β -galaktosidaz	+	Mellibiyoz	-

D: Değişken

Dirençlilik

A. haemolyticum dış ortam koşullarına kısmen dirençli olup, kuru ortamda oda ısısında 24 saat canlılığını koruyabilmektedir (30).

Antijenik yapı

A. haemolyticum'un antijenik yapısı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (13,14). Serum soft agar yöntemiyle *A. haemolyticum* ve *A. pyogenes*'in serolojik tanısına yönelik yapılmış bir çalışmada, *A. haemolyticum*'a karşı spesifik serum varlığında *A. pyogenes*'in çapraz reaksiyon verdiği gözlenmiştir. Ayrıca *A. pyogenes*'in GGBHS antiserumlarıyla aglütinasyon vermesi hücre duvar bileşimi açısından GGBHS'a benzerliğini ortaya koymaktadır. *A. haemolyticum* ile *A. pyogenes* arasında gözlenen bu çapraz reaksiyon, Barksdale ve arkadaşları tarafından

öne sürüldüğü gibi *A. haemolyticum*'un yapısal olarak streptokoklarla yakın ilişkili olduğunu düşündürmektedir (13,39).

Nyman ve arkadaşları tarafından *A. haemolyticum* infeksiyonu sırasında oluşan antikorların Western-blot yöntemiyle gösterilmesi *A. haemolyticum*'un antijenik yapısıyla ilgili ilk bilgileri sağlamıştır (43). Bu çalışmada, sekiz *A. haemolyticum* tonsillofarenjitli ve bir peritonisiller abseli toplam dokuz hastanın akut ve konvalesan serum örnekleri, *A. haemolyticum* hücre duvarı ekstraksiyonuyla çalışılmıştır. *A. haemolyticum*'un hücre duvar ekstraksiyonları sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) kullanılarak nitrosellüloz membran üzerine aktarıldığında; moleküler ağırlıkları 80, 60, 50, 30 ve 20 kDa olduğu tahmin edilen beş farklı protein bandı saptanmıştır. Bu beş protein yapıdan dördünün antijenik özellik gösterdiği ve bu yapılara karşı serum örneklerinde antikor yanıtı geliştiği gösterilmiştir. Bu protein yapılara karşı gözlenen antikor yanıtına ek olarak bazı konvalesan dönem serumlarında 20 kDa molekül ağırlığındaki proteine karşı da antikor aktivitesi gözlenmiştir (43).

Patojenite

A. haemolyticum tarafından oluşturulan infeksiyonların patogenezi ile ilgili bilgiler, deney hayvanları ve gönüllü insanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile farenjit etkeni olarak *A. haemolyticum*'un saf kültür olarak izole edildiği hastaların klinik incelemelerinden elde edilmiştir (12,13,19,25).

Maclean ve arkadaşlarının, deney hayvanları ve gönüllü insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada; sıvı kültürlerin kobay ve tavşanlara intradermal injeksiyonu, maksimum boyutuna 24-48 saatte erişen abse oluşumuyla sonuçlanmıştır. Abse, genellikle 96 saatten sonra hızla iyileşirken yerinde ülser skarı bırakmaktadır. Histolojik incelemede, derin fasiya ve kas dokusuna kadar uzanan lezyonun merkezinde nekroz ve yoğun PMNL infiltrasyonu gözlenmiştir. Tavşanlara intravenöz injeksiyon, fokal hemorajik pnömoni ve visserada şişlik bulgularıyla 20 saat içinde hayvanların ölümüyle sonuçlanmıştır. Kobaylara in-

traperitoneal yolla inokülasyonu, deney hayvanının 20-48 saat içerisinde serö-fibrinöz peritonitten ölmesine neden olmuştur (12-14,20).

Gönüllü insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, farens dokusuna yaptıkları inokülasyon sonucunda, dört olgunun boğaz kültüründe *A.haemolyticum* baskın mikroorganizma olmasına karşın klinik hastalık oluşmamıştır (12-14).

Bu verilere dayanarak Maclean ve arkadaşları bu bulgulara *A.haemolyticum*'un hücre yapısının ve dermonekrotik etkili bir toksinin neden olduğunu öne sürmelerine karşın bunu gösterememişlerdir. *A.haemolyticum*'un diğer infeksiyon etkenleriyle birlikte hastalık oluşturan düşük virülansa sahip, fırsatçı bir patojen olduğunu öne sürmüşlerdir (12-14,20,44).

Virulans faktörleri

Hücresel faktörler; *A.haemolyticum*'un üst solunum yolları epiteline invazyon yeteneği, Hep-2 hücre kültürlerinde incelenmiştir. *A.haemolyticum*'un Hep-2 hücrelerini invaze ederek hücre içinde dört gün canlı kalabildiği gösterilmesine karşın invazyon işlemini sağlayan yapısal ve fonksiyonel birimler henüz saptanamamıştır (45).

Ekstrasellüler enzim ve toksinler; Fosfolipaz-D *Arcanobacterium* (PLD-A), *A.haemolyticum* tarafından salgılanan dermonekrotik ve letal etkili bir toksindir. Toksin, kültür süpernatantlarında ekspanansiyel fazın başlangıcında saptanmaktadır. Yapısal olarak, 26 aminoasit içeren bir sinyal dizisi ile 283 aminoasitlik bir bölümün birleşmesiyle oluşan, molekül ağırlığı 31.5 kDa olan ısıya duyarlı bir toksindir. 4°C' de bir ay stabilitesini korurken, 56°C'de 20 dakikada inaktive olmaktadır. PLD-A, lesitinden kolin salınımı, tween 20 hidrolizi ve yumurta sarı kesesini eriten özelliklerine ek olarak *S.aureus*'un β-toksininin litik etkisini inhibe etmektedir (44).

PLD-A aktivitesi *R.equi*'in equi faktörü ile sinerjist hemoliz yapması ve *S.aureus*'un β-hemolizinin inhibisyonu ile gösterilebilir (38).

Pld adı verilen gen dizisi tarafından kodlanan

PLD-A, bu genin klonması toksinin yapımı ve özellikleri gösterilmiştir. *C.pseudotuberculosis* ve *C.ulcerans* tarafından sentezlenen fosfolipazlara (PLD-P ve PLD-C) hem etkinlik açısından hem de antijenik açıdan oldukça benzerlikler göstermektedir. *A.haemolyticum*'un pld geninde, *C.pseudotuberculosis* ve *C.ulcerans*'in toksin salgılayan genleri arasında %65 oranında DNA homolojisi saptanmıştır. Toksinin aminoasit dizilimi incelendiğinde PLD-A ile PLD-P'nin 283 aminoasitlik bir bölümünün %64 oranında homoloji gösterdiği bildirilmiştir. 26 aminoasitten oluşan sinyal dizisinin 24 aminoasidi *C.pseudotuberculosis*'in sinyal dizisi ile aynıdır. Bu antijenik benzerlikler nedeniyle PLD-P'e karşı gelişen antikorlar PLD-A'ı kısmen nötralize etmektedir. Etkinlik açısından *C.diphtheriae* toksinine göre PLD-A daha az toksik etkilidir (14,16,46).

