

KLİNİK ÖRNEKLERDEN ANAEROP BAKTERİLERİN SOYUTLANMASI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ*

Abdurrahman KİREMITÇİ, Arzu ARGUN TÜRKKAN, Yurdanur AKGÜN, Gül DURMAZ, Nilgün KAŞIFOĞLU

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

ÖZET

Ocak 2007-Mart 2008 tarihleri arasında soyutlanan anaerop bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları incelenmiştir. İzolatların tanımlanması geleneksel yöntemlerle yapılmış, toplam 243 klinik örnekten 54 anaerop izolat soyutlanmıştır. Klinik örneklerin çoğunu kan (% 39.5) ve apse örnekleri (% 28.8) oluşturmuş, örneklerin 33'ünde (% 13.6) anaerop üreme saptanmış, bunların 14'ünde (% 5.8) sadece anaerop, 19'unda (% 7.8) ise aerop ve anaeroplarda birlikte üretilmiştir. Örneklerin 74'ünde (% 30.5) sadece aerop üreme gözlenmiştir. Anaerop kan kültürü yapılan 96 örneğin 5'inde (% 5) anaerop üreme saptanmıştır. Anaeroplardan en çok *Bacteroides* spp. (% 28), *Porphyromonas* spp. (% 19) ve *Peptostreptococcus* spp. (% 11) izole edilmiştir. *Bacteroides* spp. izolatların % 80'inde nitrosefin testiyle beta-laktamaz üretimi saptanmıştır. Tikarsilin-klavulanat, sefoksitin, imipenem, klindamisin, metronidazol, linezolid ve tigesiklinin minimal inhibitör konsantrasyonları E-test ile belirlenmiş, tikarsilin-klavulanat ve linezolid tüm anaerop izolatlarına karşı etkin bulunmuştur. Klindamisin daha düşük etkinliğe sahip olup izolatların % 35'inde direnç saptanmıştır. Klindamisine direnç en fazla *Bacteroides* spp. izolatları arasında saptanmıştır (% 53). Sefoksitine direnç düşük oranda bulunmuştur (% 7). İmipenem ve tigesiklin tüm anaeroplara karşı etkin olup sadece bir *B. fragilis* izolatı imipeneme ve bir *B. fragilis* dışı *Bacteroides* izolatı ise tigesikline dirençli bulunmuştur. Metronidazol direnci tüm anaeroplarda % 18'inde ve birer *B. fragilis* ve *Peptostreptococcus* spp. izolatında saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: anaerop bakteri, anaerop kan kültürü, antibiyotik direnci, *Bacteroides fragilis*

SUMMARY

Isolation and Antimicrobial Susceptibility of Anaerobic Bacteria Isolated from Clinical Samples

The species and antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria isolated between January 2007 and March 2008 were analysed. Isolates were identified by conventional methods. A total of 54 anaerobic isolates were recovered from 243 clinical specimens. Most common clinical specimens were blood (39.5 %) and abscess (28.8 %). Anaerobes were recovered in 33 specimens (13.6 %). Only aerobes were isolated in 74 (30.5 %), and mixed aerobes and anaerobes were recovered in 19 (7.8 %) specimens. Of the 96 anaerobe blood cultures 5 (5 %) were positive for anaerobic bacteria. The most commonly identified anaerobe bacterium was *Bacteroides* spp. (28 %), followed by *Porphyromonas* spp. (19 %) and *Peptostreptococcus* spp. (11 %). Beta-lactamase production was detected in 80 % of the *Bacteroides* spp. isolates by nitrocefin test. Minimal inhibitory concentrations of ticarcillin-clavulanate, cefoxitin, imipenem, clindamycin, metronidazole, linezolid and tigecycline were determined by E-test. Ticarcillin-clavulanate and linezolid were active against all of the anaerobic isolates. Clindamycin was less active, to which 35 % of isolates were resistant. Resistance to clindamycin was most frequent among *Bacteroides* spp. isolates (53 %). The rate of resistance to cefoxitin was low (7 %). Imipenem and tigecycline showed good activity against all isolates, and only one *B. fragilis* was found resistant to imipenem and one non-*fragilis* *Bacteroides* strain to tigecycline. Metronidazole resistance was detected in one of *Bacteroides* spp., one of *Peptostreptococcus* spp., and in 18 % of all anaerobic isolates.

Keywords: anaerobic bacteria, anaerobic blood culture, antibiotic resistance, *Bacteroides fragilis*

Yazışma adresi: Abdurrahman Kiremitçi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

Tel.: (0222) 239 29 79/4550, GSM: (0505) 312 67 79

e-posta: akiremitci@hotmail.com

Alındığı tarih: 27.05.2008, revizyon kabulü: 17.07.2008

*Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2006/11024).

GİRİŞ

Anaerop bakteriler, vücudun birçok bölgesinde normal mikrofloranın dominant üyeleridir. Diğer taraftan bu bakteriler, çoğu bu endojen floradan kaynaklanan birçok enfeksiyonun etyolojisinde önemli rol oynarlar⁽¹²⁾. Ancak, soyutlanma ve tanımlanmalarının zahmetli, zaman alıcı ve yüksek maliyetli olması ve öneminin yeterince anlaşılamaması nedeniyle anaeroplara, enfeksiyon etyolojisinde sıklıkla göz ardı edilmektedir⁽³⁰⁾. Oysa anaerop enfeksiyonların yaygın olarak görülmesi, yüksek mortalite ve morbiditeye yol açabilmesi ve antibiyotik tedavisinin hastalığa neden olan bakterinin cins ve/veya türüne göre değişebilmesi, bu enfeksiyonlarda etken olan anaerop bakterinin izole edilmesini, tanımlanmasını ve bazı durumlarda da antibiyotiklere dirençlerinin bilinmesini zorunlu kılmaktadır. Son yıllarda başta *Bacteroides* spp. olmak üzere anaerop bakteriler arasında sürekli artış eğilimi gösteren antibiyotik direnci ve dirençli suşlara bağlı tedavi başarısızlıkları bildirilmektedir. Üstelik bu direnç öngörülemede ve coğrafik bölgeler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Bu yüzden, anaerop bakterilerin izolasyonu ve tanımlanması dışında antibiyotik duyarlılık profillerinin de bilinmesi önem taşımaktadır^(2,18,29).

Çalışmamızın amacı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki anaerobik enfeksiyon etkenlerinin tür ve direnç profillerini saptayarak ilaç seçimine ve etkin tedaviye yol göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2007-Mart 2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin çeşitli klinik birimlerinden Anabilim Dalı Laboratuvarımıza anaerop kültür istemiyle gönderilen örnekler incelenmiştir. Hastanemizdeki tüm ilgili klinik birimlere, anaerop kan kültür şişeleri (BACTEC Lytic/10 Anaerobic/F, Becton Dickinson, ABD) ve özel anaerop taşıma ortamları (Port-a-Cul vials/jars, Becton Dickinson, ABD), anaerop kültürle ilgili önemli bilgilerin yer aldığı formlarla birlikte iletilmiştir.

