

Anaerop Bakterilerde Ülkemiz ve Dünyadaki Antimikrobiyal Direnç

Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria in Our Country and the World

Selahattin Atmaca*^{ORCID}, Erdal Özbek*^{ORCID}

* Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Atf/Cite as: Atmaca S, Özbek E. Anaerop bakterilerde ülkemiz ve dünyadaki antimikrobiyal direnç. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(4): 217-234.

Öz

Anaerop bakterilerin enfeksiyon etkeni olarak belirlenmesi, uygun materyalden etkenin izolasyon ve tanımlanmasına bağlıdır. Bu işlemler, güç, zaman alıcı ve tecrübeli personel gerektiren işlemlerdir. Bunu mutakip izole edilen ve tanımlanan bakterinin antibiyotik duyarlılık testlerinin birçok tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapılmaması ya da uzun zaman alması tedavi yaklaşımında klinisyenleri ampirik tedavi seçeneklerine yönlendirir. Ayrıca tüm bu işlemler için rutinde uygulanan metod farklılıkları küresel anlamda sunulan verilerde oldukça değişken sonuçlarla karşılaşmamıza neden olur. Etiyolojisinde anaerop bakterilerin düşünüldüğü vakalarda ampirik tedavi için antibiyotik seçimi bölgesel surveians verilerine dayanır. Bu nedenle de antibiyotik duyarlılık sonuçlarının periyodik olarak sunulması önemlidir. Bu derlemede; anaerop bakterilerde antibiyotik duyarlılık test yöntemleri hakkında bilgi sunulması yanı sıra ülkemizde ve dünyada farklı zaman aralıklarında konu ile ilgili elde edilen veriler incelenerek, antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarındaki dönemsel ve bölgesel benzerlik ve farklılıkların sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Anaerop bakteriler, Antimikrobiyal direnç, Duyarlılık testleri

ABSTRACT

Determination of anaerobic bacteria as infectious agents depends on the isolation and identification of the agent from the appropriate material. These processes are difficult, time-consuming and require experienced personnel. Following this, the fact that the antibiotic susceptibility tests of the isolated and identified bacteria are not performed in many medical microbiology laboratories or take a long time leads clinicians to empirical treatment options in the treatment approach. In addition, the differences in the methods routinely applied for all these processes cause us to encounter highly variable results in the data presented globally. The selection of antibiotics for empirical treatment in cases where anaerobic bacteria are considered to be the etiology is based on regional surveillance data. Therefore, it is important to present antibiotic susceptibility results periodically. In this review; in addition to providing information about antibiotic susceptibility test methods in anaerobic bacteria, it is aimed to present the periodic and regional similarities and differences in antimicrobial susceptibility test results by examining the data obtained on the subject at different time intervals in our country and in the world.

Keywords: Anaerobic bacteria, Antimicrobial resistance, Susceptibility tests

Alındığı tarih / Received:

06.03.2024 / 06.March.2024

Kabul tarihi / Accepted:

08.08.2024 / 08.August.2024

Yayın tarihi / Publication date:

10.12.2024 / 10.December.2024

ORCID Kayıtları

S. Atmaca 0000-0002-2730-5790

E. Özbek 0000-0002-8593-224X

✉ satmaca@dicle.edu.tr

GİRİŞ

Anaerop bakterilerin endojen veya ekzojen kaynaklı enfeksiyonları bazen ciddi ve yaşamı tehdit edici boyutlarda olabilmektedir. Etiyolojisinde anaerop bakteri şüphesi olan enfeksiyonlarda, uygun materyalin laboratuvara gönderilip izolasyon, identifikasyon ve antibiyogram testi yapılması, uzun zaman alan ve emek isteyen işlemlerdir. Bu nedenle klinik şüpheli durumlarda anaerob enfeksiyonların tedavisi için sıklıkla ampirik tedavi tercih

edilmektedir. Ancak ampirik tedaviye yanıtız ve/veya nüks gözlenen vakalarda etkenin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerin çalışılması gerekli olabilmektedir. Ancak anaerop bakterilerin izolasyon ve identifikasyonunun rutin olarak uygulandığı Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarlarında dahi antibiyotik duyarlılık testlerinin sıklıkla çalışılmadığı görülmektedir. Bu durum anaerop bakteri enfeksiyonlarında uygun tedavinin oluşturulamaması ve buna bağlı olarak tedavide istenilen klinik yanıtın alınamamasına neden olmaktadır. Anaerop bakterilerde antimikrobiyal ajanlara karşı küresel

ölçekte direnç artışının olduğu ve farklı coğrafik bölgelere göre duyarlılığın değiştiği birçok çalışmada bildirilmektedir. Antibakteriyel duyarlılık sonuçlarındaki bu farklılıklar tercih edilen yöntemlere ve teknik olarak standart uygulamalardaki hatalarla da ilişkili olabilmektedir⁽¹⁻⁴⁾.

Bu derlemede farklı zaman dilimlerinde ülkemiz dahil dünyanın farklı coğrafyalarında anaerob bakteriler için farklı teknikler kullanılarak yapılmış duyarlılık test çalışmalarında elde edilen veriler incelenecektir.

Anaerob Bakterilerde Direnç Sorunu

İkibinli yıllardan bu yana Avrupa genelinde *Bacteroides/Parabacteroides* türlerinde beta laktam/beta laktamaz inhibitörlerine, klindamisine ve karbapenemlere karşı, *Prevotella* türlerinde beta laktamlara, gram pozitif anaerob koklarda klindamisine, *Clostridium difficile* ve *Bacteroides/Parabacteroides* türlerinde ise metronidazole karşı artan bir direnç olduğu bildirilmektedir^(5,6).

Anaerob bakterilerde 5-nitroimidazollere karşı dirençten sorumlu tutulan transfer edilebilir bazı genetik determinantlar saptanmış, bu genler *nim* genleri olarak adlandırılmıştır^(7,8). 1989'da *Bacteroides vulgatus* (BV17) *p1P417* plazmidinin düşük düzeyde metronidazol direncinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Paris Pastör Enstitüsü, 1994 yılında, metronidazol direncinden sorumlu farklı gen bölgelerini (*nimA*, *nimB*, *nimC* ve *nimD*) tanımlanmıştır. 1996 yılında ise, değişmez yapıya sahip *nim3* ve *nim5* gen dizileri klonlanmış ve universal primerler olarak tanımlanmıştır⁽⁹⁾.

Bacteroides fragilis türlerinde *cfiA* geni tarafından kontrol edilen metallo beta laktamaz üretimi bu bakterilerde karbapenemlere karşı gelişen dirence neden olmaktadır⁽¹⁰⁾.

Aerob bakterilerde olduğu gibi anaerob bakterilerde de bazı antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları benzerdir. Bilindiği gibi *cepA* ve *cfxA* genleri penisillin ve sefalosporin direncinde önemlidirler. Kromozomal *cepA*, sefalosporin direncini kodlayarak

sefalosporinlere, aminopenisilin direncini kodlayarak beta laktam /beta laktamaz kombinasyonlarına ve piperasiline karşı direnç sağlar. Buna karşılık *cfxA* ise sefoksitin ve diğer beta laktamlara karşı yüksek düzeyde direnci kodlar. Kromozomal *cfiA* geni tarafından kodlanan metallobetalaktamaz enzimi karbapenem direncini belirler. Klindamisine direnci ise plazmid tarafından kodlanan *erm* geni ile kodlanır ve transfer edilir bir gendir. Bu plazmid aynı zamanda tetrasiklin direncini de taşımaktadır⁽¹¹⁾.

a) Ülkemizde anaerob bakterilerde antibiyotik direnci (Tablo 1): Ülkemizde anaerob bakterilerde antibiyotik direnci ile ilgili önemli bir araştırma Toprak ve ark.'nın⁽¹²⁾ 2011 tarihinde yaptıkları bir çalışmadır. Çalışmada 66 *Bacteroides* izolatında karbapenem ve metronidazole direnç durumu *cfiA* ve *nim* genleri moleküler düzeyde incelenerek tespit edilmeye çalışılmıştır. Araştırmacılar hiçbir izolatta metronidazol direnci ile ilişkili *nim* genlerine rastlamamış, tüm isolatları metronidazole duyarlı olarak saptamışlardır. Ancak isolatların %27'sinin *cfiA* genini %30'unun IS1187 elementini, yine %7.6'sının ikisini birden taşıdığı tespit edilmiştir. Beş izolatin meropeneme, bir izolatin hem meropeneme hem de imipeneme dirençli olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma moleküler düzeyde anaerob bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç durumlarını inceleyen ülkemizdeki nadir çalışmalardan biridir⁽¹²⁾.

Ülkemizde 2018 yılında yapılmış bir uzmanlık tezinde, araştırmacı izole ettiği 16 gram negatif ve 43 gram pozitif toplam 59 anaerob bakteriye E-test yöntemiyle antimikrobiyal duyarlılık testi çalışmıştır⁽¹³⁾. Çalışmada izole edilen dört *Bacteroides fragilis* izolatınının tümü benzilpenisiline, üçü kloramfenikole, biri, metronidazol, sefoksitin ve imipeneme, dirençli bulunmuştur. Bir *Bacteroides thetaiotaomicron* izolatu ise tüm antibiyotiklere duyarlı saptanmıştır. Matris aracılı lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) ile tanımlanamayan identifikasyon diskleri ile *Porphyromonas* spp. olarak sınıflandırılan iki izolattan biri tüm antibiyotiklere dirençli bulunmuş, üç *Prevotella* spp. izolatından ikisi kloramfenikole ve benzilpenisiline dirençli, imipenem, metronidazol ve sefoksitine duyarlı bulunmuştur. Yine çalışmada iki *Fusobacterium nechrophorum* izolatından biri

Tablo 1. Ülkemizde yapılan çalışmalarda anaerob bakterilerde antibiyotik direnç oranları (%)

Araştırmacı (Yayın tarihi)	Mikroorganizma (n)	Yöntem	Metronidazol	Karbənisiilin	Meropenem	İmipenem	Sefoksitin	Sefotetan	Sefotaksim	Amoksisilin/Klavulanat	Penisilin	Kloramfenikol	Piperasilin/Tazobaktam	Klindamisin	Tigesiklin	Tetrasiklin	Moksikloksasin
Bozkurt ve ark. ⁽¹⁷⁾ (2004)	(n=39)*	Otomatize sistem	94.9	48.7			33.3		38.4			12.8		56.4		35.9	
Şengöz ve ark. ⁽¹⁸⁾ (2005)	<i>Bacteroides</i> spp, (60)	Otomatize sistem	30			12.8	17	44.6		14.9	87.2	14.9	8.5	48.8			
	<i>B. fragilis</i> (15)		37.5			25	37.5	62.5		37.5	100	37.5	25	50			
	<i>Peptostreptococcus</i> spp (37)		66.6			8.3	12.5	20.8		4.2	50	16.6	8.3	41.6			
Bahar ve ark. ⁽¹⁹⁾ (2005)	<i>P. melaninogenica</i> (19)	Spiral gradient Test					68.4				68.4						
	<i>P. intermedia</i> (18)										38.8						
	<i>P. denticola</i> 16										18.7						
Doğan ve Bayşal ⁽¹⁵⁾ (2010)	(n=22)*	E- test	9			0	5						0	18			
Toprak ve ark. ⁽¹²⁾ (2011)	<i>Bacteroides</i> (66)	Agar dilüsyon	0		7.6	1.5											
Saat ⁽¹³⁾ (2018)	(n=59)*	E-test	71.1			18.6	11.8				45.7	30.5					
Bilden ⁽¹⁴⁾ (2020)	<i>Bacteroides</i> spp, (17)	Mikrodilüsyon	17.7		17.7	5.9				35.3	100	5.9	11.7	41.2			23.6
	<i>Prevotella</i> spp. (22)		17.3		4.5	0				4.5	45.5	0	9	22.8			27.3
	<i>Fusobacterium</i> spp. (4)		0		0	0				0	0	0	0	0			0
	<i>Veillonella parvula</i> (1)		0		0	100				0	100	0	100	0			0
	<i>Dialister pneumosintes</i> (1)		0		0	0				0	0	0	0	0			0
Akgül ve ark. ⁽¹⁶⁾ (2020)	Gram (+) kok (n=100)*	Agar dilüsyon	0		0									14	0	31	24
Özcan ve Ark. ⁽²⁰⁾ (2020)	(n=69)*	E-test	4.3			0	4.3				30.4	17.4					

