

ANAEROB İNFEKSİYONLARA GENEL BAKIŞ VE ANTİMİKROBİYALLERE DİRENÇ DURUMU

Nezahat GÜRLER

Anaerob bakteriler gastrointestinal sistem başta olmak üzere vücudun birçok bölgesinde normal florasında aerob bakterilere oranla baskındırlar. Anaerob bakteriler organizma da birçok maddeyi sentezleyerek, infeksiyon etkeni mikroorganizmaların kolonizasyonunu önleyerek, hatta vücudun bağışıklık sistemini indirekt etkileyerek vücuda yararlı olmaktadır.

Anaerob bakteri infeksiyonlarının klinik olarak tanımlanması çok eskidir. Hipokrat M.Ö. 4. yüzyılda tetanozu tarif etmiştir. Antonie Van Leeuwenhoek 17. yüzyılın sonlarında geliştirdiği mikroskopta, gördüğü küçük canlıların havasız ortamda hareketli olduğunu bildirmiştir. Havasız ortamda bazı mikroorganizmaların üretilmesi ise 1861 yılında Pasteur tarafından gerçekleştirılmıştır. Takip eden yıllarda çeşitli araştırmacılar bazı *Clostridium* türlerini üretmeyi başarmışlardır.

1800'lü yılların sonunda anaerob bakteriyolojiye büyük katkıları olan Veillon ve Zuber kötü kokulu ceraha tırlerde ve çeşitli infeksiyonlarda anaerob bakterilerin rolü olduğunu bildirmiştirlerdir. 20. yüzyılın başlarında fusiform bakteriler ve anaerob spiroketterle oluşan infeksiyonlar araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Aynı yıllarda Schottmueller lohusalık humasında anaerob kokların da rolü olabileceğini, infeksiyonun endojen kaynaklı olduğunu öne sürmüştür.

Meleney ve Altemeier isimli Amerika'lı iki cerrah 1930'lu yıllarda anaerob bakterilerle ilgili önemli gözlemlerde bulunmuşlardır ve cerrahi infeksiyonlar ve yumuşak doku infeksiyonlarında anaerob bakterilerin önemini vurgulamışlardır. Aynı araştırmacılar apendisitli 100 hastanın 96'sında anaerob bakterilerin etken olduğunu bildirmiştirlerdir.

Anaerob bakterilerin izolasyonu için, anaerob koşulların sağlanması ve anaerob kavanozlar 20. yüzyılın ilk çeyreğinde geliştirilmiş ve bu şekilde bakterilerin izole edilmesi mümkün olabilmisti. Anaerob bakteri infeksiyonları içinde 1960'lı yıllara kadar en çok inceleneni *Clostridium* infeksiyonları olmuş ve diğer sporsuz anaerob bakteriler ve bunlarla oluşan infeksiyonlar yıllarca ikinci planda kalmışlardır. Bunda o dönemlerde sporsuz anaerob bakterilerin izolasyonlarındaki güçlüklerin önemli bir payı bulunmaktadır. Günümüzde ise anaerob bakteri infeksiyonları denildiğinde ilk akla gelen sporsuz anaerob bakterilerle gelişen infeksiyonlardır (2,3,7,8,9). *Clostridium*'larla gelişen infeksiyonlar, anaerob bakteri infeksiyonlarının ancak % 10'unu oluşturmaktadır. *Clostridium* infeksiyonları içinde de geçtiğimiz yüzyılın başında önemli olan tetanoz bugün gelişmiş toplumlarda sorun olmaktan çıkmıştır. Hatta gazlı gangrene bile daha seyrek rastlanmaktadır. Günümüzde *Clostridium* infeksiyonları içinde *Clostridium difficile*'nin etken olduğu psödomembranöz kolite gittikçe artan oranda rastlanmaktadır ve önemi her geçen gün daha çok artmaktadır.

İnsan organ ve dokularının florasında çok çeşitli anaerob bakteri bulunmasına rağmen infeksiyonlardan en sık izole edilen ve önemli olanları *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. ve *Clostridium perfringens*'dir. *B.fragilis* muayene maddelerinden en sık izole edilen ve antimikrobik maddelere en dirençli olanıdır.

