

## ANAEROP BAKTERİLERİN DUYARLILIK DENEYLERİ

Nezahat GÜRLER

*Susceptibility testing of anaerobic bacteria.*

Birçok infeksiyondan sorumlu olan anaerop bakterilerin önemi günümüzde daha iyi anlaşılmıştır. Anaerop bakterilerin izolasyon ve identifikasyonları geliştirilen modern ve yeni yöntemlerle kolaylaştırılmıştır. Fakat herşeye rağmen anaerop bakterilerin izolasyonu ve identifikasyonu, aerop bakterilerin birçoğu gibi kolay, kısa sürede yapılamaz, aynı zamanda bu bakterilerle çalışmak sabır ister.

Anaerop bakterilerin oluşturduğu infeksiyonlar mikst infeksiyon şeklinde olup, ciddi seyirlidir. Bu nedenle anaerop infeksiyon şüphe edildiğinde, etkenin izole edilmesi ve etkili bir tedavi için antimikrobik maddelere duyarlılığının saptanması gerekir. Anaerop bakteriler aerop bakterilere oranla daha geç ve güç ürediklerinden, izole edilen suşun antimikrobik maddelere duyarlılığının yapılması da zaman alır. Bu nedenle duyarlılık deneyi sonucu gelinceye kadar, anaerop bakterilere etkili olduğu bilinen antimikrobiklerle tedavinin başlatılması uygun olur.

Bazı antimikrobik maddeler anaerop bakterilere iyi etkilidir. Bu antimikrobik maddeler imipenem, meropenem gibi karbapenemler, kloramfenikol yahut tiamfenikol, nitroimidazol türevlerinden metronidazol, ornidazol ve beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklerdir. Bunların dışında sefoksitin, moksalaktam, klindamisin ile tikarsilin ve piperasilin gibi geniş spektrumlu penisilinler anaerop bakterilerin % 85'inden çoğuna etkili antibiyotiklerdir(4,6,7,8,25).

Anaerop bakterilerden antimikrobik maddelere en dirençli grup *Bacteroides fragilis* grubudur. *B.fragilis* aynı zamanda anaerop bakteri infeksiyonlarının yarısından çoğunda etkindir. *B.fragilis* özellikle diyafraamın altında yer alan doku ve organların infeksiyonlarından en sık izole edilen etkindir.

*B.fragilis* dışındaki anaerop bakterilerden *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*'lar (*C.difficile* hariç) antimikrobik maddelere daha duyarlıdır. Örneğin penisilin G bu bakterilerle oluşan infeksiyonlarda ilk düşünülebilecek antimikrobik maddelerden biridir.

Anaerop bakterilere iyi etkili antimikrobik maddelerin yanısıra aminoglikozitler, kinolonlar, trimetoprim-sulfametoksazol, monobaktamlar ise etkisiz olduğu kabul edilen antimikrobik maddelerdir. Bu nedenle anaerop infeksiyon şüphesi olduğunda özellikle aminoglikozitler olmak üzere, yukarıda sayılan diğer antimikrobik maddeler tedavi amacıyla düşünülmezler.

Aerop bakterilerde olduğu gibi anaerop bakterilerde de antimikrobiklere direnç sorunu giderek artmaktadır(2,5,14,15,16). Direnç durumu coğrafik bölgelere göre farklılık gösterdiği gibi, aynı şehirdeki değişik hastanelerde bile farklıdır. Özellikle ülkemiz gibi antibiyotik kullanımının yeterince disiplin altına alınmadığı ülkelerde antimikrobik maddelere direnç gelişiminin daha ürkütücü boyutlarda olduğu düşünülebilir.

Bu nedenledir ki, muayene maddelerinden izole edilen anaerop bakterilerin antimikrobik maddelere duyarlılıkları mutlaka yapılmalıdır. Çünkü birçok ülkede karbapenemler, nitroimidazol ve kloramfenikol gibi antimikrobiklere dirençli suşa rastlanmazken, ülkemizde ve bazı ülkelerde bu antimikrobiklere dirençli suşlara da rastlanmaktadır(12,15,16,23).