* Antibiyogram yapılan izolat sayısı (tüm türler)

metronidazole dirençli, diğer iki izolat imipenem, sefoksitin, kloramfenikol ve benzilpenisiline duyarlı bulunmuştur. Çalışmada saptanan bir *Veillonella* spp. izolatı kloramfenikol ve penisiline dirençli, imipenem, sefoksitin ve benzilpenisiline duyarlı, bir *Capnocytophaga sputigena* imipenem ve sefoksitine duyarlı, metronidazol, kloramfenikol ve benzil penisiline dirençli, bir *Mobilincus* spp. sefoksitine duyarlı, imipenem, metronidazol, kloramfenikol ve benzilpenisiline dirençli, bir *Dialister pneumosintes*

metronidazol ve benzilpenisiline dirençli imipenem, sefoksitin ve kloramfenikole duyarlı olarak tespit edilmişlerdir. Araştırmacı tez sonucu olarak anaerob bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda ampirik tedavinin etkinliğinin cins ve türler arasındaki direnç farklılıkları nedeniyle bazen yetersiz olabileceğini ve dünya çapında artan direnç oranları nedeniyle etken mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenip raporlanmasının önemli olduğunu bildirmiştir⁽¹³⁾.

2020 yılında Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir uzmanlık tezinde anaerob bakteri enfeksiyonu şüphesiyle laboratuvara gönderilen 197 örneğin 37'sinde (%18.8) anaerob bakteri üremeleri gözlemlenmiş ve bu örneklerden toplamda 46 anaerob bakteri izole edildiği bildirilmiştir. 22 örnekte (%11.2) sadece anaerob bakteri üremesi saptanırken; 15 örnekte (%7.6) anaerob bakterlere ek olarak en az bir fakültatif anaerob bakteri soyutlanmıştır. Örneklerin dokuzunda ise birden fazla anaerob bakteri üremesi saptanmıştır. İzolasyonu yapılan 46 izolatın 44'üne gradient strip test (E-test; bioMérieux, Fransa) yöntemi ile antibiyotik duyarlılık testi uygulanmıştır. Bu çalışmada izole edilen bakteriler için genellikle en yüksek direncin görüldüğü antibiyotiğin penisilin olduğu bildirmiştir. Çalışmada tüm izolatlarda penisiline duyarlılık oranı %61.4 olarak saptanmıştır. Cins veya tür düzeyinde ise penisiline direnç, *B. fragilis* (n=4) için %100, *Clostridium* spp. (n=9), için % 55.5, *Prevotella* spp. (n=7) için %28.6 ve gram pozitif koklardan, *Peptoniphilus* spp. (n=4) için %50 oranında tespit edilmiştir. *Peptostreptococcus* spp. (n=10) ve *Fusobacterium* spp. (n=1) izolatlarının tamamı penisiline duyarlı bulunmuştur. İzolatların tamamı için, sefoksitin, metronidazol, piperasilin-tazobaktam ve klindamisin direnç oranları sırasıyla %7, %15.9, %7 ve %34.1 olarak belirlenmiştir. Hiçbir izolatta imipenem karşı direnç saptanmamıştır. Metronidazol direnci saptanan yedi klinik izolatından beş'inin doğal metronidazol direnci olan *Actinomyces* türleri iken bir *B. fragilis* izolatu metronidazole dirençli saptanmıştır. Çalışmada, penisilin ve klindamisine karşı yüksek oranda saptanan antibiyotikler iken; izolatlarda en yüksek duyarlılık oranı en yüksek antibiyotikler ise imipenem ve piperasilin-tazobaktam tespit edilmiştir. Araştırmacı duyarlılık profillerinin yakından takip edilmesi gerekliliğini ifade etmiştir⁽¹⁴⁾.

Doğan ve Baysal'ın⁽¹⁵⁾ 2010 yılında, Konya'da yaptıkları çalışmada sekizi apse materyali altısı periton sıvısı olan 14 örnekte 22 anaerob bakteri izole edilmiştir. API20A (bioMérieux, Fransa) yöntemi ile tanımlama testleri çalışılmıştır. İzole edilen bakteriler; *Bacteroides fragilis* (n=6), *Peptostreptococcus* spp. (n=5), *Bacteroides caccae* (n=2), *B. fragilis* dışı *Bacteroides* spp. (n=2), *Clostridium* spp. (n=2), *Peptococcus niger* (n=2), *Fusobacterium necrophorum/nucleatum*

(n=1), *Prevotella intermedia/disiens* (n=1) ve *Lactobacillus acidophilus/lensenii* (n=1) olarak saptanmıştır. Bakterilerin imipenem, klindamisin, metronidazol, piperasilin/ tazobaktam ve sefoksitin duyarlılıkları E-test yöntemi ile çalışılmış, yüzde duyarlılık oranları sırasıyla %100, %82, %91, %100 ve %95 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da gram negatif anaerob basillerden (n=10) altı *B. fragilis*'in beşi, *B. fragilis* dışı iki *Bacteroides* spp. kökenlerinin her ikisi ve iki *Bacteroides caccae*'nin birinde penisilin direncinin olduğu görülmektedir. Araştırmacılar çalışmaları sonucunda ampirik tedavide metronidazol ve sefoksitin ampirik tedavide güvenle kullanılabilirliğini, klindamisin kullanımı için antibiyotik duyarlılık çalışmaları yapılmasının uygun olduğunu, penisilin ise tercih edilmemesi gerektiğini çıkarımında bulunmuşlar, imipenem ve kloramfenikolün ise dirençli izolatlar ve komplike enfeksiyonların tedavisi için saklanması gerektiğini bildirmişlerdir⁽¹⁵⁾.

Akgül ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ 2020 yılında yaptıkları çalışmada, klinik örneklerden izole edilen gram-pozitif anaerob kokların antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. 2013-2015 yılları arasında Marmara Üniversite Hastanesinde yapılan çalışmada araştırmacılar izole ettikleri, 100 patojen gram pozitif anaerob koku, geleneksel yöntemlere ek olarak, MALDI-TOF MS, VITEK MS (v3.0, bioMérieux, Fransa) ve 16S rRNA gen dizi analizi ile tanımlanmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri, Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) önerilerine göre agar dilüsyon yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. İzolatların, penisilin, amoksisilin/klavulonik asit (AMC), sefoksitin, metronidazol, meropenem, klindamisin, eritromisin, tetrasiklin, tigesiklin, kloramfenikol ve moksifloksasine karşı duyarlılıklarının araştırıldığı çalışmada, "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" ın önerdiği minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) sınır değerleri esas alınmıştır. EUCAST rehberinde MİK sınır değerleri bulunmayan sefoksitin, tetrasiklin ve moksifloksasin için CLSI, tigesiklin için ise "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından önerilen sınır değerleri kullanılmıştır. İzole edilen anaerob kokların, *Parvomonas* (%40), *Fingoldia* (%34), *Peptoniphilus* (%14), *Peptostreptococcus* (%10) ve *Anaerococcus*

spp. (%1) türleri olduğu bildirilmiştir. Tüm izolatlar meropenem, tigesiklin ve metronidazole duyarlı bulunmuştur. Penisilin, amoksisilin/klavulanik aside, sefoksitin ve kloramfenikole duyarlılığın yüksek olduğu, tüm izolatlar içinde dirençli izolat oranının ≤ 5 olduğu bildirilmiştir. Klindamisin, tetrasiklin ve moksifloksasine direnç oranları ise sırasıyla; %14, %31 ve %24 olarak belirlenmiştir. İzolatların %11'inin ise birden fazla antibiyotige dirençli olduğunu bildiren araştırmacılar metronidazol ve tigesiklinin gram pozitif anaerob koklara karşı in vitro olarak yüksek aktivite gösterdiğini ve bu nedenle ampirik tedavi amacıyla kullanılabilir uygun antimikrobiyaller olduğunu öne sürmüşlerdir. Yine çalışmada meropenemin duyarlılığının yüksek olarak bulunmuş ancak meropenemin farklı antibiyotiklere karşı direnç potansiyeline sahip diğer mikroorganizmaların eşlik ettiği miks enfeksiyonların tedavisinde kullanılmasının daha uygun bir yaklaşım olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar gram pozitif anaerob kokların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan penisilin ve amoksisilin/klavulanik aside karşı yüksek oranda duyarlılık saptamış olsalar da artan sayıda dirençli izolatın tespit edilmesi nedeniyle, gram pozitif kokların antimikrobiyal direnç durumlarının periyodik olarak izlenmesinin gerekliliğini vurgulamışlardır. Çalışmada dikkat çeken bir diğer sonuç ise, klindamisin, tetrasiklin ve moksifloksasine karşı tespit edilen yüksek direnç oranları olmuştur. Araştırmacılar bu antibiyotiklerin, etkenin antimikrobiyal duyarlılık sonucu belirlenmeden kullanılmaması gerektiğini ifade etmişlerdir. Sonuç olarak anaerob bakteri enfeksiyonlarında başarılı bir tedavinin yapılabilmesi için etken mikroorganizmanın tür düzeyinde tanımlanması ve duyarlılık durumlarının belirlenmesi gerekliliği vurgulanmıştır⁽¹⁶⁾.

Bozkurt ve ark.⁽¹⁷⁾ tarafından 2004 yılında yayımlanan bir makalede, anaerob bakterilerin türleri, izole edildikleri bölgeler ve antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir. 238 örnek anaerob enfeksiyon açısından incelenmiş, bu örneklerden 67'sinden (%28.2) anaerob bakteriler izole edilmiştir. Tanımlama için, klasik biyokimyasal testler (indol, oksidaz, nitrat, üreaz ve katalaz testleri) uygulanmış ek olarak Sceptor Anaerob MIC/ID (Becton Dickinson, ABD) panellerini kullanılarak tanımlama

ve antimikrobiyal duyarlılıkları araştırılmıştır. 28 izolat (%41.8) *Ruminococcus productus* olarak tanımlanmış ve mikrobiyotaya üyesi elemanı olarak kabul edilmiştir. Geri kalan 39 (%58.2) izolat ise patojen olarak değerlendirilmiş olup, kan (n=11), apse (n=10), vajen (n=6), periton sıvısı (n=4), orta kulak (n=3), plevral sıvı (n=2), endometrium (n=2), akciğer apsesi (n=1) örneklerinden izole edildiği bildirilmiştir. Enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilen 39 izolat, *Actinomyces israelii* (n=14), *Propionibacterium acnes* (n=9), *Propionibacterium granulosum* (n=1), *Bacteroides ovatus* (n=2), *Bacteroides distasonis* (n=2), *Eubacterium rectale* (n=1), *Porphyromonas asaccharolytica* (n=1), *Lactobacillus fermentans* (n=2), *Fusobacterium varium* (n=1), *P. intermedia* (n=2), *Prevotella oralis* (n=1), *Prevotella ruminicola* (n=1), *Peptostreptococcus spp.* (n=2) olarak tanımlanmıştır. İzolatların, kloramfenikole %12.8, sefoksitine %33.3, tetrasikline %35.9, sefotaksime %38.4, karbenisiline %48.7, klindamisine %56.4 ve metronidazole %94.9 oranlarında direnç gösterdikleri tespit edilmiştir. Çalışmada yüksek metronidazol direnci dikkat çekicidir⁽¹⁷⁾.