Anaerob bakteriler, organizmanın dominant bakterileri olmakla birlikte ancak belli koşullarda hastalık oluşturur (Tablo 1,2). Tetanoz, gazlı gangren ve botulismus dışındaki anaerob bakteri infeksiyonları endojen kaynaklı ve çoğu kez birden çok aerob-anaerob mikroorganizmanın birlikte etken olduğu polimikrobiyal infeksiyonlardır (3,7,8,9).

Anaerob infeksiyon düşünülen bir muyane maddesinden etken olan anaerob bakterinin izole edilmesi, alınan örneklerin bekletilmeden laboratuvara gönderilmesine, muayene maddesinin uygunluğuna, materyalin uygun alınmasına ve transportuna, klinik mikrobiyoloji laboratuvarının deneyimine bağlıdır.

Anaerob bakterilerle infeksiyona vücutun birçok bölgesinde rastlanılabilir. Ağız bölgesinin infeksiyonlarında % 86 - 100, aspirasyon pnömonisinde % 93 - 100, intraabdominal infeksiyonlarda % 86 - 90, obstetrik ve jinekolojik infeksiyonlarda % 88 - 100 non-clostridial sepsislerde % 75, ısrık yaralarında % 50, diyabetik ayak yaralarında % 85 - 95, bakteriyemilerde % 10, kornea ülserlerinde % 7, kronik sintüsit ve otitis mediada % 50 - 80 oranında anaerob bakteriler etkendir (9).

Tablo 3'de anaerob bakterilerin etken olduğu infeksiyonlar ve infeksiyon oranları topluluca bildirilmektedir.

Anaerob bakterilerin etken olduğu infeksiyonlarda, infeksiyon bölgesinin veya alınan örneklerin pis kolulu olması en önemli özellikleştir. Tablo 4'de bir infeksiyonda anaerob bakterilerin etken olduğunu düşündüren durumlar özetlenmiştir.

Tablo 1. Anaerob infeksiyonları hazırlayıcı koşullar (9).

Genel koşullar	Redoks potansiyelin azalması
Diyabet	Obstrüksiyon-staz
Kortikosteroidler	Doku hasarı
Nötropeni	Aerob infeksiyonlar
Hipogamaglobulinemi	Kalsiyum tuzları
Malignite	Yabancı cisim
İmmunosupresyon	Yanıklar
Sitotoksik ilaçlar	Dolaşım bozukluğu
Splenektomili olma	
Kollajen damar hastalıkları	

Tablo 2. Anaerob infeksiyonu hazırlayıcı özel klinik durumlar (9).

Malignite (Kolon, uterus, akciğer, lösemi)

Gastrointestinal sisteme, kadın genital sistemine ve pelvik bölgeye, ağız bölgesine yapılan cerrahi girişimler
İnsan ve hayvan ısrıkları

Apsirasyon

Aminoglikozidler, trimetoprim-sulfametoksazol ve birinci jenerasyon kinolonlarla tedavi

Akatalesemi

Tablo 3. Anaerob bakterilerin etken oldukları infeksiyonlar (9).

İnfeksiyon bölgesi	Anaeroblerin oranı (%)
Kronik sintüzit	52
Kronik otitis media	59
Boyun bölgesinin infeksiyonları	100
Boğaz, boyun bölgesinin operasyonu sonrası gelişen yara infeksiyonu	95
Peritonsiller abse	94
Diş abseleri	94-100
Diş kanalı infeksiyonları	100
Aspirasyon pnömonisi	93
Bronşektazi	56
İntraabdominal infeksiyonlar	86-94
Apendisit (peritonitli)	92
Karaciğer absesi	52
Cerrahi sonrası intraabdominal infeksiyonlar	93
Safra yolları	45
Obstetrik ve jinekolojik infeksiyonlar	72-100
Pelvik abseler	88
Vulva vaginal abse	75
Septik abortus	69
Pelvis inflamatuvar hastalık	2-5
Clostridium dışındaki anaeroblerin etken olduğu selülit	75
İnsan ısrık yaraları	50-56
Diyabetik ayak yaraları	95
Yumuşak doku abseleri	60
Bakteriyemili dekubitus ülserleri	63

Tablo 4. Anaerob bakterilerin etken olduğunu düşündüren durumlar (9).