PLD-A α, β ve τ olmak üzere üç bileşenden oluşmuştur. α bileşeni; lesitinaz aktivitesi, dermonekrotik etki, β-hemoliz inhibisyonu, eritrosit adsorpsiyonu ve yumurta sarı kesesini eritme özelliğini göstermektedir. Lesitinaz aktivitesiyle özellikle eritrositler olmak üzere memeli hücre membranındaki lesitini parçalayarak hücre ölümüne neden olmaktadır. β bileşeni eritrositlerde lizise neden olurken, τ bileşeni lipaz aktivitesine (muhtemelen fosfolipaz-A-“PLA”) sahiptir. İnfeksiyonun şiddeti ile α bileşenin yapımı arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. PLD-A karşı gelişen nötralizan antikorların gelişiminin koruyucu rolü henüz aydınlatılamamıştır (12-14,25,44).

DNA hibridizasyon çalışmalarıyla GABHS eritrojenik toksinine oldukça benzeyen bir gen *A.haemolyticum*'da da saptanmıştır (24,44).

Nöraminidaz (N-asetil nöraminat-piruvatliyz); *Nöraminidaz* enziminin *C.diphtheriae*'nin yayılmasında rolü olan mekanizmalara benzer şekilde *A.haemolyticum* virulansında rolü olduğu kabul edilmektedir (12,14).

Virulans faktörlerinin belirlenememesi, boğaz kültürlerinde aynı plaktan özellikle β-hemolitik streptokoklarla birlikte izole edilebilmesi, konakta kendi ürünlerine karşı yanıt oluşturmaması gibi nedenlerle *A.haemolyticum*'un uzun yıllar farens

etkeni olarak kabul edilmemesine neden olmuştur. Fakat akut farenjitli olgularda, diğer bakteriyel patojenlerin saptanamadığı durumlarda tek ve baskın mikroorganizma olarak izole edilmesi ve yüksek titrede spesifik antikorların gösterilmesi farenjit etiolojisindeki rolünü kanıtlamaktadır (12-16,26,43,44,46).

Klinik Belirti ve Bulgular

A.haemolyticum tarafından oluşturulan infeksiyonlar, farenks ve farenks dışı infeksiyonları olarak iki grupta incelenebilir.

A.haemolyticum farenjiti: Bu infeksiyon, streptokokkal farenjitten ve enfeksiyöz mononükleoz klinik tablosundan ayrılamamaktadır. Semptomların ve klinik bulguların şiddeti, asemptomatik seyirden differi benzeri kliniğe kadar değişiklik göstermektedir (11,15-19,26).

A.haemolyticum farenjitinde hastalarda, boğaz ağrısı, döküntü, kaşıntı, ateş ve kuru öksürük gibi semptomlar vardır. Semptomların süresi, 1-14 gün arasında değişmektedir (ortalama üç gün kadar). En sık görülen semptom "takılma hissi" olarak tanımlanan boğaz ağrısı olup hastalarda tanıdan önceki birkaç günde belirginleşmektedir (15,16).

A.haemolyticum farenjitinin en önemli özelliği hastalarda gözlenen deri bulgularıdır. *A.haemolyticum* farenjitli olguların %23-67'inde eritematöz makulopapuler karakterde döküntü görülmektedir. Döküntü, farengeal semptomların başlamasından 1-4 gün sonra görülmesine karşın, bazı olgularda semptomlar başlamadan önce de görülebilmektedir. Bu döküntü, viral eksantem, toksik eritem ve ilaç erupsiyonunu taklit edebilmektedir (46). Döküntü çoğunlukla skarlatiniform/kızıl benzeri döküntü olarak tanımlanmaktadır. Daha az oranda eritema multiforme ve ürtiker benzeri döküntüler de bildirilmiştir (15,16, 19). Döküntünün farenjit belirtilerinden sonra, antibiyotik tedavisi sırasında gözlenmesi yanlılıkla ilaç reaksiyonu olarak yorumlanmasına neden olmaktadır (15,46).

Döküntü, ekstremitelerin ekstensör yüzlerinden başlayarak göğüs, sırt ve boyun bölgesine yayılmaktadır. Karın bölgesi ve eklemelerin tutulumu daha az oranda görülmektedir. Yüz,

avuç içi ve ayak tabanı tutulumu pek gözlenmemekle birlikte döküntünün başlangıcından 2-3 gün sonra avuç içi ve ayak tabanlarında hafif deskuamasyon görülebilmektedir. Bazen çok şiddetli deskuamasyon nedeniyle klinik tablo, toksik şok sendromuyla karıştırılabilir (15,16). Eritematöz makulopapuler döküntü, diğer semptomlarla birlikte olabildiği gibi bazen de baskın, ilk veya tek semptom da olabilir. Döküntü *A.haemolyticum* farenjitinin karakteristik bir belirtisi olup deri ve yara infeksiyonlarında görülmemektedir (14-17,19,20).

Döküntünün karakteri nedeniyle *A.haemolyticum* farenjiti streptokokkal kızıl infeksiyonundan ayırt edilmesini gerektirmektedir. Bu iki klinik tablo, döküntünün başlangıç bölgesi ile yayılım karakteri, palatal peteşi, çilek dili ve kaşıntı gibi bulguların varlığı ile ayrılabilir. Streptokokkal kızıl tablosunda skarlatiniform döküntü gövdeden başlayıp sentrifugal yayılım özelliği göstermekte ve Pastia çizgileri ile deskuamasyon görülmektedir. *A.haemolyticum* farenjitinde ise döküntü ekstremitelerden başlamakta ve sentripedal yayılım göstermektedir. Sırt ve göğüs bölgelerinin tutulmasına karşın, abdomen ve eklem bölgelerinin tutulumu ile deskuamasyon nadiren görülmektedir. Ek olarak Pastia çizgileri ve çilek dilinin görülmemesiyle *A.haemolyticum* farenjiti kızıl tablosundan ayrılmaktadır (14-17).

Bir diğer semptom olan kaşıntı, *A.haemolyticum* farenjitlerinde kızıl infeksiyonuna göre daha fazla oranda görülmektedir (15-17,19). Ateş yakınması pek sık olmamakla birlikte hafif, düşük dereceli ateş (>36.7°C ve maksimum 39.2°C) görülebilmektedir. Boğazdaki irritasyona bağlı olarak kuru öksürük meydana gelmektedir (16).

Fizik muayenede, farengeal eritem, farengeal veya tonsiller eksudasyon, tonsiller hipertrofi, lenfadenopati saptanan bulgularıdır. Farengeal eritem, hastaların hemen hemen tümünde saptanan bir bulgudur. Tonsiller veya farengeal eksudasyon grimsi-beyaz renkli, genellikle kriptler şeklinde görülmekle birlikte nadiren yayılan tarzda membranların oluşumu ile differi psödomembranına benzer şekilde olabilmektedir (15,16,18,19,25,26). Bilateral ön servikal ve sub-

mandibuler bölgedeki lenf bezlerinde duyarlılık, hafifçe büyüme saptanabilir. Çocukluk yaş gruplarında semptomlar ve bulgular erişkinlere göre farklılık gösterebilmektedir. Ateş ve lenfadenopati çocukluk dönemindeki *A. haemolyticum* farenjitinde erişkinlere göre daha belirgindir. Sert damakta peteşiler ve glossit gibi bulgular da saptanmıştır (15-17,19).