Şengöz ve ark.'nın⁽¹⁸⁾ çalışmasında toplam 1503 izolat incelenmiş 127 anaerob bakteri, konvansiyonel biyokimyasal testler ve API Rapid ID32A (bioMérieux, Fransa) sistemi ile tanımlanmıştır. İzolatların 60'ı (%47.2) *Bacteroides spp.*, 37'si (%29.1) *Peptostreptococcus spp.*, 6' sısı (%4.7) *Clostridium spp.*, 6' sısı (%4.7) *Propionibacterium spp.*, 6' sısı (%4.7) *Gemella spp.*, 4' ü (%3.2) *Actinomyces spp.*, 4' ü (%3.2) *Prevotella spp.*, 2' si (%1.6) *Veillonella spp.* ve 1' i (%0.8) *Fusobacterium spp.*, 1' i ise (%0.8) *Bifidobacterium spp.* olarak bildirilmiştir. Antibiyotik duyarlılık sonuçları incelendiğinde, *B. fragilis* izolatlarının tamamının, tüm *Bacteroides* izolatlarının ise % 87.2'sinin penisiline dirençli olduğu görülmüştür. *B. fragilis* izolatlarında sefotetan için %62.5, klindamisin için %50, kloramfenikol, amoksisilin-klavulanat, metronidazol ve sefoksitin %37.5, imipenem ve piperasilin tazobaktam için %25 oranında direnç saptanmış olup tüm *Bacteroides* izolatlarında direnç oranının aynı sıra ile %44.6, %48.8, %14.9, %14.9, %30, %17, %12.8 ve %8.5 oranında saptanmıştır. Araştırmacılar çalışmalarında *Peptostreptococcus* izolatlarında ise penisilin için %50, klindamisin için %41.6, metronidazol

için %66.6, sefotetan için %20.8, sefoksitin için %12.5, kloramfenikol için %16.6, imipenem ve piperasilintazobaktam için %8.3, amoksisilin-klavulanat için %4.2 oranında direnç tespit etmişlerdir. Çalışmada *Peptostreptococcus* izolatlarındaki penisilin direncinin yüksekliği dikkat çekicidir. *Bacteroides* ve peptostreptokok izolatlarında penisilin, klindamisin ve metronidazol direncinin artış gösterdiğini bildiren araştırmacılar imipenem ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü ajanları anaerob bakterilere karşı en etkili antibiyotikler olarak bildirmişlerdir⁽¹⁸⁾.

Bahar ve ark.⁽¹⁹⁾ 2005 yılında yayımladıkları çalışmalarında, izole ettikleri anaerob etkenleri API 32 ID (bioMérieux, Fransa) yöntemi ile tanımlamış, 72 *Prevotella* spp. izolatının 19'ünü *Prevotella melaninogenica*, 18'ni *P. intermedia*, 16'sını *Prevotella denticola*, 11'ni *Prevotella ioescheii*, 8'ni *Prevotella bivia*, 48 *Porphyromonas* spp. izolatının 33'ünü *Porphyromonas asaccharolytica* ve 15'ini *Porphyromonas gingivalis* olarak bildirmişlerdir. Araştırmacılar izole ettikleri *Porphyromonas* spp. kökenlerinin hiçbirinde beta-laktamaz enzimi belirleyemezken, *P. melaninogenica* izolatlarının %68.4 oranında beta-laktamaz enzimi ürettiğini saptamışlardır. Çalışmada 19 *P. melaninogenica* izolatı için en yüksek direnç oranı %68.4 ile hem penisilin hem de sefoksitin için bulunmuş, bu oranlar *P. intermedia* için %38.8, *P. denticola* için %18.7 olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar *Prevotella* spp. kökenleri, *Porphyromonas* spp. ile karşılaştıklarında penisillin ve ampisillin direncinin daha yüksek olduğunu ve bu sonucun diğer çalışma sonuçları ile uygunluk gösterdiğini bildirmişlerdir. *P. asaccharolytica*'nın karın içi apselerde (%41.17), *P. denticola* ve *P. gingivalis*'in ise dış apselerinde (%31.37 ve %29.41) baskın türler olarak saptanmıştır. Çalışmada izole edilen *Prevotella* türlerinin %5.5'i, *Porphyromonas* türlerinin ise tamamı klindamisine karşı dirençli olarak tespit edilmiş, *Prevotella* türlerine karşı imipenem ve metronidazolün oldukça etkin olduğu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾.

Bilden'in⁽²⁰⁾ doktora tezinde 372 örnek anaerob bakteri enfeksiyonu ile incelenmiştir. Bu örneklerden izole edilen anaerob bakterilerin identifikasyonları MALDI-TOF MS, antimikrobiyal duyarlılık testleri ise epsilometre (E-test) yöntemi ile çalışılmıştır.

Çalışmada izole edilen 17 *Bacterioides* izolatında antimikrobiyal direncinin en yüksek olduğu antibiyotikler sırasıyla; penisilin (%100), klindamisin (%41.2) ve amoksisilin-klavulanik asit (%35.3), 22 *Prevotella* izolatında ise; %45.5 oranında penisilin ve %27.3 oranında moksifloksasin olduğu tespit edilmiştir. Bir *D. pneumosintes* izolatında yalnızca metronidazole karşı, bir *Veillonella parvula* izolatında ise penisilin, imipenem ve piperasillin-tazobaktama karşı direnç saptanmıştır. Çalışmada *Fusobacterium* olarak tanımlanan dört izolatta ise antibiyotik direnci tespit edilmemiştir. Araştırmacılar sonuç olarak, gram-negatif anaerob bakterilerde, penisilin, klindamisin, moksifloksasin, metronidazol ve amoksisilin-klavulanik aside karşı artan antibiyotik direncine dikkat çekmişlerdir⁽²⁰⁾.

Özcan ve ark.⁽²¹⁾ 2020 yılında yayımladıkları çalışmalarında, 800 örnekten izole edilen toplam 69 anaerob bakteriyi retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. İzole edilen 69 bakteri VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) cihazı ile identifiye edilmiş, bunların 23'ünün antibiyotik duyarlılık durumlarını E-test yöntemiyle araştırmışlardır. İzolatların 19'u (%27.5) *Prevotella* spp., 14'ü (%20.2) *Veillonella* spp., dokuzu (%13) *Bacterioides* spp., altısı (%8.6) *Peptoniphilus* spp., beşi (%7.2) *Parvimonas* spp., üçü (%4.3) *Fusobacterium* spp., üçü (%4.3) *Actinomyces* spp., ikisi (%2.8) *Parabacteroides* spp., ikisi (%2.8) *Finogoldia magna*, ikisi (%2.8) *Clostridium* spp., biri (%1.4) *Propionibacterium* spp., biri (%1.4) *Peptostreptococcus* spp, biri (%1.4) *Bifidobacterium* spp. ve biri (%1.4) *Lactobacillus* spp. olarak tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda, metronidazol, imipenem, penisilin, klindamisin ve sefoksitine duyarlılık oranlarını sırasıyla %95.7, %100, %69.6, %82.6 ve %95.7 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmada ülkemizdeki diğer çalışmalardan farklı olarak metronidazol duyarlılığının yüksekliği dikkat çekicidir⁽²¹⁾.

Araştırmacılar anaerob enfeksiyonların tedavisinde, klinikte ampirik antibiyotik tedavisinin uygulandığı durumlarda, antibiyotik duyarlılık çalışmalarının periyodik olarak sunulmasının ampirik antibiyotik seçiminde klinisyenlere yol gösterebileceğini vurgulamaktadırlar.

Bacteroides, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* ve *Prevotella* türleri ülkemizde klinik örneklerden en sık izole edilen anaerob bakterilerdir. Bunların aynı zamanda antibiyotiklere en dirençli anaerobik bakteriler olduğu bildirilmektedir. Antibiyotik direnci açısından bakıldığında; direnç oranı bölgesel farklılıklar gösterse de genelde penisilin direncinin çok yüksek olduğu, metronidazol ve karbapenem grubu antibiyotiklerin ise anaerob bakterilere karşı etkili antibiyotikler olduğu görülmektedir.

b) Dünyada anaerob bakterilerde antibiyotik direnci (Tablo 2): Dünyadaki anaerob bakterilerin duyarlılık/direnç durumlarına bakıldığında ülkemizdeki gibi bölgesel farklılıklar gösterdiği görülmektedir.

ABD, Yeni Zelanda, Avrupa, Kanada gibi çok farklı coğrafyalardan çalışmalar incelendiğinde ortak olarak anaerob bakterilerin antibiyotiklere karşı dirençlerinde bir artış olduğunu belirtmektedir. Antimikrobiyal testlerdeki yöntem farklılıkları ve uygulamada bir standardın olmamasının yapılan çalışmalarda direnç oranlarındaki farklılıkların kaynaklarından biri olabileceği düşünülmektedir. Yine yaygın olarak kullanılan EUCAST ve CLSI'nin rehberlerinde örneğin metronidazol için belirlen duyarlılık sınırlarındaki farklılıklar direnç durumlarının farklı yorumlanmasına neden olabilmektedir. Buna rağmen araştırma sonuçlarından ortaya çıkan genel kanı, *B. fragilis* ve diğer *Bacteroides* türlerinin antibiyotiklere karşı en fazla direnç gösteren anaerob bakteriler olduğudur.