Port-a-Cul viyal veya jar, enjektör, steril kap, eküvyonlu transport sistemi (Copan, İtalya) veya anaerop kan kültür şişesine alınmış olarak laboratuvarımıza ulaştırılan örnekler, bekletilmeden işleme alınmıştır. Ekim öncesi örneklerin makroskopik ve mikroskopik incelenmesi yapılmış, kan, pü, nekrotik doku, kötü koku, gaz, sülfür granüllerinin varlığı not edilmiştir. Belirgin pürülan örnekler vortekslenerek, doku örnekleri ise 1 ml tiyoglikolatlı buyyonda parçalanarak homojenize edilmiştir. Pürülan olmayan büyük hacimli örnekler santrifüj edilmiştir. Tüm örneklerden Gram boyaması yapılmıştır. Anaerop kültür için örnekler bir adet seçici olmayan besiyeri (anaerop kanlı agar) ve Gram boyama sonucuna göre uygun seçici besiyerlerine (*Bacteroides* safralı eskülin agar, kanamisin-vankomisinli kanlı agar, fenil etil alkollü agar) ekilmiştir. Gram boyamada Gram negatif bakteri görülmüşse örnek yukarıdaki tüm seçici besiyerlerine, Gram pozitif bakteriler söz konusu olduğunda *Bacteroides* safralı eskülin agar haricindeki seçici besiyerlerine ekilmiştir. Aerop kültür için % 5 koyun kanlı agar, EMB agar ve çikolatamsı agar kullanılmış, örnekler ayrıca % 1 hemin ve vitamin K1 içeren tiyoglikolatlı buyyona (Merck, Almanya) ekilmiştir.

Ekim yapılan anaerop besiyerleri anaerop kavanoza (GasPak, Becton Dickinson, ABD) yerleştirilmiştir. Anaerobik ortam, katalizörlü sulu sistem gaz paketi (GasPak Bulk Kit, Becton Dickinson, ABD) ile sağlanmıştır. Aerop kültür plakları ise % 5 CO₂'li etüve yerleştirilmiştir. Tüm kültür plakları 35-37°C'de en az 48 saat inkübe edilmiş, inkübasyon sonrası anaerop besiyerinde üreyen şüpheli tüm koloniler hem çikolatamsı agara ekilip CO₂'li etüvde, hem de anaerop kanlı besiyerine ekilerek anaerop ortamda inkübe edilmiştir. Çikolatamsı agarda üremeyip anaerop kanlı agarda üreyen (aerotolerans testi pozitif olan) izolatlar anaerop bakteri olarak değerlendirilmiştir.

Anaerop bakteriler, üreme özellikleri (pigment, floresans, hemoliz vb.), mikroskopik özellikler (Gram boyanma özelliği, spor varlığı vb.), çeşitli biyokimyasal testler (katalaz, safra duyarlılığı, eskülin hidrolizi, nitrat redüksiyonu, indol vb.) ve tanımlama diskleri (kanamisin,

vankomisin, kolistin, SPS vb.) gibi geleneksel yöntemlerle tanımlanmıştır. Bu şekilde tanımlanamayan izolatlar için API 20A (bioMerieux, Fransa) yarı otomatize identifikasyon sisteminde yararlanılmıştır^(14,21,30).

Beta-laktamaz varlığına nitrosefin çubuklarıyla (Nitrocefin sticks, Oxoid, İngiltere) bakılan anaerop izolatların tikarsilin-klavulanat, sefoksitin, imipenem, klindamisin, metronidazol, linezolid ve tigesikline in-vitro duyarlılıkları E-test yöntemi (AB Biodisk, İsveç) ile araştırılmıştır.

Tüm anaerop izolatlar, % 20 oranında kaymağı alınmış süt tozunda (skim milk) ve STGG (skim milk, triptik soya buyyonu, glukoz, gliserol) içerisinde -70°C'de saklanmıştır.

BULGULAR

Çalışmadaki 243 klinik örneğin çoğunu anaerop kan kültür şişesi ve enjektör içerisine alınmış örnekler oluşturmuştur. Örneklerin laboratuvara geliş şekli dikkate alındığında anaerop üreme en fazla Port-a-Cul sistemiyle gelen örneklerde saptanmıştır (% 59). Anaerop kan kültürlerinin % 5'inde anaerop üreme olmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: Anaerop örneklerin transport şekli ve üreme oranları.

Transport şekli	Örnek sayısı (%)	Anaerop üreme sayısı (%)
Steril kap	35 (14.4)	7 (20)
Enjektör	68 (28)	3 (4)
Port-a-Cul viyal/ jar	29 (11.9)	17 (59)
Eküvyonlu transport sistemi	15 (6.2)	1 (7)
Anaerop kan kültür şişesi	96 (39.5)	5 (5)
Toplam	243	33 (13.6)

Örneklerin 33'ünde (% 13.6) anaerop üreme saptanmış, 14'ünde (% 5.8) sadece anaerop, 19'unda (% 7.8) ise aerop ve anaeroplara birlikte üretilmiştir. İncelenen örnekler ve bu örneklerden izole edilen anaerop ve aerop bakteri sayıları tablo 2'de gösterilmiştir.

Anaerop üreme saptanan 33 örnekten 54 anaerop bakteri soyutlanmıştır (Tablo 3). Anaerop üremelerin 13'ünde (% 39) bir, 19'unda (% 58)

Tablo 3: 243 klinik örnekten izole edilen anaerop bakteriler.

Bakteri	n (%)
Bacteroides spp.	15 (28)
B.fragilis	9
B.fragilis grup	3
B.corrodens	1
B.thetaiotaomicron	1
B.urealyticus	1
Porphyromonas spp.	10 (19)
Peptostreptococcus spp.	6 (11)
Peptostreptococcus spp.	4
P.anaerobius	2
Prevotella spp.	5 (9)
Clostridium spp.	5 (9)
C.perfringens	1
C.putrificum	1
C.tetani	1
C.butyricum	1
C.clostridioforme	1
Veillonella spp.	4 (7)
Propionibacterium spp.	3 (6)
Actinomyces spp.	2 (4)
A.naesslundii	1
A.israelii	1
Fusobacterium spp.	1 (2)
Staphylococcus saccharolyticus	1 (2)
Gemella morbillorum	1 (2)
Finegoldia magna	1 (2)
Toplam	54

Tablo 2: Anaerop kültürü yapılan örnek türleri ve üreme oranları [n(%)].

Örnek	Örnek sayısı (%)	Anaerop üreme			Aerop üreme	Üreme olmayan
		Sadece anaerop	Aerop+anaerop	Toplam anaerop		
Apse	70 (28.8)	5 (7)	10 (14)	15 (21)	39 (56)	16
Püü	5 (2.1)	-	-	-	4	1
Yara yeri	22 (9.1)	3	1	4	13	5
Diyabetik ayak	3 (1.2)	-	2	2	-	1
Fournier gangreni	4 (1.6)	1	3	4	-	-
Apendektomi örneği	1 (0.4)	-	1	1	-	-
Doku	2 (0.8)	-	-	-	-	2
Rahim içi araç	2 (0.8)	1	-	1	1	-
Kan	96 (39.5)	4	1	5	13	78
Kan dışı steril sıvı	38 (15.6)	-	1	1	4	33
Toplam	243	14 (5.8)	19 (7.8)	33 (13.6)	74 (30.5)	136 (56)

Tablo 4: Anaerop üreme olan 33 örneğe ait transport ve üreme bilgileri.