A. haemolyticum farenjitinin klinik laboratuvar değerlendirmesine yönelik yapılan az sayıda çalışmada, lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızında hafif ve orta dereceli bir artış saptanırken CRP düzeylerinde belirgin bir artış görülmektedir. Kan lökositlerinin sayısı çocuklarda daha fazla olmak üzere, erişkinlerde 7100-17400/mm³ arasında değişmekte ve periferik yaymada sola kayma gözlenmektedir (15-17).

A. haemolyticum farenjitinin komplikasyonları: *A. haemolyticum* farenjitini takiben GABHS infeksiyonunun non-süpüratif komplikasyonları olan akut romatizmal ateş ve akut glomerulonefrit gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (17,18,19,24). *A. haemolyticum* farenjiti esnasında veya infeksiyon sonrası gelişen lokal süpüratif komplikasyon olarak bugüne kadar beş tane peritonisiller abse olgusu tanımlanmıştır. Bu hastaların peritonisiller abse aspirasyonundan tek patojen mikroorganizma olarak *A. haemolyticum* izole edilmiştir (16,25,26).

Farenks dışı infeksiyonlar: *A. haemolyticum* tarafından oluşturulan farenks dışı infeksiyonlar yumuşak doku ve kemik infeksiyonları, sepsis ve endokardit, santral sinir sistemi infeksiyonu ile nadiren görülen infeksiyonlar olarak gruplandırılabilir.

Kronik deri ülserleri, yara infeksiyonları, sellülit ve paronişi *A. haemolyticum* tarafından oluşturulan yumuşak doku ve yara infeksiyonlarıdır. *A. haemolyticum* yumuşak doku ve yara infeksiyonları sıklıkla polimikrobiyaldir (14). *A. haemolyticum*'un izole edildiği ülseratif deri infeksiyonları genellikle kronik seyirli olup, diabetes mellitus ve periferik vasküler yetmezlik gibi dolaşımı etkileyen altta yatan patolojinin varlığında gelişmektedir (19,20,47-49). Bu infeksiyonları sıcak iklim bölgelerinde, özellikle tropikal

bölgelerde görülmektedir (14-16,19). Bu bölgelerde tropikal ülserlerin önemli bir kısmında stafilokoklar, streptokoklar ve *C. diptheriae* gibi diğer aerobik bakterilerle birlikte etken olarak izole edilmiştir (50,51). Tropikal bölgelerde deri infeksiyonlarının görülme oranı farenjit kadar yüksek iken, Avrupa ve ABD'de deri infeksiyonlarından *A. haemolyticum* izolasyon oranı farenjitlerle karşılaştırıldığında 1/10'dan daha az olarak saptanmıştır (15,19).

A. haemolyticum'un etken olarak izole edildiği dört tane osteomyelit klinik tablosu tanımlanmıştır. (12,14,47). Bugüne kadar bir septik artrit olgusu bildirilmiştir. Ayak bileğindeki travmayı takiben gelişen pürülan artritten alınan örneklerden *A. haemolyticum* saf kültür olarak izole edilmiştir (52).

Sepsis ve Endokardit: *A. haemolyticum*'un etken olarak saptandığı onbir tane sepsis tablosu tanımlanmıştır. Olguların hiç birisinde immün yetmezlik gibi infeksiyon ve sepsise eğilim yaratan bir durum saptanamamıştır. Dört olguda damar içi uyuşturucu kullanımı ve diabetes mellitus, sepsis için risk faktörü olarak yorumlanmıştır. Bildirilen onbir olgunun sekizinde bakteriyemi sonucunda sekonder infeksiyon odağı gelişmiş ve üç olgu komplikasyon nedeniyle eks olmuştur (12,14,53).

Jopanbutra, farenjit ve döküntü öyküsü olan, klinik seyirde belirgin abdominal ağrı nedeniyle laparotomi yapılmış 15 yaşındaki kız çocuğunun kan kültüründen *A. haemolyticum* izole etmiştir (54).

A. haemolyticum bakteriyemisi ve infektif endokardit erişkin hastalarda bildirilmiştir. *A. haemolyticum* tarafından oluşturulan infektif endokardit tablosu fatal seyretmektedir (55).

Uyuşturucu kullanan 50 yaşındaki bir erkek hastada, mitral kapağı tutan endokardit ve serebral emboli klinik tablosu Pranaharti tarafından bildirilmiştir (56). Alos tarafından, 33 yaşında HIV pozitif uyuşturucu kullanan bir erkek hastada *A. haemolyticum* endokarditi tanımlanmıştır (53).

A. haemolyticum bakteriyemisiyle birlikte iki olguda infeksiyöz mononükleoz klinik tablosu tanımlanmıştır. Farenjitin ön planda olduğu 16 yaşındaki hastada, steroid kullanımı sonucunda

sinüzit, orbital sellülit ve sepsis tablosu Givner tarafından bildirilmiştir. Kan kültürlerinden *Bacteroides capillosus* ve *A. haemolyticum* izole edilmişken, maksiller sinüs örneklerinden sadece *A. haemolyticum* izole edilmiştir. Bu olguda immün baskılanmaya steroid kullanımı veya EBV enfeksiyonun neden olduğu öne sürülmüştür (57).

Goudswaard, yüksek ateş ve psödodifterik membranlarla seyredip, tedaviye yanıt vermeyen bir farenjit olgusunun, boğaz kültürlerinde üreme olmamasına karşın, kan kültürlerinden *A. haemolyticum*'u izole etmiştir. Serolojik incelemede enfeksiyöz mononükleoz tanısı konulan hastada, EBV'nin immün sistemde baskılanmaya neden olduğu ve *A. haemolyticum*'un farengial bir ajan olarak invazyon yaptığı öne sürülmüştür (58).

Belçika'da tonsilliti olan ve pulmoner abse oluşumuyla septisemi klinik tablosu gelişen 15 yaşındaki hastanın, kan kültürlerinden *A. haemolyticum* ile *S. milleri* izole edilmiştir (59).

SSS enfeksiyonları: *A. haemolyticum* etken olarak izole edildiği üç santral sinir sistemi absesi bildirilmiştir (12). Beyin absesi gelişen hastalarda enfeksiyon gelişimi için herhangi bir predispozan faktör saptanamamıştır (21,60). Washington, frontal lob absesi gelişen bir hastanın kan kültüründen *A. haemolyticum* ile *Fusobacterium necrophorum* izole etmesine karşın otopside herhangi bir enfeksiyon odağı saptanamamıştır. Absenin rüptürü ile beyin-omurilik sıvısına geçen pürülan materyal sonucunda menenjit komplikasyonu gelişmiştir (60). Diabetes mellitusu olan 65 yaşındaki bir hastada sepsis sonucu gelişen menenjit tablosunda kan kültüründe üreme varken, BOS'da üreme saptanamamıştır. Sfenoidal sinüs enfeksiyonunun yayılımı ile menenjit gelişimi de hastada tanımlanmıştır (61).