Tablo 2. Dünyada yapılan çalışmalarda anaerob bakterilerde antibiyotik direnç oranları (%)

Araştırmacı (Yayın tarihi)	Mikroorganizma (n)	Yöntem	Metronidazol	İmipenem	Ertapenem	Sefoksitin	Sefotetan	Amoksisilin/Klavulanat	Penisilin	Kloramfenikol	Piperasilin/Tazobaktam	Tikarsilin Klavulanat	Klindamisin	Eritromisin	Tigesiklin	Tetrasiklin	Moksikloksasin
Ross ve ark. (24) (2001)	<i>P. acnes</i> (73)	Mikrodilüsyon											50	50		20	
Karlowsky ve ark. (22) (2012)	<i>Bacteroides</i> spp. (387)	Mikrodilüsyon	0.3	0.3	34.1	2.7		0.5	47.8	19.1	44.4						
Tjampakasarı ve ark. (26) (2022)	Gram Pozitif (231)	Otomatize sistem	38.1	0	0	0		0	0	0							
	Gram Negatif (209)		25					38.8	5.25	0							
Maraki ve ark. (39) (2020)	<i>B. fragilis</i> (92)	E-Test	2.2	2.2	12	8.7	100	1.1	5.4	38	1.1	16.3					
	Diğer <i>B. fragilis</i> grup (65)		1.5	0	50.8	15.4	100	0	24.6	66.2	0	30.8					
	<i>B.thetaiotaomicron</i> (27)		0	0	70.4	22.2	100	0	18.5	63	0	25.9					
	<i>B. vulgatus</i> (10)		0	0	10	30	100	0	20	70	0	60					
	<i>B. ovatus</i> (13)		0	0	69.2	0	100	0	7.7	61.5	0	23.1					
	<i>Prevotella</i> spp. (62)		4.8	0	3.2	0	64.5	0	0	43.5	1.6	12.9					
	<i>Fusobacterium</i> spp. (30)		0	3.3	3.3	3.3	6.7	0	3.3	6.7	0	26.7					
	<i>Veillonella</i> spp. (17)		0	0	0	0	29.4	0	17.6	11.8	0	5.9					
Kierzkowska ve ark. (40) (2019)	<i>B. fragilis</i> (111)	E-Test	0	0		1.8	100			22.5							
	<i>B.thetaiotaomicron</i> (38)		0	2.6		2.6	100			26.3							
	<i>B. vulgatus</i> (11)		0	0		0	72.7			27.2							
	<i>Parabacteroides distasonis</i> (18)		0	0		22.2	100			50							
	<i>B. ovatus</i> (12)		0	0		8.3	100			50							
	<i>B. uniformis</i> (7)		0	0		0	100			60							
	<i>B. stercoris</i> (2) (10)																
	<i>B. caccae</i> (1)																

Dünyada nadir olsa da *nim* genine bağlı metronidazol dirençli *B. fragilis* izolatları bildirilmektedir. Araştırmacılar bu bakterilerdeki metronidazol direncinin her durumda *Nim* genlerine bağlanmasının yanıltıcı olduğunu vurgulamaktadırlar. *nim* genine sahip olmayıp metronidazol direnci gösteren *B. fragilis* izolatlarına rastlanıldığı da bildirilmiştir. Sôki ve ark.⁽²¹⁾ 2004 yılında yayımladıkları makalede *nim* geni ve metranidazol geni direnciyle aradaki ilişkinin her zaman korelasyon göstermediğini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar 206 *B. fragilis* izolatında %24 oranında *nim* genlerini pozitif olarak tespit ederlerken tüm izolatların 1.5 ile >256 mg/ml arasında değişen MİK değerlerine sahip olduğu 24 izolatın (%11.6) 16 mg/L'lik teröpatik sınır noktasının üzerinde olduğu, kalan 26 *nim* geni pozitif izolatları teröpatik sınırlar içerisinde olan 1.5–6.0 mg/L MİK değerleri arasında olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmada moksifloksasinin anaerop bakterilere karşı duyarlılık oranlarının araştırmalarda oldukça değişken bulunduğunu, izolatların ise bu antibiyotige karşı hızla direnç kazandıklarını belirtmişlerdir. Moksifloksasine karşı dirençte *gyrA* mutasyonları, effluks pompa sistemi, topoizomeraz gen modifikasyonlarının önemli olduğu bildirilmiştir⁽²²⁾.

Karlowsky ve ark.⁽²³⁾ 2010-2011 tarihleri arasında Kanada'daki dokuz hastanede 387 farklı *Bacteroides* spp. izolatında CLSI kriterlerine göre broth mikro dilüsyon yöntemi ile 10 antimikrobiyal ajanın duyarlılığını araştırmışlardır. Çalışmada test edilen izolatların %90'nını *B. fragilis* (%59.9), *B. ovatus* (%13.6) ve *Bacteroides thetaiomicron* (%12.7) oluşturmuştur. Tüm izolatların %99.7'si metronidazole, %99.5' si piperasillin/tazobaktama, %99.7'si ertepeneme, %92'si doripeneme, %87.3'ü amoksisilin klavunata, %80.9'u tigesikline, % 65.9'u sefoksitine, %55.6'sı moksifloksasine, % 52.2 klindamisine karşı duyarlı bulunmuşlardır. Çalışmada sefoksitin, klindamisin ve moksifloksasine duyarlılık yüzdeleri sırayla, *B. thetaiotaomicron* (n = 49) %24.5, *Parabacteroides distasonis*/*P. merdae* (n=11) %9.1 ve *B. ovatus* için (n=63) %31.8 olarak bildirilmiştir. Bir *B. thetaiotaomicron* metronidazole, iki *B. fragilis* izolatının hem piperasillin-tazobaktam hem de imipeneme dirençli olarak tespit edilmiştir⁽²³⁾. Kanada'da yaklaşık 20 yıl önce *B. fragilis* grubunun antibiyotik duyarlılık durumlarını bildiren yayınlardaki

sonuçlar karşılaştırıldığında amoksisilin klavunat için 1992 yılında %0.8 iken 2010-2011 yıllarında %6.2' ye klindamisin için ise aynı dönemler arası %9'dan % 34.1'e kadar direnç oranlarının arttığı görülmüştür⁽²⁴⁾.

Ross ve ark.⁽²⁵⁾ yaptıkları çalışmada, *P. acnes* (günümüzde *Cutibacterium acnes* olarak yeniden adlandırılmıştır) izolatlarının eritromisin ve klindamisine direncinin genetiksel mekanizması üzerine çalışmışlardır. Araştırmacılar en yaygın direnç mekanizmasının 3 farklı "V" bölgesini kodlayan genlerdeki nokta mutasyonları, 23S rRNA'nın peptiltransferaz döngüsü ile ilişkilendirmişlerdir. Araştırmacılar Avrupa'da yapılan bir çalışmadan sundukları verilerde *P. acnes* izolatlarında klindamisin ve eritromisine %50, tetrasikline de %20 oranında direncinin varlığını bildirmişlerdir⁽²⁵⁾.

ABD'de 2017 yılında yayımlanan makalede, yedi merkezden üç yıllık bir dönemde (2010-2012) toplanan 779 *B. fragilis* ve ilgili türlerin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık ve değişim durumları incelenmiştir. Çalışmada antibiyotik test panelinde imipenem, ertapenem, meropenem, ampisilin-sulbaktam, piperasillin-tazobaktam, sefoksitin, klindamisin, moksifloksasin, tigesiklin, linezolid ve kloramfenikol yer almıştır. MİK değerleri agar dilüsyon yöntemi ile CLSI kriterlerine göre tespit edilmiştir. Değerlendirmede karbapenem direncinin düşük kaldığı (%1.12.5 aralığı) ve 2008'den itibaren 2010-2012'ye kadar değişmediği, aynı zamanda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına karşı dirençin de düşük kaldığı gözlemlenmiştir (%1.1–4.4). Buna karşılık klindamisin ve moksifloksasin'in *B. fragilis* izolatlarına karşı 2010–2012 yılları arasında direnç oranları sırasıyla %24 ve %19 olurken, bu oranların 2008–2009 dönemlerinde sırasıyla %29 ve %35 gibi daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar izolatlarda hiçbir zaman aralığında metronidazol veya kloramfenikol direncine rastlanmadığını, bu veriler doğrultusunda *Bacteroides* ve *Parabacteroides* türleri arasında antimikrobiyal dirençteki değişkenliğin devam ettiğini buna karşılık karbapenemler ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının *B. fragilis* ve bu grup bakterilere karşı Amerika Birleşik Devletleri'nde hala oldukça etkin olduğunu bildirmişlerdir⁽²⁶⁾.

Endonezya'da 2019-20 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada, Jakarta'daki 13 hastaneden çeşitli örnekler üzerinde iki yıllık bir süre boyunca etken olarak izole edilen anaerop bakteriler Gram boyama ve otomatize sistem (Vitek 2^(R) (bioMérieux, Fransa)) kullanılarak tanımlanmış ve ATBTM ANA (bioMérieux, Fransa) ile antibiyotik duyarlılıkları tespit edilmiştir. Çalışmada çoklu enfeksiyonu olan hastalardan anaerobik kültür için mikrobiyoloji laboratuvarına toplam 440 örnek gönderilmiş, izole edilen anaerop bakterilerin %52.5'sinin gram pozitif ve %47.5'nin ise gram negatif bakterilerden oluşan 18 tür olduğu bildirilmiştir. Gram pozitif anaerob bakterilerden *Clostridium perfringens* (%15) ve gram negatiflerden ise *P. bivia* (%10) en sık izole edilen bakteri türleri olarak saptanmıştır. Çalışmada tüm izolatlar karşı piperasilin-tazobaktam'ın %100, metronidazolün ise yalnızca %75 etkili olduğu tespit edilmiştir. Gram pozitif anaeroplara, piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavunik asit, sefoksitin, sefotetan, imipenem ve kloramfenikol gibi birçok antibiyotiğe %100 duyarlı bulunurken, metronidazol duyarlılığı %61.9 olarak saptanmıştır. Gram negatif anaeroplara ise piperasilin-tazobaktama %100 ve kloramfenikole %94.75 oranında duyarlı bulunmuşlardır. Etken olarak *C. perfringens* ve *P. bivia* en sık izole edilen bakteriler olduğu tespit edilmiştir. Piperasilin-tazobaktamın hem gram pozitif hem de gram negatiflere karşı %100 etkili olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar materyellerin alım ve laboratuvara gönderilme prosedürünün, izolasyon, identifikasyon ve duyarlılık test çalışmalarına ait mikrobiyolojik incelemelerin başarısında önemli olduğunu vurgulamışlardır⁽²⁷⁾.

2020 yılında ESCMID çalışma grubuna bağlı anaerop çalışma ekibinin anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılığı ile ilgili hazırladığı derlemede, antibiyotik duyarlılık profili ile direnç oranları gösterilerek, Avrupa ve çevre ülkelerde izole edilen gram pozitif ve gram negatif anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarına yer verilmiştir. En sık izole edilen anaerobik bakteriler olarak; *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Parabacteroides* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., gram pozitif anaerob kokların farklı cinsleri, *Cutibacterium* spp., *Clostridium* spp., ve *Actinomyces* spp. olduğu bildirilmiştir. Derlemede, gram negatif anaerop bakterilerden *Bacteroides* türlerine karşı penisilin

grubu antibiyotiklere en yüksek direncin Türkiye %90.6 (68/75) ve Kuveyt'te %100 (n=196) gözlemlendiği belirtilmiştir. Penisilin grubundan ampiciline sadece Almanya'da, amoksisiline Hollanda'da ve piperasiline ise yalnızca Kuveyt'te duyarlılık testi yapıldığı, bu üç antibiyotik için *Bacteroides* grubu içindeki direnç yüzdelerinin bu ülkelerde sırayla, %73.4 (138/188), %96.5 (167/173) ve %51.6 (101/196) olduğu bildirilmiştir. Beta laktam/beta-laktam inhibitörü antibiyotiklerden amoksisilin-klavulanik asit direncinin *Parabacteroides* izolatları için Fransa'da %21.7 (5/23), Slovenya'da %17.3 (14/81) olarak saptanırken, *Bacteroides* izolatları için bu oranların Kuveyt ve Belçika'da sırasıyla %32.6 (64/196) ve %21.3 (32/150) olduğu tespit edilmiştir. Klindamisine karşı *Bacteroides* izolatlarında çalışmaya dahil tüm ülkelerde %25'e yakın direnç oranı var iken, Belçika'da bu oran %41.9 (62/148), Kuveyt'te ise %84.2 (165/196) gibi yüksek oranlarda tespit edilmiştir. *Prevotella* izolatları için klindamisine karşı en yüksek direnç oranı Kuveyt'te %89.2 (64/72) saptanırken çalışma grubundaki tüm ülkelerde klindamisine karşı en düşük direnç oranının *Fusobacterium* izolatlarında olduğu görülmüştür. Sefoksitin için Fransa, Kuveyt ve Türkiye'den veriler sunulurken, *Bacteroides* izolatlarında sefoksitine karşı %73.8 ile en yüksek direnç (145/196) Kuveyt'ten bulunmuş, Fransa'da ise bu oran %7.8 (32/409) olarak bildirilmiştir. *Parabacteroides* izolatlarında sefoksitin direnci Fransa da %13(3/23) iken Türkiye'de izole edilen 12 izolatın hiçbirinde direnç görülmemiştir. Anaerop bakteri gruplarında en yüksek metronidazol direnci Kuveyt ve Almanya'da tespit edilmiş olup, Almanya'da *Fusobacterium* izolatları için %4.2 (1/24), *Prevotella* cinsi izolatlar için ise %5.9 (5/85) oranında direnç tespit edilmiştir. Kuveyt'te *Bacteroides* izolatları arasındaki direnç %6.5 (13/196) olarak bulunurken Türkiye ve Hırvatistan'da metronidazole karşı *Bacteroides* izolatlarında dirençli suşa rastlanmadığı bildirilmiştir. Anaerop izolatlarda karbapenem direncini araştırma amaçlı çalışmaya dahil tüm ülkelerde yine E-test yöntemi kullanılırken Fransa'da disk yöntemi ile test edilmiştir. *Bacteroides* grubuna karşı en yüksek direnç oranları meropenem için Kuveyt'te %9.6 (19/196) ve Belçika'da %4 (6/150) olarak belirlenmiştir. Kuveyt ve Slovenya da bir *Prevotella* izolatında karbapenemlere karşı direnç tespit edilmiş, Almanya, Türkiye, Macaristan, Hırvatistan ve Hollanda'da izolatlarda karbapeneme

