TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KLİNİK ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN GRAM NEGATİF ANAEROP BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIK PATERNLERİ

Alican BİLDEN

DOKTORA TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Selahattin ATMACA

DİYARBAKIR- 2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KLİNİK ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN GRAM NEGATİF ANAEROP BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIK PATERNLERİ

Alican BİLDEN

DOKTORA TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Selahattin ATMACA

DİYARBAKIR- 2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Alican BİLDEN'nın hazırladığı "Klinik Örneklerden Soyutlanan Gram Negatif Anaerop Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Paternleri" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 20/11/2020

Danışman	Prof. Dr. Selahattin ATMACA	_____

Jüri Üyeleri		İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Mahmut METE	_____
Üye	Prof. Dr. Selahattin ATMACA	_____
Üye	Doç. Dr. Selahattin TEKEŞ	_____
Üye	Prof. Dr. Tuncer ÖZEKİNCİ	_____
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Barış GÜLHAN	_____

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun …./…/20.. tarih ve ……..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

…../…../……

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

10/09/2020

Alican BİLDEN



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez hazırlama sürecimin her aşamasında büyük bir özveri ile bana her konuda destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, yol gösteren, çok değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Selahattin ATMACA'ya,

Tanıdığım günden bu yana tüm bilimsel çalışmalarda yanımda yer alan ve beni yönlendiren, üzerimde hakkı çok olan Sayın Prof. Dr. Mutalip ÇİÇEK'e,

Doktora sürecinde desteklerini esirgemeyen ve her ihtiyacımda yanımda yer alan çok değerli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Kadri GÜL'e, Sayın Prof. Dr. Mahmut METE'ye, Sayın Prof. Dr. Nezahat AKPOLAT'a, Sayın Doç. Dr. Erdal ÖZBEK'e, Sayın Doç. Dr. Hakan TEMİZ'e ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nida ÖZCAN'a,

Bilimsel anlamda sürekli olarak görüş alış verişinde bulunduğum ve doktora sürecimde destek ve tavsiyelerini benden esirgemeyen Sayın Fatih ÇAKIR'a,

Bu zorlu yolculukta sıkıntılı dönemlerimde yanımda yer alan Mülkiye ÇETİN, Eda GÜNDEM, Songül KESİCİ ve Handan KESKİN'e,

Yine bitmek bilmeyen sabır ve tahammülleri ile yanımda yer alan Yıldız ÖZAĞ ve Şeyhmus DEMİROĞLU'na,

Enstitü ile olan tüm yazışmalarımızda sonsuz sabır ve güler yüz gösteren Gurbet hanıma, çalışmamda yanımda yer alan Mustafa beye, Hüsnü beye, Pınar hanıma ve Berzan beye,

Çalışmamda tecrübelerini benimle paylaşan kültürün emektar ağabeyleri Mehmet beye ve Kerim beye, çalışma arkadaşlarım Mehmet beye ve Gamze hanıma,

Yüksek lisansımdan bu yana sürekli yanımda olan sevgili arkadaşım Erdal ERTAŞ'a

Tez çalışmamda beni yönlendiren ve destekleyen Sağlık Bilimleri Enstitüsüne ve Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne,

Ve belki de en büyük teşekkürü hak eden can yoldaşım, hayat arkadaşım sevgili eşim Melike'ye en içten duygularımla teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Bu süre içerisinde yeteri kadar ilgilenemediğim biricik kızım İsra'mı tertemiz kalbinden öpüyorum.

İÇİNDEKİLER **Sayfa No**

ONAY..... I
BEYAN..... II
TEŞEKKÜR..... III
İÇİNDEKİLER..... IV
ŞEKİLLER DİZİNİ..... VII
RESİMLER DİZİNİ..... VIII
TABLOLAR DİZİNİ..... IX
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ..... XI
1. ÖZETLER..... 1
1.1. Özet..... 1
1.2. Abstract..... 3
2. GİRİŞ 4
2.1. Amaç ve Kapsam..... 4
3. GENEL BİLGİLER..... 5
3.1. Anaerop Bakterilerin Tarihçesi 5
3.2. Oksijen İhtiyacına Göre Anaerop Bakteriler..... 5
3.3. Anaerop Bakterilerin Sınıflandırılması..... 7
3.3.1. Gram Negatif Anaerop Basiller..... 9
3.3.1.1. *Bacteroides*..... 9
3.3.1.2. *Prevotella*..... 14
3.3.1.3. *Porphyromonas*..... 15
3.3.1.4. *Fusobacterium*..... 16
3.3.1.5. *Bilophila wadsworthia*..... 17
3.3.1.6. *Veillonella*..... 17
3.3.1.7. *Dialister pneumosintes*..... 18
3.4. Anaerop Bakterilerin Flora Üzerindeki Dağılımı..... 18
3.5. Anaerop Bakterilerin Patojenitesi ve Virulans Faktörleri..... 19
3.6. Anaerop Bakterilerin Sebep Olduğu Enfeksiyonlar 21
3.7. Numunelerin Seçimi, Alınması ve Transportu..... 24
3.7.1. Numunelerin Seçimi..... 24
3.7.2. Numunelerin Alınması..... 25

3.7.3. Numunelerin Transportu……. 26
3.8. Anaerop Kültür İçin Kullanılan Besiyerleri…….. 27
3.8.1. Selektif (Seçici) Besiyerleri……. 27
3.8.1.1. Sikloserin - Sefoksitin Fruktoz Agar (CCFA)……... 27
3.8.1.2. Kanamisin - Vankomisin Kanlı Agar (KVLB)……. 28
3.8.1.3. *Bacteroides* Safra Eskülin Agar (BBE)……. 28
3.8.1.4. Anaerop Feniletil Alkol Kanlı Agar (PEA)…….…….. 28
3.8.1.5. Yumurta Sarısı Agar (EYA)…….……. 28
3.8.2. Selektif (Seçici) Olmayan Besiyerleri…….…… 28
3.8.2.1. *Brucella* Kanlı Agar (BA)……. 28
3.8.2.2. CDC Anaerop Kanlı Agar …… 29
3.8.2.3. Tiyoglikolatlı Buyyon…….…….. 29
3.8.2.4. Kıymalı Glukozlu Buyyon (CMGB)…….…… 29
3.9. Numune Çalışma Prosedürü…….……. 29
3.9.1. Makroskopik İnceleme…… 29
3.9.2. Numunenin Hazırlanması…….……... 29
3.9.3. Gram Boyama – Mikroskopik İnceleme…….……. 29
3.9.4. Numune Ekimi ve Bakteri İzolasyonu…….…… 30
3.10. Anaerop İnkübasyon Sistemleri…….…….. 30
3.10.1. Anaerop Kabinler…….…….. 30
3.10.2. Anaerop Jar/Kavanoz Sistemi…….……... 30
3.10.3. Anaerop Kilitli Poşet Sistemi…… 31
3.10.4. Roll Tüp Sistemi……..……... 31
3.11. Anaerop Kültür Plaklarının Değerlendirilmesi ve Bakteri İdentifikasyonu……... 31
3.11.1. Bakteri İdentifikasyonu……. 32
3.12. Anaerop Bakterilerde Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri…….. 34
3.12.1. Agar Dilüsyon Yöntemi…….…… 34
3.12.2. Broth Mikrodilüsyon Yöntemi……..…… 34
3.12.3. Broth Disk Diffüzyon ve Elüsyon Testi…… 34
3.12.4. E-Test Yöntemi…….……. 35
3.13. Anaerop Bakterilerde Tedavi…….…….. 36
3.13.1. β-Laktamaz Testi…….…….. 38

4. GEREÇ VE YÖNTEM……. 38
4.1. GEREÇ……. 38
4.1.1. Cihazlar ve Malzemeler…….. 38
4.1.2. Kimyasallar ve Solüsyonlar…… 39
4.2. YÖNTEM……. 40
4.2.1. Numunelerin Toplanması…… 40
4.2.2. Numunelerin İşleme Alınması……. 41
4.2.3. Numunelerin Ekim İşlemine Alınması……..... 42
4.2.4. Anaerobik Ortamın Sağlanması ve Takibi…….. 44
4.2.5. İzole Edilen Anaerop Bakterilerin İdentifikasyonu…… 45
4.2.6. İzole Edilen Anaerop Bakterilerin Antimikrobiyal Direncin Belirlenmesi……. 47
5. BULGULAR…… 49
6. TARTIŞMA……..……... 62
7. SONUÇ…….……... 68
8. KAYNAKLAR……..... 69
9. ÖZGEÇMİŞ……..... 83
10. EKLER…… 85
10.1. Etik Kurul Onayı…….. 85
11. ORJİNALLİK RAPORU……... 86

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Klinik Önemi Olan *Bacteroides* Türlerinin Genel Dağılımı…….. 10

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1. Numunelerin Laboratuvara Taşınması…….. 40

Resim 2. İdentifikasyonu Yapılan Gram-Negatif Anaerop Bakterilerin Skim Milk Buyyona Alınması…… 40

Resim 3. Anaerop Ortam Oluşturucular……... 44

Resim 4. MALDI-TOF MS Cihazı……... 45

Resim 5. McFarland Birimi Hücre Densitometresi…….. 47

Resim 6. *Bacterioides ovatus'*un Antimikrobiyal Direncinin En Yüksek Olduğu Antibiyotiklerden Bazı Kareler…… 51

Resim 7. *Bacterioides fragilis'*nin Antimikrobiyal Direncinin En Yüksek Olduğu Antibiyotiklerden Bazı Kareler……..... 51

Resim 8. *Bacterioides* Türlerinde Antimikrobiyal Direncin En Düşük Olduğu Antibiyotiklerden Bazı Kareler…… 52

Resim 9. *Bacterioides* Türlerinde Antimikrobiyal Direncin En Düşük Olduğu Antibiyotiklerden Bazı Kareler……..... 52

Resim 10. *Prevotella* Türlerinde Antimikrobiyal Direncin En Yüksek Olduğu Antibiyotiklerden Bazı Kareler……... 53

Resim 11. *Prevotella* Türlerinde % 100 Antimikrobiyal Duyarlılık Gözlenen Antibiyotiklerden Bazı Kareler……..... 54

Resim 12. *Fusobacterium* Türlerinde % 100 Antimikrobiyal Duyarlılık Gözlenen Antibiyotiklerden Bazı Kareler…… 54

Resim 13. *Fusobacterium* Türlerinde % 100 Antimikrobiyal Duyarlılık Gözlenen Antibiyotiklerden Bazı Kareler…… 55

Resim 14. Bazı Bakterilerin Duyarlı Oldukları Bazı Antibiyotiklere Karşı Artan Direnç Durumları…….. 55

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Klinik Önemi Olan ve/veya Klinik Örneklerden Sıklıkla İzole Edilen Anaerop Bakteriler……. 8

Tablo 2. Anaerop *Bacteroides* Türleri…….. 9

Tablo 3. Anaerop *Prevotella* Türleri…… 14

Tablo 4. Anaerop *Porphyromonas* Türleri……... 15

Tablo 5. Anaerop *Fusobacterium* Türleri……. 16

Tablo 6. Anaerop *Veillonella* Türleri……... 18

Tablo 7. Anaerop Bakterilerin Anatomik Dağılımı…….. 18

Tablo 8. Anaerop Bakterilerde Potansiyel Virulans Faktörler……. 20

Tablo 9. Anaerop Enfeksiyonlara Zemin Hazırlayan Faktörler……... 21

Tablo 10. Anatomik Olarak Sık Görülen Endojen ve Eksojen Kaynaklı Anaerop Bakteri Enfeksiyonları……... 21

Tablo 11. Çeşitli Enfeksiyonlarda Bulunan Anaerop Bakteriler ve Bu Bakterilerin Görülme/Yüzdelik Oranları……. 22

Tablo 12. Enfeksiyon Bölgesine Göre Numune Alım İşlemleri/Teknikleri…. 25

Tablo 13. Anaerop Bakterilerin Koloni Morfolojik Özellikleri ve Olası Bakteri Türleri…….. 31

Tablo 14. Seviye-1 ve Seviye-2 İdentifikasyon Testleri…….. 33

Tablo 15. Antimikrobiyal Duyarlılık Testlerinin Karşılaştırılması…….. 35

Tablo 16. MALDI-TOF MS Cihazının Cins ve Tür Tanımlama Kriterleri….. 46

Tablo 17. Bu Çalışmada Kullanılan Antibiyotiklerin Özellikleri……. 48

Tablo 18. İzolasyon Bölgesine Göre Gram-Negatif Anaerop Bakterilerin Dağılımı…… 50

Tablo 19. Gram-Negatif Anaerop Bakterilerin Dağılımı……. 56

Tablo 20. Klinik Olarak Önemli *Bacterioides* Türlerinin 9 Antibiyotiğe Olan Aktiviteleri ve Oranları…… 57

Tablo 21. Klinik Olarak Önemli *Prevotella* Türlerinin 9 Antibiyotiğe Olan Aktiviteleri ve Oranları……..... 58

Tablo 22. Klinik Olarak Önemli *Fusobacterium* Türlerinin 9 Antibiyotiğe Olan Aktiviteleri ve Oranları…… 59

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 23. Klinik Olarak Önemli *Veillonella parvula'*nın 9 Antibiyotiğe Olan Aktivitesi ve Oranı…….. 60

Tablo 24. Klinik Olarak Önemli *Dialister pneumosintes*'nın 9 Antibiyotiğe Olan Aktivitesi ve Oranı…….. 61

KISALTMALAR ve SİMGELER

ATP	:Adenozin Trifosfat
NAD	:Nikotinamit Adenindinükleotit
CO_2	:Karbondioksit
UV	:Ultraviole
BA	:*Brucella* Agar
KV	:Kanamisin-Vankomisin Hemolize Kanlı Agar
µg/ml	:Mikrogram/mililitre
BBE	:*Bacteroides* Safra Eskülin (Bile Esculin) Agar
H_2S	:Hidrojen sülfür
PEA	:Fenil-Etil Alkollü Agar
EYA	:Yumurta Sarılı Agar (Egg Yolk Agar)
CCFA	:Sikloserin-Sefoksitin-Fruktoz Agar
THIO	:Tiyoglikolat
N_2	:Azot
H_2	:Hidrojen
° C	:Santigrat derece
CDC	:Centers for Disease Control
µg	:Mikrogram
SPS	:Sodyum Polianetole Sülfonat
FDA	:Food and Drug Administration
EUCAST	:European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
MALDI TOF MS	:Matrix-Aracılı Lazer Desorpsiyon-Kütle Spektrofotometrisi
CLSI	:Clinical and Laboratory Standards Instıtute
MİK	:Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
ATCC	:American Type of Culture Collection
KKS	:Kalite Kontrol Suşları

1. ÖZETLER

Klinik Örneklerden Soyutlanan Gram Negatif Anaerop Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Paternleri

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Alican BİLDEN

Danışmanı: Prof. Dr. Selahattin ATMACA

Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji

1.1. Özet

Amaç: Anaerop bakteriler vücudun normal flora elemanı olmasına karşın, bağışıklık sisteminin zayıflamasıyla enfeksiyona neden olabilirler. Bu bakterilerin izolasyonları ve identifikasyonları güç olduğu için çoğu laboratuvarda yapılmamaktadır. Bu sebeple çoğu zaman anaerop bakteriler göz ardı edilebilmektedir. Bunun sonucu olarak da gelişen antibiyotik direnç durumları tespit edilememektedir. Bizim bu çalışmadaki amacımız, anaerop bakterilerin antibiyotik direnç profillerinin bilinmesinin tedavinin seyri açısından gerekli olduğunu ve belirli periyodlarda antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması gerektiğini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 11.06.2019 - 04.03.2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Bakteriyoloji/Kültür laboratuvarına, çeşitli klinik birimlerden anaerop kültür istemiyle gönderilmiş 372 numune dahil edilmiştir. Bu numuneler, ilk olarak bakteri izolasyonu için *Brucella* kanlı agara ekildi. İzole edilen bakterilerin identifikasyonları MALDI-TOF MS ile yapıldıktan sonra antimikrobiyal duyarlılık profillerinin belirlenmesi için E – test yöntemi kullanıldı.