Nadir görülen enfeksiyonlar: Bugüne kadar *A. haemolyticum*'un etken olarak izole edildiği otitis media, omfalit, maksiller ve sfenoidal sinüzit, orbital sellülit, subperiostal abse ve kaviter pnömoni gibi enfeksiyonlar da bildirilmiştir. (14,27,56,61,62).

İmmünite

Antijenik yapının belirlenememiş olması nedeniyle, enfeksiyona karşı gelişen immün yanıtta ait bilgiler yetersizdir. *A. haemolyticum* farenjiti takiben humoral immün yanıt gelişmektedir. Fakat özgül antikorları saptamaya yönelik çalışmaların sayısı oldukça azdır. MacLean ve arkadaşları, enfeksiyonun oluşturduğu bağışıklık yanıtı göstermek amacıyla aglütinasyon testlerini kullanmışlardır. Antijen olarak hastalardan izole ettikleri suşların filtratlarının kullanıldığı aglütinasyon testlerinde, *A. haemolyticum*'un spontan kümeleşmesi bu testlerin iyi değerlendirilememesine yol açmıştır. Diğer araştırmacıların yaptıkları serolojik çalışmalarda izole edilen suşlardan hazırlanan formolize suspansiyonlarla aglütinasyon testleri yaparak antikor titresini saptamaya çalışmışlardır (44,54).

Nyman ve arkadaşları tarafından *A. haemolyticum*'a karşı antikor gelişimi ve titre artışı eşleştirilmiş kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır. Konvalesan serum örneklerinde en güçlü spesifik reaksiyonun 80 kDa molekül ağırlığındaki proteine karşı geliştiği saptanmıştır. Akut ve konvalesan serum örneklerinde belirgin bir titre artışı saptanmıştır. Kontrol grubunda ise hiç bir protein yapıya spesifik reaksiyonun gözlenmemiştir (43).

Laboratuvar tanısı

A. haemolyticum enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı, konvansiyonel kültür yöntemlerine dayanmaktadır. *A. haemolyticum* genellikle nazofarenks ve deri gibi yoğun bakteriyel floranın bulunduğu anatomik bölgelerden seçici ve seçici olmayan besiyerleri kullanılarak izole edilmekte ve identifikasyonda biyokimyasal yöntemlerden yararlanılmaktadır (15,16,19,20,29,30).

İnceleme materyali olarak; boğaz sürüntü ve yara örnekleri kullanılmaktadır. Klinik örneklerin laboratuvara ulaştırılması için Amies veya Stuart transport besiyerleri kullanılabilir (15,17,36). Deneysel çalışmalar *A. haemolyticum*'un bir transport besiyeri olmaksızın oda ısısında 24 saat canlılığını koruduğunu göstermiştir (30). Kültür için örneklerin; insan kanlı veya seçici beyirlerine tek koloni düşecek şekilde ekimi yapılarak %5

CO₂'li ortamda 35-37°C'de 48 saat inkübe edilmesi önerilmektedir. Eğer koyun kanlı agar ile çalışılıyorsa inkübasyon süresinin minimum 48 saat olması ve pratikte uygun olmamasına karşın sürenin 72 saate uzatılmasının *A.haemolyticum* izolasyon oranını artırdığı belirtilmektedir (17).

Laboratuvar tanıda değerlendirme β-hemolitik, koloninin merkezinde kaldırıldığında yerinde çukurluk bırakan siyah, opak noktalanma bulunan S tipi veya β-hemolitik olmayan R tipi kolonilerden Gram preparat yapılmaktadır. Gram pozitif ince düzgün veya davul tokmağı ya da kıvrık çomaklar şeklinde bakterilerin görüldüğü kolonilerden; hareket, katalaz aktivitesi, nitrat redüksiyonu, üreaz ve DNase aktivitesi, jelatin hidrolizi, CAMP faktör inhibisyonu ve karbonhidrat fermentasyon testleri çalışılmaktadır (12,22-24,32,38,41).

Filogenetik olarak yakın olmaları ve benzer biyokimyasal reaksiyon vermeleri, *A.haemolyticum* ile *A.pyogenes*'in ayırıcı tanısının yapılmasını zorunlu kılmaktadır (38-42,62-66). Bu amaçla pratik olarak, koloni morfolojisi, CAMP inhibisyonu deneyi, jelatin hidrolizi, mannitol ve ksiloz fermentasyonu gibi parametreler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle ayırıcı tanı yapılamadığı durumlarda, GGBHS antiserumlarıyla aglütinasyon, α-mannosidaz ve α-galaktosidaz aktivitesi, ksilitol, tributirat ve α-metil-D-glukosid fermentasyonu, Voges-Proskauer reaksiyonu gibi konvansiyonel testlere ek olarak gaz likid kromatografi yöntemiyle hücresel yağ asiti tayini ve serum soft agar ile serolojik tanı teknikleri gibi daha kompleks yöntemler de kullanılabilir (38,39,62-67). Ayırıcı tanıda kullanılan yöntemler tablo 5'de verilmiştir.

A.haemolyticum tanısı ve *A.pyogenes* ile ayırıcı tanısı için ticari kit sistemleri ve gaz likid kromatografi (GLC) yöntemi kullanılabilir. API-CORYNE, API STAPH, Lys-Zym gibi kitlerin hem hızlı tanı hem de S ve R biyotip ayırımında yararlı olduğu kanıtlanmıştır (41,64-66). 4-metilumbelliferil ve β-naftilamide bağlı flurojenik maddelerin 6-24 saat içinde hidrolizi, aerobik, sporsuz, Gram pozitif çomakların identifikasyonu için Kampfer tarafından kullanılmıştır. API-CORYNE'ye göre daha hızlı olan bu sistemde

A.haemolyticum için 16 enzimatik hidroliz profili yer almaktadır (67).

Tablo 5. *A.haemolyticum* ve *A.pyogenes* ayırıcı tanısında kullanılan yöntemler

Kriter	<i>A.haemolyticum</i>	<i>A.pyogenes</i>
Örnek	Boğaz ve yara kültürü	Yaradan pürülan materyal
Koloni morfolojisi	β-hemolitik S veya R tipi	β-hemolitik
β-hemoliz derecesi	Eritrosit türüne göre değişim	Eritrosit türüne göre değişim
GGBHS hemolizini üzerine etki	Sinerjik etki ,	-
S.aureus -hemolizin inhibisyonu*	+	-
Karbonhidrat fermentasyonu;		- / hafif sinerjik etki,
Ksiloz	-	+
Mannitol	-	+
Sukroz	+ / D	D
Enzimler;		
Jelatinaz	-	+
Kazelinaz	-	+
Alkalin fosfataz	-	+
C4 esteraz	-	+
C8 esteraz	+	-
α-mannosidaz	-	+
β-glukuronidaz	-	+
α-glukosidaz	-	+
GGBHS antiserumları ile reaksiyon**	-	+

* Stafilokokal sfingomiyelinaz-C inhibisyonu.