Birçok ülkede anaerop bakterilerin duyarlılık deneylerinin rutin olarak değil, belli dönemlerde ve alışılmış antianaerobik maddelerin kullanılmak istenmediği veya yeni antimikrobik

maddelerin duyarlılığının denenmesinin düşünüldüğü özel durumlarda yapılmasının uygun olacağı ileri sürülmektedir(3,23,24). Ancak ülkemiz için bu durumun ne derece geçerli olacağı hakkında birşeyler söylemenin erken olduğu düşünülebilir. Anaerop bakterilerin tek başına etken olduğu beyin absesi, diğer merkez sinir sistemi infeksiyonları, endokardit, osteomyelit, eklem infeksiyonları, prostetik alet infeksiyonları, inatçı ve tekrarlayan bakteriyemi gibi ciddi infeksiyonlarda duyarlılık deneyi mutlaka yapılmalıdır. Rutin olarak duyarlılık deneyi yapılmayan laboratuvarlarda bile böyle durumlarda duyarlılık deneyinin gerekliliği bildirilmektedir.

Anaerop bakterilerin antimikrobik maddelere duyarlılığının saptanması için çeşitli yöntemler vardır(17,18,23,24). Ayrıca NCCLS'in "Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria, Third Edition; Approved Standart" adlı kitapçığı da bulunmaktadır(13).

### **Anaerop bakterilerin duyarlılık deneyi için kullanılan yöntemler(10,11,18,23):**

- 1- Agar dilüsyon yöntemi
- 2- Buyyonda dilüsyon yöntemi
  - a) Mikrodilüsyon yöntemi
  - b) Makrodilüsyon yöntemi

NCCLS'in önermediği yöntemler:

- 3- Buyyonda disk elüsyon yöntemi
- 4- Disk difüzyon yöntemi

Yeni yöntemler:

- 5- Ticari olarak hazırlanmış buyyon mikrodilüsyon panelleri
- 6- E testi
- 7- Spiral-gradient-endpoint sistemdir.

Anaerop bakterilerin duyarlılık deneylerinin yapılmasında da bazı noktalara dikkat etmek gerekmektedir. Uygun besiyerlerinin seçimi, bakteri süspansiyonları, inkübasyon ve sonuçların değerlendirilmesi çok önemlidir.

Hangi yöntem uygulanırsa uygulansın aerop bakteriler gibi anaerop bakterilerin duyarlılık deneyi yapılacağına dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Bunlar aşağıda kısaca özetlenmiştir:

#### **1- Bakteri süspansiyonunun (inokulumun) hazırlanması**

Anaerop bakterilerin duyarlılık deneyi için kanlı agar besiyerinde üremiş 24-72 saatlik bakteri kolonilerinden buyyon besiyerine alınarak süspansiyon hazırlanabilir. Üremenin baskılanması için, bakteri süspansiyonunun yoğunluğu 0.5 McFarland standartına eşit olmalıdır. Bir başka şekilde zenginleştirilmiş tiyoglikolatlı buyyon, *Brucella* buyyon vb. besiyerine anaerop bakterilerden 4-5 koloni alınır. 5-6 saat, yavaş üreyen anaerop bakteriler için ise bir gece inkübe edilir. İnkübasyondan sonra, bakterilerin yoğunluğu 0.5 McFarland standardına eşdeğer olacak şekilde ayarlanır.

#### **2- Kullanılması uygun olan besiyerleri**

Anaerop bakterilerin izolasyonunda olduğu gibi, duyarlılık deneyi için de kullanılacak besiyerinin taze hazırlanmış olması gerekmektedir.