- Lezyon ve akıntıda kötü koku
- İnfeksiyon bölgesinin mukoza yüzeyine yakınlığı
- Dokuda veya akıntıda gaz gözlenmesi
- Doku nekrozu, gangren ve abse oluşumu
- Septik tromboflebitler
- Malignite ile ilgili infeksiyonlar (Kolon, uterus, akciğer)
- Daha önce aminoglikozidlerle, trimetoprim-sulfametoksazol, birinci jenerasyon kinolonalar, monobaktam ve anaeroblara etkisi yetersiz olarak bilinen seftazidim gibi antibiyotiklerle tedavi
- Kanlı eksudaların siyah renk alması, UV ışığında fluoresans vermesi
- İnsan ve hayvan ısrıklarından sonra gelişen infeksiyonlar
- Rutin kültürde steril kalan, cerahatten hazırlanan Gram preparasyonda mikroorganizma görülen örnekler

Anaerob infeksiyonlar görüldüğünde veya muayene maddesinden çok rastlanmayan anaerob bir bakteri izole edildiğinde bazen düşünülmeyen, alta yatan önemli bir problemi ortaya çıkarabilir. Örneğin *Eubacterium lentum* ve *Clostridium septicum* kandan izole edildiğinde veya karın duvarında spontan miyonekroz geliştiğinde kolon veya çekumda bir malignite olabileceği hatırlanmalıdır. Yine kandan kapnofilik bir bakteri olan *Capnocytophaga* izole edildiğinde lösemi ile ilişkili olabileceği düşünülmelidir. Akciğer absesi gelişen hastada da özellikle bronkojenik bir malignite olup olmadığı araştırılmalıdır (9).

Anaerob bakteriler, aerob bakterilere oranla laboratuvara geç ve güç ürerler. Bu nedenledir ki anaerob infeksiyon kuşkusunu olduğunda, antimikrobiyal tedavi empirik olarak başlatılır. Günümüzde bir muayene maddesinden anaerob bir bakteri izole edildiğinde antimikrobik maddelere duyarlıkların yapılmış yapılması konusunda halen tereddütler bulunmaktadır. Fakat normalde steril olan vücut sıvılarından izole edilen anaerob bakterilerin, tedavisi uzun sürecek osteomiyelit, endokardit olgularından izole edilen bakterilerin, alışlagelmiş tadı dışında bir uygulama yapılacağına etken bakterinin antimikrobik maddelere duyarlılık deneyi mutlaka yapılmalıdır (7,9).

Anaerob bakterilerle oluşan birçok infeksiyonda cerrahi girişimin yanısıra, antimikrobiyal tedavi çok önemlidir. Bu nedenle anaerob infeksiyon düşündüğünde anaerob bakterilere iyi etkili antimikrobiklerle tedavi başlatılır. Bu antimikrobiklerin yanı sıra o merkezin direnç durumu dikkate alınarak sefoksitin, seftizoksim, piperasillin, klindamisin gibi antibiyotikler de tedavide kullanılabilir.

Anaeroblara iyi etkili antimikrobikler, karbapenemler, nitroimidazol türevleri, beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklerdir. Aminoglikozidler, trimetoprim-sulfametoksazol, birenci jenerasyon kinolonların ise anaerob bakterilere etkisiz olduğunu hiçbir zaman hatırlanıp kullanılmamalıdır.

Anaerob bakterilerde de aerob bakterilerde olduğu gibi antimikrobik maddelere direnç gelişimi giderek artmekte ve önemli sorunlar yaratmaktadır. Yakın bir döneme kadar anaerob bakterilerin tümüne etkili olan antibiyotiklere direnç artmaktadır (19,20).

