

İSTANBUL'DA İZOLE EDİLEN ANAEROP BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİKLERE VE ORNİDAZOLE DUYARLIKLARI

Kurtuluş TÖRECİ, Nezahat GÜRLER

ÖZET

Cerahat, ponksiyon sıvısı, doku örnekleri ve yara materyallerinden izole edilen 377 anaerop bakteriden 175'i *Bacteroides spp*, 164'ü *Peptostreptococcus spp*, 24'ü *Clostridium spp*, 6'sı *P.acnes*, 4'ü *Fusobacterium spp* ve 4'ü *Actinomyces spp* olarak idantifiye edilmiştir.

Buyyonda disk elüsyon yöntemi ile yapılan duyarlık deneylerinde oran vermek için yeterli sayıda izole edilen bakterilerden *Bacteroides* türlerine en etkili kemoterapötiklerin ornidazol (% 90), kloramfenikol (% 77), amoksisilin+klavulanik asit (% 76), rifampisin (% 73); *Peptostreptococcus* türlerine sefoperazon (% 91), kloramfenikol ve amoksisilin+klavulanik asit (% 90), seftriakson (% 85); *Clostridium* türlerine amoksisilin+klavulanik asit (% 92), mezlosilin ve seftriakson (% 88), kloramfenikol (% 83) olduğu saptanmıştır.

SUMMARY

Susceptibility of anaerobic bacteria isolated in Istanbul to antibiotics and ornidazole.

Out of 377 anaerobic bacteria isolated from specimens such as pus, puncture fluids, tissue samples and wound materials, 175 were identified as *Bacteroides spp*, 164 as *Peptostreptococcus spp*, 24 as *Clostridium spp*, 6 as *P.acnes*, 4 as *Fusobacterium spp* and 4 as *Actinomyces spp*.

The susceptibility tests were performed by broth disk elution method. In bacteria isolated in numbers enough to give ratio, the most effective chemotherapeutics were as follows: For *Bacteroides* strains ornidazole (90 %), chloramphenicol (77 %), amoxicillin+clavulanic acid (76 %), rifampicin (73 %); for *Peptostreptococcus* strains cefoperazone (91 %), chloramphenicol and amoxicillin+clavulanic acid (90 %), ceftriaxone (85 %); for *Clostridium* strains amoxicillin+clavulanic acid (92 %), mezlocillin and ceftriaxone (88 %) and chloramphenicol (83 %).

GİRİŞ

Vücut floralarının önemli bir bölümünü oluşturan anaerop bakterilerin belirli koşullarda ağır seyirli ve öldürücü olan infeksiyonlara neden olabildiği, birçok defa da fakültatif bakterilerle müşterek infeksiyon etkeni olarak klinik durumu ağırlaştırdığı bilinmektedir. Yakın zamana kadar anaerop bakteri infeksiyonu dendiğinde akla *Clostridium* cinsi bakteriler gelirken bugün anaerop infeksiyonların büyük çoğunluğundan sporsuz anaerop bakteriler izole edilmektedir.

Anaerop bakteriler aerop bakterilere göre geç ve güç üretildiklerinden muayene maddelerinden izolasyonu zaman alır. Bu nedenle anaerop infeksiyonların tedavisinde başlangıçta ampirik tedavi uygulaması gerekebilir. Bunun yanında anaerop bakterilerin de kemoterapötiklere direnç kazanabilmesi her olguda izole edilmelerini, duyarlıklarının denenmesini ve zamanla duyarlılıklarındaki değişikliklerin izlenmesini gerekli kılar.

Bu çalışmada İstanbul'da izole edilen anaerop bakteriler ve kemoterapötiklere duyarlılıkları bildirilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Anaerop infeksiyon kuşkusu ile gönderilen çeşitli muayene maddelerinden anaerop kültür yapmak için sıvı besiyeri olarak kıymalı buyyon, katı besiyeri olarak triptik soy agar kulla-

nılmıştır. Besiyerlerine ayrıca maya özeti, vitamin K, hemin, sistein monohidroklörür ilave edilmiştir. İzolasyon ve idantifikasyon bilinen yöntemlerle yapılmıştır.

İzole edilen anaerob bakterilerin duyarlık deneyleri buyyonda disk elüsyon yöntemi ile yapılmıştır (7,12). Duyarlık deneyinde maya özeti, hemin, vitamin K ve sistein monohidroklörür ilave edilmiş triptik soy buyyon kullanılmıştır.