Örnek türü	Transport şekli	Aerob üreme	Anaerob üreme
1 Meme apsesi	Enjektör	E.feacalis A.baumannii	Porphyromonas spp. Veillonella spp.
2 Akciğer apsesi	Enjektör	A.baumannii H.influenzae	Porphyromonas spp. Veillonella spp.
3 Batın içi apse	Port-a-Cul	E.coli C.albicans	Bacteroides fragilis Bacteroides fragilis grup
4 Akciğer apsesi	Burgu kapaklı	P.aeruginosa	Bacteroides fragilis grup Fusobacterium spp.
5 İnguinal apse	Port-a-Cul		Porphyromonas spp. Propionibacterium spp.
6 Göz kapağı apsesi	Port-a-Cul	S.anginosus	Prevotella spp. Bacteroides corrodens ¹
7 Perianal apse	Port-a-Cul	P.aeruginosa	Porphyromonas spp. Propionibacterium spp.
8 Yara yeri	Burgu kapaklı		Veillonella spp. Peptostreptococcus spp.
9 Perianal apse	Port-a-Cul	E.coli	Bacteroides thetaiotaomicron Actinomyces naeslundii
10 Apendektomi örneği	Port-a-Cul	E.coli	Bacteroides fragilis
11 Yara yeri	Port-a-Cul		Porphyromonas spp. Peptostreptococcus spp.
12 Boyun apsesi	Port-a-Cul		Peptostreptococcus anaerobius Prevotella spp.
13 Kan	Bactec şişesi		Staphylococcus saccharolyticus
14 Diyabetik ayak	Port-a-Cul	E.feacalis P.aeruginosa	Veillonella spp.
15 Kan	Bactec Şişesi		Bacteroides fragilis
16 Diyabetik ayak	Port-a-Cul	Corynebacterium spp.	Clostridium perfringens
17 Apse	Port-a-Cul		Peptostreptococcus spp. Prevotella spp. Bacteroides fragilis
18 Fournier gangreni	Burgu kapaklı	E.coli	Prevotella spp. Porphyromonas spp.
19 Fournier gangreni	Burgu kapaklı		Porphyromonas spp. Bacteroides fragilis grup
20 İntrakranial apse	Enjektör	S.anginosus	Clostridium putrificum
21 Yara yeri	Port-a-Cul		Clostridium tetani
22 Rahim içi araç	Burgu kapaklı		Actinomyces israelii
23 Plevral sıvı	Port-a-Cul	A.fumigatus	Peptostreptococcus spp. Prevotella spp.
24 Perianal apse	Port-a-Cul	P.aeruginosa	Bacteroides fragilis Porphyromonas spp.
25 Gluteal apse	Port-a-Cul		Clostridium butyricum Porphyromonas spp.
26 Fournier gangreni	Burgu kapaklı	E.coli	Bacteroides fragilis Porphyromonas spp.
27 Fournier gangreni	Burgu kapaklı	Koagülaz negatif stafilokok	Bacteroides fragilis Clostridium clostridioforme
28 Kan	Bactec şişesi	Enterococcus spp.	Peptostreptococcus anaerobius
29 Kan	Bactec şişesi		Propionibacterium spp.
30 Kan	Bactec şişesi		Bacteroides fragilis
31 Akciğer apsesi	Port-a-Cul	S.aureus	Bacteroides fragilis
32 Yara yeri	Transport besiyeri	E.coli, Serratia spp.	Bacteroides urealyticus Gemella morbillorum
33 Beyin apsesi	Port-a -Cul		Fingoldia magna ²
Toplam suş sayısı		24	54

¹Sinonim: Eikenella corrodens, ²eski ismi: Peptostreptococcus magnus

iki, birinde (% 3) üç anaerob bakteri üretilmiştir. En çok *Bacteroides* spp. (n:15), *Porphyromonas* spp. (n:10) ve *Peptostreptococcus* spp. (n:6) izole edilmiştir. Üreyen anaeroplara tür dağılımlarına, üretildiği yerlere, transporta ve eşlik eden aerob mikroorganizmalara ait bilgiler tablo 4’de; izole edilen anaerob bakterilerin antibiyotik duyarlılık ve beta-laktamaz oluşturma oran-

larına ait bilgiler ise tablo 5’de sunulmuştur. *Bacteroides* spp. izolatlarının 12/15’inde (% 80) beta-laktamaz varlığı saptanmıştır. Tikarsilin-klavulanat ve linezolidde direnç saptanmazken, test edilen antibiyotikler arasında en yüksek oranda direnç 51 suşun 18’inin (% 35) dirençli olduğu klindamisin ve 9’unun (% 18) dirençli olduğu metronidazole karşı gözlenmiştir. Klin-

Tablo 5: Çeşitli antibiyotiklerin anaerob izolatlara karşı in-vitro etkinliği.

Bakteri (sayı) (Beta-laktamaz %)	MİK (µg/ml)			Duyarlı	ODD ¹	Dirençli
	Aralık	MİK ₅₀	MİK ₉₀	n	n	n
Bacteroides spp. (15) (Beta-laktamaz oranı 12/15, % 80)						
Tikarsilin/klavulanat	<0.016-12	0.125	4	15	0	0
Sefoksitin	0.094->256	3	24	10	3	2
İmipenem	0.047-32	0.19	1	14	0	1
Klindamisin	<0.016->256	1	256	5	2	8
Metronidazol	<0.016->256	0.125	0.38	14	0	1
Linezolid	0.064-1.5	0.5	1	15	0	0
Tigesiklin	0.064-16	0.5	3	13	1	1
B.fragilis (9) (Beta-laktamaz oranı 8/9)						
Tikarsilin/klavulanat	<0.016-12	0.094	6	9	0	0
Sefoksitin	0.25->256	2	64	5	2	2
İmipenem	0.094-32	0.19	1	8	0	1
Klindamisin	<0.016-256	3	256	3	1	5
Metronidazol	<0.016-256	0.064	0.38	8	0	1
Linezolid	0.19-1	0.25	1	9	0	0
Tigesiklin	0.19-12	0.5	3	8	1	0
Diğer Bacteroides suşları (6) (Beta-laktamaz oranı 4/6)						
Tikarsilin/klavulanat	0.016-0.5	0.125	0.38	6	0	0
Sefoksitin	0.094-24	8	12	5	1	0
İmipenem	0.047-1	0.19	0.5	6	0	0
Klindamisin	0.023->256	4	>256	2	1	3
Metronidazol	0.032->256	0.125	4	6	0	0
Linezolid	0.064-1.5	0.75	1.5	6	0	0
Tigesiklin	0.064-16	0.125	2	5	0	1
Prevotella spp. (5) (Beta-laktamaz oranı 3/5)						
Tikarsilin/klavulanat	<0.016-6	<0.016	0.094	5	0	0
Sefoksitin	0.125-1.5	0.19	1	5	0	0
İmipenem	0.064-0.38	0.094	0.25	5	0	0
Klindamisin	<0.016-256	<0.016	8	3	0	2
Metronidazol	<0.016-32	0.032	0.25	4	0	1
Linezolid	0.19-2	0.25	0.5	5	0	0
Tigesiklin	0.064-1.5	0.38	1	5	0	0
Porphyromonas spp. (10) (Beta-laktamaz oranı 1/10)						
Tikarsilin/klavulanat	<0.016-0.75	<0.016	0.064	10	0	0
Sefoksitin	<0.016-12	0.25	4	10	0	0
İmipenem	0.047-0.38	0.064	0.19	10	0	0
Klindamisin	0.016->256	0.5	>256	7	0	3
Metronidazol	<0.016-256	0.07	>256	8/	0	2
Linezolid	<0.016-1.5	0.19	1.5	10	0	0
Tigesiklin	<0.016-1	0.25	1	10	0	0