Agar dilüsyon deneyi yapılacağına tavsiye edilen besiyerleri Wilkins-Chalgren agar veya *Brucella* agardır Buyyonda dilüsyon yöntemi için ise Schaedler, Wilkins-Chalgren buyyon, beyin kalp infüzyon buyyon, *Brucella* buyyon besiyerleri kullanılabilir. Beyin kalp infüzyon

buyyon, *Brucella* buyyon besiyelerine 5 µg/ml hemin, 0.1 µg/ml vitamin K<sub>1</sub> ve bazen 1 mg/ml sodyum bikarbonat ilave edilmesi uygun olur. Duyarlılık deneylerinde Wilkins-Chalgren besiyeri tavsiye edilmekle birlikte, pigmentli Gram-negatif çomaklarda Wilkins-Chalgren besiyeri yerine *Brucella* besiyeri kullanılması önerilmektedir.

Özellikle bazı pigmentli *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bilophila wadsworthia*, *Bacteroides gracilis*, *Fusobacterium sp.*, anaerop koklar için bu zenginleştirici maddelerin ilave edilmesi mutlaka gereklidir.

### 3- Ortam koşulları ve inkubasyon süresi

Duyarlılık deneyi yapılan petri kutuları, tüp ve mikropleytler anaerop koşullarda inkübe edilir. Anaerop koşulların sağlanması için anaerop kavanoz veya anaerop kabinler kullanılır. Katalizör olarak da her kullanımdan sonra 160°C'de 1-1.5 saat ısıtılarak reaktif edilen palladyum alüminat katalizörleri kullanılır. Anaerop bakterilerin duyarlılık deneyi yapıldığında ortamdaki gaz karışımı da önemlidir. Kullanılan gaz karışımlarının antimikrobik maddeye olumsuz etkisi olabilir. En uygun gaz karışımı % 80-85 azot, % 10 CO<sub>2</sub>, % 5-10 H<sub>2</sub>'dir. Karbondioksit linkomisin gibi bazı antibiyotiklerin aktivitesinin düşmesine neden olur. Tetrasiklinler ise karbondioksitli ortamda iyi aktivite gösterirler. GasPak sistemde oluşan gaz karışımı (H<sub>2</sub>+CO<sub>2</sub>) duyarlılık deneyleri için uygun bir karışımdır.

Anaerop bakterilerin izolasyonunda olduğu gibi duyarlılık deneyleri yapıldığında da mutlaka anaerop koşulların oluşup oluşmadığı indikatörle kontrol edilmelidir. Besiyeleri anaerop atmosferde 35-37°C'de 24-48 saat inkübe edilir. Duyarlılık deneyi için kullanılacak, bakteri süspansiyonu ilave edilmemiş petri kutularındaki besiyeleri, makrodilüsyon için kullanılan besiyerli tüpler ve mikrodilüsyon yapılan plaklar ayrıca aerop ve anaerop koşullarda bekletilerek kontrol edilir.

Agar dilüsyon yönteminde besiyeleri bakteri süspansiyonu absorbe oluncaya kadar oda ısısında bekletilmelidir.

### 4- Kalite kontrolü

Anaerop duyarlılık deneyleri yapıldığında, hangi yöntem uygulanırsa uygulansın kalite kontrolü mutlaka yapılmalıdır. Bu amaçla kullanılması gerekli suşlar aşağıda belirtilmiştir.

*Bacteroides fragilis* ATCC 25285

*B.thetaiotaomicron* ATCC 29741

*Eubacterium lentum* ATCC 43055

Bazı kaynaklarda *Clostridium perfringens* ATCC 13124 suşunun da kullanılabileceği bildirilmekte ise de kontrol suş olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir.

### 5- Stok çözeltiler hazırlanması

Toz halindeki standart antimikrobik maddeler kullanılır. Bu maddelerin gereken ısı derecesinde (çoğunlukla 4-8°C'de) muhafaza edilmesi gerekir.

Uygun konsantrasyonda hazırlanan stok çözeltiler poliprolen veya polietilen kaplar içinde, kullanılacak uygun miktarlarda -70°C'de birkaç ay (6 aya kadar) muhafaza edilebilir.

### Beta-laktamaz oluşturmamanın saptanması

Muayene maddelerinden izole edilen anaerop bakterilerin beta-laktamaz oluşturup oluşturmadıkları saptanmalıdır.