** Hücre duvar bileşenlerinin formamid veya murolitik ekstraksiyonunun GGBHS antiserumlarıyla aglütinasyonu veya immüno-difüzyon ile reaksiyonun gösterilmesi.

Korineform bakteriler için referans yöntemlerinden biri olan GLC yöntemi *A.haemolyticum* identifikasyonu için tek başına yeterli olmayıp, konvansiyonel biyokimyasal yöntemlerle desteklenmelidir (12,24,38,66).

A.haemolyticum'un boğaz kültürlerinde diğer farenjit etkenleriyle birlikte aynı plaktan izolasyonu bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. *A.haemolyticum*'un özellikle β-hemolitik streptokoklar ile olmak üzere *C.diphtheriae* ile birlikte izolasyonu tanımlanmıştır. *A.haemolyticum* ile β-hemolitik streptokoklar (grup A, C, G) % 0-50 arasında değişen oranlarda aynı plaktan izole edilebilmektedir (14,17,32,33).

Antibiyotik Duyarlılığı

A.haemolyticum antibiyotik duyarlılığının saptanmasında standart bir protokolün olmaması nedeniyle rutin disk difüzyon tekniği önerilmemektedir. Bu yöntem ile *A.haemolyticum* klindamisin, sefalosporinler, kloramfenikol, fusidik asid, tetrasiklin ve aminoglikozitlere invitro duyarlı olduğu gösterilmiştir (12,22,52,54,55,59). Tetrasiklin ve aminoglikozitlere dirençli suşlarda rapor edilmiştir (68). *A.haemolyticum*'un suşları

büyük oranda sulfonamidlere ve trimetoprim-sulfometaksazole karşı dirençli iken, polimiksin-B ve mupirosine %100 dirençli olarak bulunmuştur (20,29,48,54). Carlson ve arkadaşları tarafından, makrolidlere ve klindamisine yüksek oranda direnç gösteren bir kan izolatu tanımlanmıştır (69). Klinik izolatların vankomisine duyarlı olduğu bildirilmesine karşın enterik vankomisin dirençli *A.haemolyticum* da saptanmıştır (70). Araştırmacılar tarafından antibiyotik duyarlılığı için MICs değerlerinin saptanması amacıyla dilüsyon yöntemleri önerilmektedir (15,16,34,68).

Tedavi

A.haemolyticum farenjitinin tedavisiz doğal seyri çok iyi tanımlanmamıştır. Tedavi uygulanan ve uygulanmayan hasta gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışma da yapılmamıştır (12-16). Çoğu çalışmada hastalığın doğal seyrinin hafif olduğu bildirilmiştir. MacLean, semptomatik tedavi ile hastalarda birkaç gün ile iki hafta arasında semptomların kaybolduğunu bildirmiştir (12,13,16,19).

A.haemolyticum farenjitinin tedavi için standard edilmiş bir tedavi protokolü henüz hazırlanmamıştır (13,14). Tedavide en fazla tercih edilen antibiyotikler penisilin ve eritromisindir (15-17,25,68). Çocukluk yaş gruplarında fenoksimetil penisilin (penisilin V) 25 mg/kg/gün dozunda 7-10 gün kullanımı tercih edilmektedir. Tek doz benzatin penisilin G kullanımı önerilmemektedir. Erişkin yaş gruplarında penisilin ve türevlerinin kullanımı klinik tablonun ağırlığına bağlı olarak değişmektedir. Penisilin tedavisi ile üç gün içinde semptomların kaybolduğu ve rekürrenslerin nadiren görüldüğü çoğu çalışmada bildirilmesine karşılık, bazı çalışmalarda penisilin kullanımıyla klinik tabloda iyileşmenin görülmemesi ve yapılan boğaz kültürlerinde bakterinin farenksden eradike edilememesi tedavide yeni yaklaşımları gündeme getirmiştir (15,16,19). Son yıllarda penisilin eradikasyonda etkili olmaması nedeniyle kullanılması önerilmemektedir (34,45,68).

Eritromisinin 7-10 gün süreyle 1g/gün olacak şekilde 2 veya 4 dozda kullanımının oldukça hızlı klinik ve mikrobiyolojik yanıt vermesi nedeniyle penisilinden daha üstün olduğu kabul edilmek-

tedir (15-17). Eritromisin tedavisiyle dirençli suş tanımlanmamasına karşılık çok nadiren eradikasyonda başarısızlık saptanmıştır (16).

A.haemolyticum etken olduğu deri ve yara enfeksiyonları ile bakteriyemi, endokardit, abse ve osteomyelitler gibi komplike olgularda intravenöz yüksek doz penisilin tedavisi etkili olarak bulunmuştur (13,14,16,26,48,52,54). Yeni makrolidler, klindamisin, sefalosporinler ve kinolonlarla ilgili çalışmalar henüz yapılmamıştır (15).

Tolerans

Penisilin tedavisi ile klinik iyileşmenin ve farenksden bakterinin eradikasyonunun sağlanamaması penisilin toleransı veya hücre içi yaşama bağlı olarak meydana geldiği öne sürülmektedir (34,45,68).

Nyman ve arkadaşları, fenoksimetil penisilin-in MIC değerlerinin 0.015-1.0 µg/ml olmasına karşın tedavideki başarısızlığı toleran fenotiplerin varlığı olarak açıklamışlardır. Tolerans fenomeniyle ilgili kesin tanımlar ve referans yöntemleri bulunmamaktadır. Bakterinin β-laktam antibiyotik tarafından sadece inhibe edilmesi fakat kolayca öldürülememesi toleran fenotip olarak kabul edilmektedir. Bu araştırmacılar, tolerans fenomeniyle ilgili olarak bakterinin toleran olmasından çok tolerans derecesinin önemli olduğu ve tolerans ile ilgili MBC/MIC oranına göre daha güvenilir bir kriter olan azalmış bakteriyel öldürme hızının kullanılması gerektiğini öne sürmektedirler (34).

Nymann ve arkadaşları tarafından 40 *A.haemolyticum* suşunun penisilin toleranslarının, disk-difüzyon ve "pour-plate" assay yöntemiyle incelenmesinde, disk-difüzyon yöntemiyle 38 suş, pour-plate assay yöntemiyle de hepsi penisilin toleran olarak bulunmuştur. Antibiyotik öldürme kinetiği incelendiğinde penisilin MIC düzeyinin 32 kat konsantrasyonlarında altıncı saatte etkisiz olduğu ve 24. saatte bakterinin %0.2-12.5'inin canlılığını koruduğu saptanmıştır. *A.haemolyticum*'un invitro jenerasyon süresinin 90 dakika olması ve invivo bu sürenin daha uzun olmasının bakterinin penisilin tarafından yavaş öldürülmesine katkıda bulunarak toleransa neden olabileceği öne sürülmüştür (34).