Tablo 5: (Devam)

Bakteri (sayı) (Beta-laktamaz %)	MİK (µg/ml)			Duyarlı n	ODD ¹ n	Dirençli n
	Aralık	MİK ₅₀	MİK ₉₀			
Veillonella spp. (4) (Beta-laktamaz oranı 0)						
Tikarsilin/klavulanat	<0.016-6	0.023	0.5	4	0	0
Sefoksitin	0.094-256	1.5	8	3	0	1
İmipenem	0.094-0.5	0.19	0.32	4	0	0
Klindamisin	<0.016-256	0.38	8	2	0	2
Metronidazol	0.023-2	0.094	0.19	4	0	0
Linezolid	0.25-1.5	0.5	1	4	0	0
Tigesiklin	0.125-1.5	0.5	1	4	0	0
Peptostreptococcus spp (6) (Beta-laktamaz oranı 1/6)						
Tikarsilin/klavulanat	0.016-2	0.016	0.094	6	0	0
Sefoksitin	0.032-4	0.75	4	6	0	0
İmipenem	0.032-0.38	0.064	0.19	6	0	0
Klindamisin	0.047->256	0.19	>256	4	0	2
Metronidazol	0.016-256	0.047	0.25	5	0	1
Linezolid	0.19-0.5	0.25	0.5	6	0	0
Tigesiklin	0.064-1.5	0.38	1	6	0	0
Propionibacterium spp. (2) (Beta-laktamaz oranı 0)						
Tikarsilin/klavulanat	0.016-1.5			2	0	0
Sefoksitin	0.19-6			2	0	0
İmipenem	0.064-0.38			2	0	0
Klindamisin	0.047-0.32			2	0	0
Metronidazol	4-256			1	0	1
Linezolid	0.064-0.25			2	0	0
Tigesiklin	0.25-1.5			2	0	0
Clostridium spp. (4) (Beta-laktamaz oranı 1/4)						
Tikarsilin/klavulanat	0.016-2	0.016	0.064	4	0	0
Sefoksitin	0.38-256	0.5	2	3	0	1
İmipenem	0.125-4	0.125	0.75	4	0	0
Klindamisin	0.016-2	0.064	2	4	0	0
Metronidazol	0.19->256	0.19	0.25	3	0	1
Linezolid	0.19-1	0.5	1	4	0	0
Tigesiklin	0.064-3	1	1.5	4	0	0
Tüm anaeroplarda (51) ² (Beta-laktamaz oranı 18/54) ³						
Tikarsilin/klavulanat	<0.016-12	0.047	2	51	0	0 ⁴
Sefoksitin	<0.016->256	1.5	24	44	3	4
İmipenem	0.032-32	0.125	0.75	50	0	1
Klindamisin	<0.016->256	0.5	256	31	2	18
Metronidazol	<0.016-256	0.125	256	42	0	9
Linezolid	<0.016-2	0.38	1.5	51	0	0
Tigesiklin	<0.016-16	0.5	2	49	1	1

¹ ODD: orta derecede duyarlı² Birer *Propionibacterium*, *Clostridium*, *Actinomyces* izolatına antibiyotik duyarlılık testi yapılmamıştır. Ayrıca *Fusobacterium*, *S.saccharolyticus*, *Gemella*, *Finegoldia*, ikinci *Actinomyces* suşlarının duyarlılıkları tek suşlar olduğu için tabloda verilmemiş fakat sonuçları tüm anaeroplara dahil edilmiştir³ Tüm izolatlara aittir.⁴ Direnç yüzdeleri sayıların iki katı kadardır.

damisine direnç en fazla *Bacteroides* spp. (8/15) ve *Veillonella* spp. (2/4) izolatlarında saptanmıştır. Onbeş *Bacteroides* spp. suşunun yalnız biri metronidazole dirençli bulunmuştur.

Aerob üreme olan örneklerden 119 mikro-organizma soyutlanmış olup bunların 45'ini (% 38) *Enterobacteriaceae* üyeleri, 29'unu (% 24) stafilokok türleri oluşturmuştur.

TARTIŞMA

Anaerop bakteriler, hemen hemen tüm organ ve anatomik bölgelerin infeksiyonlarından sıklıkla soyutlanabilmektedir. Anaerop infeksiyonların çoğu endojen kaynaklı ve polimikrobiyaldır. Bu infeksiyonların yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olması ve tedavinin etyolojik ajanın türüne göre değişiklik gösterebilmesi nedeniyle anaerop bakterilerin izolasyonu, tanımlanmaları ve antimikrobiyal ajanlara duyarlılık durumlarının saptanması önem taşımaktadır^(12,30).

Çalışmada toplam 243 klinik örneğin anaerop kültürü yapılmıştır. Örnekler arasında en çok anaerop kan kültür şişesine alınmış kan örnekleri yer almıştır. Diğer örneklerin önemli bir kısmı enjektöre alınmış olarak laboratuvarımıza ulaştırılmıştır. Bu tür örnekler için temin ettiğimiz Port-a-Cul sistemi ısrarlı çabalarımıza rağmen nispeten daha az tercih edilmiştir. Tüm örneklerin % 13.6'sında anaerop bakteri üremesi olmuştur. En yüksek üreme oranının Port-a-Cul sistemine alınmış olan örneklerde (% 59) olması, buna karşın enjektöre alınmış örneklerde çok daha düşük oranlarda (% 4) anaerop üreme saptanması dikkat çekicidir. Amies transport sistemiyle gelen örneklerin de sadece birinden anaerop bakteri soyutlanabilmiştir (Tablo 1). Anaerop kültürü yapılacak örneklerin taşıma ortamı ve süreleri ile ilgili kurallara uymak kültürde üretme şansını ciddi oranda arttırmaktadır. Klinik örnekteki anaeroplara en az 24 saat süreyle canlı tutabildiği gösterilmiş olan Port-a-Cul ve benzeri sistemler, anaerop örneklerin taşınmasında önerilmektedir^(9,21).