Bulgular: İzole edilen 17 *Bacterioides* türünde antimikrobiyal direncin en yüksek olduğu antibiyotikler sırasıyla % 100 oranında penisilin (P), % 41,2 oranında klindamisin (CM) ve % 35,3 oranında ise amoksisillin-klavulanik asid (AMC) olarak belirlendi. İzole edilen 22 *Prevotella* türünde ise antimikrobiyal direncin en yüksek olduğu antibiyotikler % 45,5 oranında penisilin (P) ve % 27,3 oranında moksifloksasin (MX) olarak belirlendi. Yine izole edilen 1 *Dialister pneumosintes* bakterisinde sadece metronidazol (MZ) direnci gözlemlenirken, 1 *Veillonella parvula* bakterisinde ise penisilin (P), imipenem (IP) ve piperasillin-tazobaktam (TPZ) antibiyotiklerine karşı direnç gözlemlenmiştir. Son olarak da izole edilen 4 *Fusobacterium* türünde ise hiçbir antibiyotiğe karşı direnç gözlemlenmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızda izole edilen Gram-negatif anaerop bakterilerin büyük çoğunluğunun penisilin, klindamisin, moksifloksasin, metronidazol ve amoksisillin-klavulanik aside karşı bir direnç geliştirdiği veya bu antibiyotiklere karşı artan bir dirence sahip olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Gram-Negatif Anaerop Bakteriler, E-Test, MIC, MALDI-TOF MS

Antibiotic Susceptibility Patterns of Gram-Negative Anaerobic Bacteria Isolated from Clinical Samples

Student's Surname and Name: BİLDEN Alican

Adviser of Thesis: Selahattin ATMACA, Professor

Department: Medical Microbiology

1.2. Abstract

Aim: Although anaerobic bacteria are the normal flora of the body, they can cause infection with the weakening of the immune system. Isolation and identification of these bacteria are difficult and not performed in most laboratories. For this reason, anaerobic bacteria can often be ignored. As a result, antibiotic resistance situations that develop cannot be detected. We carried out this study to reveal that anaerobic bacteria are important, that knowing antibiotic resistance profiles is necessary for the course of treatment, and that antibiotic susceptibility tests should be performed at certain periods.

Material and Method: Between 11.06.2019 - 04.03.2020 dates, Dicle University Faculty of Medicine Medical Microbiology Department to the Bacteriology / Culture laboratory 372 samples were sent with the request of anaerobe culture from various clinical units. These samples were first inoculated on *Brucella* blood agar for bacteria isolation. After identifying the isolated bacteria with MALDI-TOF MS, the E-test method was used to determine the antimicrobial susceptibility profiles.

Results: Antibiotics with the highest antimicrobial resistance were determined as 100% penicillin (P), 41.2% clindamycin (CM) and 35.3% amoxicillin-clavulanic acid (AMC), respectively in 17 isolated *Bacterioides* species. Antibiotics with the highest antimicrobial resistance in the 22 isolated *Prevotella* species were determined as 45.5% penicillin (P) and 27.3% moxifloxacin (MX). Again, only metronidazole (MZ) resistance was observed in 1 *Dialister pneumosintes* bacteria, whereas resistance was observed against penicillin (P), imipenem (IP) and piperacillin-tazobactam (TPZ) antibiotics in 1 *Veillonella parvula* bacteria. Finally, resistance was observed against any antibiotic in 4 *Fusobacterium* species isolated.

Conclusion: It was observed that the majority of the Gram-negative anaerobic bacteria isolated in our study developed resistance to penicillin, clindamycin, moxifloxacin, metronidazole and amoxicillin-clavulanic acid, or had an increased resistance to these antibiotics, and were also sensitive to the remaining antibiotics.

Key Words: Gram-Negative Anaerobic Bacteria, E-Test, MIC, MALDI-TOF MS

2. GİRİŞ

2.1. Amaç ve Kapsam

Anaerop bakteriler vücutta normal flora elemanları olup, başta gastrointestinal sistem ve vajen olmak üzere vücudun muhtelif doku ve organlarında bulunabilmekteler. Bu bakteriler, indirgenme-yükseltgenme potansiyelinin düşük olduğu ve çoğunlukla fakültatif anaerop bakterilerin sebep olduğu primer enfeksiyon bölgelerinde sekonder enfeksiyonlara neden olurlar.

Patojen anaerop bakterilerin sayısı az olmasına rağmen insanlarda sebep oldukları enfeksiyonlar ağır seyredebilir. Bu sebeple anaerop bakterilerin izolasyonları ve identifikasyonları güç olmakla birlikte önem arz etmektedir. Bu bakterilerin izolasyonu ve identifikasyonları çoğu laboratuvarda yapılamadığı için antibiyotik duyarlılık testleri de yapılamamaktadır. Bunun sonucu olarak da hastanın tedavisi ya aksamakta ya da yanlış ilerlemektedir (1).

Özellikle ampirik tedavi için enfeksiyon bölgesindeki anaerop bakterilerin identifikasyonu çok önemlidir. Bununla birlikte anaerop bakterilerdeki artan antibiyotik direncinin bilinmesi tedavinin belirlenmesinde etkili olabilmektedir.

Çoğu laboratuvarda anaerop bakteri izolasyonu, identifikasyonu ve antibiyotik direnç paternleri oluşturulamamaktadır. Bunun en temel sebepleri arasında uygunsuz numene alımı, nümunenin transferinde yaşanan aksaklıklar ve bu laboratuvarların uygun bakteri izolasyon stratejilerinin olmaması gösterilebilir.

Son yıllarda anaerop bakterilerin artan antibiyotik direncine karşı tüm dünyada, belirli zaman dilimlerinde antibiyotik direnç paternlerinin belirlenmesi önem arz etmiştir. Hakeza ülkemizde de bu bilinç oluşmaya başlamıştır (2).

Bu anlayışla çalışmamızda, klinisyen, uzman ve asistanların anaerop bakterileri ve bunların izolasyonu, identifikasyonu ve antibiyotik direnç profilleri ile ilgili bilgi ve becerilerini artırmak amaçlanmıştır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Anaerop Bakterilerin Tarihçesi

İnsanlık uzun bir süre, canlıların canlılık faaliyetini sürdürebilmeleri için oksijenin mutlak gerekli olduğunu düşünmüştür. Özellikle 18.yy itibariyle bilim insanlarının yapmış olduğu çalışmalar neticesinde oksijenin bazı mikroorganizmalar için mutlak gerekli olmadığını veya çok düşük düzeyde olması durumunda da bu mikroorganizmaların canlılıklarını sürdürebildiklerini ortaya koymuşlardır. Aksine oksijenin bu mikroorganizmalar üzerinde toksik bir etki gösterdiği de ortaya konulmuştur (1,3–5).

M.Ö 4.yy'da Hipokrat'ın *Clostridium tetani'* nin sebep olduğu tetanoz hastalığı üzerine çalışmalar yaptığı bilinmektedir. Ancak bu hastalığa neden olan etkenin, oksijensiz ortamda yaşayan bir bakteri olduğu gerçeği 19.yy'da ortaya çıkmıştır. M.Ö 4.yy'da Xenephon, akut nekrotizan ülseratif gingivitis hastalığının tanımını ilk kez yapmıştır. 1845'te Von Langenbeck ilk kez *Actinomyces israelii'*nin sebep olduğu hastalığı tanımlamıştır. Yine 17.yy'da Antonie Van Leeuwenhoek, "animalcules" olarak isimlendirdiği havasız ortamda yaşayabilen ve hareket eden canlılardan bahsetmiştir (1–7).

19.yy'ın sonlarına doğru modern mikrobiyolojinin kurucularından olan Louis Pasteur, mikroorganizmaları oksijen ihtiyaçlarına göre 'aerop' ve 'anaerop' olarak ikiye ayırmıştır. Pasteur, butirik asit fermentasyonu yapan ve bir anaerop bakteri olan *Clostridium butyricum'*u keşfetmiştir. Yine Jubert ile birlikte patojen anaerop bir bakteri olan *Clostridium septicum'*u de keşfetmişlerdir (2,6,7).

3.2. Oksijen İhtiyacına Göre Anaerop Bakteriler

Oksijenli solunum reaksiyonları sırasında süperoksit radikalleri (O_2^-) oluşmaktadır. Süperoksit radikalleri, hücrede bulunan hidrojen peroksit ile reaksiyona girip, hücre için toksik olan serbest hidroksil radikallerinin (OH) oluşmasına neden olmaktadır. Ortamda bulunan süperoksit radikalleri ile reaksiyon neticesinde ortaya çıkmış serbest hidroksil radikallerinin bir araya gelmesi hücre için toksik bir ürün olan singlet (serbest) oksijenin (O_2) oluşmasına neden olmaktadır. Bu metabolik ürünler anaerop bakterilerin hücre zar komponentleri, hücre duvar yapıları, DNA zincir hasarları veya hücre enzim sistemlerinde inaktivasyonlara neden olduğundan öldürücü etki gösterir. Anaerop bakterilerin oksijene maruziyet süresi uzadıkça toksik etki, bakteriostatik (gelişimin yavaşladığı faz) fazdan bakterisidal faza (canlılığın sona erdiği faz) geçmektedir (1,5,8–10).

Anaerop bakterilerde, sitokrom sistemi ile katalaz, peroksidaz ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimler bulunmamaktadır. Süperoksit dismutaz enzimi; süperoksit radikallerini, toksisitesi daha az olan hidrojen peroksit ve moleküler oksijene (O_2) parçalar. Katalaz enzimi ise hidrojen peroksidi su (H_2O) ve moleküler oksijene (O_2) parçalar. Anaerop bakterilerde bu enzimler bulunmadığından, süreç içerisinde oksijensiz ortama adaptasyon sağlayıp, ihtiyaç duydukları enerjiyi fermantasyon yoluyla elde etmişlerdir. Böylece oksijenli solunum reaksiyonları neticesinde ortaya çıkan toksik yan ve son ürünlerin öldürücü etkisinden kurtulmuşlardır (1,5,8–11).

Oksijen- Karbondioksit ihtiyacına göre anaerop bakterileri şu şekilde sınıflandırmak mümkündür (1,5,9,11).

- ✓ **Anaerop Bakteriler:** Oksijenli ortamlarda üreyemeyen bakterilerdir.
  - ➢ **Zorunlu (obligate) Anaerop Bakteriler:** Oksijene tolerans durumlarına göre 2'ye ayrılır.
    a. **Kesin Zorunlu (obligate) Anaeroplar:** Minimal düzey ve sürede oksijeni tolere edip üreyebilen anaerop bakterilerdir. *Clostridium haemolyticum, Clostridium novyi* tip B, *Selenomonas ruminatum* ve *Treponema denticola* örnek verilebilir.
    b. **Orta Derecede Zorunlu (moderate obligate) Anaeroplar:** Ortalama % 3 düzeyinde oksijeni tolere edebilen anaerop bakterilerdir. Bakteriyoloji laboratuvarlarında izole edilen anaerop bakterilerin büyük çoğunluğu bu grupta yer alır. *Bacteriodes fragilis*, pigmentli *Prevotella* ve *Porphyromonas spp., Fusobacterium nucleatum* ve *Clostridium perfiringes* örnek gösterilebilir.
  - ➢ **Aerotoleran Anaeroplar:** % 5-10 CO_2'li ortamlarda zayıfta olsa üreyebilen bakterilerdir. Bu gruptaki bakteriler anaerobik şartlarda daha iyi üreme gösterirler. *Clostridium histolyticum* ve *Clostridium tertium* örnek gösterilebilir.
- ✓ **Fakültatif Anaeroplar/Aeroplar:** Aerop ve anaerop şartlarda üreyebilen bakterilerdir. *Klebsiella spp., Proteus spp., Salmonella spp.* ve *Shigella spp.* türleri bu bakterilere örnek gösterilebilir (8,12).
- ✓ **Mikroaerofil Bakteriler:** Son elektron alıcısı olarak oksijeni kullanırlar. Fakat normal oksijen ortamında (% 21) üreme göstermezken, anaerop şartlarda zayıf bir üreme gösterir. En iyi üreyebildikleri ortamlar ise %5 O_2, %10 CO_2 ve %85 N_2 bulunan ortamlardır. *Camyplobacter* ve *Lactobacillus* türleri örnek gösterilebilir.

- ✓ **Zorunlu Aeroplar:** Üreyebilmeleri için % 15-21 oranında oksijene ihtiyacı olan bakterilerdir. *Mycobacterium spp. , Corynebacterium diphtheriae* türleri örnek gösterilebilir (8,13,14).

  Anaerop bakterilerin üremesini etkileyen faktörler şunlardır (1,5,8,10,11).

1) **Ortamın oksidasyon-redüksiyon potansiyeli (Redoks potansiyeli = Eh)**
2) **Ortamın pH'sı**
3) **Ortamın Oksijen-Hidrojen gaz konsantrasyonu**

1) Ortamın oksidasyon-redüksiyon potansiyeli (Redoks potansiyeli = Eh): Biyolojik ve kimyasal bir reaksiyon sisteminin elektron değişim potansiyelini ifade etmektedir. Oksidasyon reaksiyonlarında atomlar elektron vererek yükseltgenirken, redüksiyon reaksiyonlarında ise atomlar elektron alarak indirgenirler. Anaerop bakteriler, redoks potansiyeli düşük ortamlarda iyi üreme gösterirler. Bu sebeple anaerop besi yerleri hazırlanırken güçlü redüktan maddeler kullanılır. Bu maddeler arasında sistein, sodyum tiyoglikolat ve bazı demir bileşikleri örnek verilebilir. Ayrıca bu redüktan maddeler ortamdaki çözünmüş oksijeni bağlayarak anaerop bir ortamın oluşmasına katkıda bulunurlar.

3.3. Anaerop Bakterilerin Sınıflandırılması

Anaerop bakterilerin sınıflandırılmasında temel baz alınan kriterler, bakteri morfolojileri ve bunlara ait fenotipik özellikler olmuştur. Ancak moleküler tanı tekniklerinin gelişmesiyle birlikte, klasik sınıflandırma yöntemleri ikinci plana itilmiş olup modern sınıflandırmaya geçilmiştir (15–17). Modern sınıflandırma ile birlikte belirli taksonlar arasındaki ilişki güçlenirken, diğer bazı taksonlar arasındaki ilişki de zayıflamıştır. Yine anaerop bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık profilleri de modern sınıflandırmada önemli bir kriter olmuştur (18).