Son yıllara kadar sadece *Bacteroides fragilis* grubunda bulunan bakterilerin beta-laktamaz oluşturduğu bilinmekteyken, günümüzde anaerop bakterilerin birçoğunun beta-laktamaz oluşturduğu saptanmıştır (Tablo 1). *Bacteroides fragilis* suşlarından % 75-100'ünde, *B. vulgatus*'un % 100'ünde, *B. distasonis*'in % 60'ında beta-laktamaz bulunduğu bildirilmiştir.

Beta-laktamaz deneyleri, duyarlılık deneylerine ilave olarak kullanılabilir. Çabuk ve basit yapılan testlerdir. Suşların beta-laktamazı pozitif bulunduğunda, beta-laktamaza duyarlı antimikrobik ajanlara (özellikle penisilinler ve birinci jenerasyon sefalosporinlere) muhtemelen dirençli olduğuna karar verilir. Bu suşlar sulbaktam, klavulanik asit, tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile kombine edilen antibiyotiklere ve son jenerasyon sefalosporinlere çoğu kez duyarlı bulunur. Ancak beta-laktamaz oluşturmeyen bazı suşların, her zaman beta-laktamlara duyarlı olduğu düşünülmemelidir. *Bacteroides gracilis*, *Bilophila wadsworthia* ve *Bacteroides distasonis* gibi bazı suşlar, beta-laktamaz oluşturmadıkları halde, beta-laktam antibiyotiklere dirençlidirler.

Anaerop bakterilerde beta-laktamazı saptamak için, kromojenik sefalosporin kaplanmış nitrosetin ve sefinaz diskleri kullanılmaktadır.

Tablo 1. Beta-laktamaz oluşturan anaerop bakteriler.

|                            |                         |
|----------------------------|-------------------------|
| Bacteroides fragilis grubu | Porphyromas spp.        |
| B.coagulans                | Fusobacterium nucleatum |
| B.splanchnicus             | F.mortiferum/varium     |
| Pigmentli Prevotella       | Megamonas hypermegas    |
| P.oralis                   | Mitsuokella multiacida  |
| P.bivia                    | Clostridium ramosum     |
| P.disiens                  | C.clostridioforme       |
| P.buccae                   | C.buytricum             |
| P.oris                     | Bilophila wadsworthia   |

Anaerop bakterilerin duyarlılık deneylerinde karşılaşılan güçlükler şöyle sıralanabilir:

- 1- Standardizasyonun sağlanamaması,
- 2- Breakpoint (sınır değer)'in seçimi ve breakpoint ile MIC değerlerinin yakın olması,
- 3- Son yıllarda tamamlanan izolatlara ilişkin verilerin azlığı,
- 4- Az sayıda cinsin denenmesi,
- 5- Seçilen türün diğer türleri temsil etmemesi,
- 6- Klinik laboratuvar işbirliğinin yetersiz olması.

Yukarıda sayılan güçlüklerin yanı sıra, anaerop bakterilerin antimikrobik maddelere duyarlılıklarının belirlenmesinde daha çok laboratuvarla ilgili sorunlar da vardır.

Laboratuvarlarda farklı yöntemlerin kullanılması, sonuçların da farklı olmasına neden olmaktadır. Ancak agar dilüsyon yönteminin referans bir yöntem olduğu unutulmamalıdır. Duyarlılık deneyi yapılacak suşun tanımının doğru yapılması gerekmektedir. Mikroaerofil veya kapnofilik bir bakterinin bazı antimikrobiklere duyarlılığı, anaerop bakterilerden farklı olabilir. Örneğin nitroimidazol türevleri, anaerop bakterilerin büyük bir çoğunluğuna etkili olduğu halde, aeroplara etkisizdir. Bu nedenle zorunlu anaerop olmayan bir bakteri bu antimikrobiğe yanlış olarak dirençli bulunabilir.