A. haemolyticum'un üst solunum yolları kökenli olması nedeniyle *in vivo* koşullara en uygun deney ortamını sağlayan Hep-2 hücrelerini invaze edebildiği ve hücre içinde dört gün canlı kalabildiği gösterilmiştir. Bakterinin hücre içinde canlılığını devam ettirmesi ve penisilin hücreye penetrasyonunun eritromisine göre yaklaşık on kat az olması nedeniyle, *A. haemolyticum* farenjit tedavisi için penisilin kullanımında farenksden bakterinin eradikasyondaki başarısızlığın nedeni olarak yorumlanmaktadır (45).

Epidemiyoloji

A. haemolyticum için bilinen tek rezervuar insandır. Bazı yazarlar tarafından *A. haemolyticum* normal deri ve nazofarenks florasının kommensal bir elemanı olduğu öne sürülmesine karşın, asemptomatik hastalar ve sağlıklı bireylerin nazofarenks kültürlerinden *A. haemolyticum* izolasyonuna ait yayınlar nadirdir (14-16,19,22).

Fell ve arkadaşları tarafından İngiltere'de yapılan bir çalışmada, 2000 sağlıklı erişkinin boğaz kültürlerinden *A. haemolyticum* izole edilememiştir (19). Banck ve Nyman tarafından İsveç'te yapılan bir çalışmada 10-30 yaş arasındaki 550 sağlıklı bireyin boğaz kültürlerinin sadece birinde *A. haemolyticum* saptanmıştır. Aynı çalışmada, başka nedenlerle boğaz kültürü yapılan üç çocukta *A. haemolyticum* izole edilmiştir (15). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada 308 sağlıklı çocuğun boğaz kültürlerinde *A. haemolyticum* izole edilememiştir (17). Kanada'da yapılan bir diğer çalışmada, 2241 öğrenciden oluşan kontrol grubunda *A. haemolyticum* saptanamamıştır (30).

A. haemolyticum'un neden olduğu farenjit ve deri infeksiyonları dünyanın farklı bölgelerinden bildirilmiştir. Yaş grubu seçilmeden yapılan çalışmalarda akut farenjitli olgulardan *A. haemolyticum* %0.07-1.3 oranında saptanırken adolesan ve genç erişkinlerde bu oran %2 olarak bulunmuştur (15,16,30-32,36,70-72). Çeşitli araştırmalardaki *A. haemolyticum*'un izolasyon oranları ve yaş gruplarının özellikleri tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. *A. haemolyticum*'un izolasyon oranları ve en sık izole edildiği yaş grupları

Çalışma	Pozitif kültür/ örnek sayısı	İzolasyon oranı(%)	Yaş grubu (%)
Fell 20	137 / *	-	15-25 yaş (73)
Banck 15	190 / *	-	10-30 yaş (90)
Brenwald 29	9 / 673	1.3	11-20 yaş (89)
Miller 16	103 / 24695	0.4	11-20 yaş (79)
Selander 31	9 / 103	1	17-30 yaş (100)
Cambier 36	49 / 12000	0.4	10-20 yaş(50)
Mackenzie 30	42 / 11620	0.36	15-18 yaş (62)
Arkan 72	5 / 1531	0.3	12-22 yaş (80)

* örnek sayısı belirtilmemiş.

A. haemolyticum farenjiti, klinik semptom ve bulgular açısından GABHS infeksiyonundan ayrılamamaktadır. İki infeksiyon etkeni arasındaki en önemli fark, görüldüğü yaş gruplarıdır (14-16,19,30,32,36). GABHS infeksiyonu çoğunlukla 10 yaş altındaki çocuklarda (en sık altı yaş üstünde) görülürken, *A. haemolyticum* daha ileri yaşlarda sıklıkla 10-30 yaş arasında saptanmaktadır. Epidemiyolojik verilere göre *A. haemolyticum* farenjiti primer olarak adolesan ve genç erişkin hastalığıdır (15,16,19,30,31,36). Fransa'da yapılan bir çalışmada farenjit ön tanısı almış 7 yaş altındaki çocuklardan *A. haemolyticum* saptanamamışken (73), Yunanistan'da yapılan bir çalışmada ise 10 yaş altında yüksek oranda *A. haemolyticum* izole edildiği bildirilmiştir (17). *A. haemolyticum* farenjiti ve GABHS infeksiyonları kız çocuklarında erkek çocuklara göre daha fazla görülmektedir (12,16). Bakteriyel üst solunum yolları infeksiyonlarında olduğu gibi kış mevsiminde ve soğuk dönemlerde *A. haemolyticum* izolasyon oranının arttığı kabul edilmesine karşın, Belçika'da yapılan bir çalışmada mevsimsel farklılık saptanamamıştır (36). Genel olarak *A. haemolyticum*'un mevsimsel dağılımı GABHS dağılımına benzemektedir (12,15,16,31,37).

A. haemolyticum farenjitinde infeksiyon kaynağı nazofarengeal sekresyonlardır. Farenjitli olgularda aile kümelenmesinin gözlenmesi, yakın temas ve damlacık infeksiyonu şeklinde bulaştığını düşündürmektedir. *A. haemolyticum* hastalığının akut döneminde farengial florada baskın mikroorganizma olarak saptanmaktadır. Boğaz kültürlerinde üreme saptanan olguların

nazal veya nazofarengeal kültürlerinde nadiren bakteri izole edilirken, tükürükteki bakteri oranı daha yüksek olarak saptanmıştır (15,16,19).

A. haemolyticum farenjitinin en önemli bulgularından birisi olan deri döküntüsü, orta ve kuzey Avrupa ülkelerinde sıklıkla görülmesine karşılık sıcak iklim bölgelerinde nadiren görülmektedir (16,17,26).

A. haemolyticum farenjiti en sık 10-30 yaş arasında saptanırken, deri infeksiyonları daha ileri yaşlarda ve predispozan faktörlerin varlığında görülmektedir (13,16,47). Kronik deri ülserlerine, primer olarak sıcak iklim bölgelerinde özellikle tropikal kuşakta rastlanmaktadır (13,50). Deri florasyndaki *A. haemolyticum* sıklığına ait yeterli veriler bulunmamaktadır. Lepralı hastaların deri ülserlerindeki mikrofloranın araştırıldığı bir çalışmada, dallanan morfoloji gösteren Gram pozitif bakterilerin %97'sini korineform bakterilerin oluşturduğu saptanmıştır. İzole edilen korineform bakterilerin 1/5'i *A. haemolyticum* olarak tanımlanmıştır (74). Temel sorun mikrobiyoloji

laboratuvarlarında korineform mikroorganizmaların kontaminant veya normal flora elemanı olarak değerlendirilmesi eğilimi nedeniyle, deri ve müköz membranlardaki *A. haemolyticum* kolonizasyona ait yayınların sayısının az olmasıdır (14,16).