Anaerob bakterilerde antimikrobiklere direnç gelişimi en fazla *Bacteroides fragilis* grubunda dikkati çekmektedir. Bu grupta bulunan bakteriler de gözlenen dirençten sorumlu olan en önemli mekanizma beta-laktamaz oluşumudur. *Bacteroides fragilis* grubunda *B.fragilis* suşlarının % 75-100'ünün, *B.vulgatus* suşlarının ise % 100'ünün beta-laktamaz oluşturduğu bildirilmektedir (7).

Beta-laktamaz oluşumuna günümüzde pigmentli *Prevotella*, *Porphyromonas* cinsinde bulunan bazı bakterilerde, *Fusobacterium nucleatum*, *F.mortiferum*, *F.varium*, *Clostridium ramosum*, *C.clostradioforme* suşlarında rastlandığı bildirilmektedir. Beta-laktam antibiyotikler başta olmak üzere çeşitli antimikrobiklere direnç gelişimine özellikle *Bacteroides* cinsinde daha çok rastlanmaktadır. *Bacteroides* cinsinde saptanan antimikrobiklere direnç mekanizmları tablo 5'te belirtilmiştir (7).

Tablo 5. *Bacteroides* cinsinde saptanan direnç mekanizmaları (7).

-
- Beta-laktamazlar
 - Sefoksitin ve imipenemi inaktive eden enzimler
 - Nitroreduktaz ve asetiltransferaz enzimleriyle kloramfenikolün inaktivasyonu
 - Penisilin bağlayan proteinlerin (PBP-1, PBP-2) affinitesinde değişiklik
 - Klindamisin için hedef bölgede değişim (muhtemelen RNA metilazla)
 - Tetrasiklinlerin hücre içine alınımının azalması (sefoksitin ve metronidazole dirençte de bu mekanizmanın olabileceği öne sürülmektedir) (Muhtemel olarak porinlerdeki değişiklik ve enerjiye bağlı transport)
 - Metronidazolün (nitroimidazollerin) redüksiyonunun azalması (nitroreduktaz aktivitesinin bozulması)
-

Bacteroides cinsinde direnç aktarımının konjugasyonla, plazmidler yardımıyla veya transpozonlarla olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca *Bacteroides fragilis* suşları ile *E.coli* arasında da plazmidlerle direnç aktarımı olduğu bildirilmektedir.

Anaerob bakterilerden direnç sorunun en çok yaşandığı *B.fragilis* grubunun çeşitli merkezlerde saptanan antimikrobiik maddelere direnci araştırıldığında yurt dışındaki merkezlerin çoğunla kloramfenikol, metronidazol ve imipeneme dirençli suş rastlanmadığı bildirilmekle birlikte, son yıllarda yurt dışında da metronidazole ve imipeneme dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır (3,4,6,18,19,20).

Avrupa ülkelerinde *B.fragilis* suşlarında ve diğer anaerob bakterilerde kloramfenikole direnç bildirilmemekle birlikte Brezilya'da yapılan bir çalışmada % 15.2 oranında direnç bildirilmiştir (1). Benzer sonuca Türkiye'de de rastlanmış ve *Bacteroides* cinsinde kloramfenikole % 19 dirençli suş saptanmıştır (12).

Özellikle Amerika'da imipeneme dirençli suş bulunmazken, Avrupa'da bazı merkezlerde ve Kanada'da % 1.5 - 7 oranında direnç bildirilmiştir (4,5). Ülkemizde 1995 yılında % 11, 1996 yılında % 8 oranında imipenem direnci bildirilmiş fakat sonraki yıllarda imipeneme dirençli suş saptanmamıştır (10,11,13).

Çok yaygın bir sorun olmamakla birlikte *B.fragilis*'de metronidazole dirençli suşlar çeşitli Avrupa ülkelerinden bildirilmeye başlanmıştır. İspanya, İngiltere, Fransa ve Almanya'da çok az oranda dirençli suşlar saptanmıştır. Direnç oranı % 1-3 arasında belirtilmiştir (4,14,18,21). Anabilim Dalımızda ornidazole 1995 yılında % 7 (12), bir başka merkezde ise metronidazole % 6 direnç bildirilmiştir (16). Metronidazol direnci anaerob Gram negatif çomaklar dışında bakterilerde daha fazla oranda rastlanmaktadır. Örneğin İspanya'da *Clostridium* suşlarında % 5, başka bir çalışmada ise anaerob Gram pozitif koklarda % 4, anaerob sporsuz Gram pozitif çomaklarda ise % 54 metronidazol direnci belirlenmiştir (17).