Tablo 1. Klinik Önemi Olan ve/veya Klinik Örneklerden Sıklıkla İzole Edilen Anaerop Bakteriler (11,15)

Gram Negatif Basiller	
***Bacteroides fragilis* grubu**	*B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. distasonis, B. ovatus, B. vulgatus, B. uniformis*
Diğer *Bacteroides*'ler	*B. ureolyticus*
Porphyromonas	*P. asaccharolytica, P. gingivalis, P. endodontalis*
Pigmentli *Prevotella*	*P. melaninogenica, P. denticola, P. loescheii, P. intermedia, P. corporis, P. tannerae, P. nigrescens*
Pigmentsiz *Prevotella*	*P. oralis grup, P. bivia, P. disiens, P. oris/buccae*
Fusobacterium	*F. nucleatum, F. necrophorum, F. mortiferum, F. varium*
Bilophila wadsworthia	
Anaerop Koklar	
Gram Pozitif Koklar	*Peptostreptococcus anaeropius, Finogoldia magna, Micromonas micros, Peptoniphilus asaccharolyticus, Anaerococcus prevotii,* Mikroaerofilik streptokoklar, (*S.intermedius* dahil)
Gram Negatif Koklar	*Veillonella spp.*
Gram Pozitif Basiller	
1- Sporsuz Gram Pozitif Basiller	
Actinomyces	*A. israelii, A. meyerii, A. naeslundii, A. odontolyticus, A. viscosus*
Propionibacterium	*P. propionicum, P. acnes*
Bifidobacterium	*Bifidobacterium dentium*
Eubacterium	*E. limosum, Eggerthella lenta* (*Eubacterium lentum*)
2- Sporlu Gram Pozitif Basiller	
Clostridium	*C. perfringens, C. clostridioforme grup, C. inoocuum, C.ramosum, C. difficile, C. bifermentans, C. sporogenes, C. septicum, C.novyi, C. histolyticum, C. sordelli, C. botulinum, C. tetani*

3.3.1. Gram Negatif Anaerop Basiller

3.3.1.1. *Bacteroides*

Vücuttaki en büyük bakteri popülasyonu insan kolonunda bulunur. Bu bakterilerin büyük çoğunluğunu anaeroplar, bu anaeropların yaklaşık % 25'ini de *Bacteroides* türleri oluşturmaktadır. *Bacteroides,* büyük bir bakteri grubunu temsil edip, ilk dönemlerde ortaya çıkmıştır (19,20). *Bacteroides* türleri; pleomorfik, spor oluşturmayan, safraya dayanıklı Gram-negatif anaerobik bakterilerdir. Bu bakterilerin hücre yüzey yapılarında pili, fimbriae ve adezinler gibi yapılar bulunur. Bu yapılar çoğunlukla adhezyonda görev görmelerine rağmen işlev ve yapıları net tanımlanmamıştır (19).

Tablo 2. Anaerop *Bacteroides* Türleri (19,21)

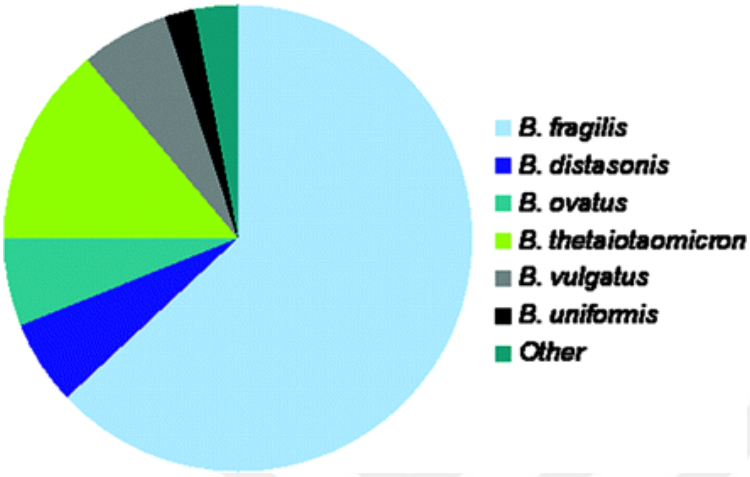
Bacteroides	
B. acidifaciens	*B. caccae*
B. coprocola	*B. coprosuis*
B. eggerthii	*B. finegoldi*
B. fragilis*	*B. helcogenes*
B. ovatus*	*B. massiliensis*
B. vulgatus*	*B. nordii*
B. thetaiotaomicron*	*B. intestinalis*
B. uniformis*	*B. salyersai*
B. pyogenes	*B. finegoldi*
B. goldsteinii	*B. dorei*
B. johnsonii	*B. ureolyticus*
Parabacteroides	
P. distasonis*	*P. merdae*

* Klinik önemi olan türler (*Bacteroides fragilis* grubu)

Bacteroides cinsi son 15 yılda büyük revizyonlar geçirdi. *Bacteroides* cinsine türlerin dahil edilmesi veya hariç tutulması sıklıkla gerçekleşen bir olaydır. Bu sebeple taksonomik revizyon sürekli olarak gerçekleşmektedir. Bu değişiklikler hem klinisyenler hem de klinik mikrobiyologlar için önemlidir, çünkü taksonomik yerleştirme bakterinin virulans potansiyelinin veya antimikrobiyal direncinin önemli bir göstergesidir (19). Moleküler tanı yöntemi olan 16S rRNA sekanslama tekniği kullanılarak son dönemlerde yeni türler *Bacteroides* cinsine dahil edilmiştir. 2005'te *Bacteroides* cinsine *Bacteroides goldsteinii* (22), *Bacteroides nordii* ve *Bacteroides salyersai* (23), insan gaitasından izole edilen *Bacteroides plebeius* and *Bacteroides coprocola* (24), yeni doğan bir bebeğin kanından izole edilen *Bacteroides massiliensis* dahil olmak üzere çeşitli türler eklenmiştir (25).

Son zamanlarda, *Bacteroides goldsteinii*, *Bacteroides distasonis* ve *Bacteroides merdae* türleri yeni bir cins olan *Parabacteroides*'e aktarılmıştır (26).

Bacteroides cinsi içindeki son taksonomik değişikliklerle birlikte insanlardan izole edilen anaerop bakterilerin sayısı 23'e yükselmiştir (19,26,27).



Şekil 1. Klinik Önemi Olan *Bacteroides* Türlerinin Genel Dağılımı (19).

Bacteroides türleri, normal doğum sırasında anneden çocuğa geçebilir ve çocuğun erken yaşamından itibaren onun normal florasının bir elemanı olabilir (28). Yaşamın ileriki safhalarında normal floraya dahil olan *Bacteroides* türleri bağırsağa yerleşip genel olarak kommensal yaşamaya devam ederler (29). Ancak, bu bakteriler cerrahi operasyonlardan sonra bakteriyemi oluşturabildiği gibi vücudun çeşitli bölgelerinde (karın, beyin, karaciğer, akciğer vs.) abselere de neden olabilirler (19).

Son dönemdeki genomik bazı gelişmeler, *Bacteroides* türlerinin mükemmel adaptasyon yeteneklerini anlamamızı kolaylaştırmıştır. Örneğin *B. thetaiotaomicron* ve *B. fragilis* bakterilerinin adaptasyon yeteneklerinden birkaçı şöyle sıralanabilir (30);

a. Kolonize olduğu bağırsaklarda mevcut besinleri algılayıp, bu besinleri metabolize etmek için kompleks sistemler geliştirmeleri
b. Diğer bakterilere ait toksik maddelerden kurtulmak için çoklu pompa sistemleri geliştirmeleri
c. Konak savunma sistemi ile etkileşerek yaşadığı yeri ve patojen organizmaları kontrol altına alabilmeleri

Bacteroides türleri ile diğer bağırsak bakterilerin gerçekleştirdikleri karbonhidrat fermantasyonu sonucunda ortaya çıkan uçucu yağ asitleri, konak organizma tarafından günlük enerji ihtiyacının karşılanmasında kullanılır (31).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; normal bağırsak florasına sahip deney hayvanlarının ihtiyaç duyduğu enerji miktarı, bağırsak florasına sahip olmayan deney hayvanlarının ihtiyaç duyduğu enerji miktarından yaklaşık % 30 daha azdır (32).

Bacteroides türleri, mevcut besin maddelerini kullanmak için mükemmel bir yeteneğe sahiptirler. Kalın bağırsakta, bu bakteriler çoğalırken basit ve karmaşık şekerleri kullanırlar (31). Enfeksiyon bölgesinde bulunan *B. fragilis*, besin kaynağı olarak konak hücre yüzey glikoproteinlerini ve glikolipitlerini kullanabilir. Bu yapılar, galaktoz ve mannoz gibi basit şekerler ile daha karmaşık bileşikler (N-acetyl-D-glucosamine [NAG] and N-acetylneuraminic acids) içerebilir (19). *B. thetaiotaomicron*, geniş bir nişasta parçalama-kullanma metabolizmasına ve bu mekanizmayı düzenleyen genlere (sus genleri) sahiptir (33). *Bacteroides* türlerinin karbonhidrat metabolizması sayesinde obezite üzerinde olumlu yönde etkisinin olduğu çeşitli çalışma ve deneylerle ortaya konulmuştur (32,34–36).

Bacteroides türleri, bazı çevresel algılama mekanizmaları (Q-factors and two-component regulatory systems) geliştirip, yaşadıkları ortamı algılama yeteneklerini geliştirmişlerdir. Son dönemlerde *B. thetaiotaomicron* üzerinde yapılan genetik çalışmalar neticesinde ortam algılama sinyalleri kodlayan bir dizi genlerin varlığı keşfedilmiştir (33,37–40).

Konak immün sistemin, bakterilerin virulans faktörlerine karşı sayısız immün cevap oluşturduğu, çeşitli çalışmalarla ispatlanmıştır. Ancak, en geniş manada kabul gören görüş, konak immün sistemi ile intestinal bakteriler arasındaki ilişkinin kommensal bir ilişki olduğudur. İntestinal bakterilerin, gut-associated lymphoid tissues (GALT)'ların oluşumunda çok özel görevler üstlendikleri ortaya konulmuştur (41).

Wells ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar, anaerobik bakterilerin, normal bağırsak bakterilerinin translokasyonunu sınırlamada önemli rol oynadığını, diğer bakteri gruplarının da bağırsak kolonizasyonunu ve potansiyel patojenlerin translokasyonunu önlemede rol oynadığını göstermektedir (42). Son çalışmalar, bazı *Bacteroides* türlerinin *Clostridium difficile* enfeksiyonunu önlemede rolü olduğunu göstermektedir (43,44).

Yukarıda belirtildiği gibi *Bacteroides* türleri normal bağırsak florasında yaygın olmasına rağmen, önemli morbidite ve mortaliteye sahip enfeksiyonlardan da sorumlu olabilirler.

Ek olarak, konak immün sistemi için önemli olan *B. fragilis'*in kapsüler polisakkariti apse oluşumundan sorumludur (45). *B. fragilis*, insan kolon florasının sadece % 0,5'ini oluşturmasına rağmen (46), güçlü virulans faktörlerinden dolayı en sık izole edilen anaerobik patojendir. Virulans faktörler, genellikle üç kategoriye ayrılabilir:

a. Dokulara tutunma/yapışma
b. Konak immün sisteminden korunma (oksijenin toksisitesi ve fagositoz gibi)
c. Dokuların harabiyeti

Tüm *Bacteroides* türleri yukarıdaki virulans faktörler sahip olabilirler. *B. fragilis'*in fimbriaları ve aglütinleri adezin olarak işlev görür ve bakterilerin konak dokuya yerleşmesine izin verir. Polissakarit kapsül, LPS ve çeşitli enzimler *B. fragilis'*i konak immün sisteminden korur. Kapsül, apse oluşumundan sorumlu iken, *B. fragilis'*te bulunan histolitik enzimler de doku deformasyonuna aracılık eder. Tedavi edilmeyen apseler genişleyebilir ve hatta bağırsak tıkanıklığına, yerleşik kan damarlarının erozyonuna ve nihayetinde fistül oluşumuna neden olabilir. *B. fragilis,* abse oluşumunu tetikleyen tek patojen bakteri olarak görülmektedir (47).

Bir bakterinin konak immün sisteminden kaçma yeteneği varsa o bakterinin virulansı kesinlikle yüksektir (48–50).

*B. fragilis'*e ait proteaz enzimleri, bağırsak mikrovillus yüzeyinde bulunan ve besinlerin sindiriminde ve emiliminde görev gören konakçıya ait enzimlerin yok edilmesinde rol oynar. *B. fragilis'*teki en yaygın histolitik enzimler arasında, konakçı ekstraselülar matrikse saldıran hiyalüronidaz ve kondroitin sülfataz enzimleri bulunur (51). Bazı suşlar diğer histolitik (örn; fibrinojenolitik) enzimleri de üretir (52). Bunun yanında *B. fragilis'*te tespit edilmiş HlyA ve HlyB adında iki hemolizin enzimleri de, birlikte hareket ederek eritrositleri parçalar (53). *Bacteroides* türlerindeki *nanH* geninin ürünü olan nöraminidaz enzimi, müsin polisakkaritlerini parçalayıp, ortaya çıkan glikoz moleküllerinin bakteriler tarafından kullanılmasında görev görür (54). Bu enzim birçok patojenik bakteride bulunur ve genellikle Virulans faktörü olarak kabul edilir (55). *B. fragilis'*in birçok suşu nöraminidaz enzimi üretir (56,57).

Nöraminidaz enzimi, sialik asidin konak hücre yüzeylerinden, IgG antikorundan ve kompleman proteinlerinden uzaklaştırılmasını katalize edebilir ve sonuç olarak da önemli konak fonksiyonlarını bozabilir (58). *B. fragilis* enterotoksini (BFT) bir çinko metaloproteazdır (59,60) ve ishale neden olur (61).

*B. fragilis'*deki LPS farklı bir yapıya sahiptir (62) ve *E. coli'*den 10 ila 1,000 kat daha az toksiktir. Bu nedenle kanıtlanabilir bir toksisiteye sahip olmasına rağmen, genellikle "endotoksin" olarak adlandırılmaz (63).

Aerotolerans bariz bir virulans faktörü değildir. Ancak bakterinin oksidatif stresten kurtulma yeteneği, enfeksiyon sürecinde önem arz etmektedir (64).

Bacteroides fragilis karakteristik olarak çok sayıda dış membran vezikülü üretir. Bu veziküller transmisyon elektron mikroskobunda ayrılmış hücre dışı veziküller olarak görülür. Bu veziküllerin, hemaglutinin fonksiyonuna (65) sahip oldukları ve bakterinin virulansı ile ilişkili olabilen sialidaz aktivitesini içerdikleri belirtilmiştir (66). Ayrıca, *Bacteroides fragilis* antibakteriyel kimyasal bir madde olan 'bakteriyosin' maddesini de salgılar (67).

*Bacteroides fragilis'*in, az miktarda oksijen varlığında üreme kabiliyetine sahip olması, apse oluşturmadan önce konak organizma ile etkileşime girmesi açısından önemli bir Virulans faktör olarak kabul edilir (68). Belirli düzeyde oksijene olan toleransını, alkil hidroperoksit redüktaz ve spesifik olmayan DNA bağlayıcı proteinlerle gerçekleştiren bu bakteri oksidatif stres yanıtını oluşturmaktadır (69–71).