Bu çalışmada anaerop kan kültür şişesine alınan kan örneklerinin % 5'inde anaerop üreme saptanmıştır. Mamal Torun ve ark.⁽²⁰⁾, yoğun bakım hastalarından alınan 871 anaerop kan kültüründe % 0.8 oranında anaerop bakteri üremesi saptamışlardır. Birçok araştırma, anaeropların tüm bakteremilerin ortalama % 2-5'inden sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır⁽²⁹⁾. Çalışmamızda anaerop üreme saptadığımız 5 anaerop kan kültüründen ikisinde *Bacteroides fragilis* ve diğerlerinde *Peptostreptococcus anaerobius*, *Propionibacterium* ve *Staphylococcus saccha-*

rolyticus soyutlanmıştır. Bunlardan *Propionibacterium* üremesi, cilt florasından kaynaklanan kontaminan olarak kabul edilmiştir. Etken kabul ettiğimiz kan izolatlarımızın infeksiyon odakları araştırılmıştır. *P.anaerobius* suşu, çocuk cerrahisi servisinde yatan hastadan soyutlanmıştır. Etken bakteri aynı zamanda hastanın boynundaki apseden de izole edilmiş, infeksiyon kaynağının bu apse olduğu düşünülmüştür. *S.saccharolyticus* suşu pankreas kanserli bir hastadan soyutlanmıştır. *B.fragilis* suşlarından biri kolon kanserli, diğeri histerektomi ve bilateral salpingooferektomi geçiren bir kadın doğum hastasından izole edilmiştir. Bu hastalarda bakteremiye açıklayabilecek herhangi bir odak saptanamamış, baktereminin kaynağının kolon kanserli ve pankreas kanserli hastada gastrointestinal sistem; uterus ve over operasyonu geçiren hastada ise genital sistem olduğu düşünülmüştür. Anaerop bakterilerin kana en fazla oral kavite, gastrointestinal ve genitoüriner sistem gibi mukozal yüzeylerden giriş yaptığı bilinmektedir⁽¹²⁾. Anaerop kültür yaptığımız klinik örnekler arasında anaerop üreme oranları en yüksek olanlar: Fournier gangreni (4/4), apse (15/70, % 21) ve yara yeri (4/22, % 18) olarak tespit edilmiştir. Genel olarak apse ve yara yeri örnekleri, anaeroplara en sık izole edildiği örnekler arasında yer almaktadır^(12,29). Çalışmamızda örneklerin % 7.8'inde hem anaerop hem de aerop, % 5.8'inde sadece anaerop üreme saptanmıştır (Tablo 2). Ercis ve ark.⁽¹³⁾ anaerop kültür yapılan 367 örneğin % 20.5'inde aerop ve anaerop birlikte üremesi, % 7.6'sında sadece anaerop üreme saptamışlardır. Durmaz ve Taştekin⁽¹¹⁾ ise 91 örnekte % 31.9 aerop-anaerop üreme ve % 12.1 sadece anaerop üreme bildirmişlerdir. Bizdeki nispeten düşük üreme oranları kan kültürlerinin fazlalığına bağlı olabilir. Kan kültürleri, çalışmamızda örneklerin yaklaşık % 40'ını oluştururken, Ercis ve ark.⁽¹³⁾'ün ve Durmaz ve Taştekin⁽¹¹⁾'in çalışmalarında örneklerin sadece % 1.4 ve % 5.5'ini oluşturmuştur. Buna karşın adı geçen çalışmalarda kültürü yapılan örneklerin çoğunu apse ve yara yeri gibi anaerop üreme şansı daha yüksek olan örnekler oluşturmuştur.

Çalışmamızda anaerop üreme saptanan 33

örnekten 54 anaerop bakteri soyutlanmış, bunların 13'ünde (% 39) bir, 19'unda (% 58) iki ve birinde üç bakteri üremiştir. En fazla *Bacteroides* spp. (n:15), *Porphyromonas* spp. (n:10) ve *Peptostreptococcus* spp. (n:6) soyutlanmıştır (Tablo 3 ve Tablo 4). *Bacteroides* spp. üyeleri anaerop kültür yapılan örneklerden en sık soyutlanan bakterilerdir⁽²⁹⁾. *Bacteroides* izolatlarımızın çoğu diyafram altı örneklerden soyutlanmıştır. Şengül⁽²⁶⁾ tarafından Anabilim Dalımızda yapılan doktora tez çalışmasında *Bacteroides*'ler (% 25.3), peptostreptokoklardan (% 40) sonra en sık soyutlanmıştır. Çalışmamızda anaerop izolatlar arasında ikinci sırada yer alan *Porphyromonas* türlerinin çoğu perine/perianal bölgeden, bunlardan üçü Fournier gangreninden izole edilmiştir. *Porphyromonas* türleriyle yakın ilişkili olan *Prevotella* türleri nispeten daha az sayıda (n:5) soyutlanmıştır. Pigmente *Prevotella*-*Porphyromonas* türleri tüm dünyada anaeroplarda genel olarak *Bacteroides* türlerinden sonra en sık soyutlanan bakterilerdir⁽²⁹⁾. Bahar ve ark.⁽³⁾ diyabetik ayak örneklerinden en sık *Porphyromonas* türlerini izole ettiklerini bildirmişlerdir. Şengül⁽²⁶⁾'ün çalışmasında ise *Porphyromonas* suşları 75 anaerop suşun sadece 3'ünü oluşturmuştur. İzolatlarımız arasında üçüncü sırada yer alan *Peptostreptococcus* türleri, anaerop infeksiyonlardan sıklıkla izole edilen bakterilerdir^(7,29). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Gram pozitif anaerop koklar genellikle *Bacteroides* türlerinden sonra en fazla izole edilen anaerop bakterilerdir^(3,11,13,25).

Anaerop izolatlara rutin antibiyotik duyarlılık testi dünyanın birçok yerinde kısıtlı olarak uygulanmaktadır. Anaerop infeksiyonların polimikrobiyal özelliğe sahip olması, anaeroplara üretmenin zorluğu, maliyetinin yüksekliği ve teknik alt yapı yetersizliği gibi nedenler, klinisyenlerin anaerop infeksiyon şüphesinde genellikle empirik antibiyotik tedavisine başvurmalarına neden olmaktadır. Ayrıca, infeksiyon bölgesine göre etyolojik ajanın ve bu ajana ait antibiyotik duyarlılık profilinin büyük ölçüde öngörülebilir olması da empirik tedavinin diğer önemli gerekçelerini oluşturmaktadır^(8,12,17,18,30). Buna karşın *B.fragilis* grup başta olmak üzere tüm anaerop bakteriler arasında antibiyotik

direnci, direnç genlerinin yayılması ve dirençli suşların neden olduğu infeksiyonlarda uygun-suz tedaviye bağlı klinik başarısızlıklar ile ilgili veriler son yıllarda artan sıklıkta bildirilmektedir^(8,16-18). Artan direnç sorunu nedeniyle CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), antibiyotiklere duyarlılık profili öngörülemeyen ve oldukça virulan olan *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Clostridium* türleri ile *Bilophila wadsworthia* ve *Sutterella wadsworthensis*'e antibiyotik duyarlılık testi yapılmasını tavsiye etmektedir. Ayrıca, beyin apsesi, endokardit, bakteremi, osteomyelit, artrit, protez/greft infeksiyonları gibi steril vücut bölgelerine ait infeksiyonlardan anaerop bakteri soyutlandığında da antibiyotik duyarlılık testi yapılması gerektiği belirtilmektedir. Duyarlılık testi yapılmasını gerektirebilecek diğer endikasyonlar arasında tedavide başarısızlık, belirli bölge veya hastanede duyarlılık profilinin periyodik olarak izlenmesi ve yeni bir antibiyotik test edilmesi sayılabilir^(8,14,18,29). Anaerop izolatların antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılacak antibiyotikler izolatın cins ve türüne, beta-laktamaz üretip üretmemesine, izole edildiği yere göre değişiklikler gösterse de; genel olarak penisilin (veya ampicilin), beta-laktamaz inhibitörlü penisilinler, sefoksitin, imipenem (veya diğer karbapenemlerden biri), klindamisin, kloramfenikol ve metronidazol önerilmektedir^(17,28).

