

---

# Klindamisine Dirençli *Bacteroides fragilis* ve *Bacteroides thetaiotaomicron* Kökenlerinin Diğer Antibiyotiklere Çapraz Direnci\*

Nurver ÜLGER (TOPRAK)\*, Özlem ÇAKICI\*, Cennet ÇELİK\*, Güner SÖYLETİR\*

\* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

## ÖZET

Geçmiş yıllarda, aerop ve anaerop bakterilerin birlikte oluşturdukları infeksiyonların tedavisinde klindamisine ve gentamisin kombinasyonu altın standart olarak kabul edilmiştir. Ancak günümüzde, özellikle *Bacteroides fragilis* grubu bakterilerin klindamisine yüksek oranda direnç geliştirdikleri gözlenmektedir. Bu çalışmada, *Bacteroides* türlerinin klindamisine direnç oranı belirlenmiş, klindamisine dirençli kökenlerin diğer antibiyotiklere daha dirençli olup olmadıkları araştırılmıştır. Klinik örneklerden ve dışkıdan izole edilen *B. fragilis* (n= 130) ve *Bacteroides thetaiotaomicron* (n= 80) kökenlerinin antibiyotiklere duyarlılıkları "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)"ın önerdiği agarda dilüsyon yöntemiyle çalışılmış, kökenler klindamisine duyarlı olanlar (MİK ≤ 2 µg/mL, n= 126) ve klindamisine dirençli olanlar (MİK ≥ 4 µg/mL, n= 84, orta dirençli kökenler dirençli kabul edilmiştir) şeklinde iki gruba ayrılmış ve bu iki grubun diğer antibiyotiklere direnç durumları karşılaştırılmıştır. İki grup arasında, amoksisilin-klavulanik asit, imipenem ve metronidazole direnç oranı bakımından istatistiksel bir fark görülmemekle beraber, klindamisine dirençli olan kökenlerin diğer antibiyotiklerden; piperasiline (%48; p< 0.0001), sefoksitine (%63; p= 0.0007), tetrasikline (%94; p< 0.0001) ve kloramfenikole (%12; p= 0.0005) anlamlı derecede direnç gösterdikleri saptanmıştır. Her iki grupta ampisiline direnç (MİK ≥ 2 µg/mL) oranları (%96 ve %100) istatistiksel anlamlı bir fark göstermemekle birlikte, yüksek düzey ampisiline direnç (≥ 64 µg/mL) oranı klindamisine dirençli kökenlerde (%57; klindamisine duyarlıların ise %15'inde) daha yüksek bulunmuştur (p< 0.0001). Verilerimiz klindamisine dirençli kökenlerimizin, beta-laktam antibiyotikler de dahil diğer bazı antibiyotiklere direnç geliştirdiğini göstermektedir. Bu çapraz ilişkinin genetik ve klinik çalışmalarla da izlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, Klindamisine, Antibiyotik direnci

## SUMMARY

### Cross-Resistance to Other Antimicrobials Among Clindamycin Resistant *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotaomicron* Strains

Combination therapy with clindamycin and gentamycin for mixed aerobic-anaerobic infections has been considered as the "gold standard" for years. However, clindamycin resistance among *Bacteroides* species has increased worldwide. The aim of this study was to determine the incidence of clindamycin resistance against

*Bacteroides* species and to determine the clindamycin resistant isolates whether less susceptible to other antimicrobials. Clindamycin activity in vitro was determined against *Bacteroides fragilis* (n= 130) and *Bacteroides thetaiotaomicron* (n= 80) isolated from clinical materials and stool specimens, MIC values to clindamycin and certain antimicrobials were determined using National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)-recommended agar dilution methodology. Data were analyzed by grouping the isolates into two groups: (1) Those clindamycin-susceptible (MIC  $\leq$  2  $\mu$ g/mL) and (2) those clindamycin-resistant (intermediate + resistant; MIC  $\geq$  4  $\mu$ g/mL). Of a total 210 isolates tested, 126 (60%) were susceptible to clindamycin while 84 (40%) were nonsusceptible. Comparison of the two groups showed that, for clindamycin-resistant isolates susceptibility to antimicrobials decreased by: piperacillin (48%;  $p < 0.0001$ ), cefoxitin (63%;  $p = 0.0007$ ), tetracycline (94%;  $p < 0.0001$ ), chloramphenicol (12%;  $p = 0.0005$ ). No appreciable differences were noted for imipenem, amoxicillin-clavulanate and metronidazole. Although ampicillin resistance rates (MIC  $\geq$  2  $\mu$ g/mL) showed no statistically significant difference in two groups (96% and 100%), the high dose ampicillin resistant ( $\geq$  64  $\mu$ g/mL) strains among clindamycin resistant group were higher than the other (57-15% respectively;  $p < 0.0001$ ). The data indicate that clindamycin resistance is associated with a decrease in susceptibility to tetracycline, chloramphenicol as well as some beta-lactams among *Bacteroides* species. The mechanisms of this association will need further studies.