A. haemolyticum'ün vücudun başka bölümlerindeki normal florada varlığına ait bilgiler yetersizdir. Londra'da bir hastanede vankomisin dirençli enterokokların fekal taşıyıcılığı araştırılırken üç tane vankomisin dirençli *A. haemolyticum* suşu saptanmıştır (70).

A. haemolyticum hayvanlarda normal mikrobiyal flora elemanı olarak bildirilmemiştir. İngiltere'de 1968-1969 yıllarında büyük ve küçük baş hayvanların semen örneğinden ve pnömoniden iki tane *A. haemolyticum* kaynaklı hayvan infeksiyonu bildirilmiştir (12,14,19,25). *A. haemolyticum*'ün neden olduğu farenjit ile ilgili olarak herhangi bir epidemiy tanımlanmamıştır (14,16).

KAYNAKLAR

- 1-Georgitis WJ. Nasopharyngitis, pharyngitis, and tonsillitis. *Immunol Allergy Clin North Am* Feb 1993; 13:109-118.
- 2-Mandel HJ. Pharyngeal infections. *Postgrad Med* 1985;77:187-199.
- 3-Carroll K, Reimer L. Microbiology and laboratory diagnosis of upper respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1996;23:442-448.
- 4-Huovinen P, Lahtonen R, Ziegler T et al. Pharyngitis in adults: The presence and coexistence of viruses and bacterial organisms. *Ann Intern Med* 1989; 110:612-616.
- 5-Putto A. Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal? *Pediatrics* 1987; 80:6-12.
- 6-Ylikoski J, Karjalainen J. Acute tonsillitis in young men: Etiological agents and their differentiation. *Scand J Infect Dis* 1989;21:169-174.
- 7-Cimolai N, Elford W, Bryan L, Anand C, Berger P. Do the β -hemolytic non-group A streptococci cause pharyngitis? *Rev Infect Dis* 1988;10:587-600.
- 8-Gerber M, Randolph M, Nancy J, et al. Community-wide outbreak of group G streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 1991;87:598-603.
- 9-Komaroff AL, Aranson MD, Pass TM, Ervin CT, Branch WT, Schachter J. Serologic evidence of Chlamydial and Mycoplasmal pharyngitis in adults. *Science* 1983;222:927-928.
- 10-Thom DH, Grayston T, Wang S, Kuo C, Altman J. *C. pneumoniae* strain TWAR, *M. pneumoniae*, and viral infections in acute respiratory disease in a university student health clinic population. *Am J Epidemiol* 1990;132: 248-56.
- 11-Kain KC, Noble MA, Barteluk RL, Tubessing RH. *Arcanobacterium haemolyticum* infection: confused with scarlet fever and diphtheria[Abstract]. *J Emerg Med* 1991;9(1-2):33-35.
- 12-Carlson P. *A. haemolyticum* infections. Academic Dissertation. Helsinki University Press, 1995;1-34.

- 13-Nyman M. *Arcanobacterium haemolyticum*; clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Doctoral Dissertation. Lund University Press, 1997;1-52.
- 14-Waagner D. *A. haemolyticum*: Biology of the organism and diseases in man. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10: 991-999.
- 15-Banck G, Nyman M. Tonsillitis and rash associated with *Corynebacterium haemolyticum*. *J Infect Dis* 1986;154:1037-1040.
- 16-Miller R, Brancato F, Holmes K. *Corynebacterium haemolyticum* as a cause of pharyngitis and scarlatiniform rash in young adult. *Ann Intern Med* 1986; 105:867-7-872.
- 17-Karpathios T, Drakonaki S, Zervoudaki A, et al. *Arcanobacterium haemolyticum* in children with presumed streptococcal pharyngotonsillitis or scarlet fever. *J Pediatrics* 1992;121:735-737.
- 18-Kovach AL, Schuit KE, Michaels RH. C. haemolyticum peritonsillar abscess mimicking diphtheria. *JAMA*.1983;249:1757-1758.
- 19-Fell HWK, Nagington J, Naylor GRE. *Corynebacterium haemolyticum* infections in Cambridge shire. *J Hyg Camb* 1977;79:269-274.
- 20-Herrmann G. The laboratory recognition of *Corynebacterium haemolyticum*. *Am J Med Tech* 1961;27:61-66.
- 21-Altman G, Bogokovsky B. Brain abscess due to *Corynebacterium haemolyticum*. *Lancet* 1973;1:378-379.
- 22-Claridge JE, Spiegel CA. *Corynebacterium* and miscellaneous irregular Gram positive rods, *Erysipelothrix* and *Gardnerella*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manual of Clinical Microbiology*, 6th edition. Washington D.C.: American Society for Microbiology Press, 1995: 357-378.
- 23-Collins MD, Cummings C. Genus *Arcanobacterium*. In Sneath PH, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG (Ed.): *Bergey's Manual of Systemic Bacteriology*. Baltimore: Willams & Wilkins,1986: 1288.
- 24-Coyle MB, Lipsky BA. Coryneform bacteria in infectious diseases; clinical and laboratory aspects. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:227-246.
- 25-Ryan WJ. Throat infection and rash associated with an usual *Corynebacterium*. *Lancet*. 1972;23:1345-46.
- 26-Green S, LaPeter K. Pseudodiphtheritic membranous pharyngitis caused by *Corynebacterium haemolyticum*. *JAMA* 1981;245:2330-2331.
- 27-Cholasta E, Richards G, Waagner E, Holland J. An opportunistic infection with *Corynebacterium pyogenes* producing empyema. *Am J Clin Pathol* 1969;53:167-170.
- 28-Cummings L, Wu W, Larson A, Gavin S, Fine J, Coyle M. Effects of media, atmosphere and incubation time on colonial morphology of *A. haemolyticum*. *J Clin Microbiol* 1993;31:3223-3226.
- 29-Brenwald NP, Teare EL, Mountfort LK, Tettmar RE. Selective medium for isolating *A. haemolyticum*. *J Clin Pathol* 1990;43:610.
- 30-Mackenzie A, Fuite L, Chan F et al. Incidence and pathogenicity of *Arcanobacterium haemolyticum* during a 2-year study in Ottawa. *Clin Infect Dis* 1995;21:177-181.
- 31-Selander B, Ljung A. *Corynebacterium haemolyticum* as a cause of non-streptococcal pharyngitis. *J Infect Dis* 1986;154:1041.
- 32-Carlson P, Lounatmaa K, Kontiainen S. Biotypes of *A. haemolyticum*. *J Clin Microbiol* 1994; 32:1654-1657.
- 33-Wat LL, Fleming CA, Hodge DS, Krishnan C. Selective medium for isolation of *A. haemolyticum* and *S. pyogenes*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10:443-446.
- 34-Nyman M, Banck G, Thore M. Penicillin tolerance in *A. haemolyticum*. *J Infect. Dis* 1990; 161:261-265.
- 35-Richards G. Isolation of *Corynebacterium haemolyticum*. *Lancet*.1973;1:662.
- 36-Cambier M, Jansens M, Wauters G. Isolation of *A. haemolyticum* from patients with pharyngitis in Belgium. *Acta Clin Belg* 1992;47:303-307.
- 37-Carlson P, Kontiainen S, Renkonen OV. *A. haemolyticum* and streptococcal pharyngitis. *Scand J Infect Dis* 1994;26:283-287.
- 38-Lammler CH, Blobel H. Comparative studies on *A. pyogenes* and *A. haemolyticum*. *Med Microbiol Immunol* 1988;177:109-114.
- 39-Lammler CH, Blobel H. Serological recognition of *A. pyogenes* and *A. haemolyticum* in serum soft agar. *Zbl Bakt Hyg A*.1988;267:528-530.
- 40-Carlson P, Kontiainen S. Alpha-mannosidase: a rapid test for identification of *A. haemolyticum*. *J Clin Microbiol* 1994;32:854-855.
- 41-Carlson P, Kontiainen S. Evaluation of a commercial kit in the identification *A. haemolyticum* and *A. pyogenes*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13: 507-509.