Duyarlılık deneyi sonuçları farklı merkezlerde değişik şekilde bildirilmektedir. MIC<sub>50</sub> - MIC<sub>90</sub> değerlerinin verilmesi bazen yanıltıcı olabilmektedir. Deney sonuçlarının laboratuvarda değerlendirilmesi sırasında da bazı hatalar görülebilir. Agar dilüsyon yönteminde MIC belirlenmesi için bazen kontrol suşun üremesi ile kıyaslanarak sonuçlar değerlendirilmektedir. Bazı araştırmacılar üremenin önemli ölçüde azaldığı dilüsyonu (veya tek tük, bir-iki koloni varlığını dikkate almadan) sınır kabul etmekte, bazı araştırmacılar ise üremenin tamamen inhibe edildiği dilüsyonu kabul etmektedirler.

Kullanılan besiyerleri de duyarlılık deneyi sonuçlarını etkilemektedir. Örneğin *Prevotella* ve *Porphyromonas* suşları için Wilkins-Chalgren besiyerleri tavsiye edilmemekte, bunun yerine *Brucella* agar önerilmektedir(4,9,18,23).

### **Anaerop bakterilerin duyarlılığının saptanmasında kullanılan yöntemler:**

#### **Dilüsyon yöntemleri**

Anaerop bakterilerin duyarlılığının saptanmasında tercih edilen yöntemler dilüsyon yöntemleridir. Özellikle agar dilüsyon yöntemi NCCLS'in önerdiği referans yöntemdir. Kalite ve kantite bakımından diğer yöntemlere üstünlüğü tartışılmaz olan bu yöntemlerin rutin olarak kullanılması güçtür. Hem pratik değil, hem de pahalı yöntemlerdir. Agar dilüsyon yöntemi birçok merkezde yeni antimikrobik maddelerin duyarlılığı saptanacağına kullanılır. Bu yöntemle bir Petri kutusunda bir defada 32 suşun duyarlılığı saptanabilmektedir. Bazı 2-3 bölmeli Petri kutuları ile de daha az suşun, aynı anda 2-3 dilüsyonda antimikrobik maddeye duyarlılığı denenebilir. Limited agar dilüsyon yöntemi de denilen bu yöntem biraz daha pratik ve ekonomik kabul edilebilir. Agar dilüsyon yöntemi referans bir yöntem olmakla birlikte, bu yöntemin yayılarak üreyen *Clostridium* cinsi bakteriler için kullanılması uygun değildir. Agar dilüsyon yöntemi az sayıda suşlar çalışılacağına, özellikle ekonomik yönden uygun değildir. Agar dilüsyon yöntemi ile duyarlılık deneyi yapılacağına imipenem dışında antimikrobik maddelerin çoğu, deney gününden bir gün önce agar besiyerlerine ilave edilerek, Petri kutuları hazırlanır. 1-2 gün anaerop koşullarda olmak kaydıyla besiyerleri bekletilebilir(12,13,21,22, 23,24).

Sıvı besiyerinde dilüsyon yöntemlerinden kalite açısından makro ve mikrodilüsyon yöntemleri arasında büyük bir fark olmamakla birlikte mikrodilüsyon yöntemi zaman ve malzeme açısından daha ekonomik ve pratiktir. Ancak bazı anaerop bakteriler mikrodilüsyon yapılan kuyucuklarda üremeyebilir. Pratik, ucuza malolan, hatta ticari olarak da hazırlanabilen mikrodilüsyon yöntemi ile aynı anda farklı antimikrobik maddelerin MIC'ları saptanabilir.

Mikrodilüsyon yönteminde de, makrodilüsyon yönteminde kullanılan beyin kalp infüzyon buyyon, modifiye Schaedler buyyon ve Wilkins-Chalgren buyyon ve *Brucella* buyyon besiyerleri kullanılmaktadır. Mikrodilüsyon yöntemi ile duyarlılık deneyi yapmadan önce antibiyotik içeren mikropalak veya paneller bir süre oda ısısında bekletilmelidir.