**Key Words:** *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, Clindamycin, Antimicrobial drug resistance

# Bu çalışma, "6. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler (8-10 Nisan 2004, İstanbul)" isimli bilimsel toplantıda poster olarak sunulmuştur.

Anaerob bakteriler ciddi hatta ölümcül infeksiyonlara yol açmakta ve genelde infeksiyon, kişinin kendi mikroflorasından kaynaklanmaktadır<sup>[1]</sup>. Kolon florasının önemli bir bölümünü oluşturan *Bacteroides fragilis* grubu bakterilerden *B. fragilis* anaerob infeksiyonlardan birinci sıklıkta izole edilmekte, bunu *Bacteroides thetaiotaomicron* izlemektedir<sup>[2]</sup>. Geçmiş yıllarda, aerob ve anaerob bakterilerin birlikte oluşturdukları infeksiyonların tedavisinde klindamisin ve gentamisin kombinasyonu altın standart olarak kabul edilmiştir. Ancak son dönemlerde *B. fragilis* grubu bakterilerin antibiyotiklere, özellikle klindamisin ve bazı beta-laktamlara giderek artan oranda direnç geliştirdikleri saptanmıştır<sup>[3,4]</sup>. Bu bakterilerde direnç, kromozomlarda mutasyonların oluşması veya direnç genlerinin plazmid ve konjugatif transpozon gibi DNA elementleriyle horizontal aktarımı şeklinde gerçekleşmektedir<sup>[5]</sup>. Çoklu antibiyotiklere dirençli *Bacteroides* türlerinin sürekli artış göstermesi gelecekte bu bakterilere bağlı infeksiyonların tedavisinde ciddi problemlerin yaşanabileceğini düşündürmektedir<sup>[6]</sup>.

Bu çalışmada, klinik örneklerden ve dışkıdan izole edilmiş *B. fragilis* ve *B. thetaiotaomicron* kökenlerinden klindamisine dirençli olanların diğer antibiyotiklere direnç durumları irdelenmiştir.

## MATERYAL ve METOD

Son bir ayda antibiyotik tedavisi almayan kişilerin dışkı örneklerinden izole edilen ve 1998-2003 yılları arasında klinik örneklerden üretilen *B. fragilis* ve *B. thetaiotaomicron* kökenleri bu çalışmaya dahil edilmiştir.

### Bakteri İzolasyonu ve Tanımlanması

Dışkı örnekleri "Bacteroides Bile Esculin Agar" besiyerine (BBE Agar) ekilmiş, anaerob ortam sağlanan kavanozlarda 37°C'de iki-dört günlük inkübasyon sonrası oluşan koloniler morfolojileri, aerotolerans özellikleri yönünden değerlendirmeye alınmıştır. Sadece anaerob ortamda üreyen gram-negatif çomaklardan kanamisine (1 mg/disk), vankomisine (5  $\mu$ g/disk) ve kolistine (10  $\mu$ g/disk) dirençli olanlar, indol oluşturmayanlar, katalaz enzim aktivitesi gösterenler, eskülini hidrolize edenler, ramnoz, arabinoz, trehaloz, salisin, sellobiyoz ve ksilan karbonhidratlarından asit oluşturmayan kökenler *B. fragilis*; indol oluşturanlar, ksilan hariç diğer karbonhidratlardan asit oluşturanlar ise *B. thetaiotaomicron* olarak tanımlanmış, API20A (Biomérioux, France) ile sonuçlar doğrulanmıştır<sup>[7]</sup>.