karşı direnç tespit edilmemiştir. Gram pozitif anaerobik bakterilerde bu ülkelerdeki beta laktam antibiyotiklere karşı direnç durumlarına bakıldığında; Almanya'da izole edilen *Peptostreptococcus* kökenlerinde ampisilin karşı %11.1 (3/27), Hollanda'da *Clostridium* kökenlerinde amoksisiline karşı %2.7 (1/37) oranlarında direnç tespit edilmişken, Kuveyt'te izole edilen *Peptostreptococcus* kökenlerinde penisiline karşı %35 (7/20) gibi yüksek bir direnç oranı rapor edilmiştir. Kuveyt ve Slovenya'da etken *Peptostreptococcus* kökenleri için amoksisilin-klavulanik asit için sırayla %45 ve %8.6, Almanya'da ise *Eggerthella lenta* izolatlarında piperasilin-tazobaktam için %12.5 (2/16) gibi yüksek bir direnç yüzdesi tespit edilmiştir. Karbapenem grubuna bağlı imipenem, meropenem ve ertapenem katılımcı ülkelerin yarısı tarafından anaerob bakterilere karşı test edilmiştir. Kuveyt'te izole edilen *F. magna* ve *Peptostreptococcus* izolatları imipeneme karşı aynı sayı ve oranda %5.5 (1/18), *Peptostreptococcus* kökenleri ise meropeneme karşı %5 (1/20) oranında dirençli tespit edilmişlerdir. Slovenya'da etken olarak saptanan *Clostridium* izolatlarının %1'i (2/208) imipeneme direnç gösterdiği belirlenmiştir. Klindamisin tüm ülkelerde test edilmiş ve yine Kuveyt'ten *F. magna* ve *Peptoniphilus* izolatlarına karşı en yüksek direnç oranları, sırayla %50 (9/18) ve %53.8 (7/13) olarak bildirilmiştir. *Cutibacterium* izolatları için klindamisine karşı en yüksek direnç; Kuveyt'te %36.7 (4/11) ve Türkiye'de %32.8 (21/64) olarak tespit edilmiştir. Avrupa ülkelerinde izole edilen *Clostridium* izolatlarında klindamisine karşı Belçika'da %28.6, Almanya'da %27.9 ve Hollanda'da %29.7 oranında direnç bildirilmiştir. Önemli bir anti-anaerob olan metronidazole karşı Fransa, Belçika, Slovenya, Hollanda ve Türkiye'de direnç tespit edilmemiştir. Buna karşılık Hırvatistan'da izole edilen peptostreptokok izolatların da %50 (6/12), Kuveyt'te izole edilen *Peptoniphilus* izolatları arasında %15.4 (2/13) oranında metronidazol direnci bildirilmiştir. Çalışmayı derleyen araştırmacılar; anaerob bakterilerde antibiyotik direnç oranlarında, bölgesel olarak çok farklı sonuçlar bulunduğunu, bazen beklenilmeyen direnç profilleri ile karşılaşıldığını, tüm ülkelerdeki sınırlı verilerin sınırlı olması ile birlikte, anaerob bakteri izolasyon identifikasyon ve uygulanan antibiyogram yöntemlerinde ülkeler arasında ortak bir standardın olmayışının bir problem olduğunu belirtmişlerdir⁽²⁸⁾.

Snydman ve McDermott⁽²⁹⁾, 2016–2020 yılları arasında izole ettikleri ve tümü *B. fragilis* ve bu gruba ait 341 anaerob bakteriye karşı aztreonam-avibactamın etkinliğini araştırmışlar, bu antibiyotiğin anaeroplara karşı etkisiz olduğunu belirlemişlerdir. Kombinasyonun anaerob bakterilere karşı aktivite eksikliğini, avibaktam'ın *Bacteroides fragilis* grubu tarafından üretilen metaloenzim (*cfiA* geni) ile inhibe edilmesine bağlı olduğunu ifade etmişlerdir⁽²⁹⁾.

Wu ve ark.⁽³⁰⁾ 2022 yılında Çin'nin Tibet bölgesinde yaptıkları çalışmada, *C. perfringens*'in, doğada yaygınlığını, antibiyotik direncini ve genetik çeşitliliğini araştırmışlardır. Çalışmada toplam 744 sığır dışkı örneğinden izole edilen *C. perfringens* izolatlarını toksin genleri, antimikrobiyal duyarlılık durumlarını araştırılmıştır. Sığır dışkı numunelerinin 144'ünün de (%19.35) *C. perfringens* varlığı tespit edilmiş ve bu izolatların %75'inde (108/144) *C. perfringens* tip A, %17.36'sında (25/144) *C. perfringens* tip C, %2.78'inde (4/144) *C. perfringens* tip D ve %4.86'sında (7/144) *C. perfringens* tip F toksin belirlenmiştir. İzolatların %2.78'inde (4/144) hücre membran geçirgenliğinde gözenek oluşturup insan ve hayvanlarda nekrotik enteritlere neden olan plazmid kontrolündeki *cpb2* toksin geni tespit edilmiştir. Çalışmada antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarına göre izolatların %98.61'inin (142/144) çoklu antibiyotik direnci gösterdiği, bununla birlikte önemli bir genetik çeşitliliğe sahip olan ve Simpson indeksi 0.9754'e kadar çıkan A tipi toksine sahip olduğu tespit edilmiştir⁽³⁰⁾.

Anaerobik enfeksiyonlarda antibiyotik direnci ve klinik sonuç arasındaki ilişki ile ilgili ESCMID Anaerob çalışma grubu tarafından yayımlanan farklı bir çalışmada, anaerobik enfeksiyonlarda klinik başarısızlık ile antibiyotik direnci arasındaki ilişkinin belirlenmesinin zor olduğunu pek çok faktörün hastanın iyileşmesinde önemli olduğunu bildirmişlerdir. Miks enfeksiyonlarda bakteriyel sinerjizm, enfeksiyon bölgesinde bakteri yoğunluğu, tedavi zamanlaması, anaerob bakteri kaynaklı enfeksiyon bölgesinde antibiyotik konsantrasyonu ve hastalardaki ek tıbbi durumların tedavide önemli olduğunu ifade etmişlerdir⁽³¹⁾.

Snydman ve ark.⁽³²⁾ direnç oranlarının, coğrafik bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermekle birlikte *B. fragilis* grupta penisilin direncinin yaklaşık %80–90, amoksisilin-klavulanat'a direncinin ise %20 olduğunu, buna karşın karbapenemlere karşı genel direnç oranının çok düşük olduğunu (<%1) bildirmişlerdir.

Paraclostridium sordellii önceki adıyla *Clostridium sordellii*, 2016'da yeniden sınıflandırılmış, toprakta, hayvanların ve insanların gastrointestinal sistemde ve nadiren sağlıklı kadınların vajinal mikrobiyotasında bulunan bir bakteri olarak tanımlanmıştır. *C. perfringens*'te olduğu gibi, *P. sordellii*'de çoğunlukla doğum ve düşük sonrası kadınlarda, travma veya cerrahi girişim sonrası gelişen fulminan toksik şok sendromu, sepsis ve gazlı kangren ile ilişkilendirilmiştir. *P. sordellii* insanlarda nadir enfeksiyonlara neden olur ve *C. perfringens* enfeksiyonlarından daha az yaygındır ancak öldürücülük oranı *C. perfringens*'e göre nispeten daha yüksektir. Enfeksiyon endojen veya eksojen kaynaklanabilir. Taşikardi, hipotansiyon, lökoid reaksiyon, hemokonsantrasyon, ödem ve kanama görülebilir, genellikle enfeksiyon sırasında ateş görülmez⁽³³⁾.

Zeroki ve ark.'nın⁽³⁴⁾ 2022 yılında yayımladıkları bir makalede yoğun bakım ünitesi ve cerrahi servislerdeki yüzeylerden toplanan 500 örneğin 100'ünde (%20) *Clostridium* türleri izole edilmiştir. Bu 100 izolattan 90'ı *P. sordellii*, üçü *Clostridium tertium*, ikisi *C. perfringens*, ikisi *Clostridium irregulare*, ikisi *Clostridium sporogenes*, biri *Clostridium botulinum* (1/100) olduğu tespit edilmiştir. İzolatların %80'i ameliyathane yüzeylerinden izole edilirken diğer izolatlar üç farklı servisteki (ortopedi, acil cerrahi ve genel cerrahi servisleri) mobil tıbbi ekipmanlar, sedyeler ve kuvözlerden alınan örneklerde saptanmıştır. Çalışmada *P. sordellii* izolatlarının %10'unun temizlik ve dezenfeksiyon ekipmanlarından ve steril cerrahi aletlerden izole edilmesi dikkat çekmiştir. *P. sordellii* izolatının 89'u test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı iken sadece bir izolat klindamisine karşı dirençli bulunmuştur⁽³⁴⁾.

Son 50 yılda gram pozitif anaerop koklar taksonomisindeki değişiklikler, antibiyotik duyarlılık

sonuçlarının yorumlanmasını da zorlaştırmaktadır. Yine de literatür verilerine bakıldığında anaerop kokların % 90'nının penisiline duyarlı oldukları, bununla birlikte karbapenemler, beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonları, sefalosporinlerin bu bakteriler üzerinde oldukça etkili olduğu görülmektedir. Anaerop gram pozitif koklarda son dönemlerde klindamisine karşı dikkat çeken direnç artışı olduğu ve karşılaştırmalı çalışmalarda direnç oranının *F. magna* ve *Peptoniphilus* türlerinde %7'lerden, %20'lere kadar çıktığı belirtilmiştir. Yine metronidazolun gram pozitif anaerop koklar üzerindeki etkilerini araştırılan çalışmalarda % 95'e yakın metronidazol duyarlılığı bildirilmesine rağmen özellikle *nimB* genini taşıyan *F. magna* ve *Parvimonas micra* izolatlarında metronidazol direnci sıkça tespit edilmektedir. Tür düzeyinde tanımlama yapılmayan bazı çalışmalarda *Streptococcus anginosus* grup bakterilerin anaerop gram pozitif kok olarak tanımlanmasının yanlış metronidazol direnci bildirimine neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Araştırmalar gram pozitif anaerop koklarda metronidazol direncinin mutlaka konfirme edilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır^(35,36).