Belli miktarda buyyon içeren tüplere ilave edilen antibiyotik disklerinin sayısı ve son antibiyotik konsantrasyonları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Buyyonda disk elüsyon yöntemi ile duyarlık deneyi için tüplerin hazırlanması ve içerdikleri kemoterapötik madde miktarı.

Kemoterapötik	Disklerin içerdiği miktar (μg)	5 ml'lik besiyerin-deki disk sayısı	Son konsantrasyon ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Penisilin G	10U	1	2U
Ampisilin	10	2	4
Azidosilin	10	4	8
Mezlosilin	75	4	60
Ampisilin + sulbaktam	20 (10/10)	8	32
Amoksisilin + klav.asit	30 (20/10)	1	6
Sefalotin	30	1	6
Sefuroksim	30	3	18
Seftriakson	30	3	18
Sefoperazon	75	2	30
Sefotaksim	30	3	18
Seftazidim	30	3	18
Seftizoksım	30	3	18
Eritromisin	15	1	3
Klindamisin	2	4	1.6
Kloramfenikol	30	2	12
Rifampisin	30	1	6
Tetrasiklin	5	3	3
Ornidazol	40	1	8

BULGULAR

Abse cerahati, doku parçası, yara örnekleri ve çeşitli vücut sıvılarından 175 *Bacteroides spp*, 164 *Peptostreptococcus spp*, 24 *Clostridium spp*, 6 *P.acnes*, 4 *Fusobacterium spp*, 4 *Actinomyces spp* izole edilmiştir.

İzole edilen anaerob bakterilerin penisilinlere duyarlılıkları tablo 2'de, sefalosporinlere duyarlılıkları tablo 3'de, diğer antibiyotiklere ve ornidazole duyarlılıkları tablo 4'de bildirilmiştir.

Tablo 2. İzole edilen anaerob bakterilerin penisilinlere duyarlılıkları.

Bakteriler	Penisilin G	Ampisilin	Azidosilin	Mezlosilin	Amoksisilin + klavulanik asit	Ampisilin + sulbaktam
<i>Bacteroides spp</i> (n:175)	58	63	107	107	133	16 (n:24)
<i>Peptostreptococcus spp</i> (n:164)	104	125	127	132	147	35 (n:43)
<i>Clostridium spp</i> (n:24)	18	18	19	21	22	5 (n:7)
<i>P.acnes</i> (n:6)	5	6	5	6	6	1 (n:1)
<i>Fusobacterium spp</i> (n:4)	3	2	3	4	4	-
<i>Actinomyces spp</i> (n:4)	4	4	2	3	3	-

Tablo 3. İzole edilen anaerob bakterilerin sefalosporinlere duyarlılıkları.

Bakteriler	Sefalofin	Sefuroksim	Seftriakson	Sefoperazon	Sefotaksim	Seftazidim	Seftizoksim
<i>Bacteroides</i> spp (n:175)	76	81	111	114	105	9 (n:24)	15 (n:24)
<i>Peptostreptococcus</i> spp (n:164)	129	128	140	150	130	23 (n:43)	24 (n:43)
<i>Clostridium</i> spp (n:24)	19	18	21	19	19	5 (n:7)	3 (n:7)
<i>P.acnes</i> (n:6)	6	6	6	6	6	1 (n:1)	1 (n:1)
<i>Fusobacterium</i> spp (n:4)	3	1	3	3	3	-	-
<i>Actinomyces</i> spp (n:4)	4	4	4	4	4	-	-

Tablo 4. İzole edilen anaerob bakterilerin diğer antibiyotiklere ve ornidazole duyarlılıkları.