Ayrıca; kan, apse, plevra ve periton sıvısı gibi klinik örneklerden üretilmiş, aynı tanı yöntemleri kulla-

nilarak *B. fragilis* ve *B. thetaiotaomicron* olarak isimlendirilmiş bakteriler de çalışmaya alınmıştır.

### Antibiyotik Duyarlılık Testi

Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)"'in önerdiği, agarda dilüsyon yöntemiyle çalışılmış ve test antibiyotikleri olarak ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, imipenem, sefoksitin, piperasilin, klindamisin, tetrasiklin, metronidazol ve kloramfenikol seçilmiştir. Kökenlerin beta-laktamaz aktiviteleri nitrosefin diskleriyle belirlenmiştir. Duyarlılık testlerinde ATCC 25285 suşu kontrol olarak kullanılmıştır<sup>[8]</sup>.

### İstatistiksel Analiz

Fisher Exact testi kullanılmış,  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

### BULGULAR

Bu çalışmada, klinik örneklerden ve dışkıdan izole edilen 130 *B. fragilis* ve 80 *B. thetaiotaomicron* kökenlerinin antibiyotiklere duyarlılıkları çalışılmıştır. Kökenler klindamisine duyarlı veya dirençli olmalarına göre iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında, amoksisilin-klavulanik asit, imipenem ve metronidazole direnç oranı bakımından istatistiksel bir fark görülmemekle beraber, klindamisine dirençli olan kökenlerin diğer antibiyotiklerden; piperasiline (%48;  $p < 0.0001$ ), sefoksitine (%63;  $p = 0.0007$ ), tetrasikline (%94;  $p < 0.0001$ ) ve kloramfenikole (%12;  $p = 0.0005$ ) anlamlı derecede direnç gösterdikleri saptanmış, ayrıca bu antibiyotiklerin minimum inhibitör

konsantrasyonu (MİK) değerleri incelendiğinde klindamisine dirençli kökenlerde MİK değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 1, Tablo 2). Klindamisine dirençli kökenlerin tamamında, duyarlı olanların ise %96'sında beta-laktamaz varlığı saptanmıştır. İki grup arasında ampisiline direnç bakımından anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamakla beraber, yüksek düzey ampisiline direnç ( $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ ) oranlarına baktığımızda klindamisine dirençli kökenlerin %57'sinde, duyarlıların ise %15'inde yüksek düzey ampisiline direnç saptanmış olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ).

### TARTIŞMA

Son dönemlere kadar klindamisin, anaerobik infeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerden birisi olmuştur<sup>[1]</sup>. Ancak günümüzde özellikle *Bacteroides* türlerinde bu antibiyotiğe artan oranda direnç geliştiği bildirilmektedir ve direnç oranları, kullanım miktarına ve süresine bağlı olarak merkezler arasında farklılıklar göstermektedir. *B. fragilis* grubu bakterilerde, değişik ülkelerden %5-79, ülkemizde ise %3.6-36'ya varan oranlarda klindamisine direnç bildirilmiştir<sup>[3,4,9-21]</sup>. Klindamisine direnç varlığında, anaeroplara bağlı infeksiyonlarda uygun antibiyotiği seçerken bakterinin çapraz dirençli olabileceği diğer antibiyotikleri tahmin edebilmek tedavinin başarısını önemli ölçüde arttırmaktadır. Klindamisine dirençli kökenlerin diğer antibiyotiklere direnç durumunu belirlemek amacıyla yaptığımız bu çalışmada kökenler kıyaslandığında, klindamisine dirençli kökenlerin du-

**Tablo 1. Klindamisine dirençli ve duyarlı olan kökenlerin diğer antibiyotiklere direnç oranları ve MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> değerleri**

Antibiyotikler	MİK <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )		MİK <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )		Direnç oranı*		p
	Klindamisine direnç		Klindamisine direnç		Klindamisine direnç		
	Pozitif (n= 84)	Negatif (n= 126)	Pozitif (n= 84)	Negatif (n= 126)	Pozitif (n= 84)	Negatif (n= 126)	
• Piperasilin	32	4	> 256	64	48	11	< 0.0001
• Sefoksitin	16	16	64	32	63	39	0.0007
• Tetrasiklin	16	16	64	64	94	72	< 0.0001
• Kloramfenikol	8	4	8	8	12	1	0.0005
• Ampisilin	128	16	> 256	256	100	96	0.095
• Amoksisilin-klavulanik asit	0.25	< 0.125	4	< 0.125	1	0	0.227
• İmipenem	0.5	0.25	1	0.5	1	0	0.225
• Metronidazol	2	1	4	4	0	0	

\* NCCLS kriterlerine göre orta dirençli ve dirençli kökenler "dirençli olan kökenler" adı altında toplanmıştır.