ESCMID Anaerobik Enfeksiyonlar Çalışma Grubu, yayımladıkları bir makalede anaerop bakteri kökenli enfeksiyonlarda klinisyenlerin uyguladıkları tedavi protokollerinin başarısızlığına ilişkin çalışmalar yayınlamasının antibiyogram testlerinin yapılmasına katkı sağlayacağını bildirmişlerdi. Araştırmacılar, hızlı çoğalan anaeroblar için disk difüzyon ve E-test yönteminin kullanımının teşvik edilmesi ve heterojen direncin tespiti gibi yöntemlerin referans yöntem olarak değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır. Çalışmada tartışılan bir araştırmaya atfen, aerop ve anaerop bakteri enfeksiyonu saptanan apendisit vakalarında kültür sonucunun sadece %6.7'sinde antibiyotik tedavisi üzerinde değişikliğe neden olduğu, bildirmişlerdir. İntraabdominal aerop ve anaerop enfeksiyonlu hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise ampirik tedavinin kültür sonuçları ile istatistiksel olarak uyumlu olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar anaerop bakteri enfeksiyonlarında ampirik tedavi başarısının en önemli verilerinden birinin tedavi sırasında elde edilen sonuçların retrospektif olarak sunulması ile ilişkilendirmişlerdir⁽³⁷⁾.

Hindistan'da 2021 yılında yapılan ve 150 anaerob bakterinin antibiyotik duyarlılıklarının incelendiği bir çalışmada; klindamisinie %42.6, piperasillin/tazobaktama %38, sefoksitine %35.3, metranidazole %32.6, imipeneme %0.6 oranında direnç saptanırken tüm izolatlar kloramfenikole duyarlı bulunmuştur⁽³⁸⁾.

Onaltı Avrupa ülkesinde, kan kültürlerinden izole edilen toplam 449 *B. fragilis* izolatının antibiyotik duyarlılık sonuçlarının incelendiği bir derlemede, ortalama en yüksek direnç oranı %20.9 ile (%0–63.6) klindamisine karşı görülmüştür. İzolatların diğer antibiyotiklere karşı ortalama direnç oranları ise sırasıyla, meropenem %13.4 (%0–45.5), piperasillin/tazobaktam %11.1 (%0–54.5), metranidazol %1.8 (%0–20) olarak bildirilmiştir⁽³⁹⁾.

Anaerob Bakterilerde Sürveyansın Önemi

Anaerob bakterilerdeki antibiyotik direncinde, dünyada ve ülkemizde bölgesel farklılıklar olduğu gibi benzer sonuçlarla da karşılaşılmaktadır. 30–40 yıl önce anaerob bakteri enfeksiyonlarında uygulanan ampirik antibiyotik tedavisi çoğu kez başarılı iken günümüzde yapılan araştırmalar artan direnç nedeniyle bu durumun değişmekte olduğunu ve ampirik tedavinin her zaman isabetli bir yöntem olmayabileceğini göstermektedir.

Anaerob bakterilerde bulunan *nim* genlerinin 5-nitroimidazolere, *cfi/ccIA* genleri tarafından kodlanan metallo-betalaktamazların karbapenemlere karşı direnç oluşturdukları ve bu genleri taşıyan transpozon ve plazmidlerin hareketliliğinin direnç yayılımında etkin olduğu bilinmektedir. Avrupada ve Amerikada anaerob bakteri enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklerin bazılarında direnç gelişimi net olarak görülmektedir. İki kıtada bazı antibiyotiklerin MİK değerlendirme kriterleri değişse de benzer antibiyotiklerde direnç oranlarının yükseldiği ve etkinliğinin azaldığı görülmektedir⁽⁴⁰⁾.

Bilindiği üzere aminoglikozitler, monobaktamalar, kolistin gibi bazı antibiyotikler anaerob bakterilere karşı etkisizdirler. Fosfomisin, trimetoprim,

aztreonam, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler, aminoglikozitlere benzer şekilde hücre yüzeyine iyonik olarak tutunduktan sonra bakteri hücre içine geçerek ve hedef bölgelerine ulaşabilmeleri için oksijene veya nitrojene bağımlı bir elektron taşıma zincirine gereksinim duyarlar, ancak böyle bir taşıma zinciri anaerob bakterilerde bulunmamaktadır. Bu nedenle bu antibiyotiklerin anaerob bakteri enfeksiyonlarında kullanılmaması gerektiği bilinmektedir⁽⁴¹⁾.

Actinomyces spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. ve *Propionibacterium* türleri metronidazole karşı intrisik dirençli türlerdir. Makrolid ve rifampisin gibi antibiyotikler *Fusobacterium nucleatum* ve *Fusobacterium mortiferrum*, sefalosporinler ise *C. difficile*'ye karşı etkisiz antibiyotiklerdir. Günümüzde yapılan çalışmalarda, 4-5 dekat öncesine kadar anaerob bakterilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan klindamisine karşı *C. difficile* izolatlarında %70'e, *B. fragilis* grupta % 40'a, *Provetalla* türlerinde % 40'a, *Peptostreptococcus* türlerinde ise % 10'a varan oranlarda direnç bildirilmektedir⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Kloramfenikol, anaerob bakterilerle gelişen merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında kullanılan bir antibiyotiktir. Hemolitik anemi, optik nörit, kemik iliği baskılanması gibi geri dönüşümlü yan etkilerinin yanı sıra geri dönüşümsüz aplastik anemiye yol açabildiği için sık tercih edilmemektedir. Kloramfenikole karşı direnç, antibiyotığın asetilasyonu ve indirgenmesisonucu ortaya çıkmakta ve plazmid aracılığı ile taşınmaktadır⁽⁴⁵⁾.

Kinolonlar genellikle anaerob bakterilere etkisiz olarak kabul edilmektedir. Direnç gelişimi bakteri içerisine zayıf penetrasyonun yanı sıra, *gyrA-B* (Topoizomeraz 2) ve *parcC* (Topoizomeraz 4) nokta mutasyonlara sonucu hedef enzime bağlanmasının bozulması ve effluks pompası ile hücre dışına atılımın artmasıyla olmaktadır. Bu direnç mekanizmalarının özellikle *B. fragilis* grup, *C. perfringens* ve *C. difficile* izolatlarında daha çok görüldüğü bildirilmiştir. Ancak moksifloksasinin anaeroplara bağlı cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır⁽⁴⁶⁾.

Beta-laktam antibiyotiklere karşı anaerop bakterilerde beta-laktamaz üretimiyle direnç gelişmektedir. Özellikle *B. fragilis* izolatlarındaki kromozomal kökenli beta-laktamaz enzimleri bu bakterilerde beta-laktamlara %100' e yakın oranda karşı direnç kazandırır. Beta-laktam direnci diğer gram negatif anaerop bakterilerden *Provetella* türlerinde %50, *Porphyromonas* türlerinde ise % 7-8 oranında bildirilmektedir. Buna karşılık gram pozitif sporlu basillerden *C. perfringens* (%100) ve non-perfringens olarak tanımlanan *Clostridium butyricum*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium clostridioforme* gibi bakterilere karşı penisilin hala etkili bir antibiyotiktir⁽⁴⁷⁾.

Bacteroides fragilis grupta sefoksitin ve sefotetana karşı direnç, *cepA* ve *cfxA* genleri tarafından kodlanan class 2e sefalosporinase enzimi ile gelişmektedir. Bazı durumlarda ampirik tedavi seçeneği olarak önerilen bu antibiyotiklerin tercih edilmesi durumunda antibiyogram testi yapılmamış ise bölgesel direnç durumlarının bilinmesi önemlidir.

Fusobacterium spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* spp. kökenlerinde dış membran proteinleri antibiyotikleri içeri almaya direnç gösterir ve antibiyotiğe olan duyarlılığı azaltırlar. Gram pozitif anaerop bakterilerin PBP'lerindeki değişikliklerle antibiyotik duyarlılığını azaltıkları bilinmektedir. Araştırmalar bütün bu direnç mekanizmalarına rağmen klinik uygulamalarda özellikle anaeroplardan dahil olduğu miks enfeksiyonlarda betalaktam/beta-laktamaz inhibitörleri ile karbapenemlerin ilk tercih ilaçlar olarak kullanıldığını göstermektedir⁽⁴⁸⁾.

Metronidazol direnci *Actinomyces* spp., *Propionibacterium* spp. ve *Lactobacillus* türlerinde değişkendir. Gram pozitif anaerop koklarda ise %1'in altındadır. Bilindiği gibi 5-nitroimidazoller ve türevleri anaerop enfeksiyonların tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklerdir. 5-nitroimidazoller (ör. Metronidazol) bakteri hücrelerine pasif difüzyon ile alınır. Bakteri sitoplazmasındaki indirgen ortam metronidazolün hücre içine alınması ile doğrudan ilişkilidir. İndirgen ortam aynı zamanda bir ön ilaç olan metronidazolün hücre içerisinde aktif hale gelmesi için de gereklidir. Bakteri hücreleri içerisinde

aktif hale gelen metronidazol antibakteriyel etkisi, bakteri metabolizmasını kullanarak oluşturduğu radikal anyonların ve bakteri DNA'sı üzerinde yıkıcı etkisi ile ortaya çıkar. Bakteride direnç gelişimi nitroimidazol redüktase (*nim A-j*) enzimi sayesinde olur. En önemli direnç mekanizması bakteriyel *nim* genlerince düzenlenen nitroimidazol redüktaz aktivitesi sonucu metronidazolün yapısında bulunan nitro gruplarının, inaktif 5-amino-imidazole dönüştürülmesidir. Bu dönüşüm sonucunda DNA hasarına yol açacak olan radikal anyonların ortaya çıkması engellenir. Ek olarak, nitroimidazol redüktaz enzim aktivitesi anaerop bakteri sitoplazmadaki reduktan ortam oluşumunda belirleyici etkiye sahiptir, bakterinin bu enzim aktivitesini azaltması sonucunda, hücre içi yeterince indirgen bir ortamın oluşmaz ve metronidazolün hücre içine girişi azaltılmış olur. Anaerob bakterilerde metronidazole karşı diğer bir direnç mekanizması bakterinin glukoz metabolizması ile ilişkilidir. Metabolik aktivite sonucunda glukozdan son aşamada da asetil Co-A ve asetat oluşur. Bu yolaktaki kilit enzim piruvat ferrodoksin oksidoredüktaz (PFOR)'dır. Normal koşullarda hücre içerisine giren metronidazol, yukardaki yolağın sonucunda başlayan elektron transport zincirinden bir elektron alarak indirgenir ve radikal anyonlar oluşturur, bunlarda DNA hasarı gibi yollar ile antibakteriyel etki gösterir. Bu yol sonucu gelişen metronidazol direncinde, bakteriler glukoz-asetat yolağı yerine, glukozdan pruvat oluşumu aşamasından sonra salgıladıkları aşırı miktardaki laktatdehidrogenaz (LDH) enzimi sayesinde asetat yerine laktat oluştururlar. Bu sayede bir ön ilaç olan metronidazolün elektron alarak antibakteriyel etkili aktif formuna dönüşmesi engellenmiş olur^(8,9,12).