Anaeroplarda antibiyotik duyarlılık testinde referans yöntem olarak, agarda dilüsyon testi kabul edilmektedir. Ancak, agarda dilüsyon zahmetli bir yöntemdir ve az sayıda izolat test edilmek istendiğinde pratik değildir. Aerop bakterilerde yaygın olarak kullanılan ve referans test olan sıvı mikrodilüsyon testi ise sadece *B.fragilis* grup için onaylanmıştır. Diğer taraftan Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almış olan E-test, diğer yöntemlere göre nispeten pahalı olmakla birlikte, özellikle az sayıda izolatın test edilmesinde önerilen, oldukça pratik ve güvenilir bir yöntemdir^(8,14,16-18,29). Çalışmamızda da izolatların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde E-test kullanılmıştır.

Çalışmamızda tüm anaerop izolatlar arasında % 33 (18/54) oranında beta-laktamaz üretimi gözlenmiştir. Beklendiği gibi beta-laktamaz

üretimi en fazla *Bacteroides* suşlarında saptanmıştır (% 80). Çeşitli çalışmalarda *B.fragilis* grubunda yer alan bakterilerin % 76-100 oranında beta-laktamaz ürettiği bildirilmiştir. Ülkemizde ise çeşitli çalışmalarda bu oran % 72 ile % 96 arasında değişmektedir⁽²⁸⁾. *B.fragilis* grubu bakterilerin penisilin ve ampisiline direncinde en yaygın mekanizma beta-laktamaz üretimidir. Bu beta-laktamazların çoğu, beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olmaktadır^(8,16,17). Diğer taraftan, izole ettiğimiz peptostreptokok suşları arasında düşük orandaki (1/6) beta-laktamaz pozitifliği beklenen bir durumdur. Çünkü, Gram pozitif anaerob koklarda penisilin direnci büyük ölçüde penisilin bağlayıcı proteinlerdeki (PBP) değişikliğe bağlı olarak gelişmektedir⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda, test ettiğimiz beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu olan tikarsilin-klavulanata karşı hiçbir izolatta direnç saptanmazken, bu antibiyotik için duyarlılık sınır değerinin oldukça altında MİK₉₀ değeri elde edilmiştir (32 µg/ml'ye karşılık 2 µg/ml). Birçok çalışmada *B.fragilis* grupta beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına direncin oldukça düşük düzeyde (genellikle % 2'nin altında) olduğu bildirilmektedir^(5,16,17,23).

Sefalosporin grubu antibiyotikler, sefamisinler (sefoksitin, sefotetan) ve seftizoksim hariç anaeroplara karşı genellikle zayıf etkinliğe sahiptir. *Bacteroides*'lerde sefoksitin direncinin ortalama % 10-20 düzeylerinde olduğu bildirilmektedir. Diğer sık izole edilen Gram negatif anaeroplardan olan *Prevotella*, *Porphyromonas* ve *Fusobacterium* türleri arasında ise daha düşük sefoksitin direnç oranları (% 0-5) rapor edilmiştir^(1,5,16,18,23,30). Elde ettiğimiz sonuçlar yukarıdaki verilerle uyumludur. Buna göre *Bacteroides* suşlarında 2/15 oranında sefoksitin direnci saptanırken, *Prevotella* ve *Porphyromonas* suşlarında sefoksitin direnci saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde *B.fragilis* grubunda birbirinden oldukça farklı sefoksitin direnç oranları (% 3-89) bulunmuştur⁽²⁸⁾.

Anaerob bakteriler arasında karbapenem grubu antibiyotiklere (imipenem, meropenem, ertapenem) direnç gelişimi oldukça nadir gözlenmektedir. Direnç gelişimi metallo-beta-laktamaz, porin direnci veya PBP'lerdeki değişime

bağlı olabilir. Tüm dünyada *B.fragilis* grup suşları arasında imipenem % 0-2 arasında direnç bildirilmiştir^(1,2,5,16,19,23,24,30). Çalışmamızda batın içi apse materyalinden soyutladığımız bir *B.fragilis* suşu dışında hiçbir izolatta imipenem direnci gözlenmemiştir. Sefoksitine orta derecede dirençli olan bu izolat test edilen diğer antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. Bu direnç profili izolatta porin direncinin olabileceğini akla getirmektedir. Ülkemizde, sadece birkaç *Bacteroides* izolatında imipenem direnci gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

Makrolid-linkozamid-streptogramin (MLS) grubunda yer alan klindamisin, bakteri ribozomunun 50S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Klindamisine direnç, 23S ribozomal RNA'da metilasyon sonucu gelişmekte ve antibiyotik hedef bölgeye bağlanamamaktadır. Metilasyondan sorumlu çok sayıda *erm* geni (*ermF*, *ermFS*, *ermG*, *ermB*) bildirilmiştir. Bu genler genellikle mobil genetik yapılarda (plasmid ve transpozon) lokalize olduğundan bakteriden bakteriye kolayca aktarılabilir. Günümüzde anaeroplarda klindamisin direnci artış gösterme eğilimindedir. Son yirmi yılda özellikle *B.fragilis* grup üyeleri arasında klindamisin direnci tüm dünyada önemli boyutlara ulaşmış, çoğu çalışmada % 10-40 direnç oranları elde edilmiştir. Tüm anaeroplarda en yüksek oranda klindamisin direncine *Clostridium difficile* izolatları arasında rastlanmaktadır (% 67). Uzun yıllar anaerob bakteri infeksiyonlarının tedavisinde "altın standart" kabul edilen klindamisin, son yıllarda ortaya çıkan yüksek direnç nedeniyle anaerob infeksiyonların empirik tedavisinde artık önerilmemektedir^(16,18). Klindamisin direnci *B.fragilis* dışı *Bacteroides* türlerinden özellikle *B.ovatus*, *B.thetaiotaomicron* ve *B.caccae* suşları arasında genellikle daha yaygın olup bazı çalışmalarda direnç oranları % 50-70'leri bulmaktadır^(6,18,27,30). *Bacteroides* dışı anaeroplarda *C.difficile* hariç, klindamisine nispeten daha düşük oranlarda direnç göstermekle beraber, son yıllarda bu bakteriler arasında da direnç oranlarında artış gözlenmektedir. *Prevotella*, *Fusobacterium* ve *Porphyromonas* suşlarının ortalama % 10'unda, peptostreptokok suşlarının ise % 7-20'sinde

klindamisine direnç gözleendiği bildirilmektedir⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Çalışmamızda *Bacteroides* suşlarında oldukça yüksek oranda (8/15) klindamisin direncine rastlanmıştır. Çalışmamızda soyutlanan *Bacteroides* dışı suşlardan *Veillonella*, *Prevotella*, *Porphyromonas* ve peptostreptokok suşlarının *Bacteroides* suşları kadar olmasa da yukarıda belirtilen çalışmalara göre daha yüksek oranlarda klindamisin direnci göstermesi dikkat çekicidir (Tablo 5). Diğer taraftan ülkemizde *B.fragilis* grup üyelerinde % 3.6-55, *Bacteroides* dışı Gram negatif anaeroplarda % 0-42 ve peptostreptokoklarda % 18-21 oranlarında bildirilen direnç değerleri dikkate alındığında⁽²⁸⁾, çalışmamızda saptadığımız direnç oranlarının ülkemiz verileriyle uyumlu olduğu görülecektir. Ayrıca saptanan bu yüksek direnç oranları, suşların az sayıda olmasına, bölgesel farklılığa ve ülkemizde linkozamid grubu antibiyotiklerin yaygın kullanımına bağlı olabilir.