**Tablo 2. Klindamisine duyarlı ve dirençli kökenlerin diğer antibiyotiklere karşı MİK dağılımının karşılaştırılması**

	MİK (µg/mL) değerlerinin dağılım oranları (%)*						
	≤ 2	4	8	16	32	64	≥ 128
<b>• Sefoksitin</b>							
Klindamisine duyarlı	1	2	14	44	36	3	-
Klindamisine dirençli	-	2	6	29	46	17	-
<b>• Piperasilin</b>							
Klindamisine duyarlı	27	24	11	17	9	5	7
Klindamisine dirençli	2	8	13	12	17	11	37
<b>• Ampisilin</b>							
Klindamisine duyarlı	9	3	7	40	26	2	13
Klindamisine dirençli	1	-	5	18	19	5	52
<b>• Tetrasiklin</b>							
Klindamisine duyarlı	26	2	7	25	27	12	1
Klindamisine dirençli	4	2	12	32	32	17	1
<b>• Kloramfenikol</b>							
Klindamisine duyarlı	8	50	41	1	-	-	-
Klindamisine dirençli	-	36	52	5	1	-	6

\* Tablodaki koyu renkte yazılmış değerler; sefoksitin, piperasilin, tetrasiklin ve kloramfenikol için duyarlılık MİK sınır değerleri olup, ampisilin için ise yüksek düzey direnç sınırını ifade etmektedir.

yarlı olanlara göre; tetrasikline ( $p < 0.0001$ ), kloramfenikole ( $p = 0.0005$ ), piperasiline ( $p < 0.0001$ ) ve sefoksitine ( $p = 0.0007$ ) daha fazla direnç gösterdikleri saptanmıştır (Tablo 1). Ayrıca, MİK değerlerinin dağılımı irdelendiğinde klindamisine dirençli kökenlerde duyarlı olanlara göre bu antibiyotiklerin MİK değerleri daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

Anaerob bakterilerde antibiyotiklere direnç;

- Hedef bölgede değişiklik oluşması,
- Antibiyotiğin enzim ile inaktive edilmesi,
- Hücre içinde antibiyotik miktarının azaltılması (dış membran geçirgenliğinin azalması veya antibiyotiğin aktif transportla bakteri dışına atılması) şeklinde gerçekleşmektedir<sup>[4]</sup>.

Çalışmamızda, bakteri protein sentezini inhibe ederek etki gösteren klindamisine dirençli kökenler, aynı etki mekanizmasına sahip antibiyotiklerden tetrasiklin ve kloramfenikole istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla direnç göstermekle beraber, farklı etki mekanizmasına sahip beta-laktam grubu antibiyotiklerden piperasilin ve sefoksitine de dirençli bulunmuştur. *B. fragilis* grubu bakterilerde sefoksitine

dirençli kökenlerin, klindamisine fenotipik çapraz dirençli olduklarını gösteren çalışmalar bildirilmiştir ancak, bu iki grup antibiyotiğe çapraz direnç oluşumunu açıklayacak bir mekanizma veya genetik bir bağlantı henüz belirlenememiştir<sup>[22]</sup>. Farklı kimyasal yapıya ve hedef bölgesine sahip klindamisin ve beta-laktam grubu antibiyotiklere ortak direnç gelişmesinde; yukarıda belirtilen ilk iki etki mekanizmasının yer alamayacağı, dış membran geçirgenliğinin azalması veya aktif atılımla antibiyotiğin uzaklaştırılması mekanizmalarının rol alabileceği akla daha uygun gelmektedir. Ancak yapılan bir çalışmada, sıvı kültür ortamına eklenen <sup>14</sup>C ile işaretli klindamisin, bu antibiyotiğe duyarlı veya dirençli *B. fragilis* kökenlerinin hücre içine dağılımında bir farklılık göstermediği saptanmıştır ve bu gözlem klindamisine dirençte, geçirgenliğin azalmasına bağlı mekanizmanın bir rolü olmadığı şeklinde değerlendirilmiştir<sup>[23]</sup>. Dolayısıyla dış membran geçirgenliğinin azalması, klindamisin ile beta-laktam antibiyotiklere çapraz dirençten sorumlu bir mekanizma izlenimi vermemektedir.