Anaerop bakterilerde tetrasiklin direnci yüksektir. *Bacteroides* türlerinde %95, *Provetella* spp., *Fusobacterium* spp. ve *Clostridium* türlerinde ise %50 ve daha yüksek oranlarda rapor edilmektedir. Bakterilerin tetrasikline karşı direnç mekanizmaları *tet A-E* geni tarafından kontrol edilen effluks pompa sistemi, *tetM* geni tarafından kontrol edilen ribozomal koruma ve *tetX* geni tarafından kontrol edilen oksidasyon sistemleri aracılığıylaadır. *Tet genleri* alt inhibitör tetrasinin tarafından indüklenir ve transpozanlar tarafından yayılırlar. Effluks

pompa sistemi de hem anaeroplarda hemde aerop bakterilerde bu antibiyotiğe karşı önemli bir direnç mekanizmasıdır⁽⁴⁹⁾.

Tigesiklin anaerop bakterilerin yumuşak doku ve karın içi enfeksiyonlarında FDA tarafından onaylanmış bir antibiyotiktir. Ribozomun 30S alt ünitesine bağlanan tigesiklinin antibakteriyel etkisi, amino-açıl tRNA'nın hedef bölgesine girişini engellenmesi sonucunda protein sentezi ve bakteriyel üremeyi durdurması yolu ile ortaya çıkar⁽⁴⁴⁾.

Zn²⁺-metallo-beta-laktamazenzimi, *cfiA* ve *ccrA* genleri tarafından kodlanan ve etilenediaminotetraasetik asit (EDTA) ile inhibe olan bir karbapenemazdır. Bu geni taşıyan *B. fragilis* izolatları karbapenemlere karşı dirençlidirler. Ancak bazı *B. fragilis* izolatlarında bu gen olmasına karşın fenotipik olarak duyarlı saptanmıştır. Bu izolatlardaki fenotipik direnç oluşturmeyen bu genlere *sessiz genler* ismi verilir. Bu genlere bir intervening sequences (IS) elementleri eklenmesi ile fenotipik direnç ortaya çıkar. Direnç gelişimine katkı sağlayan bu IS elementleri hareketli DNA parçalarıdır ve bir bakteriden diğerine aktarılabilirler. IS elementleri *cfiA* geninin önüne yerleştiğinde, genin yüksek düzeyde ifade edilmesine yol açmaktadır^(44,45).

Karbapenemler aerop ve anaerop bakterilere karşı oldukça etkili geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerdir. Özellikle ciddi anaerobik bir enfeksiyon etkeni olan çoklu dirençli *B. fragilis* enfeksiyonlarında tedavi alternatifleri olarak kullanılır. Başka enfeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin sıklıkla kullanılması mikrobiota üyesi *B. fragilis* kökenlerinde önemli bir direnç artışına sebep olduğunu bildiren Yekani ve ark.⁽¹⁰⁾ karbapenemlerin direnç mekanizmalarının aydınlatılması ve kontrol altına alınmasının *B. fragilis* enfeksiyonlarında daha uzun süre tedavi amaçlı kullanılmasına imkan sağlayacağını ifade etmişlerdir. Bu amaçla hazırladıkları derlemede, ısıya duyarlı metallo-proteine bağlı bir toksin salgılayan izolatların bu toksin sayesinde e-cadherin proteinin çoğalmasını tetiklediğini, bunda barsakta klorid sekresyonunu artırdığını, bunun sonucu kolon bölgesinde epitel

hücrelerin geçirgenliğinin artmasının bakterilerin yayılması üzerinde etkili olduğu bildirmişlerdir. Bakterinin adezyon etkili biyofilm salınımı ve ortamdaki demir konsantrasyonunun bu bölgedeki enfeksiyon riskini artırdığını, bunun sonucu sepsisle karşılaşılabilirliğinin gösteren çalışmaların da mevcut olduğu belirtilmektedir⁽¹⁰⁾. Bazı çalışmalarda, doripenemin *B. fragilis* izolatlarında imipenem ve meropenem kadar etkili buna karşılık ertepemden daha etkili olduğunun belirtildiği bu derlemede, farklı ülkelerdeki sonuçlar karşılaştırıldığında, farklı antibiyogram metodları kullanıldığını, *cfiA* geni sıklığı ve sessiz *cfiA*'ları aktive eden farklı IS sonuçları bildirildiğini sunan araştırmacılar, derleme sonucunda *B. fragilis*'lerde karbapenemlere karşı en önemli direnç mekanizmasının *cfiA* geni tarafından kodlanan Ambler sınıflandırılmasında B grubu metallo-beta-laktamazların etkili olduğunu, effluks pompa sistemi ve sessiz *cfiA* genlerini aktive eden farklı IS elementlerinin de bu dirençte rol oynadığı bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Anaerop Bakterilerde Antimikrobiyal Testler

Anaerop bakterilerin duyarlılık testleri pahalı, zaman alıcı ve deneyimli laboratuvar personeli gerektiren işlemdir. CLSI'nın M56-A dokümanına göre testlerin aşağıda belirtilen durumlarda yapılması önerilmektedir⁽⁵⁰⁾.

- Ciddi, yaşamı tehdit eden anaerop bakterinin etken olduğu enfeksiyonlar (Bakteriyemi, endokarditler, beyin abseleri)
- Tekrarlayan ve ampirik tedaviye yanıt vermeyen enfeksiyonlar
- Tedavinin uzun süre devam etmesi durumunda (Kemik ve eklemleri tutan enfeksiyonlar, implant ve greftleri tutan enfeksiyonlarda)
- Duyarlılığına ilişkin hiçbir veri olmayan ve sınırlı bilgiye sahip anaerop bakteri enfeksiyonlarında
- Etken olarak izole edilen bakterinin vücudun steril bir bölgesinden ve saf olarak izole edilmesi durumlarında.

Bunun yanı sıra CLSI, ampirik antibiyotik seçimine yardımcı olmak amacıyla, bölgesel olarak ve düzenli aralıklarla, sürveyans çalışmalarının yapılması önermektedir.

CLSI M11-A8 dökümanı anaerop bakterilerde antibiyogram testleri için prosedürleri içermektedir. Bu dökümana göre buyyon mikrodilüsyon ve ağar dilüsyon testleri anaerop bakterilerin antibiyogramı için referans yöntemlerdir. CLSI bir anaerop bakteri izolatu için ampirik tedaviye yardımcı olmak amaçlı o gruba ait en az 100 izolatin sonucunun bilinmesi gerektiğini bildirmektedir⁽⁵¹⁾.

Benzer şekilde EUCAST'ın da anaerob bakterilerde antibiyotik duyarlılık test önerileri vardır. Ancak iki kurumun önerileri metronidazol gibi bazı antibiyotiklerde MİK değerleri açısından farklılıklar içermektedir.

a) Disk Diffüzyon Yöntemi;

Disk düffüzyon duyarlılık yöntemi düşük maliyetli ve uygulaması kolay bir tekniktir. Bu yöntem EUCAST tarafından standardize edilmiştir. EUCAST sadece hızlı üreyen anaerop bakteriler için rutin laboratuvarlarda bu yöntemin uygulanmasını önermiştir. Buna karşın, bazı çalışmalar disk difüzyon yöntemini metronidazol, imipenem, moksifloksasinve tigesiklin için MİK değerleri zon çapları ile korelasyon gösterse bile önermemektedir. Ayrıca, disk difüzyon yöntemi ile kolistin, vankomisin, kanamisin, penisilin ve metronidazol duyarlılık durumu anaerop bakterilerin sınıflandırılması amacıyla kullanılmaktadır⁽⁵²⁾.

b) Broth Mikrodilüsyon Yöntemi;

Mikrotitrasyon plaklarında uygulanan bir testir. Antibiyotiklerin seri dilüsyonları ile yapılır. Besiyeri olarak % 5 lize edilmiş at kanı, 5 mg/ml hemin ve 1 mg/ml K1 vitamini bulunan Brucella broth sıvısı kullanılır. Sonuçlar görsel ve fotometrik olarak okunur. Bakteriyel üremeyi durduran en küçük antibiyotik konsantrasyonu MİK değeri olarak tanımlanır. Anca

bazı anaerop bakteriler (*Bacteroides* spp.) homojen bir üreme oluşturmamaları için net olarak gözle görülebilir bir görüntü vermeyebilir. Bunun yanında bazen spor oluşturan anaeroplardan MİK değerlerinin okunması da sıkıntılı olabilir. Her iki durumda sonuçlar yanlış yorumlamaya neden olabilmektedir. Tüm uygulamaların anaerop koşullarda yapılması da bu yöntemin ayrı bir zorluğu olarak bildirilmiştir^(53,54).

c) Agar Dilüsyon Yöntemi;

Agar dilüsyon, anaerop bakteriler için yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinde altın standart yöntemdir. Bu yöntem için, içerisinde, 5 mg/ml hemin ve 1 mg/ml K1 vitamini bulunan %5 koyun kanlı agar kullanılır. Her bir plak farklı konsantrasyonda antibiyotik içerir. 0.5 Mc Farland bulanıklığındaki bakteri süspansiyonları anaerop koşullarda hazırlanarak besiyerine ekilir. 48–72 saat sonra değerlendirilir. Besiyerindeki üremeyi engelleyen en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK değeri olarak kabul edilir⁽⁵¹⁾.

d) Gradient Testler;

i) E-test; Anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri için en sık kullanılan yöntemdir. Yöntemde, üzerinde farklı antibiyotik konsantrasyonu bulunan bölgeleri olan kağıt bir şeritler kullanılır. Antibiyotik şeridinin yerleştirilmeden önce besiyerinin kuru bir ortamda tutulması tavsiye edilir. Aşırı nemin sonuçlar üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir.

ii) Spiral Gradient Test; Antibiyotik spiral bir şekilde besiyerine dökülür. Antibiyotiğin konsantrasyonu merkezden uca doğru azalır. Bakteriler radyal bir şekilde çizgi şeklinde enkübe edilir. Üreyen kolonilerin merkeze uzaklığı ölçülerek MİK değerleri belirlenir⁽⁵⁴⁾.

e) Diğer Yöntemler;

Bakterilerin beta-laktamaz enzim üretiminin tespiti için bazı hızlı testler mevcuttur. Nitrosefin diskleri bu amaçla kullanılır. Özellikle tedavide

penisilin ve ampicilin kullanılacaksa bu test hızlı bir şekilde uygulanabilir. Sonuçların yorumlanabilmesi anlamında bakterinin PBP' lerin modifikasyonu gibi (beta-laktam ajanların bağlanma affinitelerinde farklılık gösterir) identifikasyonunda büyük çoğunluğu beta-laktamaz pozitif olan bir grup için bu testin yapılması çok anlamlı olmayabilir. Ayrıca *Bacteroides* kromojenik agar testi gibi bu amaçla geliştirilen kromojenik besiyerleri rutin laboratuvarlarda kullanılabilir (55,56).