Bacteroides türleri yaygın olarak mix enfeksiyonlarda bulunur ve genel olarak antibiyotiklerle tedavi edilir. Sıklıkla kullanılan antibiyotikler, β-laktamazlar, karbapenemler, klindamisin ve metronidazol gibi antibiyotiklerdir. Florokinolonlar ise klindamisin ve metronidazol ile kombinasyon halinde kullanılır (72). *Bacteroides* türleri çoğu antibiyotiğe karşı dirençlidirler ve bu antibiyotik direnci, coğrafi bölgeler ve hatta aynı bölgedeki sağlık kuruluşları arasında da büyük ölçüde değişiklik gösterebilir. Ayrıca direnç oranları, *Bacteroides fragilis* grubunun farklı türleri arasında da büyük ölçüde değişiklik gösterebilir (19).

3.3.1.2. *Prevotella*

Prevotella türleri; spor oluşturmayan, metabolik olarak şekerleri parçalayabilen, safraya duyarlı Gram-negatif zorunlu anaerobik bakterilerdir. *Prevotella* türleri dairesel, dışbükey, 1 - 2 mm boyutunda, parlak, gri koloniler oluştururlar. Bu türler kanamisin - vankomisin içerikli kanlı agarda iyi üreme gösterip, kolistine direnç gösterirler. *Prevotella* türlerinin büyük çoğunluğu pigmentli koloniler oluştururken, az sayıda tür de pigment oluşturmaz. (73). *Prevotella* cinsi içerisinde yer alan türler daha önce *Bacteroides* cinsi içerisinde sınıflandırılmaktaydı. Ancak 1990 yılı itibariyle DNA sekanslama yönteminin kullanılmasıyla birlikte büyük bir revizyona uğrayıp ayrı bir cins olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 3. Anaerop *Prevotella* Türleri (74)

Prevotella	
P. denticola*	***P. bivia****
P. loescheii*	***P. disiens****
P. tannerae*	***P. oris/buccae****
P. corporis*	***P. oralis grup****
P. intermedia*	*P. multisaccharivorax*
P. nigrescens*	*P. dentalis*
P. melaninogenica*	*P. colorans*
P. multiformis	*P. bergensis*
P. dentasini	*P. oulorum*
P. fusca	*P. salivae*
P. scopos	*P. maculosa*
P. histicola	*P. ruminicola*
P. veroralis	*P. brevis*
P. jejuni	*P. amnii*
P. pallens	*P. baroniae*
P. aurantiaca	*P. micans*
P. falsenii	*P. nanceiensis*
P. albensis	*P. pleuritidis*
P. enoeca	*P. buccalis*
P. timonensis	*P. oryzae*
P. rara	*P. stercorea*
P. shahii	*P. loescheii*
P. marshii	*P. saccharolytica*
P. paludivivens	*P. bryantii*
P. copri	
Alloprevotella	
A. tannerae	*A. rava*
Paraprevotella	
P. clara	*P. xylaniphila*

* Klinik Önemi Olan Türler, ** Pigment Oluşturan Türler

İnsan oral, bağırsak ve ürogenital florasının bir parçası olan bu bakteriler, baş-boyun enfeksiyonları, solunum yolu, merkezi sinir sistemi ile karın ve ürogenital sistem enfeksiyonları ile birlikte bakteriyemi dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonlarda rol oynayabilir (74–76). İnsan ve hayvanların mikrobiyotasındaki *Prevotella* türlerinin oynadığı olası olumlu rolleri ve diğer taraftan bu bakteri grubunun patobiyotik özelliklerini ortaya çıkarmak için çok sayıda çalışma devam etmektedir (77,78). *Prevotella* türlerinin periodontal hastalıklarla direkt ilişkisi olmamakla birlikte ağız sağlığını olumsuz şekilde etkilemektedir (79,80). *Prevotella* türlerinin steril vücut bölgelerine taşınmasıyla birlikte sebep oldukları enfeksiyonlar, polimikrobiyal veya monomikrobiyal enfeksiyonlar şeklinde kendini gösterir. Ancak bu türlerden bazıları konakçı metabolizmasını kolaylaştıran ve bağışıklık yanıtını olumlu yönde şekillendiren faydalı simbiyotik bakterilerdir. 2015 yılında yayınlanan birkaç çalışmada *Prevotella* türleri ile diyet arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Karbonhidrat ağırlıklı, meyve – sebze içerikli diyet yemekleri ile *Prevotella* türleri arasında pozitif bir ilişkinin olduğu ifade edilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasındanki *Prevotella* türlerinin fazla olması konak metabolizması üzerinde olumlu etki göstermektedir (78).

3.3.1.3. *Porphyromonas*

Hem *Prevotella* hem de *Porphyromonas* türleri daha önce *Bacteroides* cinsinin bir parçası olarak sınıflandırılmaktaydı. Gram-negatif anaerop basil olan *Porphyromonas* türleri, *Prevotella* türlerinin aksine şeker metabolizmasına sahip değildir. Pigmentli koloni oluşturmalarıyla *Prevotella* türleri ile benzerlik göstermektedir. Ancak belirli bir süre sonra pigmentli koloniler daha siyah renge dönüşebilirler.

Tablo 4. Anaerop *Porphyromonas* Türleri (81)

Porphyromonas	
P. asaccharolytica*	***P. gingivalis****
P. bennonis	*P. gingivicanis*
P. cangingivalis	*P. gulae*
P. canoris	*P. levii*
P. catoniae	*P. macacae*
P. circumdentaria	*P. pasteri*
P. crevioricanis	*P. pogonae*
P. endodontalis*	*P. somerae*
P. uenonis	

* Klinik Önemi Olan Türler

Porphyromonas türleri daha küçük koloniler oluşturma ve daha kısa basil veya kokobasil morfolojisine sahip olmaları açısından *Prevotella* türlerinden ayrılırlar.

Bu cinse ait türler vankomisine duyarlı oldukları için kanamisin - vankomisin içerikli kanlı agarda üreme gösteremezler. Fakat kolistine direnç gösterirler (73). Periodontal hastalığın temel sebepleri arasında zorunlu anaerop bakterilerden *Porphyromonas* türleri de yer almaktadır (82). Bu cinsin türlerinden biri olan *Porphyromonas gingivalis*, kronik periodontitis hastalığı ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiş olup patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (83–85). Fimbria, hemaglütinin, lipopalisakkarit, proteaz enzimleri, adherence (konak hücre yüzeyine yapışma) ve coaggregation (diğer bakterilerle birlikte kolonize olma) gibi faktörler, *Porphyromonas gingivalis*'nin patojenitesinde rol oynayan virulans faktörler olarak gösterilebilir (84,86,87).

3.3.1.4. *Fusobacterium*

Fusobacterium türleri, temel metabolik ürün olarak bütirik asit üreten Gram-negatif, fırsatçı zorunlu anaerop ipliksi bakterilerdir. Morfolojik olarak, genellikle bir noktaya toplanmış (fusiform) uzun, ince, iğ şeklinde çubuklar olarak görünür, ancak bazı türler yuvarlak uçlarla daha kısa görünüme sahiptirler. Bu cinse ait türler, insan ve hayvanların gastrointestinal, üst solunum ve genital sistemlerinde normal flora üyesi olarak bulunurlar. Genellikle mix enfeksiyonlarında yer alırken, çeşitli yumuşak doku enfeksiyonlarına da neden olabilmektedirler (88). Hâlihazırda *Fusobacterium* cinsinde 13 tür mevcuttur (89).

Tablo 5. Anaerop *Fusobacterium* Türleri (88)

Fusobacterium	
F. nucleatum*	*F. nucleatum***
F. necrophorum*	*F. polymorphum***
F. simiae	*F. vincentii***
F. periodonticum	*F. fusiforme***
F. naviforme	*F. animalis***
F. russii	*F. necrophorum****
F. equinum	*F. funduliformis****
F. gonidiaformans	
F. mortiferum	
F. ulcerans	
F. varium	
F. necrogenes	
F. perfoetens	

* Klinik Önemi Olan Türler, ***F. nucleatum* (*ssp. nucleatum, polymorphum, vincentii, fusiforme, animalis)*
****F. necrophorum (ssp. necrophorum, funduliformis)*

Kanlı agarda, *Fusobacterium* türleri düzenli veya düzensiz nokta koloniler oluştururken, *Fusobacterium nucleatum* gibi bazı türler 3-5 günlük inkübasyon sonrasında kızarmış yumurta benzeri koloniler oluşturabilmektedirler. Türe bağlı olarak kanlı agarda hemoliz görülebilmektedir. Bir cins olarak *Fusobacterium* hem kanamisine hem de kolistine duyarlı iken vankomisine dirençlidir. Türler arasındaki ayırım, safraya duyarlılık ve treonin metabolizması ile yapılabilmektedir. Çoğu türde indol testi pozitiftir (73).

Postanjinal sepsis ve insan nekrobasillozis olarak da bilinen Lemierre sendromu, genç yetişkinlerde *F. necrophorum'*un neden olduğu nadir bir hastalıktır (90–92).

3.3.1.5. *Bilophila wadsworthia*

Bilophila wadsworthia, yavaş büyüyen, spor oluşturmayan, pirüvat ve safla varlığında iyi üreyebilen Gram-negatif, hareketsiz zorunlu anaerop bir bakteridir. Bu bakteri *Bacteroides* Bile Esculin (BBE) agarda iyi üreme gösterip, morfolojik olarak küçük, siyah ve merkezinde daha koyu siyah koloniler oluşturmaktadır. İdentifikasyon testlerinden katalaz, üreaz ve β-laktamaz testleri pozitif iken oksidaz testi negatiftir (93–98).

B. wadsworthia ilk olarak 1989 yılında kangren ve perforan apandisiti olan hastalardan alınan periton sıvısı ve doku örnekleri üzerinde yapılan bir çalışmada izole edilmiş ve daha sonra sağlıklı bireylerin de dışkı örneklerinden izole edilmiştir. O tarihten bu yana *B. wadsworthia*, hepatik apseler, skrotal apse, plevral sıvı, perikardiyal sıvı, eklem sıvısı, kan, kanlı vajinal akıntı ve cilt yaraları dahil olmak üzere diğer birçok insan numunesinden izole edilmiştir (96,98,99).

3.3.1.6. *Veillonella*

Veillonella türleri, Gram-negatif kok olup spor oluşturmayan, nonfermantatif zorunlu anaerop bakterilerdir. Bu türler ağız boşluğu, üst solunum, gastrointestinal sistem, üretra, vajina ve deri olmak üzere vücudun birçok yerinde normal flora elemanı olarak bulunur (100). Bu türler insanlarda nadiren enfeksiyonlara neden olmasına rağmen, *V. parvula* osteomyelit enfeksiyonlarında sıklıkla izole edilmektedir (101). *Veillonella* cinsinde 12 tür mevcuttur.

Tablo 6. Anaerop *Veillonella* Türleri (102)

Veillonella	
V. atypical	*V. dispar*
V. caviae	*V. denticariosi*
V. criceti	*V. magna*
V. montpellierensis	*V. ratti*
V. rodentium	*V. rogosae*
V. parvula*	*V. tobetsuensis*

* Klinik Önemi Olan Türler

3.3.1.7. *Dialister pneumosintes*

Dialister pneumosintes, Gram-negatif basil, spor oluşturmayan, nonfermantatif zorunlu anaerop bir bakteridir. Hücreleri minik olup genişlik 0,2 - 0,4 uzunluk ise 0,3 - 06 µm dir. Yine hücreler tek, çiftli veya kısa zincirler şeklinde dizilirler. *Dialister pneumosintes,* kanlı agarda dışbükey, şeffaf, parlak ve pürüzsüz koloniler oluştur. Bu bakteri potansiyel olarak vücudun çeşitli yerlerinde enfeksiyona neden olabilmektedir (103,104).

3.4. Anaerop Bakterilerin Flora Üzerindeki Dağılımı

Anaerop bakteriler normal insan florasının bir parçası olup, insan sağlığının korunmasında büyük öneme sahiptirler (5). Bu bakterilerin genel olarak insan vücudu üzerindeki dağılımı şöyledir;

Tablo 7. Anaerop Bakterilerin Anatomik Dağılımı (1,105)

Ağız Boşluğu ve Üst Solunun Yolu
Pigmentli *Prevotella* türleri, *Porphyromonas spp.*, Pigmentli olmayan *Prevotella spp.* (özellikle *P. oralis*), *Bacteroides spp.* (ör: *B. ureolyticus*), *Peptostreptococcus spp.* *Fusobacterium spp.* (özellikle *F. nucleatum*), *Veillonella spp.* *Actinomyces* ve *Propionibacterium spp.*
Mide (açlıkta)
Lactobacillus
İnce Barsak (Proksimal Kısmı)
Streptococcus, Lactobacillus
Kalın Barsak ve Terminal İleum
Bacteroides fragilis grubu, *Porphyromonas spp., Fusobacterium spp.,* Anaerop koklar *Clostridium spp., Eubacterium spp., Bifidobacterium spp., Propionibacterium*

Tablo 7. Anaerop Bakterilerin Anatomik Dağılımı (1,105) (Devamı…)

Genito-Üriner Kanal; Vajina ve Serviks
Pigmentli *Prevotella spp.*,Pigmentli olmayan *Prevotella spp., Porphyromonas spp. Bacteroides spp.,* Anaerop koklar, *Lactobacillus spp., Clostridium spp., Veillonella spp. Eubacterium spp., Propionibacterium spp.*
Üretra (Erkek ve Kadın)
Propionibacterium spp., Anaerop koklar, *Bacteroides spp., Provetella spp. Fusobacterium spp.*
Deri
Propionibacterium spp., Anaerop koklar

Farklı sebeplerden dolaya normal florada yer alan anaerop bakteri oranları değişebilmekte ve bunun sonucunda farklı klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Bu sebepler arasında periodontitis (106), akut otitis media (107) gibi hastalıklar gösterilebilir.

3.5. Anaerop Bakterilerin Patojenitesi ve Virulans Faktörleri

Bir mikroorganizmanın genel olarak hastalık yapma kapasitesini ifade ederken 'patojenite' terimi kullanılırken, patojenite derecesini ifade etmek için ise 'virulans' terimi kullanılır (108). Anaerop bakterilerin patojenitesinde farklı klinik faktörler rol oynamaktadır. Bu faktörler şu şekilde özetlenebilir (4,109);

a. Anaerop bakteriler endojen kaynaklı olup, neden oldukları enfeksiyonlar çoğunlukla mix enfeksiyonlardır.
b. Vücudun herhangi bir bölgesinde kronik bir yara/hastalık, açık yara, kırık-çıkık, travma gibi sebepler anaerop enfeksiyonlara zemin hazırlar.
c. Hücresel ve hümoral bağışıklıktaki aksamalar bu tür enfeksiyonlara temel sebep gösterilebilir.
d. Oksidasyon-Redüksiyon potansiyelinin düşük olması anaerop enfeksiyonlar için elzemdir.
e. Enfeksiyon bölgesindeki anaerop bakteri oranı çok önemlidir.
f. Anaerop bakterilerin diğer flora elemanları ile olan sinerjitik etkisi, enfeksiyonun seyri açısından önemlidir.
g. Adhezyon, invazyon, LPS, pili, fimbria, enzimler, toksinler gibi virulans faktörler anaerop enfeksiyonun şiddetini belirler.