Bir 5-nitro-imidazol türevi olan metronidazol bir prodrogudur ve aktivite göstermesi için hücreye girdikten sonra intrasellüler transport proteini olan piruvat-ferredoksin oksido-redüktaz sistemi tarafından 5-nitro-imidazole indirgenmesi gerekir. Plazmid veya kromozomal kaynaklı olabilen *nim* genleri (*nimA-G*) tarafından kodlanan nitro-imidazol redüktaz enzimi, metronidazol direncinde en önemli mekanizmayı oluşturmaktadır. Bakterinin ürettiği nitro-imidazol redüktaz enzimi, ilacın normal redüksiyonunu sağlayan ferredoksinle yarışarak nitro grubunu amin türevine dönüştürür. Böylelikle metronidazol, bakteri için toksik olmayan bir forma dönüşmüş olur. *Bacteroides* üyeleri ve diğer anaerop Gram negatif bakteriler arasında metronidazol direnci, bu antibiyotiğin 1960'lerden beri tüm dünyada yaygın olarak kullanılmasına karşın nadir görülmektedir. Fakat, direncin son yıllarda artış eğilimi gösterdiğine dikkat çekilmektedir. ABD'de *B.fragilis* grup üyeleri arasında metronidazole direnç sadece birkaç suшта gösterilmiştir^(17,18). Snyderman ve ark.⁽²⁴⁾, ABD'de 1997-2004 dönemini kapsayan *B.fragilis* grupla ilgili ulusal izlem çalışmasında 5,225 suştan sadece birini metronidazole dirençli bulmuşlardır. Avrupa'da 1999-2001 yılları arasında 19 ülkeden toplanan 1,284 *B.fragilis*

grup üyelerinin % 1'inden azı metronidazole dirençli bulunmuştur. Adı geçen çalışmada en yüksek oranda metronidazol direnci % 7 oranıyla İngiltere'den bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Metronidazole dirençli *Bacteroides* türleri, son yıllarda Ortadoğu, Asya, Afrika ve Kanada'dan da sıklıkla bildirilmektedir. Metronidazol direnci, başta *Propionibacterium acnes* ve *Actinomyces* türleri olmak üzere en fazla sporsuz Gram pozitif anaerop basillerde gösterilmiştir. Anaerop Gram pozitif kokların ise % 5-10'unun metronidazole direnç gösterdiği ortaya konmuştur⁽¹⁸⁾. Ülkemizde metronidazol direncine ait veriler oldukça değişkenlik göstermektedir. *B.fragilis* grup üyelerinde % 0-37.5, peptostreptokoklarda % 12.5-23 oranlarında direnç bildirilmiştir^(22,25,28). Çalışmamızda 15 *Bacteroides* suşunun birinde, 5 *Prevotella* suşunun birinde ve 10 *Porphyromonas* suşunun ikisinde metronidazole direnç gözlenmiştir. Tüm Gram pozitif kokların 3/9'unda metronidazol direnci saptanmıştır. Metronidazol direnci bir peptostreptokok suşu dışında, Gram pozitif anaerop stafilokok ve streptokok türlerinden olan bir *S.saccharolyticus* ve bir *Gemella morbillorum* suşunda gözlenmiştir. Peptostreptokok türlerinde metronidazol direncinin nadir olduğu, eğer Gram pozitif bir anaerop izolat metronidazole dirençli bulunursa bu izolatın anaerop/mikroaerofil streptokok veya anaerop stafilokok türlerine ait olabileceği bildirilmektedir^(8,14). Ülkemize ait yüksek düzey metronidazol direnç verileri irdelenmeye değer olsa gerektir. Nitroimidazol türevlerinin paraziter infeksiyonların tedavisinde ve intraabdominal-intrapelvik operasyonlar gibi birçok cerrahi girişim öncesi infeksiyon profilaksisinde yaygın kullanılıyor olması yüksek direnci tek başına açıklamaya yetmeyebilir. Çünkü, bu antibiyotikler tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Akılda tutulması gereken belki de en önemli olasılık, metronidazol E-testinin test koşullarından ve besiyeri kalitesinden büyük ölçüde etkileniyor olması ve bunun sonucunda yalancı direnç gözlenmesidir^(8,17). Bu nedenle özellikle E-testle dirençli olduğu saptanan izolatta bu direnç agar dilüsyonla doğrulanmalı veya besiyeri kalitesi, inkübasyon şartları vb faktörler dikkate alınarak E-test tekrarlanmalı-

dır. Özellikle Gram pozitif anaerob izolatlardan peptostreptokok türlerinde metronidazol direnci saptandığında identifikasyonun doğruluğundan emin olunmalıdır. Ayrıca teste mutlaka uygun standart suş dahil edilmelidir.

Linezolid, yeni bir sınıf olan oksazolidinonların ilk üyesidir. Bakteri ribozomunun 50S alt ünitesine bağlanarak bakteride protein sentezini engellemektedir. Daha çok aerob Gram pozitif koklara karşı test edilen linezolidin anaerob bakterilere karşı etkinliği ile ilgili veriler nispeten az sayıdadır. Aerob bakterilere benzer şekilde, linezolidin Gram pozitif anaeroplara karşı Gram negatif anaeroplara göre daha iyi etkinliğinin olduğu bildirilmektedir. Gram negatif anaeroplarda daha yüksek MİK₉₀ değerleri saptanmakla birlikte elde edilen MİK değerleri yine de duyarlılık sınırları içinde kalmaktadır. Anaeroplarda linezolid direnci oldukça nadirdir ve % 0-1 oranlarında direnç değerleri bildirilmektedir^(4,7,10,30). Araştırmamızda tüm suşlar linezolide duyarlı bulunmuştur.

Tigesiklin, tetrasiklin grubunda yer alan yeni bir antibiyotiktir. Bir glisilsiklin olan tigesiklin, bakteri ribozomunda 30S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedir. Diğer tetrasiklinlerde yaygın gözlenen direnç mekanizmaları olan ribozomal koruma ve dışa atım pompa sisteminden fazla etkilenmediği bildirilmektedir⁽¹⁵⁾. Tigesiklinin anti-anaerob etkinliğinin değerlendirildiği az sayıdaki çalışmalar tigesiklin direncinin *Bacteroides* türlerinde gözlemlendiğini ortaya koymuştur (% 10-20). *Bacteroides* dışı anaeroplarda ise direnç oranları çok daha düşük bulunmuştur (% 0-5)^(6,15,30). Çalışmamızda ise *B.fragilis* suşlarında tigesikline direnç saptanmazken, sadece bir suşun 8 µg/ml'de inhibe olduğu (orta derece dirençli) gözlenmiştir. Diğer taraftan *B.fragilis* dışı *Bacteroides* suşlarından biri (1/6) tigesikline dirençli bulunmuştur. Tüm *Bacteroides* suşları bir arada değerlendirildiğinde suşların 1/15'inin tigesikline direnç gösterdiği söylenebilir. Çalışmamızda *B.fragilis* grubuna ait suşların % 90'ı <3 µg/ml tigesiklin konsantrasyonunda inhibe olurken, 0.064-16 µg/ml arasında değişen MİK değerleri elde edilmiştir (Tablo 5). Bu çalışmada orta derece dirençli ve dirençli birer *Bacteroides*