Beta-laktam antibiyotiklerinden penisilin dışında en yüksek oranda direnç ampiçilinde gözlenmektedir. Ampiciline direncin *B.fragilis* suşlarında % 83, anaerob koklarda % 11, anaerob Gram pozitif çomaklarda % 15, Anabilim Dalımızda yapılan bir çalışmada ise ampicilin direncinin % 72 (11) olduğu bildirilmiştir. Amoksikilin direnç de benzer orandadır. Bir çalışmada 1984-1998 dönemlerinde amoksikilin direncinin % 40-85 oranına çıktıığı belirtilmiştir. Anaerob bakterilere iyi etkili olduğu bilinen piperasiline direnç de giderek artmakta olup, 1980 yıllarının sonunda % 6 olarak bildirilen direnç oranının 1992'de % 7-13'e çıktıığı, Fransa'da ise 1998'de bildirilen bir çalışmada % 22 olduğu bildirilmiştir. Anabilim Dalımızdan iki çalışmada ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde ise bu oranların sırasıyla % 47, % 27 ve % 23 olduğu bildirilmiştir (10,11,16).

Anaerob bakterilere iyi etkili olarak bilinen sefoksitine de direnç oranı önemli düzeyde artmaktadır. 1980'li yılların ortalarında bu antibiyotiğe direnç oranı % 1-3 iken, çeşitli ülkelerde bu oranın 1990'lı yıllarda % 13 oranına ulaştığı bildirilmiştir (15). Brezilya'da (1) ise % 43.5, Türkiye'den iki merkezde 1995'de % 29, 1996'da % 21, 1997'de % 16 ve 1998'de ise % 29 olduğu bildirilmiştir (10,11,13,16). Beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklere direnç henüz çok yüksek oranda olmamasına rağmen giderek artmaktadır. Ampicilin+sulbaktama % 1-6, amoksikilin+klavulanik aside % 1.2-9.6, sefoperozan+sulbaktama % 1-16 arasında direnç oranları bildirilmektedir. Anabilim Dalımızda *B.fragilis* suşlarında ampicilin + sulbaktama direncin % 10 olduğu saptanmıştır (10).

Anaerob bakterilerle oluşan infeksiyonlarda sık kullanılan, aerob bakterilere özellikle de Gram negatif çomaklara olan etkisi nedeniyle tercih edilen klindamisine direnç önemli düzeyde artmaktadır. Yurt dışındaki çeşitli merkezlerde 1990'lı yıllarda direnç oranları % 12 (15), % 18 (6), % 15.5 (14), % 29 (4), % 37.4 (21) % 63 (1) olarak bildirilmiştir. Ülkemizde Anabilim Dalımızdaki iki çalışmada % 30 (10), % 10 (13) ve Mamal ve arkadaşları ise (16) % 46 oranında direnç bildirmiştir. Anaerob bakterilere birinci jenerasyon kinolonlar etkisiz olduğu gibi, flurokinolonlar da iyi etkili değildir. Örneğin *B.fragilis* suş-

larda siprofloxasine direncin % 50-70 olduğu bildirilmektedir (15).

Ancak yeni geliştirilmekte olan bazı kinolonların anaerob bakterilere de etkili olabileceği öne sürülmektedir. Şu anda kullanımı durdurulmuş olan trovafloksasin anaerob bakterileri iyi etkili bir kinolon türeviydi.

Yukarıda da belirtildiği gibi anaerob bakterilerde antimikrobiik maddelere direnç giderek artmaktadır.