- 42-Von Graevenitz A. Alpha mannosidase in *A. haemolyticum* [Letters]. J Clin Microbiol 1994;32:2883.
- 43-Nyman M, Kishore R, Strömberg S, Forsgren A. Antibody response to *A. haemolyticum* infection in humans. J Infect Dis 1997;175:1515-1518.
- 44-Cuevas WA, Songer JG. *A. haemolyticum* phospholipase D is genetically and functionally similar to *Corynebacterium pyogenes* phospholipase D. Infect Immun 1993;61:4310-4316.
- 45-Österlund A. Are penicillin treatment failures in *A. haemolyticum* pharyngotonsillitis caused by intracellularly residing bacteria? Scand J Infect Dis 1995;27:131-134.
- 46-Gaston D, Zurowski S. *A. haemolyticum* pharyngitis and exanthem. Arch Dermatol 1996;132:61-64.
- 47-Ceilley R. Foot ulceration and vertebral osteomyelitis with *Corynebacterium haemolyticum*. Arch. Dermatol.1977;113:646-647.
- 48-Ritter E, Kaschner A, Becker C, Boost E, Wirsing von könig CH, Finger H. Isolation of *A. haemolyticum* from an infected wound. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993;12:473-474.
- 49-Esteban J, Zapardiel J, Soriano F. Two cases of soft-tissue infection caused by *A. haemolyticum*. Clin Infect Dis 1994;18:835-836.
- 50-Montgomery J. The aerobic bacteriology of infected skin lesion in children of the Eastern Highlands Province [Abstract]. P.N.G. Med. J.1985;28:93-103.
- 51-Dobinski S, Noosselt T, Rucker A, Maerker J, Mack D. Three cases of *A. haemolyticum* associated with abscess formation and cellulitis. Eur J Microbiol Infect Dis 1999;18(11):804-6.
- 52-Hoosen AA, Rasool MN, Roux L. Post-traumatic ankle joint infection with *A. haemolyticum*: a case report. J Infect Dis 1990;162:780-781.
- 53-Alos JI, Barros C, Garces JL. Endocarditis caused by *A. haemolyticum*. Eur J Microbiol Infect Dis 1995;12: 1085-8.
- 54-Jobanputra RS, Swain CP. Septicaemia due to *C. haemolyticum*. J Clin Pathol 1975;28:798-800.
- 55-Worthington MG, Daly BDT, Smith FE. *Corynebacterium haemolyticum* endocarditis on a native valve. South Med J 1985;78:1261-1262.
- 56-Pranatharthi H, Molinari J. *C. haemolyticum* bacteremia with neurologic complication in an intravenous drug addict. Am J Med 1987; 82: 638-640.
- 57-Givner LB. *A. haemolyticum* sepsis and Epstein-Barr virus infection. Pediatr Infect Dis J 1992; 11:417-418.
- 58-Goudswaard J, Merwe W, Sylus P, Doorn H. *Corynebacterium haemolyticum* septicemia in a girl with mononucleosis infectiosa. Scand J Infect Dis 1988; 20: 339-340.
- 59-Dethy M, Hantson P, Van Bosterhaut B, Swine C, Sassine A. Septicemie a *A. haemolyticum* [Abstract]. Acta Clin Belg 1986;41:115-118.
- 60-Washington JAll, Martin WJ, Spiekerman RE. Brain abcess with *C. haemolyticum*. Am J Clin Pathol 1971;56: 212-215.
- 61-Cook F, Cabral D, Reed D, Bond J, Henderson A. Intracranial complications of sphenoidal sinus inflammation [Abstract]. Med J Aus 1981;1:366.
- 62-Waller KS, Johnsons J, Wood B. Cavitory pneumonia due to *A. haemolyticum*. Am J Dis Child 1991;145:209-210.
- 63-Lammler CH, Blobel H. Tentative identification of *A. pyogenes* with antisera against grup G streptococci. Zbl Bakt Hyg A 1986;262:357-360.
- 64-Freny J, Duperron T, Courtier C et al. Evaluation of API Coryne in comparison with conventional methods for identifying coryneform bacteria. J Clin Microbiol 1991;29:38-41.
- 65-Gavin SE, Leonard R, Brielsden A, Coyle M. Evaluation of Rapid Coryne identification system for *Corynebacterium species* and other coryneforms. J Clin Microbiol 1992;30:1692-1695.
- 66-Bernard KA, Bellefeuille M, Ewan EP. Cellular fatty acid composition as an adjunct to the identification of asporogenous, aerobic Gram-positive rods. J Clin Microbiol 1991;29:83-89.
- 67-Kampfer P. Differentiation of *Coryneform* spp., *Listeria* spp., and related organisms by using fluorogenic substrates. J Clin Microbiol.1992;30:1067- 1071.
- 68-Carlson P, Kontiainen S, Renkonen OV. Antimicrobial susceptibility of *A. haemolyticum*. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:142-143.
- 69-Carlson P, Korpela J, Walder M, Nyman M. Antimicrobial susceptibilities and *A. haemolyticum* blood isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;12:915-17.
- 70-French G, Abdulla Y, Heatcock R, Cameron J. Vancomycin resistance in south London. Lancet. 1992;339: 818-819.

- 71-Coman G, Panzaru C, Dahorea C. The isolation of *A.haemolyticum* from pharyngeal exudate of children [Abstract]. *Bacteriol Virusol Parasitol Epidemiol (Romania)* 1996;41:141-144.
- 72-Arıkan S, Ergüven S, Günalp A. Isolation, in vitro antimicrobial susceptibility and penicillin tolerance of *Arcanobacterium haemolyticum* in a Turkish university hospital. *Zbl Bakt* 1997;286:487-493.
- 73-Cohen R, Estranjin E, Lecompte MD et al. Bacterial epidemiology of pharyngitis in pediatric private practice [Abstract]. *Presse Med (France)*. 1994;23:753-757.
- 74-Sturm AW, Jamil B, McAdam KP, Parveen S, Chiang T, Hussain R. Microbial colonizers in leprosy skin ulcers and intensity of inflammation [Abstract]. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996;64(3):274-81.