Tablo 8. Anaerop Bakterilerde Potansiyel Virulans Faktörler (108)

Virulans Faktörler (Adhezyon)	Türler
Kapsül polisakkariti Fimbria Hemaglütünin Lektin	*B. fragilis*
Coaggregation	Oral türler
Virulans Faktörler (İnvazyon)	
Fosfolipaz C; proteaz	*F. nucleatum*
Virulans Faktörler (Enfeksiyon/Doku Hasarı)	
Hemolisin	Çoğu Anaerop Türleri
Proteaz	*Porphyromonas* Türleri
Kollojenaz	*P. gingivalis*
Fibrinolisin Nöraminidaz Heparinaz Kondroitin sülfataz Glukuronidaz N-Asetilglukosaminidaz	*B. fragilis, Porphyromonas* Türleri, Diğer Türler
Virulans Faktörler (Antifagositik ve Antilitik faktörler)	
Kapsül	*B. fragilis, P. gingivalis*
Metabolik ürünler	*P. gingivalis*
LPS	*B. fragilis*
IgA, IgM, IgG proteaz	*Porphyromonas* ve *Prevotella* Türleri
Virulans Faktörler (Metabolik ürünler)	
Uçucu Yağ Asitleri	Çoğu Anaerop Türleri
Kükürt Bileşikleri	Çoğu Anaerop Türleri
Aminler	Çoğu Anaerop Türleri
Virulans Faktörler (Konak Aracılı Hasarın Uyarılması)	
LPS	*F. nucleatum, P. gingivalis*
Hücre Yüzeye Bağlı Bileşikler	*P. gingivalis*

Tablo 9. Anaerop Enfeksiyonlara Zemin Hazırlayan Faktörler (4,5,109)

Redoks Potansiyeli Düşük Durumlar	Diğer Durumlar
Obstrüksiyon ve staz Doku anoksisi Doku yıkımı Aerop infeksiyon Yabancı cisim Kalsiyum tuzları Yanıklar Vasküler yetmezlik İnsan ve hayvan ısırıkları Ağız, GIS kanal cerrahisi veya kadınlarda pelvik bölge cerrahisi	Diabetes mellitus Kortikosteroidler Nötropeni Hipogamaglobulinemi İmmünosüpresyon Sitotoksik ilaçlar Splenektomi Kollagen damar hastalıkları Malignite (lösemi, kolon, uterus, akciğer kanserleri vb.) Aspirasyon (alkol, anestezi, bilinç kaybı vs.) Aminoglikozidler ve TMP-SMX gibi anaeropların dirençli olduğu ilaçların kullanılması Ateroskleroz gibi hipoksik durumla

3.6. Anaerop Bakterilerin Sebep Olduğu Enfeksiyonlar

Anaerop bakteriler, vücudun tüm anatomik bölgelerinde enfeksiyona neden olabilirler. Bu enfeksiyonlar endojen veya eksojen kaynaklı olup, çoğunlukla polimikrobiyal enfeksiyonlardır. Polimikrobiyal enfeksiyonlara, anaerop bakteriler, fakültatif anaeroplar/aeroplar ve mikroaerofilik bakteriler neden olabilirler (1,105,110).

Tablo 10. Anatomik Olarak Sık Görülen Endojen ve Eksojen Kaynaklı Anaerop Bakteri Enfeksiyonları (11,105)

Ekzojen Kaynaklı Anaerop Enfeksiyonlar	Endojen Kaynaklı Anaerop Enfeksiyonlar
Clostridium difficile kaynaklı nozokomiyal ishal	Vücudun faklı anatomik bölgelerindeki apseler
Gıda kaynaklı botulizm	Aktinomikoz
Çocuk botulizmi	Antibiyotik kaynaklı enterokolit
Yara botulizmi	Aspirasyon pnömonileri
C. perfringens kaynaklı gastroenterit	Apandisit ve kolesistit komplikasyonları
Gazlı kangren (klostridiyal myonekroz)	Krepitan olan ve olmayan sellülit
Tetanoz	Dental ve periodontal enfeksiyonlar
Krepitan sellülit	Endokardit Menenjit
Benign süperfisiyal enfeksiyonlar	Nekrotizan pnömoni Osteomiyelit

Tablo 10. Anatomik Olarak Sık Görülen Endojen ve Eksojen Kaynaklı Anaerop Bakteri Enfeksiyonları (11,105) (Devamı…)

Ekzojen Kaynaklı Anaerop Enfeksiyonlar	Endojen Kaynaklı Anaerop Enfeksiyonlar
İnsan ve hayvan ısırıklarında görülen enfeksiyonlar	Otitis media
İlaç bağımlılarında enjeksiyon kaynaklı enfeksiyonlar	Peritonit
Septik abortus	Septik artrit Sinüzit Subdural ampiyem Torasik ampiyem

Tablo 11. Çeşitli Enfeksiyonlarda Bulunan Anaerop Bakteriler ve Bu Bakterilerin Görülme/Yüzdelik Oranları (5,11,105,111)

Enfeksiyon	Tür	Yüzdelik Oranlar (%)	Not
Dental/oral	Anaerop koklar *Fusobacterium spp.* *Veillonella spp.* *Actinomyces spp.*	67-100	Polimikrobiyal
İntraabdominal enfeksiyonlar, karaciğer absesi ve peritonit	*B.fragilis spp.*, Diğer *Bacteroides spp.* *Fusobacterium spp.* *C.perfringens*, Diğer *Clostridium türleri,* *Peptostreptococcus spp.*, *Actinomyces spp*	50-94	Polimikrobiyal
Gazlı Kangren	*C.perfringens,* *C.novyi, C.septicum*	100	Çoğunlukla Polimikrobiyal
Perineal ve perirektal enfeksiyonlar	*B.fragilis grubu* *Bacteroides spp.* *Fusobacterium spp.* *Peptostreptococcus spp.* *Eubacterium spp*	77-90	
Psödomembranöz kolit ve antibiyotikler ile ilgili ishaller	*C. difficile* *C. perfringens*		
Bakteremi	*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*	3-6	Klinik olarak Önemli

Tablo 11. Çeşitli Enfeksiyonlarda Bulunan Anaerop Bakteriler ve Bu Bakterilerin Görülme/Yüzdelik Oranları (5,11,105,111) (Devamı…)

Enfeksiyon	Tür	Yüzdelik Oranlar (%)	Not
Beyin absesi	*Bacteroides spp* *Fusobacterium spp.* *Clostridium spp.* (çok nadir)	62-83	Çoğunlukla Polimikrobiyal
Vincent anjini ve postanjinal septisemi	*F. nucleatum* *F. necrophorum*		
Endokardit	*Bacteroides spp.* Gram pozitif koklar, Sporsuz Gram pozitif basiller		Çok nadir
Kadın ürogenital sistem enfeksiyonları	Anaerop Gram pozitif koklar, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Mobilincus spp*		
Aspirasyon pnömonisi		62-93	
Kronik sinüzit		48-100	
Osteomiyelit		22-40	
Göğüs absesi		53-71	

Anaerop bakterilerin çoğaltılması ve tanımlanması zahmetli, maliyetli ve zaman alıcı olması sebebiyle, bu bakteriler sıklıkla göz ardı edilebilmektedir. Fakat bu enfeksiyonlarda görülen bazı bulgular anaerop enfeksiyonunu düşündürmelidir. Anaerop bakteri kaynaklı enfeksiyon bölgelerinde özel bazı bulgular mevcuttur (5,15,109).

a. Lezyonun yüzeysel olup, akıntı, gaz oluşumu ve kötü kokuya sahip olması
b. Bazı anaerop enfeksiyonlarında siyah bir görüntü oluşumu ile karakterize bazı klinik bulguların mevcut olması (Gazlı kangren, Aktinomikoz)
c. Numunelerin ve anaerop ortamda üremiş bakteri kolonilerinin UV ışığı altında renk vermesi
d. Lezyon bölgesinde yabancı maddelerin bulunması (taş, toprak, kumaş parçaları vb.)
e. Lezyon bölgesinin yalancı bir tabaka ile kaplanması (Psödomembran)
f. Lezyon bölgesinden yapılan gram boyamada bakterilerin görülmesi ancak aerop kültürde bakteri üremesinin gerçekleşmemesi

g. İnsan veya hayvan ısırığı sonrasında gelişen enfeksiyonlarda nekroz, kangren veya apse oluşumu
h. Septik tromboflebit veya tümörlere eşlik eden anaerop enfeksiyonlar
i. Aminoglikozid, monobaktam, kinolon veya sefalosporin gibi antibiyotik grubunun bazı türleri ile etkin tedavinin sağlanamadığı enfeksiyonlar

Anaerop bakteriler normal flora elamanı olarak insan vücudunun farklı bölgelerinde bulunmaktadır. Ancak son dönmelerde yapılan çalışmalar, anaerop bakterilerin enfeksiyon etkeni olmasına karşın tedavide de kullanılabileceğini göstermiştir. Örneğin nozokomiyal ishallere neden olan *C.difficile'*nin adheziv etkilerine karşı, bazı anaerop bakterilerin probiyotik özellikleri bu amaçla kullanılabilir (112–115). Ayrıca bu bakterilerin tümör terapisinde de kullanılabilir oldukları çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (116).

3.7. Numunelerin Seçimi, Alınması ve Transportu

3.7.1. Numunelerin Seçimi

Anaerop enfeksiyon etkenlerinin doğru izolasyonu ve tanısının yapılabilmesi için seçilecek numunelerin normal flora etkenlerinden uzak olan steril vücut sıvıları, aspirat numuneleri ve optimal kabul kriterlerini taşıyan sıvı ve biyopsi örneklerinin seçilmesi gerekmektedir. Bununla beraber optimal kabul kriterlerini taşımayan numunelerin red kriterlerine göre kabul edilmemesi gerekmektedir. Anaerop kültür için optimal kabul kriterlerini taşımayan numuneler şöyle sıralanabilir (4,5,105,117);

a. Gingival sürüntü numuneleri
b. Boğaz veya nazofarengeal sürüntü numuneleri
c. Ekspektore edilen balgamda bronkoskopik numuneler
d. Yeterli antiseptik işlemlerin yapılamadığı müköz membranlardan veya cildle bitişik bölgelerden alınan numuneler
e. Çift lümenli, koruyucu olmayan bronkoskopi ile alınmış numuneler
f. Mide ve ince barsak içeriği (bazı sendromlar hariç)
g. Kalın barsak içeriği, kolostomi, ileostomi, rektal sürüntü, gaita örneği veya kolo-kutanöz fistül numuneleri (etkeni *C. difficile* ya da *C. botulinum* hastalıkları hariç)
h. Miksiyon veya kateter ile alınmış idrar numuneleri
i. Dekübitis ülserlerin, yaraların, skar dokuların, perirektal abse ve pilonidal sinüs kanalların yüzeyinden alınan sürüntü numuneleri

3.7.2. Numunelerin Alınması

Numune alma işlemi yapılmadan önce gerekli antiseptik işlemler yapılmalı ve oksijene maruziyet süresi olabildiğinde kısa tutulmalıdır. Bu amaçla öncelikli olarak antiseptik işlemler için %10'luk povidoniyot (betadin) uygulayıp daha sonra %70'lik alkol ile temizleme işlemi yapılmalıdır. Numunenin alınması esnasında oksijene maruziyet süresini kısaltmak için kullanılan en uygun alet enjektör veya benzeri aletlerdir.

Tablo 12. Enfeksiyon Bölgesine Göre Numune Alım İşlemleri/Teknikleri (4,5,105,117)

Enfeksiyon Bölgesi	İşlem/Teknik
MSS	BOS, abse, doku biyopsisi (steril şartlarda)
Dental Bölge, Kulak, Burun, Boğaz ve Sinüsler	Antisepsi işlemlerinden sonra abseden alınan aspirasyon veya biopsi materyali Orta kulak aspiratı Paranazal sinüslerden kateter ile alınan aspirat örneği
Akciğer ve Plevra	Korunmuş fırçayla yapılan transtrakeal aspirasyon Perkütan akciğer biyopsisi işlemi ile alınan numune Torakotomi ile alınan numune Koruyucu çift lümenli kateter ile elde edilen bronkoskobik numuneler Steril şartlarda alınan plevra sıvısı
Abdominal Bölge	Parasentez sıvısı (steril şartlarda alınan periton sıvısı) USG eşliğinde veya ameliyat esnasında absenin derinlerinden enjektör ile alınan aspirasyon numunesi İntestinal flora ile kontamine olmamış cerrahi safra numuneleri
Kalın Barsak	Sadece *C. difficile* veya *C. botulinum*'un etken olduğu düşünülen durumlarda kültür veya toksin çalışmaları için gaita numunesi Laparaskopi numuneleri
Kadın Genital Sistemi	Cerrahi ile elde edilen numuneler Endometriyal numunesi (korunmuş emme küreti ile elde edilen) Kuldosentez ile alınan peritoneal sıvı Rahim içi araçlar (RIA=IUD) (sadece *Actinomyces*'ler için)

Tablo 12. Enfeksiyon Bölgesine Göre Numune Alım İşlemleri/Teknikleri (4,5,105,117) (Devamı…)

Enfeksiyon Bölgesi	İşlem/Teknik
Üriner Sistem	Suprapubik aspirasyon ile elde edilen idrar
Kemik ve Eklem **Yumuşak Doku** **Açık Yaralar**	Eklem aralığından elde edilen aspirat (süpüratif artrit'de) Cerrahi sonrası drenaj materyalinin derin aspirasyonu veya biyopsi örneği (Osteomiyelit) Antisepsi işlemlerinden sonra yaranın derinliklerinden alınan biyopsi veya yara kenarından yapılan derin aspirasyon
Sinüs Kanalları	Cilde açılan ağızların (orifis) antisepsi işlemlerinden sonra enjektör veya küçük plastik kateter ile yapılan aspirasyon
Derin Abseler **Anaerobik Selülit** **Enfekte Vasküler Kangren** **Klostridiyal Myonekroz**	Antisepsi işlemlerinden sonra iğne ile alınan aspirasyon ya da biyopsi numunesi
Cerrahi Numuneler	Küretaj veya biyopsi numunesi
Dekubitis ve Diğer Yüzeysel Ülserler	Antisepsi işlemlerinden sonra derin ceplerden aspire edilen püy veya kenardan girilerek derin dokudan elde edilen biyopsi numunesi

3.7.3. Numunelerin Transportu

Numunelerin oksijene maruziyetlerini en aza indirmek için, numunenin hacmi, cinsi, miktarı ve alınma şekli göz önünde bulundurularak en kısa sürede, Cary-Blair ya da hazır ticari vasatlar gibi anaerop transport besiyerleri ile laboratuvara gönderilmelidir. Uygun transport taşıma sistemlerinin dışında, zenginleştirilmiş tiyoglikolat broth sıvı besi yerine alınarak da nakil işlemi gerçekleştirilebilir. Transport zincirinde gecikme olacaksa numuneler oda sıcaklığında bekletilmeli ve kesinlikle dondurulmamalıdır. Çünkü düşük sıcaklıklarda oksijenin numuneye nüfuz etmesi kolaylaşmaktadır.