Direncin gelişmiş ülkelerin antibiyotik kullanım politikaları ile ilgili olduğu ve antimikrobiyallerin bazı ülkelerdeki kullanım sıklığı ile paralel olarak arttığı gözlenmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Avelar KES, Antunes LCM, Lobo LA, Souza WGS, Antunes ENF, Pomingues RM CP, Ferreira MCS: Susceptibility patterns and beta-lactamase detection in *Bacteroides fragilis* group (Excluding *B.fragilis*) strains, 2nd World Congress on Anaerobic Bacteria and Infections, Kongre özet kitabı s. 111, Nice (1998).
- 2- Bartlett JG: Infections caused by anaerobic bacteria, " SL Gorbach, J G Bartlett, NR Blacklow (eds): *Infectious Diseases* " kitabında s. 1555, W.B. Saunders Co, Philadelphia (1992).
- 3- Brook I: Anaerobic bacteria, "D Armstrong, J Cohen (eds): *Infectious Diseases* " kitabı s:8-21-1, Mosby, London (1999).
- 4- Dubreuil L: Evolution in antibiotic susceptibility of anaerobes in France, 2nd World Congress on Anaerobic Bacteria and Infections, Kongre özet kitabı, s. 73, Nice (1998).
- 5- Dubreuil I, Brevil J, Dublanchet A, Sedallian A: Survey of the susceptibility pattern of *Bacteroides* group strains in France from 1977 to 1992, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11:1094 (1992).
- 6- Duerden B I: 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: SI80 (1995).
- 7- Finegold SM: Mechanisms of resistance in anaerobes and new developments in testing, *Diagn Microbiol Infect Dis* 12:II7S (1989).
- 8- Finegold SM: Anaerobic infections in humans: An overview, *Anaerobe* 1:3 (1995).
- 9- Finegold SM: Anaerobic bacteria: General concepts, " GL Mandel, JE Bennett, R Dolin (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 2519, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 10- Gürler N, Zandi H, Karayay S: Anaerob bakterilerin duyarlılığı için disk diffüzyon yönteminin kullanılabilirliği, *ANKEM Derg* 11:105 (1997).
- 11- Gürler N, Zandi H, Öngen B, Töreci K: Antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria isolated from pus, *ANKEM Derg* 10:355 (1996).
- 12- Gürler N, Zandi H, Töreci K: Muayene maddelerinden izole edilen anaerob bakterilerde antimikrobiik maddelere direnç, *ANKEM Derg* 9:379 (1995).
- 13- Gürler N, Zandi H, Töreci K: Anaerob Gram negatif çomakların duyarlılıklarının belirlenmesinde agar dilüsyon, E test ve buyyonda disk elüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 11: 487 (1997).
- 14- Horn R, Robson HG: Susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group to new quinolones and a comparison of susceptibility between 1990-1 and 1996-7, 2nd Word Congress on Anaerobic Bacteria and Infections, Kongre özet kitabı s. 89, Nice (1998).

- 15- Mac Gowan PA: Anaerobic experience of fluoroquinolones and epidemiology in the United Kingdom and Europe, *Infect Dis Clin Pract* 5:S85 (1996).
- 16- Mamal-Torun M, Bahar H, Özcan N, Yüksel P: Bacteroides fragilis grubu bakterilere çeşitli antimikrobiik maddelerin in vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 12:141 (1998).
- 17- Munro R: Patterns of resistance to anaerobic organisms in Australia, *Diag Microbiol Infect Dis* 12:159S (1989).
- 18- Pelaez MT, Rando C, Conde P, Coque T, Rodriguez Creixmes M, Cercenado E: Incidence of metronidazol resistance in Bacteroides fragilis group, *17th International Congress of Chemotherapy*, Kongre özet kitabı, Abstract no: 1014, Berlin (1991).
- 19- Rasmussen BA, Bush K, Tally FP: Antimicrobial resistance in anaerobes, *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 1):110 (1997).
- 20- Rosenblatt JE: Antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria, "V Lorian (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4. baskı" kitabında s. 112, Williams-Wilkins, Baltimore (1996).
- 21- Rosseel P, Pierard D, Cauwenbergh VI, Lauwers S: Antimicrobial susceptibility of clinically important anaerobic bacteria in a Belgian University hospital during a six year period, *2nd World Congress on Anaerobic Bacteria and Infections*, Kongre özet kitabı s. 132, Nice (1998).