suşu dışında test edilen hiçbir suşta tigesiklin direncine rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, infeksiyon etyolojisinde oldukça önemli bir yere sahip olsa da anaeroplarda genellikle göz ardı edilmektedir. Çalışma nedeniyle anaerob kültür için özel bir gayret gösterdiğimiz son bir yılda bile anaerob kültür oranı tüm kültürlerin % 1'inden azını oluşturmuştur. Çalışmamızda anaerob kan kültürleri her ne kadar anaerob kültürlerin önemli bir kısmını oluşturmuşsa da yine de arzu ettiğimiz rakamlara ulaşamamıştır. Ancak klinisyenle işbirliği sürdürüldüğü takdirde anaerob kan kültürü dahil anaerob kültür istem sayısının zamanla artacağını ümit etmekteyiz. Örneklerin taşınmasında Port-a-Cul gibi anaerob transport sistemlerinin kullanılması anaerob izolasyon şansını ciddi oranda arttırabilir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı açısından, besiyerlerinin günlük olarak hazırlanıp oda sıcaklığında tutulması, anaerob bakterilerin izolasyon, tanımlama ve duyarlılık testlerinde standart yöntemlere uyulması büyük önem taşımaktadır. Antibiyotik duyarlılık testi rutin olarak gerekemeyebilir. Fakat, en azından dirençli olma ihtimali olan veya steril bölgelerden soyutlanan suşlara uygulanmalıdır. Duyarlılık testi yapma imkanı olmayan durumlarda en azından suşun beta-laktamaz üretilip üretilmediğini saptamak, penisilin ve ampicilin direncini tespit için pratik bir yaklaşım olacaktır. Ayrıca suşlar mutlaka saklanmalı ve belirli aralıklarla çalışılarak duyarlılık durumundaki değişim izlenmelidir. Çalışmamızdaki suş sayısı çok fazla olmasa da elde ettiğimiz sonuçların ülkemiz verilerine katkı sağlayacağını umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Aldridge KE, Ashcraft D, Cambre K, Pierson CL, Jenkins SG, Rosenblatt JE: Multicenter survey of the changing in vitro antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptostreptococcus* species, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(4):1238-43.
2. Aldridge KE, O'Brien K: In vitro susceptibilities of the *Bacteroides fragilis* group species: Change in

- isolation rates significantly affects overall susceptibility data, *J Clin Microbiol* 2002;40(11):4349-52.
3. Bahar H, Mamal Torun M, Demirci M: Yara enfeksiyonlarında anaerop bakterilerin dağılımı, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33(1):42-6.
 4. Behra-Miellet J, Calvet L, Dubreuil L: Activity of linezolid against anaerobic bacteria, *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(1):28-34.
 5. Behra-Miellet J, Calvet L, Mory F et al: Antibiotic resistance among anaerobic Gram-negative bacilli: lessons from a French multicentric survey, *Anaerobe* 2003;9(3):105-11.
 6. Betriu C, Culebras E, Gómez M, Rodríguez-Avil I, Picazo JJ: In vitro activity of tigecycline against *Bacteroides* species, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(2):349-52.
 7. Brazier J, Chmela D, Dubreuil L et al: European surveillance study on antimicrobial susceptibility of Gram-positive anaerobic cocci, *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(4):316-20.
 8. Citron DM, Hecht DW: Susceptibility test methods: Anaerobic bacteria, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9. baskı" kitabında s.1214-22, ASM Press, Washington DC (2007).
 9. Citron DM, Warren YA, Hudspeth MK, Goldstein EJ: Survival of aerobic and anaerobic bacteria in purulent clinical specimens maintained in the Copan Venturi Transystem and Becton Dickinson Port-a-Cul transport systems, *J Clin Microbiol* 2000;38(2):892-4.
 10. Daeschlein G, Hoehne C, Assadian O et al: In vitro activity of linezolid against clinical isolates of *Fusobacterium* spp., *J Antimicrob Chemother* 2006;58(4):789-93.
 11. Durmaz B, Taştekin N: Anaerop enfeksiyon ön tanılı hastaların klinik örneklerinden izole edilen anaerop bakteriler, *Mikrobiyol Bül* 1997;31(1):13-20.
 12. Engelkrik PG, Duben-Engelkrik J: Anaerobes of clinical importance, "Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G (eds): Textbook of Diagnostic Microbiology, 3. baskı" kitabında s. 587-664, Saunders Elsevier, St. Louis (2007).
 13. Ercis S, Tunçkanat F, Haşçelik G: Anaerobik enfeksiyon şüpheli hastalardan izole edilen anaerop bakteriler, *Mikrobiol Bül* 2005;39(4):447-54.
 14. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS: Anaerobic Bacteriology, Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology, 12. baskı, s. 455-77, Mosby Elsevier, St. Louis (2007).
 15. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT: Comparative in vitro susceptibilities of 396 unusual anaerobic strains to tigecycline and eight other antimicrobial agents, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(10):3507-13.
 16. Hecht DW: Prevalence of antibiotic resistance in anaerobic bacteria: Worrisome developments, *Clin Infect Dis* 2004;39(1):92-7.
 17. Hecht DW: Antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria, "Lorian V (ed): Antibiotics in Laboratory Medicine, 5. baskı" kitabında s. 144-54, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA (2005).
 18. Hecht DW: Anaerobes: Antibiotic resistance, clinical significance and the role of susceptibility testing, *Anaerobe* 2006;12(3):115-21.
 19. Hedberg M, Nord CE and ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria: Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(6):475-88.
 20. Mamal Torun M, Bahar H, Köksal F, Samastı M: Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden üretilen anaerop bakteriler ve antimikrobik maddelere duyarlılıkları (Özet), *ANKEM Derg* 2000;14(2):164.
 21. Mangels JJ: Anaerobic bacteriology, "Isenberg HD (ed): Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2. baskı" kitabında s. 4.11-4.12.6, ASM Press, Washington DC (2004).
 22. Mutlu E, Yücesoy M: Anaerop bakterilerde betalaktamaz aktivitesinin ve antibiyotik direncinin agar dilüsyon ve E test yöntemleri ile belirlenmesi, *İnfeksiyon Derg* 2003;17(3):275-80.
 23. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA et al: National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: Report and analysis of trends for 1997-2000, *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 1):S126-34.
 24. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA et al: National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: Report and analysis of trends in the United States from 1997 to 2004, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(5):1649-55.
 25. Şengöz G, Yaşar K, Berzeg D ve ark: Klinik örneklerden izole edilen anaerop bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005;35(2):107-13.
 26. Şengül M: Klinik Örneklerden Anaerop Etkenlerin İzolasyonu, *Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi*, Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir (1995).
 27. Teng LJ, Hsueh PR, Tsai JC, Liaw SJ, Ho SW, Luh KT: High incidence of cefoxitin and clindamycin

- resistance among anaerobes in Taiwan, Antimicrob Agents Chemother 2002;46(9):2908-13.
28. Ülger Toprak N: Anaerop bakteriyolojide neredeyiz? Duyarlılık çalışmaları, XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Kitabı s.335-43, Antalya (2006).
29. Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 5. baskı, s. 877-944, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA (2006).
30. Wybo I, Piérard D, Verschraegen I et al: Third Belgian multicentre survey of antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria, J Antimicrob Chemother 2007;59(1):132-9.