Son yıllarda aktif atılımın beta-laktam antibiyotiklere dirençte rol alabileceği ileri sürülmektedir. Bu

özellik *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* ve *Stenotrophomonas maltophilia* kökenlerinde gösterilmiştir<sup>[23]</sup>. Özellikle *P. aeruginosa* kökenlerinde beta-laktam grubu antibiyotiklerle beraber kloramfenikol, makrolid ve tetrasiklin antibiyotiklerinin de aynı mekanizma ile hücre dışına atıldığı gösterilmiştir<sup>[24]</sup>. *Bacteroides* türlerinde klindamisine dirençte henüz aktif atılımla ilgili çalışmalara rastlanmamış olmakla birlikte klindamisine dirençli kökenlerin diğer antibiyotiklere özellikle farklı etki mekanizmasına sahip beta-laktamlara dirençli olmasında aktif atılım mekanizmasının rol alabileceği varsayımında bulunulabilir. Ancak çok sayıda antibiyotiğe direnç geliştiren, çok sayı ve çeşitte direnç genleri taşıyan *B. fragilis* grubu türlerinde çapraz direnç gelişimini sadece aktif atılım mekanizmasıyla açıklamak pek mümkün gibi gözükmemektedir. O nedenle bu bakterilerin gen düzeyinde direnç özelliklerini ve dirençten sorumlu genlerinin bakteriler arasındaki aktarımını bilmek gerekmektedir.

Günümüzde tetrasikline direnç oranı çok yüksek olup, dünya genelinde *Bacteroides* türlerinde %80-90, ülkemizde ise %35-64 oranında bildirilmiştir<sup>[9-21]</sup>. Genelde *Bacteroides* türlerinde tetrasikline direnç hedef bölgedeki değişime bağlanmış ve bundan *tet Q* geni sorumlu tutulmuştur. İndüklenebilir ve transfer edilebilir özellikte olan bu *tet Q* genini taşıyan, plazmid veya konjuge transpozonların büyük çoğunluğunun aynı zamanda klindamisin ve eritromisine direnci kodlayan *erm* genlerini de taşıdığı saptanmıştır<sup>[25]</sup>. Diğer yandan, *Bacteroides* kökenlerinde kloramfenikole direnç nadir görülmekte olup, bu bakterilerde genetik düzeyde yapılmış herhangi bir direnç çalışmasına literatürde rastlanmamıştır. Ancak bazı *Clostridium perfringens* kökenlerinde bulunan plazmidlerin, tetrasikline direnç geni ile birlikte *cm<sup>r</sup>*-kloramfenikol direnç genini de taşıdıkları saptanmıştır<sup>[5]</sup>. Bu bilgiler, tetrasiklin, klindamisin (MLS) ve kloramfenikole direnç genlerinin aynı genetik element üzerinde taşınabileceğini ve bakteriler arasında aktarılabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda, kloramfenikole dirençli kökenlerin tamamının klindamisine dirençli kökenlerin içinde yer alması ve aynı zamanda tetrasikline dirençli olması bu varsayımınla açıklanabilir.

*B. fragilis* grubu bakterilerde yüksek oranda beta-laktamaz üretimi saptandığı ve ampisiline %90-100'lere varan oranlarda direnç gösterdikleri bildirilmiştir<sup>[3,4]</sup>. Kökenlerimizden klindamisine duyarlı veya dirençli olsun olmasının ampisiline direnç oranı (%96 ve %100) çok yüksek bulunmuştur. Ancak ampisiline karşı yüksek düzeyde direnç ( $\geq 64 \mu\text{g}/\text{mL}$ )

dikkate alındığında, klindamisine dirençli kökenlerimizde %57, klindamisine duyarlı kökenlerimizde ise %15 oranında yüksek düzey ampisilin direnci gözlenmiş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ). Yapılan çalışmalarda, *Bacteroides* türlerinde bulunan, klindamisin-eritromisin direncini kodlayan pBFTM10 plazmidinin kendi kendine bakteriler arasında transfer olabildiği aynı zamanda diğer kriptomik nonkonjugatif plazmidleri de (ampisiline yüksek düzey direncini kodlayan determinantları da) harekete geçirdiği ve bu etki ile *B. fragilis* grubu kökenleri arasında yüksek düzey ampisiline direnç genini naklettiği tespit edilmiştir<sup>[5]</sup>.