Numune alımı enjektörle yapılabilmesine karşın, transport işlemi enjektörle yapılmamalıdır. Çünkü nakil sırasında yaralanma ve sızma riski bulunmaktadır (11,12,118).

3.8. Anaerop Kültür İçin Kullanılan Besiyerleri

Anaerop bakteri izolasyonu için kullanılan anaerop besiyerlerini genel olarak 2 kategoride toplamak mümkündür (4,5,10,11,14,15);

1. **Selektif (Seçici) Besiyerleri**
    a. Sikloserin - Sefoksitin Fruktoz Agar (CCFA)
    b. Kanamisin - Vankomisin Kanlı Agar (KVLB)
    c. *Bacteroides* Safra Eskülin Agar (BBE)
    d. Anaerop Feniletil Alkol Kanlı Agar (PEA)
    e. Yumurta Sarısı Agar (EYA)
    f. Kolistin - Nalidiksik Asit Kanlı Agar
    g. *Mobilincus* Agar
    h. Anaerop Paromomisin - Vankomisin Kanlı Agar (PV)
2. **Selektif (Seçici) Olmayan Besiyerleri**
    a. *Brucella* Kanlı Agar (BA)
    b. CDC Anaerop Kanlı Agar
    c. Tiyoglikolatlı Buyyon
    d. Kıymalı Glukozlu Buyyon (CMGB)
    e. Schaedler Kanlı Agar
    f. Colombia Kanlı Agar
    g. Fastidious Anaerop Agar (FAA)
    h. Beyin Kalp İnfusion Agar (BHIA)
    i. Triptikaz Sodyum Agar (TSA)

3.8.1. Selektif (Seçici) Besiyerleri

Selektif olmayan besiyerlerinde anaerop bakteri izolasyonu yapmak zaman alıcı ve zahmetlidir. Ancak selektif besiyerlerinin kullanılmasıyla birlikte bu zorluklar aşılabilmekte ve bakteri izolasyonunda da yaklaşık % 20'lik bir başarı sağlanmaktadır.

3.8.1.1. Sikloserin - Sefoksitin Fruktoz Agar (CCFA)

Gaita numunesinden *C. difficile'*nin izolasyonu için kullanılan özel bir besiyeridir. Bu besiyerinde üreyen *C. difficile* kolonileri UV ışığı altında flöresan renk verir.

3.8.1.2. Kanamisin - Vankomisin Kanlı Agar (KVLB)

Bacteroides, Prevotella, Veillonella ve *Fusobacterium* türlerinin izolasyonunda kullanılan özel bir besiyeridir.

Zenginleştirilmiş besiyeri olup içerdiği antibiyotikler sayesinde birçok Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin üremesi inhibe edilir. Bakteri pigmentasyonu oluşumunda etkili bir besiyeridir.

3.8.1.3. *Bacteroides* Safra Eskülin Agar (BBE)

Bacteroides fragilis grubu ve *Bilophilia wadsworthia* gibi bakterilerin izolasyonunda kullanılan özel bir besiyeridir. Bakterilerin eskülini hidrolize etmesiyle BBE besiyerinde siyah koloniler oluşmaktadır. Pigmentasyonun oluşması bakterilerin izolasyonunda ve tiplendirilmesinde önem arz etmektedir. Bu besiyerinin % 20 oranında safra içermesi, farklı bakterilerin üremesini engellemektedir.

3.8.1.4. Anaerop Feniletil Alkol Kanlı Agar (PEA)

Zorunlu anaerop bakterilerin ve fakültatif Gram-pozitif anaerop bakterilerin izolasyonunu sağlamakla birlikte, fakültatif Gram-negatif anaerop bakterilerin de üremelerini engellemektedir.

3.8.1.5. Yumurta Sarısı Agar (EYA)

Lesitinaz, proteaz ve lipaz gibi enzimlerin aktivitelerine dayanarak, bazı bakterilerin identifikasyonunda kullanılan özel bir besiyeridir. Bu besiyerinde üreyen bakteri kolonilerinde renkli parıltılı bir görüntü lipaz enziminin varlığına, opak bir zon görünümü lesitinaz enziminin varlığına, saydam bir görünüm ise proteaz enziminin varlığına işaret eder.

3.8.2. Selektif (Seçici) Olmayan Besiyerleri

Selektif olmayan tüm besiyerlerinde belirli oranlarda %5‘lik defibrine koyun kanı, hemin ve K1 vitamini bulunmaktadır. Selektif besiyerleri kullanılmadan önce, genel olarak anaerop bakterilerin izolasyonunda yaygın olarak kullanılan besiyerleridir.

3.8.2.1. *Brucella* Kanlı Agar (BA)

Bu besiyerinde % 5 ‘lik defibrine koyun kanı, hemin ve K1 vitaminleri bulunmakta olup, özellikle Gram-negatif anaerop bakterilerin kolaylıkla üreyebildikleri non-selektif bir besiyeridir.

3.8.2.2. CDC Anaerop Kanlı Agar

Bu besiyeri koyun kanı, K1 vitamini, hemin, L-sistein ve maya özü ile zenginleştirilmiş anaerop bakterilerin üreyebildikleri genel bir besiyeridir.

3.8.2.3. Tiyoglikolatlı Buyyon

İçerisinde sodyum tiyoglikolat, sodyum klorür, glukoz, indirgeyici maddeler, serum, K1 vitamini, hemin ve agar gibi maddelerin olduğu sıvı bir besiyeridir. Ek maddelerle zenginleştirilmiş bu besiyerinde aynı zamanda oksidasyon-redüksiyon potansiyeli de düşüktür. Böylece ekim öncesi numunenin bu besiyerine alınması, hem bakterilerin canlılıklarını devam ettirmesi hem de bakteri izolasyonunun kolay yapılması açısından önemlidir.

3.8.2.4. Kıymalı Glukozlu Buyyon (CMGB)

Clostridium türlerinin izolasyonunda, tiyoglikolatlı buyyona alternatif olarak kullanılan besiyeridir.

3.9. Numune Çalışma Prosedürü

3.9.1. Makroskopik İnceleme

Numunenin kötü kokması, kanlı mukuslu olması, nekrotik bir yapıda olması veya sülfür granüllerinin varlığı, numunenin anaerop kültürüne alınması gerektiğini göstermektedir.

3.9.2. Numunenin Hazırlanması

Pürülan veya doku numuneleri, tiyoglikolatlı buyyon veya kıymalı glukozlu buyyon gibi sıvı bir besiyerine alınıp vortekslenir. Bu şekilde homojen hale gelen numune ekime hazır hale gelir (118).

3.9.3. Gram Boyama – Mikroskopik İnceleme

Anaerop kültür istemiyle gelen tüm numunelerden gram boyama yapılmalıdır. Gram boyama neticesinde elde edilen mikroskobik bulgular, seçilecek besiyerini ve optimum inkübasyon süresini belirleyecektir. Gram boyamanın yanı sıra Giemsa ve Wright boyama yöntemleri de kullanılabilir. Aynı zamanda ışık mikroskobunun yanı sıra faz – kontrast, flöresan veya karanlık alan mikroskopları da kullanılabilir (4,14,117).

Gram boyama sonucunun pozitif, ancak kültür sonucunun negatif olması numune akış sürecinde bir hata veya eksiklik olduğunu göstermektedir (119).

3.9.4. Numune Ekimi ve Bakteri İzolasyonu

Anaerop kültür istemiyle gelen tüm numunelerin, zenginleştirilmiş sıvı besiyerlerine alındıktan sonra genel besiyerlerine ekilmesi önerilmektedir. Ancak gelen numunelerin ekimi zaman kaybedilmeksizin direkt de ekilebileceği bildirilmektedir. Direkt numuneden ya da sıvı besiyerinden ekim yapıldıktan sonra plaklar anaerop kavanoza veya anaerop plastik poşetlere alınıp 35-37°C'de 24-72 saat inkübe edilir (118,120).

24-72 saatlik inkübasyondan sonra plaklardaki bakteri kolonileri bir büyüteç ya da stereoskopik mikroskopla incelenir. Koloni morfolojisine göre anaerop bakteri olabilecek koloniler tespit edilir.

Bu aşamada seviye-1 identifikasyon yapılmış olur. Tespit edilen kolonilerden aerotolerans testi için iki pasaj yapılır. Birinci pasaj O_2'li ortamda, ikinci pasaj ise anaerobik ortamda inkübe edilir. Aerotolerans test sonucu ile birlikte seviye-2 identifikasyon tamamlanmış olur. İzole edilip saflaştırılan bakteri kolonilerinin, seviye-3 identifikasyonları için ileri tanı yöntemleri kullanılır (14,120,121).

3.10. Anaerop İnkübasyon Sistemleri

Anaerop bakterilerin izolasyonu, identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık çalışmalarında anaerop ortam sağlayan çeşitli sistemler kullanılmaktadır (4,105,111,118,122).

3.10.1. Anaerop Kabinler

İdeal anaerop inkübasyon sistemleri olup, %80-90 N_2, %5-10 CO_2, %5 H_2 gazları içeren kabinlerdir. Bu kabinler kültür, inkübasyon, tanımlama, antibiyotik duyarlılık gibi tüm anaerobik çalışma akış sürecinde kullanılabilir. Anaerop kültür işlemlerinin yoğun olarak yapıldığı laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılır.

3.10.2. Anaerop Jar/Kavanoz Sistemi

Bu sistemlerde de %80-90 N_2, %5-10 CO_2, %5 H_2 gazları mevcut olup, nemli ortama ihtiyaç duyan anaerop bakterilerin üremesi için uygun sistemlerdir. Bu sistemlerde ihtiyaç halinde (nemli ortamda) katalizör (palladyum kaplı aleminyum granülleri) kullanılmalıdır.

3.10.3. Anaerop Kilitli Poşet Sistemi

Bu sistemlerde ortamın CO_2 oranı %10 civarında olup, metilen mavisi ya da resazurin striplerindeki renk değişimi ile anaerop ortam takibi yapılabilirken aynı zamanda bakterilerin üremesi veya E-test yönteminde disk zon çaplarının takibi de kolaylıkla yapılabilir. Ayrıca bu sistemler, numune ve anaerop bakteri plaklarının transportunda da kullanılabilir.

3.10.4. Roll Tüp Sistemi

Özellikle araştırma laboratuvarlarında, oksijene duyarlılıkları yüksek anaerop bakterilerin kültür işlemlerinde kullanılan sistemlerdir. Kültür işlemlerinin tamamı anaerobik gaz akış ortamında yapılmaktadır.

3.11. Anaerop Kültür Plaklarının Değerlendirilmesi ve Bakteri İdentifikasyonu

Plaklar değerlendirilirken, üç veya dört farklı bakteri kolonisi üremiş ise plaklar değerlendirmeye alınır ve tür düzeyinde identifikasyona gidilir. Ancak beş ve üzeri farklı bakteri kolonisi üremiş ise kontaminasyon lehine değerlendirilip karışık flora denilir ve raporlanır. Ancak, kontaminasyon olmasına rağmen baskın olarak üreyen bir tür varsa seviye-2 düzeyinde identifikasyona gidilir. Seviye-2 identifikasyon, anaerop lehine ise seviye-3 identifikasyona geçilir. Seviye-1 düzeyinde identifikasyon yapmak için bakterin koloni morfolojilerine ait özellikler önem arz etmektedir.

Tablo 13. Anaerop Bakterilerin Koloni Morfolojik Özellikleri ve Olası Bakteri Türleri (4,11,123)

Koloni Morfolojisi	Olası Bakteriler
Renk/ Pigment	
Pembe, Kırmızı, Sarı, Ten Rengi	*Peptococcus niger*
Sarı, Ten Rengi	*F. nechrophorumam subsp. fundiliforme*
Kahverengi, Siyah	*Porphyromonas spp.*
Pigmentsiz ya da Pigmentli	*Prevotella spp.*
Opak ya da Benekli Koloniler	*F. nucleatum*
Yoğunluk (Şeffaf Koloni)	*B. ureolyticus, Actinomyces naeslundii*
Koku	
Hoş Olmayan Tatlı Kokusu	*Peptostreptococcus anaerobius*
At Ahırı Kokusu	*Clostridium difficile*
Yayvan Koloni	*C. tetani*
Agarı Çukurlaştırma	*B. fragilis, B. ureolyticus, Veillonella spp.*

Tablo 13. Anaerop Bakterilerin Koloni Morfolojik Özellikleri ve Olası Bakteri Türleri (4,11,123) (Devamı…)

Koloni Morfolojisi	Olası Bakteriler
Çift Zonlu Hemoliz	*C. perfringens*
Örümcek Ağı Benzeri Koloni	*P. propionicum, A. israeli (genç koloni)*
Sahanda Yumurta Görünümü	*F. varium, F. mortiferum*
Azı Dişi Görünüşlü Koloni	*P. propionicum, A. israeli (yaşlı koloni)*
Ekmek Kırıntısı Görünümlü Buzlu Cam Görüntüsü	*F. nucleatum*
UV Işığında Flöresans Verme	
Kırmızı	*Veillonella spp.*
Tuğla Kırmızısı	*Prevotella spp.*
Açık Yeşil	*Porphyromonas spp.*
	F. nucleatum
	F. nechrophorumam subsp. fundiliforme
	C. difficile

3.11.1. Bakteri İdentifikasyonu

Koloni morfolojisine göre anaerop bakteri olabilecek koloniler tespit edilir, yorumlanır ve seviye-1 düzeyinde tanımlama yapıldıktan sonra seviye-2 düzeyinde tanımlamaya geçilir. Seviye-2 identifikasyon düzeyinde; karbonhidrat fermantasyon reaksiyonları, katalaz, eskülin hidrolizi, nitrat redüktaz (nitrat disk testi), SPS (sodyum polyanetolsulfonat) disk testi, safrada üreme varlığı, üreaz testi, lesitinaz ve lipaz reaksiyonları, format fumarat (F / F) ile üremenin stimülasyonu testi, DNAaz varlığı, jelatin hidrolizi, spor testi, hareket muayenesi, indol testi, toksin üretimi gibi biyokimyasal testlerin yanında antimikrobiyal disk duyarlılık testleri de mevcuttur (4,105,118,121).

Tablo 14. Seviye-1 ve Seviye-2 İdentifikasyon Testleri (5,105,111,118)

Tür	Hücre morfolojisi	Sporlar	Çift zonlu beta hemoliz	Kanamisin (1 mg)	Kolistin (10 µg)	Vankomisin (5 µg)	% 20 Safrada Üreme	Katalaz	Alanin peptidaz	İndol üretimi	Nitrat redüksiyonu	Üreaz	Lipaz	Lesitinaz	Hareket	Tuğla rengi flöresan
***B. fragilis* grubu**	B	-	-	R	R	R	+	D	+	D	-	-	-	-	-	-
Diğer *Bacteroides spp.*	B	-	-	R	D	R	-	-	+	D	-	-	-	-	-	-
***B.ureolyticus* grubu**	B	-	-	S	S	R	-	-	-	-	+	D	-	-	-	-
B. ureolyticus	B	-	-	S	S	R	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
B. fragilis	B	-	-	S	S	R	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Fusobacterium	B	-	-	S	S	R	D	-	-	D	-	-	D	-	-	-
Veillonella	K	-	-	S	S	R	-	D	-	-	+	-	-	-	-	-

B: Basil, KB: Kokobasil, (-): Negatif reaksiyon, R: Dirençli, (+): Pozitif reaksiyon, S: Duyarlı D: Değişken

Anaerop bakterilerin identifikasyonunda kullanılan seviye-1 ve 2 düzeyindeki tüm testlere rağmen anaerop bakteri tanımlama yüzdesi maksimum %75 civarındadır. Bunun en temel sebepleri arasında, anaerop bakterilerin izolasyonundaki zorluklar ve zaman içerisinde sürekli olarak meydana gelen taksonomik değişiklikler söylenebilir.