### **Belli durumlarda kullanılması düşünülen duyarlılık deneyleri:**

#### **Disk difüzyon deneyi**

Aerop bakterilerin rutin duyarlılık deneylerinde önemli bir yeri olan disk difüzyon yöntemi, anaerop bakteriler için tercih edilmemektedir. Anaerop bakterilerin birçoğunun besiyerlerinde güç üremeleri yöntemin uygulanmasını engelleyen en önemli faktördür. Aerop bakterilerdekinin aksine anaerop bakteriler için standartlaştırılmış inhibisyon zon çapları yoktur. Bu yöntemin mutlak kullanılması gerekiyorsa (bazı çabuk üreyen anaerop bakterilerin rutin duyarlılığının yapılmasında bazen düşünülebilir), standart suşlarla kıyaslamalı olarak denenebilir. Laboratuvarında, izole edilen anaerop bakterilerin inhibisyon zon çapları belirlenerek, buna göre her laboratuvar kendisi için uygun inhibisyon zon çapları belirleyebilir. Ancak tavsiye edilemeyecek bir yöntemdir(11,23).

#### **Buyyonda disk elüsyon yöntemi**

Anaerop bakterilerin duyarlılığı için NCCLS'in yeniden düzenlenen protokolünde bu yöntem yer verilmemektedir.

Disk elüsyon yönteminde disk difüzyon yönteminde kullanılan antibiyotik içeren kağıt diskler sıvı besiyerlerine konur. Bu yöntemle istenilen antibiyotik konsantrasyonları elde edilebilir. Antibiyotik stok çözeltilerine gereksinme duyulmaması, ucuz pratik ve çabuk sonuç vermesi bakımından avantajlı gibi görülen bu yöntem NCCLS tarafından tavsiye edilmemekte, referans yöntemlerle uyumsuz olduğu bildirilmektedir. Bu düşüncenin tersine bazı çalışmalarda ise buyyonda disk elüsyon yöntemi ile diğer yöntemler arasında iyi bir uyum olduğu bildirilmektedir. Bu yöntem özellikle *B. fragilis* suşlarında MIC değerleri ile breakpoint konsantrasyonları birbirine yakın olduğundan problem olmaktadır. Bazen kullanılan disklerin dağılması sonucu oluşan bulanıklık duyarlılığı denenen bakterilerin üremesiyle karıştırılabilir. Herşeye rağmen rutin laboratuvarda bir suşun kabaca duyarlılığının belirlenmesinde, bazı durumlarda hâlâ denemesinde yarar olabileceği düşünülen bir yöntemdir.

#### **Spiral gradient endpoint sistemi**

Bu yöntem çok fazla kullanılmamakla birlikte agar difüzyon yönteminin avantajlarını taşımasının yanısıra ekonomik ve basit bir yöntemdir. Buna rağmen bu amaç için gerekli cihaz oldukça pahalıdır.

#### **E testi**

Özel bir plastik şerit üzerinde antimikrobik maddenin çeşitli konsantrasyonları hazırlanır. Bu şeritler, daha önce mikroorganizma yayılmış agar besiyerlerinin üzerine yerleştirilir ve anaerop koşulda 24 saat inkübe edilir. Şeritler çevresinde oluşan zonun, birleştiği yer son nokta olarak kabul edilir. E testi anaerop bakterilerin duyarlılığı için adapte edilmiş olmakla birlikte bu konudaki çalışmalar halen sürdürülmektedir. Bazı çelişkilere rağmen standart tekniklerle iyi bir uyum gösterdiği bildirilmiştir(19,20,23).

Bu yöntem disk difüzyon yöntemindeki pratikliği uygulama imkanı vermesi, aynı zamanda çok pratik bir şekilde bakterinin MIC değerlerini belirlememize yardımcı olması açısından uygun bir yöntem olarak görülmektedir. Güç üreyen anaerop-bakteriler için E testi avantajlı değildir.