Çalışmamızda, alt solunum yolu örneğinden izole edilmiş bir kökende imipeneme direnç varlığı saptanmış, bu kökenin metronidazol ve kloramfenikol dışındaki çalıştığımız diğer antibiyotiklere de dirençli olduğu gözlenmiştir. Son yıllarda bazı *Bacteroides* türlerinin, aktif bölgesinde  $\text{Zn}^{++}$  bulunan beta-laktamaz ürettikleri saptanmıştır. Bu metalloenzimin (imipenemaz), karbapenemler dahil pek çok beta-laktam antibiyotiği parçaladıkları bildirilmiştir<sup>[3,4,26]</sup>. İzolatlarımız arasında imipeneme dirençli köken dışındaki hiçbir kökende amoksisilin-klavulanik asite direnç saptanmamıştır. Farklı ülkelerden, karbapenemlere (%0.3-3) ve beta-laktamaz inhibitörleriyle kombine edilmiş beta-laktam antibiyotiklere direnç (%0-11) varlığı çok az oranda bildirilmiştir<sup>[9-17]</sup>. Diğer yandan, kökenlerimizin tamamı (klindamisine duyarlı ve klindamisine dirençli) diğer ülkelerde olduğu gibi, metronidazole duyarlı bulunmuştur<sup>[3,4]</sup>.

Anaerob bakterilerin üretiminde yaşanan güçlükler, rutinde kullanılacak ucuz ve pratik standart duyarlılık testlerinin bulunmaması, bu bakterilerle oluşan infeksiyonlarda genellikle ampirik tedavinin tercih edilmesini zorunlu kılmaktadır. Kısa bir süre öncesine kadar anaerobik infeksiyonların ampirik tedavisinde klindamisin ve gentamisin kombinasyonu ilk seçeneklerden biri olmuştur, ancak günümüzde klindamisine yüksek oranda direnç varlığı bu antibiyotiğin dikkatli kullanılmasını gerektirmektedir. Ülkemizde veya daha dar alanda hastanemizde izole edilen *Bacteroides* türlerinin klindamisine ve diğer antibiyotiklere çapraz direnç durumu konusunda klinisyeni bilgilendirmek, ampirik tedavinin seçiminde büyük kolaylık sağlayacaktır. Verilerimiz değerlendirildiğinde kökenlerimizin, %40'ının klindamisine dirençli olduğu, klindamisine dirençli kökenlerin aynı zamanda tetrasiklin, piperasilin ve sefoksitine direnç oranının yüksek, ancak metronidazol, imipenem, amoksisilin-klavulanik asit ve kloramfenikolün hemen hemen tüm kökenler üzerine etkili olduğu görülmektedir.