Tüm bu zorluklara rağmen, anaerop bakteri tanımlamada duyarlılığı çok yüksek testler geliştirilmiştir. Seviye-3 düzeyindeki bu identifikasyon testleri şunlardır (124–127);

a. Enzim Tanımlama Sistemleri (Rapid ID 32A, RapID ANAII, ANI Card-Vitek)
b. Özel Biyokimyasal Sistemler (API, BBL Crystal Anaerobe, Sceptor Anaerobe)
c. Metabolik Son Ürünleri Tespit Eden Sistemler (Metil Ester Analizleri, Sitotoksisite Testleri, Gaz-Sıvı Kromotografisi, Serbest Yağ Asidi Analizleri)
d. Enzim Substratı Taşıyan Sistemler (ROSC0 Tablet)
e. Matrix-Aracılı Lazer Desorpsiyon-Kütle Spektrofotometrisi (MALDI-TOF MS)
f. Nükleik Asit Prob Tekniği ile Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

3.12. Anaerop Bakterilerde Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Son dönemlerde anaerop bakterilerde görülen yaygın antibiyotik direnci, özellikle polimikrobiyal enfeksiyonlarda tedaviyi ciddi manada geciktirmektedir. Bu sebeple izole edilen anaerop bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması önem kazanmaktadır. Ancak bu süreç zahmetli ve zaman alıcı olduğundan dolayı bazı özel durumlarda yapılması önerilmektedir. Antibiyotik duyarlılık testlerini gerektiren durumlar şunlardır (128);

a. *Bacteroides fragilis grubu,* pigmentli *Bacteroides spp., Bacteroides gracilis, Fusobacterium spp., Clostridium perfringens ve Clostridium ramosus* gibi bakterin izolasyonu yapıldığında
b. Bölgesel sağlık kuruluşlarında ve coğrafik bölgelerde antibiyotik duyarlılık paternlerinin belirlenmesinde
c. Ampirik tedaviye cevap vermeyen anaerobik enfeksiyonlarda
d. Özellikle kan, plevral sıvı ve peritoneal sıvılardan izole edilen anaerop bakteri varlığında
e. Septik artrit ve osteomiyelit gibi kronik anaerobik enfeksiyonlarda
f. Yeni bir anaerop bakteri türü keşfedildiğinde
g. Klinisyenin özel talebi üzerine

3.12.1. Agar Dilüsyon Yöntemi

CLSI (Clinical and Laboratory Standarts Instutute=NCCLS "National Committee for Clinical Laboratory Standards") anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılığı için, zenginleştirilmiş *Brucella* agar kullanılarak yapılan agar dilüsyon yöntemini referans yöntem olarak belirtmiştir. Bu yöntem zahmetli olduğu için sadece sürveyans çalışmalarında ve MIK (Minimum İnhibitör Konsantrasyonu) değerlerinin doğru bir şekilde karşılaştırılmasında kullanılmaktadır.

3.12.2. Broth Mikrodilüsyon Yöntemi

B. fragilis grubu bakteriler için önerilen bir yöntemdir.

3.12.3. Broth Disk Diffüzyon ve Elüsyon Testi

Bu iki testin sonuçları referans yöntem olan agar dilüsyon ile uyumlu olmadığı için rutin çalışmalarda kullanılmamaktadır.

3.12.4. E-Test Yöntemi

Katı besiyerinde difüzyon yoluyla MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyonu) değerlerinin saptanmasına olanak sağlayan bir testtir. Diğer testlerle karşılaştırıldığında pratik, kolay ve güvenilir sonuçlar vermektedir. 0.5 McFarland bulanıklık düzeyi belirlenir ve *Brucella* kanlı agar yüzeyine steril bir eküvyonla yayılır. MİK bir mikroorganizmanın üremesini engelleyen en düşük ilaç konsantrasyonu olarak tanımlanır. Akabinde agar yüzeyine, belli bir antibiyotik gradienti içeren E-test stripleri yerleştirilir. Plaklar 24-72 saat süreyle 35°C'de inkübe edilip MİK değerleri belirlenir. Değerlendirme yapılırken şerit ile eliptik inhibisyon zonunun kesiştiği nokta MIK değeri olarak kabul edilir (129,130).

Tablo 15. Antimikrobiyal Duyarlılık Testlerinin Karşılaştırılması (129)

Test	Kullanılan Besiyeri	İnokülom	İnkübasyon Süresi	Avantajları	Dezavantajları
Agar dilüsyon	Zenginleştirilmiş *Brucella* Kanlı Agar **KKS**: *B. fragilis* ATCC 25285, *B.thetaiotaomicron* ATCC 29741, *C. difficile* ATCC 700057, *Eggerthella lenta* ATCC 43055	105 hücre/alan	48	Çok sayıda bakteri ve antibiyotik denenebilir. Referans yöntemdir.	Pahalı bir yöntemdir. Yoğun laboratuvar için uygundur.
Broth mikrodilüsyon	Zenginleştirilmiş *Brucella* Broth **KKS**: *Eggerthella lenta* ATCC 43055	106 hücre/ml (105 /kuyucuk)	48	Çok sayıda bakteri ve antibiyotik denenebilir. Ekonomiktir	Bazı türler iyi üremez. Donmuş panellerin içindeki besiyeri miktarı azdır.
E test	*Brucella* Kanlı Agar **KKS**: *Eggerthella lenta* ATCC 43055	0.5 McFarland	24-48	Nadir hasta suşları için uygundur. Doğru MİK değerleri vardır.	Sürveyans çalışmaları için pahalı bir testtir.

KKS: Kalite Kontrol Suşları

3.13. Anaerop Bakterilerde Tedavi

Öncelikli olarak anaerop enfeksiyonlarda apse drenajı, nekrotik dokuların debridmanı, yüzey antisepsisi, enfeksiyon bölgesinin oksijenle teması, yabancı cisimlerin eliminasyonu ve obstrüksiyonların giderilmesi gibi cerrahi işlemler yapılmalıdır. Tedavinin devamı olarak da antibiyotik kullanılmalıdır. Anaerop enfeksiyonlarda bakteri izolasyonu ve identifikasyonu zaman alıcı ve zahmetli olduğu için hasta tedavisi öncelikli olarak ampirik tedavi ile başlar. Bu sebeple belirlenmiş anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılık sonuçları ampirik tedavi için önem arz etmektedir.

Son dönemlerde görülen anaerop bakterilerdeki yüksek antibiyotik direnci, özelikle ampirik tedavisinin başarısı için belirli periyodlarda antibiyotik direnç takibini gerektirmektedir. Bu yüzden anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılık sonuçlarının bildirilmesi ile uzun süreli tedavi gerektiren endokardit, tekrarlayan ve dirençli bakteriyemi, akciğer apsesi, pulmoner hipertansiyon, osteomiyelit gibi ciddi enfeksiyonların tedavisinde yada ampirik tedaviye yanıt alınamayan enfeksiyonların tedavisinde yol gösterici olmaktadır.

Yaygın olarak kullanılan nitroimidazoller, karbapenemler, kloramfenikol, beta laktamaz inhibitörleri ile kombine edilmiş beta laktamlar, penisilin, sefoksitin ve klindamisin gibi antibiyotiklere duyarlılık giderek azalırken, bu antibiyotiklere karşı direnç genleri de tespit edilmiştir. Genetik madde aktarım mekanizmaları ile bu direnç genleri bakteriler arasında taşınabilmektedir.

Anaerop patojen etkenleri arasında en çok antibiyotik direnç mekanizmalarına ve en yüksek antibiyotik direncine sahip türler *Bacteroides* cinsi içerisinde yer alır (131). *Bacteroides fragilis,* farklı gruptaki bazı antibiyotiklere doğal dirençlidir (132). Temel olarak, herhangi bir antibiyotik ajanına karşı geliştirilen bir direnç üç mekanizma ile açıklanabilir (19,133);

a. İlacın Bağlandığı Reseptör veya Bağlanma Bölgesinde Oluşan Değişiklikler
b. Bakterinin İç ve Dış Membran Permeabilitesinde Azalma (Efflux Pompa Sisteminde Değişiklik)
c. İlacın Enzimatik İnaktivasyonu

Anaerop enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin direnç durumları şöyledir (12,105,134,135);

Penisilin G: Özellikle *B. fragilis*'de bu antibiyotiğe karşı yüksek oranda direnç söz konusudur. Bunun en temel sebebi ise bu bakteri grubunda beta laktamaz enziminin bulunmasıdır. Böylece beta laktam grubu olan bu antibiyotik, bu enzimin varlığında kolaylıkla parçalanır. Ülkemizde de bu antibiyotiğe olan anaerop bakteri direnci yüksek düzeylerdedir.

Sefoksitin: Anaerop enfeksiyonlarında bu antibiyotiğin dışında hiçbir sefalosporin grubu antibiyotik kullanılmamalıdır. Çünkü anaerop bakteriler arasında (özellikle *B. fragilis* grubunda) yüksek oranda sefalosporin direnci mevcuttur.

Piperasilin: Ülkemiz dahil olmak üzere dünya çapında bu antibiyotiğe olan direnç, *B. fragilis* grubunda %13-90, safraya duyarlı Gram-negatif anaerop bakterilerde ise %5 düzeyindedir.

Tetrasiklin: Bu antibiyotiğe karşı antibiyotik duyarlılık profili değişken olmakla birlikte artan bir direnç söz konusudur.

Kloramfenikol: Protein sentezini inhibe ettiği için bakteriler üzerinde ciddi bir etkiye sahiptir. Yan etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Klindamisin: Anaerobik ortamda protein sentezini inhibe ederek bakteriler üzerinde bakterisidal etki gösterir. Bazı *B. fragilis, C.perfringes, Peptococcus ve Peptostreptococus* suşları, ribozomun 50S birimini metilleyerek bu antibiyotiğe direnç geliştirmişlerdir. Psödomembranöz enterokolite neden olması en önemli yan etkisidir.

Metronidazol: Anaerop bakteriler üzerinde etkili olmasının yanında, anaerobik ortam şartları da bu ilacın etkinliğini artırmaktadır. Ancak, sporsuz Gram-pozitif anaerop bakterilerde bu ilaca karşı direnç yüksektir. *Lactobacillus spp., Propionobacterium spp., Actinomyces spp.,* bazı gram pozitif anaerop bakteriler ve bazı anaerop koklar metronidazole doğal dirençlidirler.

Moksifloksasin: Anaerop bakterilerin hızlı bir şekilde direnç geliştirdiği florokinolon türü bir antibiyotiktir. *B. fragilis* ve diğer Gram-negatif anaerop bakteriler üzerinde etkili iken, *B. thetaiotaomicron* üzerine etkinliği zayıftır.

Beta Laktam / Laktamaz İnhibitör Kombinasyonları: Amoksisilin-klavulanik asit, tikarsilin-klavulanik asit, ampisilin-sulbaktam, sefoperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam gibi antibiyotik kombinasyonları anaerop enfeksiyonlarında aktif olarak kullanılmaktadır. Gram-negatif anaerop bakterilere en iyi etki eden antibiyotik grubudur.

İmipenem - Meropenem: Genel olarak bu antibiyotiklere olan direnç düşük düzeylerdedir.

3.13.1. β-Laktamaz Testi

B. fragilis grubu, *Bilophila wadsworthia, Fusobacterium ve Clostridium* türlerinin β-laktamaz enzimini salgıladığı bildirilmiştir. Bu enzim varlığında, başta penisilin olmak üzere beta laktam grubu antibiyotikler bakteriler üzerinde etkili değildirler. Penisilin direnci şüphesi varsa bu test yapılabilir ancak bakterilerde farklı direnç mekanizmaları olduğu için bu testin sonucu güvenilir olmayabilir.

β-laktamaz enziminin varlığının araştırılmasında kullanılan yöntem nitrosefin disk yöntemidir. β-laktamaz enziminin beta laktam halkasını hidroliz etmesi neticesinde sarıdan kırmızıya dönüşen renk değişimi meydana gelir (129,136).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. GEREÇ

4.1.1. Cihazlar ve Malzemeler

- MALDI-TOF MS (Matriks Assisted Lazer Desorption/İonization Time Of Flight Massspectrometry): Bruker Daltonics, Bremen, Germany
- Etüv: Thermo Heratherm IGS60, Almanya
- Anoxomat Jar Sistemleri, US & Kanada
- Vortex: Stuart SA8, Almanya
- Hassas Terazi: Mettler Toledo, İsviçre
- Mikroskop: Olympus CX 31, Japonya
- Mikropipet: Thermo Scientific, Almanya
- Soğutucu Dolaplar
- Otoklav: Thermo Scientific OG180, Japonya
- Anaerop Kilitli Poşetler
- Anaerop Standart İnkübasyon Konteynır Sistemler
- AnaeroPackTM-Anaero Mitsubishi Gas Chemical, Japan
- Metilen Mavisi Emdirilmiş Kâğıt Stripler (Anerotest, Merck, Germany)
- McFarland cihazı
- Su banyosu (Benmari)
- Steril pipet uçları
- Mezür
- Ependorf, Lam ve lamel

4.1.2. Kimyasallar ve Solüsyonlar

- Etil Alkol (etanol): Riedel-de Haën
- NaOH (Sodyum Hidroksit)
- Formik Asit
- HCCA Matriks çözeltisi (a-cyano-4-hydroxycinnamic acid)
- *Brucella* Broth

- Skim Milk Broth (Oxoid)
- Agar
- Hemin Stok Solüsyonu
- Vitamin K1 Solüsyonu
- Defibrine Koyun Kanı
- Triptikaz
- Resazurin
- Dekstroz
- Maya özütü
- L-sistein
- Sodyum Klorid
- Potasyum İyodür
- Kristal Viyole
- İyot Krisalleri
- Bazik Fuksin
- İmmersiyon Yağı
- Sodyum Tiyoglikolat

4.2. YÖNTEM

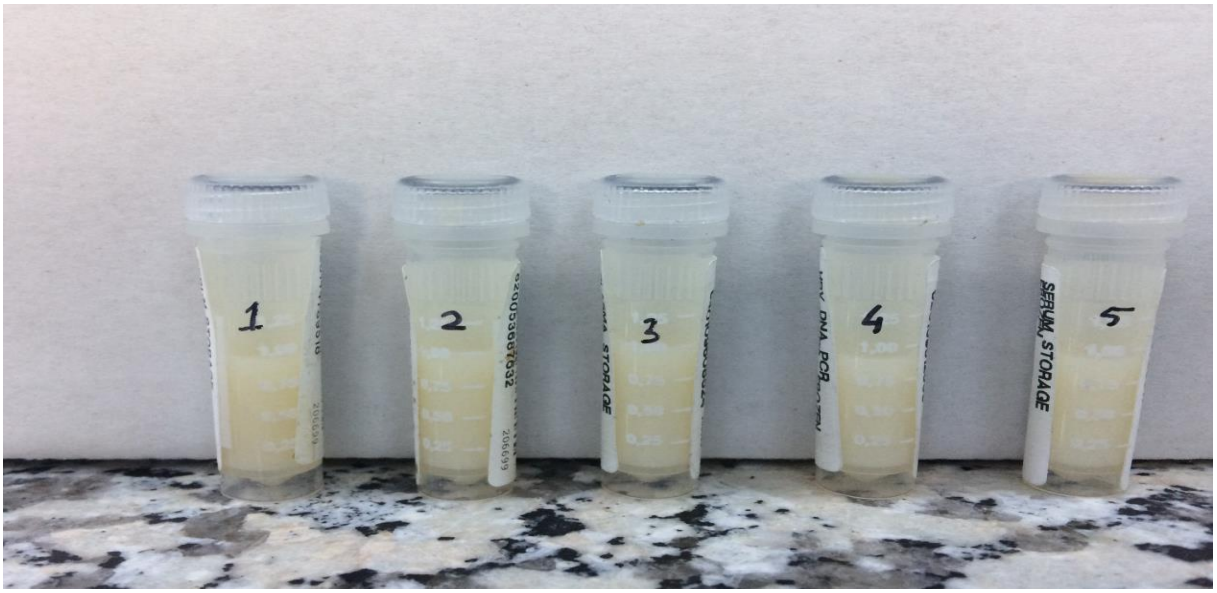
4.2.1. Numunelerin Toplanması

Çalışmaya, 11.06.2019 - 04.03.2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Bakteriyoloji/Kültür laboratuvarına, çeşitli klinik birimlerden anaerop kültür istemiyle 372 numune dahil edilmiştir. Numuneler anaerop taşıma besiyerleri ve tiyoglikolatlı sıvı besiyerleri ile laboratuvara ulaştırılmıştır. Zaman kaybedilmeksizin laboratuvara ulaşan tüm numunelerin ekim, saflaştırma ve identifikasyon işlemleri yapıldı. İdentifikasyonu yapılan Gram-negatif anaerop bakterilerin tümü, çalışmanın yapılacağı zamana kadar, skim milk buyyon içerisinde – 80 °C'de saklandı.