#### **Anaerop bakterilerin antimikrobik maddelere direnç mekanizmaları**

Son yıllarda anaerop bakterilerin tüm gruplarında, antimikrobik maddelere direnç gelişiminin önemli derecede arttığı gözlenmektedir. Direnç mekanizmaları çoğu kez değişken olmaktadır. Anaerop bakterilerde en çok beta-laktam antibiyotiklere direnç görülür(1,5,23).

Beta-laktam antibiyotiklere dirençte beta-laktamaz oluşturma en önemli mekanizmadır ve özellikle *Bacteroides* cinsinde çok fazladır. Tablo 2 ve 3'de *Bacteroides* ve *Clostridium* cinsleri için önemli direnç mekanizmaları özetlenmiştir.

Tablo 2. *Bacteroides* cinsinin antimikrobik maddelere direnç mekanizmaları(5).

- 
- Beta-laktamazlar
  - Sefoksitin ve imipenemi inaktive eden enzimler
  - Nitroredüktaz ve asetil transferazla kloramfenikolün inaktivasyonu
  - Penisilin bağlayan proteinlerin (PBP-1 ve PBP-2) afinitesinde değişiklik
  - Klindamisin için hedef bölgedeki (ribozomlardaki) değişiklik (RNA metilaz?)
  - Tetrasiklinlerin, aminoglikozidlerin ve olasılıkla sefoksitin ve metronidazolün hücre içine alınmasının azalması (porinlerdeki veya enerjiye bağlı transportdaki değişiklikler?)
  - Metronidazolün kendi aktif ara bileşiğine redüksiyonunda azalma
-

Tablo 3. Clostridium cinsinin antimikrobik maddelere direnç mekanizmaları(5)

- 
- Beta-laktamazlar (C.butyrum'un enzimleri sulbaktamla inhibe edilebilir)
  - C.perfringens'de PBP-1'in afinitesinde azalma
  - C.perfringens'de klindamisin/eritromisin ve tetrasiklin/kloramfenikole bağlı transfer edilebilir plazmidal direnç
  - C.difficile'de plasmidle ilgili olmayan makrolid-linkozamid-streptogramin ve tetrasiklin direnci
- 

Anaerob bakterilerde antimikrobik maddelere karşı direnç gelişmesinde *Bacteroides* cinsi ön planda göze çarpmaktadır ve bu nedenle direnç mekanizmaları en çok bu bakterilerde araştırılmıştır (Tablo 4)(5).

Tablo 4. *Bacteroides* suşlarında transfer edilebilir direnç.

- 
- Konjugasyonla
    - Plasmidal
    - Kromozomal (transpozonlar)
  - Çoğul ilaç direnci transferi
    - Özellikle tetrasiklin ile, (klindamisin, trospektomisin, ampisilin ve sefoksitine, kloramfenikol ve eritromisine)
  - *B.fragilis* ile *E.coli* arasında plazmid transferi
- 

*Bacteroides*'lerde ampisilin ve sefoksitin gibi beta-laktamlar ile klindamisin, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin ve trospektinomisine direncin transfer edilebildiği belirlenmiştir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Baquero F, Reig M: Mechanisms of antimicrobial resistance in anaerobic bacteria: The predictive approach, *Scand J Infect Dis* 62 (Suppl):25:(1989).
- 2- Baquero F, Reig M: Lincosamide and macrolide resistance in *Prevotella* and *Porphyromonas*, 7th *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious diseases*, Abstract No.1161 Vienna, 26-30 March (1995).
- 3- Duerden BI: Role of the reference laboratory in susceptibility testing of anaerobes and a survey of isolates referred from laboratories in England and Wales during 1993-1994, *Clin Infect Dis* 20:S180 (1995).
- 4- Finegold SM, NCCLS Working Group on Anaerobic Susceptibility Testing: Susceptibility testing of anaerobic bacteria, *J Clin Microbiol* 26:1253 (1988).
- 5- Finegold SM: Mechanisms of resistance in anaerobes and new developments in testing, *Diagn Microbiol Infect Dis* 12:117S (1989).
- 6- Finegold SM: Anaerobic Gram-negative rods: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Bilophila*, "SL Gorbach, JG Bartlett, NR Blacklow (eds): *Infectious Diseases*" kitabında s.1571, WB Saunders, Philadelphia-London-Tokyo (1992).
- 7- Finegold SM: Anaerobic infections in humans: An overview, *Anaerobe* 1:3 (1995).
- 8- Finegold SM: Anaerobic bacteria: General concepts, "GL Mandel, JE Bennett, R Dolin (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında, s.2156, Churchill Livingstone, New York-London-Tokyo (1995).
- 9- Hecht DW, Lederer L: Effect of choice of medium on the results of in vitro susceptibility testing of eight antibiotics against the *Bacteroides fragilis* Group, *Clin Infect Dis* 20:S346 (1995).
- 10- Hecht DW, Lederer L, Osmolski JR: Susceptibility results for the *Bacteroides fragilis* group: Comparison of the broth microdilution and agar dilution methods, *Clin Infect Dis* 20:S342 (1995).