## Teşekkür

Elde ettiğimiz verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde yardımlarından dolayı Dr. Alper İLKI'ye teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Finegold SM. Anaerobic bacteria: General concepts. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5<sup>th</sup> ed. Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2000:2519-36.
2. Shah HN, Gharbia SE, Duerden BI. *Bacteroides*, *Prevotella* and *Porphyromonas*. In: Topley and Sisley's (eds). Microbiology and Microbial Infection. New York, 1998: 1305-29.
3. Garcia-Rodriguez JA, Garcia-Sanchez JE, Munoz-Bellido JL. Antimicrobial resistance in anaerobic bacteria: Current situation. Anaerobe 1995;1:69-80.
4. Ramussen BA, Bush K, Tally FP. Antimicrobial resistance in anaerobes. Clin Infect Dis 1997;24(Suppl 1):110-20.
5. Tally FP, Cuchural GJ, Malmay MH. Mechanisms of resistance and resistance transfer in anaerobic bacteria: Factors influencing antimicrobial therapy. Rev Infect Dis 1984;6(Suppl 1):260-9.
6. Shoemaker NB, Vlamakis H, Hayek K, Salyers AA. Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteroides* spp. and among *Bacteroides* and other genera in the human colon. Appl Environ Microbiol 2001;67: 561-8.
7. Koneman EW, Allen SP, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn W. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1997.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria. 4<sup>th</sup> ed. Approved Standart M11-A3, Vol, 13, No 26, Villanova 1997.
9. Baquero F, Reig M. Resistance of anaerobic bacteria to antimicrobial agents in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:1016-20.
10. Lee K, Chang Y, Jeong GH, et al. Emerging resistance of anaerobic bacteria to antimicrobial agents in South Korea. Clin Infect Dis 1996;(Suppl 1):73-7.
11. Koch CL, Derby P, Abratt VR. In vitro antibiotic susceptibility and molecular analysis of anaerobic bacteria isolated in Cape Town, South Africa. JAC 1998;42:245-8.
12. Souza WGS, Avelar KES, Antunes LCM, Lobo LA, Domingues RMCO, Fereira MCS. Resistance profile of *Bacteroides fragilis* isolates in Brazil. Do they shelter the *cfiA* gene? JAC 2000;45:475-81.
13. Rodloff AC, Werner H, Kresken M, Jansen, and German *Bacteroides* Study Group. German multicenter study on the in vitro susceptibility of *Bacteroides* species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:1074-80.
14. Dubreuil L, Breuil J, Dublanquet A, Sedallian A. Survey of the susceptibility pattern of *Bacteroides fragilis* group strains in France from 1977 to 1992. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:1094-9.
15. Labbe AC, Bourgault AM, Vincelette J, Turgeon PL, Lamothe F. Trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of the *Bacteroides fragilis* group from 1992 to 1997 in Montreal, Canada. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2517-9.
16. Syndman DR, Jacobus NV, et al. Multicenter Study of In Vitro Susceptibility of the *Bacteroides fragilis* Group, 1995 to 1996, with comparison of resistance trends from 1990 to 1996. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2417-22.
17. Syndman DR. National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: Report and analysis of trends for 1997-2000. Clin Infect Dis 2002;35(Suppl 1):126-34.
18. Zandi H, Gürler N. Muayene maddelerinden izole edilen anaerob gram-negatif çomakların identifikasyonu ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32:58-68.
19. Torun M, Bahar H, Yüksel P. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Bacteroides fragilis* grubu bakterilerin antimikrobiklere direnç durumları ve beta-laktamaz aktiviteleeri. ANKEM Derg 2000;14:104-110.
20. Mutlu E, Yücesoy M. Klinik örneklerden soyutlanan anaerob bakterilerde  $\beta$ -laktamaz aktivitesi ve antibiyotik direncinin belirlenmesi. XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 30 Eylül-05 Ekim Antalya, 2002:300
21. Ülger (Toprak) N, Çelik C, Çakıcı O, Söyletir G. Antimicrobial susceptibilities *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotaomicron* strains isolated from clinical specimens and human intestinal microbiota. Anaerobe 2004;10:255-9.
22. Aldridge KE. Cross-resistance to  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations and clindamycin among cefoxitin-resistant and cefoxitin-susceptible strains of the *Bacteroides fragilis* group. Diagn Microbiol Infect Dis 1993;17: 251-6.
23. Sebald M. Genetic basis for antibiotic resistance in anaerobes. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 4):297-304.
24. Schweizer HP. Efflux as a mechanism of resistance to antimicrobials in *Pseudomonas aeruginosa* and related bacteria: Unanswered questions. Genet Mol Res 2003; 2:48-62.
25. Salyers AA, Shoemaker NB. Resistance gene transfer in anaerobes: New insights, new problems. Clin Infect Dis 1996;23(Suppl 1):36-43.
26. Nord CE, Hedberg M. Resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics in anaerobic bacteria. Rev Infect Dis 1990;12(Suppl 2): 231-4.

## Yazışma Adresi:

Dr. Nurver ÜLGER (TOPRAK)

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

34668 Haydarpaşa-İSTANBUL

e-mail: nulger@marmara.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 04.01.2005

Kabul Tarihi: 10.03.2005