Bakteriler	Eritromisin	Klindamisin	Kloramfenikol	Rifampisin	Tetrasiklin	Ornidazol
<i>Bacteroides</i> spp (n:175)	89	109	135	127	14 (n:24)	157
<i>Peptostreptococcus</i> spp (n:164)	111	114	147	102	27 (n:43)	120
<i>Clostridium</i> spp (n:24)	17	16	20	17	4 (n:7)	18
<i>P.acnes</i> (n:6)	4	6	3	4	1 (n:1)	5
<i>Fusobacterium</i> spp (n:4)	1	4	3	3	-	3
<i>Actinomyces</i> spp (n:4)	4	4	4	3	-	2

TARTIŞMA

Anaerob infeksiyonlardan en sık izole edilen türler *Bacteroides* ve *Peptostreptococcus* türleridir. Anaerob izolasyonların % 37-49'unu *Bacteroides*'lerin, % 16-35'ini anaerob kokların oluşturduğu bildirilmiştir (1). Anabilim dalımızda çeşitli yıllarda yapılan çalışmalarda da *Bacteroides* ve peptostreptokoklar en çok izole edilen anaerob bakterileri oluşturmuştur (5,6). *Clostridium*, *Fusobacterium* ve *Actinomyces* türleri ise seyrek izole edilen türlerdir.

Anaerop bakterilerin duyarlık deneyi için disk difüzyon deneyi tercih edilmemektedir. Bu yöntemde aerop bakteriler için standart inhibisyon zon çaplarının belirlenmesine karşılık anaerop bakteriler için henüz böyle bir standardizasyon saptanmamıştır. Ayrıca anaerop bakterilerle yapılan difüzyon deneylerinde geç sonuç alınır. Bu yüzden antibiyotik duyarlık deneyi için dilüsyon yöntemleri ve çok defa da çalışmamızda kullandığımız buyyonda disk elüsyon yöntemi kullanılmaktadır (2,7,11,12).

B.fragilis suşları dışındaki anaerop bakterilere penisilin G ve penisilin türevleri etkili iseler de son yıllarda artan oranda direnç bildirilmeye başlanmıştır. Pierard ve arkadaşları (9) penisiline *B.fragilis* grubunun % 5, diğer *Bacteroides* türlerinin % 71.8, *Fusobacterium* ve *Clostridium*'ların % 100, anaerop kokların ise % 97.9 oranında duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşılık *Bacteroides* suşlarında penisilin G'ye duyarlılığın ancak % 5-6 olduğunu bildirenler de vardır (8,11). Farklı sonuçlar çeşitli *Bacteroides* türlerindeki direnç farklılıklarından kaynaklanmalıdır. Anaerop bakterilerin ampisiline duyarlılıkları da penisilin G'ye benzerlik göstermektedir. *B.fragilis* suşlarının % 4'ünün, diğer *Bacteroides*'lerin % 30'unun, bir diğer çalışmada ise *Bacteroides*'lerin % 14'ünün ampisiline duyarlı olduğu belirtilmiştir (1,10).

Çalışmamızda *Bacteroides* türlerinin penisiline % 33, peptostreptokok suşlarının % 63, *Clostridium* suşlarının % 75 oranında duyarlı bulunduğu, az sayıda izole edilen diğer suşların da genellikle duyarlı olduğu saptanmıştır. Ampisiline duyarlı anaerop bakteri sayısı penisiline olduğundan, azidosiline ve mezlosiline duyarlılık ampisilinden daha yüksek olmuş, beta-laktamaz inhibitörü ile birlikte kullanılan penisilin grubu antibiyotikler bütün anaeroplara en yüksek oranda etki göstermişlerdir.

Bacteroides türleri dışındaki anaerop bakteriler sefalosporinlere daha duyarlı iseler de, *Bacteroides* türleri, özellikle *B.fragilis* grubu sefalosporinlere oldukça dirençlidir. Örneğin *Bacteroides* suşlarında sefoperazona duyarlılığın % 70, sefotaksim ve seftazidime % 50, seftizoksım ve seftriaksona % 30, sefuroksim ve sefalotine % 5-15 arasında olduğu bildirilmiştir (12). Suşlarımızın 1. ve 2. kuşaktan iki sefalosporine duyarlılığı penisilin ve ampisilinden daha yüksek, 3. kuşak sefalosporinlere duyarlılığı ise beta-laktamaz inhibitörlü penisilinlerinkine yakın bulunmuştur.

Anaerop bakterilere kloramfenikol, en etkili antibiyotiklerden biridir. Yakın zamana kadar birçok çalışmada anaerop bakterilerin tümünün kloramfenikole duyarlı olduğu bildirilmiştir (2,4,10,11,12). Ancak son yıllarda diğer antibiyotiklere olduğu gibi kloramfenikole de dirençli anaerop bakterilerin sayısı artmaktadır (1,3).