PCR ve dizi analizi yöntemleri direnç genlerinin tanımlanmasında güvenilir yöntemlerdir. Metranidazolden sorumlu *nim* genleri, makrolid-linkozamid-streptogramın direncinden sorumlu *erm* geni, karbapenemlerden sorumlu *cfiA* geni, kinolon direncinden sorumlu *gyr* ve *parC* genleri, klormfenikol direncinden sorumlu *cat* geni, tetrasiklinden sorumlu *tet* geni PCR ve dizi analizi yöntemleri ile belirlenebilir. Ayrıca bu yöntemler *B. fragilis* kökenlerindeki *cfiA* gibi sessiz direnci belirleyebilir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Garner O, Mochon A, Branda J, et al. Multi-centre evaluation of mass spectrometric identification of anaerobic bacteria using the VITEK® MS system. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):335-9. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12317>
- Kiremitçi A, Türkkan AA, Akgün Y, Durmaz G, Kaşifoğlu N. Klinik örneklerden anaerob bakterilerin soyutlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *ANKEM Derg.* 2008;22(3):132-44.
- Reissier S, Penven M, Guérin F, Cattoir V. Recent trend in antimicrobial resistance among anaerobic clinical isolates. *Microorganisms.* 2023;11(6):1474. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061474>
- Brook I. Clinical review: Bacteremia caused by anaerobic bacteria in children. *Crit Care.* 2002;6(3):205-11.
- Nagy E, Urbán E, Nord CE; ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe: 20 years of experience. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(3):371-9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03256.x>
- Niestepski S, Harnisz M, Korzeniewska E, et al. The emergence of antimicrobial resistance in environmental strains of the *Bacteroides fragilis* group. *Environ Int.* 2019;124:408-19. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.056>
- Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: An update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(2):265-79. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx351>
- Breuil J, Dublanchet A, Truffaut N. Transferable 5-nitroimidazole resistance in the *Bacteroides fragilis* group. *Plasmid.* 1989;21(2):151-4. [https://doi.org/10.1016/0147-619x\(89\)90060-7](https://doi.org/10.1016/0147-619x(89)90060-7)
- Trinh S, Reysset G. Detection by PCR of the *nim* genes encoding 5-nitroimidazole resistance in *Bacteroides* ssp. *J Clin Microbiol.* 1996;34(9):2078-84. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.9.2078-2084.1996>
- Yekani M, Rezaee MA, Beheshtirouy S, et al. Carbapenem resistance in *Bacteroides fragilis*: A review of molecular mechanisms. *Anaerobe.* 2022;76:102606. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2022.102606>
- Sood A, Ray P, Archana A. Anaerobic Gram-negative bacteria: Role as a reservoir of antibiotic resistance. *Antibiotics.* 2023;12(5):942. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050942>
- Toprak NU, Uzunkaya OD, Söki J, Soyletir G. Susceptibility profiles and resistance genes for carbapenems (*cfiA*) and metronidazole (*nim*) among *Bacteroides* species in a Turkish University Hospital. *Anaerobe.* 2012;18(1):169-71. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.10.004>
- Saat N. Klinik örneklerden izole edilen anaerob bakterilerin konvansiyonel yöntem ve MALDI-TOF MS ile tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıkları [Tıpta uzmanlık tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, 2018.
- Uğraklı S, Doğan M. Anaerob bakterilerin tanımlanmasında çeşitli yöntemlerin karşılaştırılması ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkların araştırılması. *Flora.* 2022;27:383-394. <https://doi.org/10.5578/flora.20224099>
- Doğan M, Baysal B. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen anaerob bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44(2):211-19.

16. Akgül Ö, Söyletir G, Toprak NÜ. Patojen Gram-pozitif anaerop kokların antimikrobiyal ilaçlara duyarlılıkları: Türkiye'den bir üniversite hastanesi verileri. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54(3):404-17.
<https://doi.org/10.5578/mb.69556>
17. Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Bayram Y, et al. Klinik örneklerden izole edilen anaerob bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Van Tıp Derg.* 2004;11(3):85-91.
18. Şengöz G, Kadriye Y, Berzeg D, et al. Klinik örneklerden izole edilen anaerop bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2005;35(2):107-13.
19. Bahar H, Torun MM, Demirci M, Kocazeybek B. Antimicrobial resistance and beta-lactamase production of clinical isolates of *Prevotella* and *Porphyromonas* species. *Chemotherapy.* 2005;51(1):9-14.
<https://doi.org/10.1159/000084017>
20. Bilden A. Klinik örneklerden soyutlanan Gram negatif anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılık paternleri [Doktora tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, 2020.
21. Özcan N, Saat N, Atmaca S. Klinik örneklerden soyutlanan anaerop bakterilerin in vitro antibiyotik duyarlılıkları. *Flora.* 2020;25(2):245-55.
<https://doi.org/10.5578/flora.68705>
22. Sóki J, Gal M, Brazier JS, et al. Molecular investigation of genetic elements contributing to metronidazole resistance in *Bacteroides* strains. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(2):212-20.
<https://doi.org/10.1093/jac/dki443>
23. Karlowsky JA, Walkty AJ, Adam HJ, Baxter MR, Hoban DJ, Zhanel GG. Prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group in Canada in 2010–2011: CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agent Chemother.* 2012;56(3):1247-52.
<https://doi.org/10.1128/AAC.05823-11>
24. Mastrantonio P, Spigaglia P, Sebastianelli A. Susceptibility patterns and characterization of beta-lactamases in clinical isolates of *Bacteroides fragilis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13(6):475-80.
<https://doi.org/10.1007/BF01974637>
25. Ross JI, Snelling AM, Eady EA. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A., Japan and Australia. *Br J Dermatol.* 2001;144(2):339-46.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.03956.x>
26. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. Trends in antimicrobial resistance among *Bacteroides* species and *Parabacteroides* species in the United States from 2010-2012 with comparison to 2008-2009. *Anaerobe.* 2017;43:21-6.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.11.003>
27. Tjampakasari CR, Prasetyo DS, Ningsih I, Kiranasari A. Distribution of anaerobic bacteria and their sensitivity pattern to several antibiotics at the clinical microbiology laboratory of school of medicine, Universitas Indonesia, Jakarta in 2019-2020. *Iran J Microbiol.* 2022;14(1):24-30.
<https://doi.org/10.18502/ijm.v14i1.8797>
28. Veloo ACM, Tokman HB, Jean-Pierre HY, et al. Antimicrobial susceptibility profiles of anaerobic bacteria, isolated from human clinical specimens, within different European and surrounding countries. A joint ESGAI study. *Anaerobe.* 2020;61:102111.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.102111>
29. Snyderman DR, McDermott L. In vitro evaluation of the activity of aztreonam-avibactam against 341 recent clinical isolates of anaerobes. *Microbiol Spectr.* 2021;9(3):e01908-21.
<https://doi.org/10.1128/Spectrum.01908-21>
30. Wu D, Luo R, Gong G, et al. Antimicrobial susceptibility and multilocus sequence typing of *Clostridium perfringens* isolated from yaks in Qinghai-Tibet plateau, China. *Front Vet Sci.* 2022;9:1022215.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1022215>
31. Dubreuil L, Veloo AC, Soki J, et al. Correlation between antibiotic resistance and clinical outcome of anaerobic infections; mini-review. *Anaerobe.* 2021;72:102463.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2021.102463>
32. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. Update on resistance of *Bacteroides fragilis* group and related species with special attention to carbapenems 2006-2009. *Anaerobe* 2011;17(4):147-51.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.05.014>
33. Jyothsna TSS, Tushar L, Sasikala C, Ramana CV. *Paraclostridium benzoelyticum* gen. nov., sp. nov., isolated from marine sediment and reclassification of *Clostridium bifermentans* as *Paraclostridium bifermentans* comb. nov. Proposal of a new genus *Paeniclostridium* gen. nov. to accommodate *Clostridium sordellii* and *Clostridium ghonii*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2016;66(3):1268-74.
<https://doi.org/10.1099/ijsem.0.000874>
34. Zerrouki H, Rebiahi SA, Elhabiri Y, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Paeniclostridium sordellii* in hospital settings. *Antibiotics.* 2022;11(1):38.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11010038>

35. Cobo F. Antimicrobial susceptibility and clinical findings of anaerobic bacteria. *Antibiotics*. 2022;11(3):351. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030351>
36. Guérin F, Dejoies L, Degand N, et al. In vitro antimicrobial susceptibility profiles of Gram-positive anaerobic cocci responsible for human invasive infections. *Microorganisms*. 2021;9(8):1665. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081665>
37. Justesen US, Ahman J, Matuschek E, Kahlmeter G. Assessing the quality of the anaerobic environment- a method developed to support EUCAST disk diffusion of anaerobic bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(7):895-8. <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04622-9>
38. Sood A, Ray P, Angrup A. Phenotypic and genotypic antimicrobial resistance in clinical anaerobic isolates from India. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(2):dlab044. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab044>
39. Buhl, MEJ, Sunnerhagen T, Join-Lambert O, et al. Antimicrobial resistance surveillance of *Bacteroides fragilis* isolated from bloodcultures, Europe, 2022 (ReSuBacfrag). *Int J Antimicrob Agents*. 2024;64(3):107241. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107241>
40. Gajdács M, Spengler G, Urbán E. Identification and antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria: Rubik's cube of clinical microbiology? *Antibiotics* 2017;6(4):25. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040025>
41. Brook I, Wexler HM, Goldstein EJ. Antianaerobic antimicrobials: Spectrum and susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):526-46. <https://doi.org/10.1128/CMR.00086-12>
42. Wexler HM. Outer-membrane pore-forming proteins in gram-negative anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis*. 2002;35(Suppl 1):S65-71. <https://doi.org/10.1086/341923>
43. Then RL, Angehrn P. Low trimethoprim susceptibility of anaerobic bacteria due to insensitive dihydrofolate reductases. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1979;15(1):1-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.15.1.1>
44. Bryan LE, Kowand SK, Van Den Elzen HM. Mechanism of aminoglycoside antibiotic resistance in anaerobic bacteria: *Clostridium perfringens* and *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1979;15(1):7-13. <https://doi.org/10.1128/aac.15.1.7>
45. Balbi HJ. Chloramphenicol: A review. *Pediatr Rev*. 2004;25(8):284-8. <https://doi.org/10.1542/pir.25-8-284>
46. Stein GE, Goldstein EJ. Fluoroquinolones and anaerobes. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1598-607. <https://doi.org/10.1086/503907>
47. Brazier JS, Hall V, Morris TE, Gal M, Duerden BI. Antibiotic susceptibilities of Gram-positive anaerobic cocci: Results of a sentinel study in England and Wales. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(2):224-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg316>
48. Podglajen I, Breuil J, Collatz E. Insertion of a novel DNA-sequence, 1S1186, upstream of the silent carbapenemase gene *cfiA*, promotes expression of carbapenem resistance in clinical isolates of *Bacteroides fragilis*. *Mol Microbiol*. 1994;12(1):105-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1994.tb00999.x>
49. Nikolich MP, Shoemaker NB, Salyers A. A *Bacteroides* tetracycline resistance gene represents a new class of ribosome protection tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(5):1005-12. <https://doi.org/10.1128/AAC.36.5.1005>
50. CLSI. Principles and procedures for detection of anaerobes in clinical specimens. Approved Guideline, M56-A. Wayne, ABD: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
51. CLSI. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. Approved Standard, CLSI Document M11-A8. Wayne, ABD: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
52. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, Version 7.1. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing, Växjö, İsveç, 2017.
53. Matuschek E, Brown, DF, Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(4):255-66. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12373>
54. Pong R, Boost MV, O'Donoghue MM, Appelbaum PC. Spiral gradient endpoint susceptibility testing: A fresh look at a neglected technique. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(9):1959-63. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq239>
55. Ulger Toprak N, Soyletir G, Cakıcı O, Celik C. Antimicrobial susceptibilities of *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotaomicron* strains isolated from clinical specimens and human intestinal microbiota. *Anaerobe*. 2004;10(5):255-9. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2004.05.005>
56. Tierney D, Copsey SD, Morris T, Perry JD. A new chromogenic medium for isolation of *Bacteroides fragilis* suitable for screening for strains with antimicrobial resistance. *Anaerobe*. 2016;39:168-72. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.04.003>