- 11- Johnson MJ, Thatcher E, Cox ME: Antimicrobial susceptibility tests for anaerobic bacteria with use of disk diffusion method, *Clin Infect Dis* 20:S334 (1995).
- 12- Koneman EW, Allen SP, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 4. baskı, JB Lippincott CO, Philadelphia (1992).
- 13- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria*, 3. baskı, Approved Standard M11-A3, Vol 13, No.26, Villanova (1993).
- 14- Nord CE: Beta-lactam resistance in *Prevotella*, *Porphyromonas* and *Fusobacterium* species, *7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* Abstract No.1160. Vienna, 26-30 March (1995).
- 15- Pelaez MT, Rando C, Conhde P, Coque T, Rodriquez-Creixems M, Cercenado E: High incidence of metronidazol resistance in *Bacteroides fragilis* group (BFG), *17th International Congress of Chemotherapy*, Abstract No.1014, Berlin, 23-28 June (1991).
- 16- Pelaez MT, Rando C, Coque T, Conde P, Rodriquez-Creixems M, Bouza E: Susceptibility of *Bacteroides fragilis* group over a 3 year period, *17th International Congress of Chemotherapy*, Abstract No.721, Berlin, 23-28 June (1991).
- 17- Rodloff AC, Appelbaum PC, Zabransky RJ: *Practical Anaerobic Bacteriology*, Cumitech 5 A, Amer Soc Microbiol, Washington, (1991).
- 18- Rosenblatt JE: Antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria, "V Lorian (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*" kitabında s.120, Williams-Wilkins, Baltimore-London-Tokyo (1991).
- 19- Rosenblatt JE, Gustafson DR: Evaluation of the E test for susceptibility testing of anaerobic bacteria, *Diagn Microbiol Infect Dis* 22:279 (1995).
- 20- Schieven BC, Massey VE, Lannigan R, Hussaun Z: Evaluation of susceptibility of anaerobic organisms by the E test and reference agar dilution method, *Clin Infect Dis* 20:S337 (1995).
- 21- Schiro DD, Aldridge KE: Broth microdilution susceptibility testing of anaerobic bacteria, "HD Isenberg (ed): *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, Vol.I" kitabında, s.5-6-1, Amer Soc Microbiol, Washington (1994).
- 22- Smith-Ohm M: Agar dilution MIC test for anaerobic bacteria, "HD Isenberg (ed): *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Vol.I" kitabında s.5-9-1, Amer Soc Microbiol, Washington (1994).
- 23- Wexler HM: Susceptibility testing of anaerobic bacteria: Myth, Magic or Method, *Clin Microbiol Rev* 4:470 (1991).
- 24- Wexler HM, Doern GV: Susceptibility testing of anaerobic bacteria, "PR Murray, EJ Baron, MA Pfaller, FC Tenover, RH Tenover (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında s.1350, ASM Press, Washington (1995).
- 25- Wexler HM, Molitoris E, Finegold SM: Effect of beta-lactamase inhibitors on the activities of various beta-lactam agents against anaerobic bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 35:1219 (1991).