Çalışmamızda izole edilen *Bacteroides* suşlarının % 77'sinin, *Peptostreptococcus* suşlarının ise % 90'ının kloramfenikole duyarlı olduğu saptanmıştır.

Makrolid antibiyotiklerden klindamisin, eritromisine kıyasla anaerop bakterilere daha etkilidir. 1970'li yıllarda % 1.5 oranında bildirilmiş olan klindamisin direnci özellikle *Bacteroides* suşlarında giderek artmış ve dirençli suşların oranı çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda % 7 ile % 55 arasında değişen oranlara ulaşmıştır (4,8). Çalışmamızda *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* ve *Clostridium* suşlarının yaklaşık üçte biri klindamisine dirençli bulunmuştur. Tetrasiklin ve rifampisin de denediği suşların yarısından fazlasına etkili bulunmuştur.

Anaerop bakteri infeksiyonlarının tedavisinde aerop bakteri florasını etkilememesi, sadece anaerop bakterilere etkili olması nedeniyle nitroimidazol türevlerinin ayrı bir yeri vardır. Özellikle metronidazol ve ornidazol en sık kullanılanlardır. Önceleri nitroimidazol türevlerine dirençli anaerop bakterilere çok ender rastlanmasına karşın bu kemoterapötiklere de dirençli suşlar artmaktadır (1,4,8,13). Nitekim çalışmamızda ornidazole, izole ettiğimiz bütün anaerop bakteri cinslerinde dirençli suşlara rastlanmış fakat ornidazol yine de *Bacteroides* suşlarına denediğimiz antibiyotiklerin hepsinden daha etkili bulunmuş, diğer cinslerdeki suşlara da % 75 dolayında etkili olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Acar J F, Goldstein F W, Kitzis M D, Eyquem M T: Resistance pattern of anaerobic bacteria isolated in a general hospital during a two year period, *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl D): 9 (1981).
2. Baron J E, Finegold S M: *Diagnostic Microbiology*, 8.baskı, C V Mosby Co, St Louis-Toronto (1990).
3. Britz M L: Resistance to chloramphenicol and metronidazole in anaerobic bacteria, *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl D): 49 (1981).
4. Cuchural G, Jacobus N, Gorbach S L, Tally F P: A survey of Bacteroides susceptibility in the United States, *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl D): 27 (1981).
5. Çetin E T, Töreci K, Tosunoğlu N: 1979 yılında cerrahatten izole edilen anaerob bakteriler, *Tip Fak Mecm* 45: 21 (1982).
6. Çetin E T, Töreci K, Tosunoğlu N, Can H: 1980 Haziran-1981 Aralık sonuna kadar muayene maddelerinden izole edilen anaerob bakteriler, *Tip Fak Mecm* 46: 409 (1983).
7. Jorgensen J H, Redding J S, Howell A W: Evaluation of broth disk elution methods for susceptibility testing for anaerobic bacteria with the newer beta-lactam antibiotics, *J Clin Microbiol* 23: 545 (1986).
8. Pelaez M T, Rando C, Coque T, Conde P, Rodriguez-Creixems M, Bouza E: Susceptibility of Bacteroides fragilis group (BFG) over a 3 year period, *17th International Congress of Chemotherapy*, Abstract No.721, Berlin, 23-28 June (1991).
9. Pierard D, Paeme G, DeMeyer A, Rosseel P, Lauwers S: Comparative activity of amoxicillin and ticarcillin associated with clavulanic acid against anaerobic bacteria, *6th Mediterranean Congress of Chemotherapy*, Abstract No.291, Taormina-Giardini Naxos, 22-27 May (1988).
10. Phillips I, Warren C, Taylor E, Timewell R, Eykyn S: The antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in a London teaching hospital, *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl D): 17 (1981).
11. Somer-Jousimies R H, Finegold S M: Anaerobic Gram-negative bacilli and cocci, "Hausler W J, Herrmann K L, Isenberg H D, Shadomy H J (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 5.baskı" kitabında s.538, Am Soc Microbiol, Washington (1991).
12. Sutter V L, Citron D M, Edelstein M A C, Finegold S M: *Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual*, 4.baskı, Star Publ Co, Belmont (1986).
13. Whiting J L, Cheng N, Chow W A: Interactions of ciprofloxacin with clindamycin, metronidazole, cefoxitin, cefotaxime, and mezlocillin against Gram-positive and Gram-negative anaerobic bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1379 (1987).