Bu çalışma için, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.06.2019 tarih ve 166 no'lu kararıyla onay alınmıştır.



Resim 1. Numunelerin Laboratuvara Taşınması



Resim 2. İdentifikasyonu Yapılan Gram-Negatif Anaerop Bakterilerin Skim Milk Buyyona Alınması

4.2.2. Numunelerin İşleme Alınması

Laboratuvara ulaşan numunelerin uygun alım tekniklerine ve uygun transport kurallarına uygun olup olmadığı değerlendirildi. Uygunsuz numuneler red kriterlerine göre reddedildi, uygun olan numunelerin ise makroskobik (numunelerin pürülan, kanlı mukuslu, kötü koku ve sülfür granülleri içermeleri gibi) ve mikroskobik (polimorfonükleer lökosit, pleomorfik boyanma, spor formu vs.) muayeneleri yapıldı, sonuçlar kaydedildi. Kültür için ekim işlemine geçildi.

4.2.3. Numunelerin Ekim İşlemine Alınması

Uygun olan numunelerin tümü *Brucella* kanlı agar ve tiyoglikolatlı sıvı besiyerlerine ekimleri yapıldı. Geri dönüş sıvısı olarak kullanılan tiyoglikolatlı buyyon oda sıcaklığında, *Brucella* kanlı agar plakları ise anaerop ortamda (anoxomat jar sistemleri, anaerop kilitli poşetler veya anaerop standart inkübasyon konteynır sistemleri) 35-37°C'de 24-72 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda ürediği görülen tüm kolonilerin morfolojik görünümleri ve pigment oluşumları değerlendirildi ve saflaştırmak için pasajları yapıldı. Pasajları yapılan plaklar, tekrar anaerobik ortamda uygun sıcaklık ve sürede inkübe edilip, identifikasyon aşamasına geçildi.

Saflaştırma sürecinde meydana gelen herhangi bir aksaklıkta, geri dönüşüm sıvısı olan tiyoglikolatlı buyyondan tekrar ekim işlemi yapıldı ve süreç aynı şekilde takip edildi.

Kullanılan Besiyerlerinin Hazırlanması

***Brucella* Kanlı Agar (BA)**

- *Brucella* broth: 1000 ml
- Agar: 2,5 gr
- Hemin stok solüsyonu: 1 ml
- Vitamin K1 solüsyonu: 1 ml
- %5 defibrine koyun kanı

Hazırlanışı:

- 20 ml %95'lik etanol içinde 0,2 gr vitamin K1 çözüldü. (Vitamin K1 stok)
- 10 ml NaOH içinde 0,5 gr hemin çözüldü. (Hemin stok)
- Temel besiyeri benmaride ısıtılarak eritildi.
- 121 °C'de 15 dk otoklavlanarak steril edildi.
- 50 °C'ye soğutuldu.
- Aseptik koşullarda %5 defibrine koyun kanı, 1 ml stok vitamin K1 ve 1 ml stok hemin solüsyonu ilave edildi.
- 20 ml'lik porsiyonlarda 4-8 °C'de saklandı.

Tiyoglikolat Sıvı Besiyeri

- Triptikaz: 15 gr
- Agar: 0,75 gr
- Resazurin: 0.001 gr
- Dekstroz: 5,5 gr
- Maya özütü: 5 gr
- L-sistein: 0,5 gr
- Sodyum klorid: 2,5 gr
- Sodyum tiyoglikolat: 0,5 gr
- Sodyum bikarbonat: 1gr
- Hemin stok solüsyonu: 1 ml
- Vitamin K1 solüsyonu: 1 ml

Hazırlanışı:

- 1 ml hemin solusyonu, 1ml vitamin K1, 1 gr sodyum bikarbonat ve 29,8 gram hazırlanan karışım 1 lt distile suda çözüldü.
- pH 7,1 olarak ayarlandı.
- Benmaride ısıtılarak eritildi.
- 121 °C'de 15 dk otoklavlanarak steril edildi.
- 18 ml'lik porsiyonlarda 25 °C'de saklandı.

Skim Milk

- Distile su: 250 ml
- Skim milk: 25 gr

Hazırlanışı:

- 250 ml distile suda 25 mg skim milk çözüldü.
- 121 °C'de 15 dk otoklavlanarak steril edildi.
- 1 ml'lik porsiyonlarda 4-8 °C'de saklandı.

4.2.4. Anaerobik Ortamın Sağlanması ve Takibi



Anaerop kültür ortamını oluşturmak için farklı teknik, cihaz ve malzemeler kullanıldı. Bunların başında Anoxomat Jar Sistemleri gelmektedir. Anaerop ortamın otomatik olarak sağlanıp denetlendiği bu sistemde, %80 - 90 N_2, %5-10 CO_2, % 5 H_2 gaz karışımıyla, sisteme bağlı ve içlerinde anaerop plakların bulunduğu jarlarda anaerop bir ortam oluşturuldu. Bunun yanında konvansiyonel yöntemlerden olan anaerop kilitli poşetler, 2,5 lt'lik anaerop jarlar/kavanozlar ve standart inkübasyon konteynır sistemleri de kullanıldı.

Resim 3. Anaerop Ortam Oluşturucular

Bu sistemlerde anaerobik ortamın oluşturulmasında 'AnaeroPack' blokları, denetlenmesinde ise metilen mavisi emdirilmiş kâğıt stripler (Anerotest) kullanıldı.

4.2.5. İzole Edilen Anaerop Bakterilerin İdentifikasyonu



24-72 saatlik inkübasyon sonunda plaklar değerlendirildi. Üremesi olmayan plakların inkübasyon süreleri, gerekli görüldüğünde 5 güne kadar uzatıldı. Anaerop plaklarda üreyen farklı tüm kolonilerin tür düzeyinde identifikasyonları MALDI-TOF MS cihazı ile yapıldı. Tür düzeyinde identifikasyonları yapılan tüm anaerop bakterilerin pasajları *Brucella* kanlı agara yapıldı. MALDI-TOF MS bakteri identifikasyon sonuç skorları, minimum tür identifikasyon skorunun (2.000 = min - 3.000 = max) altında olması halinde identifikasyon işlemleri tekrarlandı.

İnkübasyon süresinden sonra pasajlanmış plaklardan alınan 1-2 bakteri kolonisi, MALDI-TOF MS 96'lık örnek çalışma plakasına aktarıldı, kurutuldu ve üzerine 1µl % 70'lik formik asit damlatılıp, çelik plaka tekrar kurutulmaya bırakıldı. Son olarak da çelik plaka üzerine 1µl matriks çözeltisi damlatılarak kurumaya bırakıldı ve cihaza yüklendi.

Resim 4. MALDI-TOF MS Cihazı

Üretici firmanın yüklediği sisteme ve belirlediği identifikasyon kurallarına göre cins ve tür düzeyinde tanımlama yapan MALDI-TOF MS cihazı, 2-20 kDa kütle aralığında, pozitif lineer modda, 337 nm nitrojen lazer iyonlar oluşturup elde ettiği veri spektrumlarını, MALDI Biotyper Otomasyon Kontrol ve Bruker Biotyper 3.1 yazılımı (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) ile analiz etmektedir.

Tablo 16. MALDI-TOF MS Cihazının Cins ve Tür Tanımlama Kriterleri

Skor Aralığı	Yorumlama	Skorlama	İdentifikasyon Düzeyi
2.300- 3.000	Yüksek Olasılıklı Tür Tanımlaması	+++	Tür
2.000-2.299	Muhtemel Tür, Güvenilir Cins Tanımlaması	++	Tür, Cins
1.700-1.999	Muhtemel Cins Tanımlaması	+	Cins
1.000-1.699	Güvenilir Olmayan Tanımlama	-	Tanımlama yok

4.2.6. İzole Edilen Anaerop Bakterilerin Antimikrobiyal Direncin Belirlenmesi



Saflaştırılıp tür düzeyinde tanımlanan Gram-negatif anaerop bakterilerin, 9 antibiyotiğe olan antimikrobiyal direncini belirlemek amacıyla E-test yöntemi kullanıldı. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST Version 10.0: 2020) antibiyotik duyarlılık test rehberine göre 8 antibiyotiğin (P, AMC, TPZ, IP, MP, CM, MZ, CL), Clinical Laboratory and Standard Institute (CLSI M100-ED30: 2020) antibiyotik duyarlılık test rehberlerine göre ise 1 antibiyotiğin (MX) MIC değerleri belirlendi.

Saflaştırılıp izole edilen Gram-negatif anaerop bakterilerin, McFarland bulanıklık standart değeri 1.00 olarak ayarlandı. McFarland standart değeri 1.00 olarak ayarlanmış tüm bakteri süspansiyonları, steril eküvyon çubuğu yardımı ile *Brucella* kanlı agar yüzeyine en az üç kez 120°'lik rotasyon olacak şeklinde ekim işlemi yapıldı.

Resim 5. McFarland Birimi Hücre Densitometresi

E-test striplerini kullanmadan önce bulunduğu –20 ° C'den çıkarıp 25 ° C'ye gelmesi sağlandı. Steril bir pens yardımı ile stripler birbirine paralel ve zıt olacak şekilde agar yüzeyine dikkatlice yerleştirildi. Her bir bakteri için toplam 9 antibiyotik stribi ve 5 *Brucella* kanlı agar plağı kullanıldı. Bu işlem her bakteri için ayrı ayrı yapılmış olup, maksimum 15 dk içerisinde tamamlandı. Akabinde plaklar anaerop ortama alındı ve 37 ° C'de 24-72 saat süre ile inkübe edildi. İnkübasyon neticesinde plaklar değerlendirmeye alındı ve oluşmuş eliptik inhibisyon zonunun antibiyotik stribi ile kesiştiği nokta o antibiyotik için MIC değeri olarak kabul edildi. Böylece belirlenen MIC değerleri referans rehberlere göre yorumlandı ve bakterinin antibiyotik direncinin olup olmadığı belirlendi.

Tablo 17. Bu Çalışmada Kullanılan Antibiyotiklerin Özellikleri

No	Antibiyotikler	MIC Sınır Değerleri (ug/ml)		MIC (ug/ml)	Referans Rehber	Üretici Firma
		Duyarlı (S)	Dirençli (R)			
1	Penisillin (P)	≤ 0,25	> 0,5	0,016-256	EUCAST	Bioanalyse Turkey
2	Amoksisillin Klavulanik asid (AMC)	≤ 4	> 8	0,016-256	EUCAST	Bioanalyse Turkey
3	Piperasillin Tazobaktam (TPZ)	≤ 8	> 16	0,016-256	EUCAST	Bioanalyse Turkey
4	İmipenem (IP)	≤ 2	> 4	0,002-32	EUCAST	Biomerieux France
5	Meropenem (MP)	≤ 2	> 8	0,002-32	EUCAST	Bioanalyse Turkey
6	Klindamisin (CM)	≤ 4	> 4	0,016-256	EUCAST	Bioanalyse Turkey
7	Moksifloksasin (MX)	≤ 2	≥ 8	0,002-32	CLSI	Bioanalyse Turkey
8	Metronidazol (MZ)	≤ 4	> 4	0,016-256	EUCAST	Biomerieux France
9	Kloramfenikol (CL)	≤ 8	> 8	0,016-256	EUCAST	Bioanalyse Turkey

5. BULGULAR

Çeşitli klinik servislerden anaerop kültür istemiyle 372 farklı klinik numune, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Bakteriyoloji/Kültür laboratuvarına gönderidi. 372 hastanın 188 (% 50,5) 'i bayan, 184 (% 49,5)'ü bay iken bu hastaların yaş ortalamaları 37, yaş aralığı ise 0 – 90 idi.

372 farklı klinik numunenin 77 (% 20,7)'si K.B.B kliniğinden, 68 (% 18,3)'i genel cerrahi kliniğinden, 64 (% 17,2)'ü ortopedi kliniğinden ve geriye kalan 163 (% 43,8)'ü de diğer klinik ve polikliniklerden gönderildi.

Numunelerin 260 (% 69,8)'ı apse, 95 (% 25,5)'i doku/yara, 6 (% 1,6)'sı kan, 5 (% 1,3)'i eklem sıvısı, 4 (% 1)'ü plevra/periton sıvısı ve 2'si idrar idi.

260 apse numunesinin 33 (% 12,6)'ünde Gram-negatif anaerop, 15 (% 5,7)'inde Gram-pozitif anaerop, 2 (% 0,7)'sinde ARB (Acide Resistant Bacilli), 83 (% 31,9)'ünde fakültatif aerop/anaerop bakteri üremişken, 127 (% 48,8)'sinde ise üreme olmadı.

95 doku/yara numunesinin 7 (% 7,3)'sinde Gram-negatif anaerop, 2 (% 2,1)'sinde Gram-pozitif anaerop, 33 (% 34,7)'ünde fakültatif aerop/anaerop bakteri üremişken, 53 (% 55,7)'ünde ise üreme olmadı.

6 kan numunesinin 4 (% 66,6)'ünde Gram-pozitif anaerop, 1 (% 16,6)'inde fakültatif aerop/anaerop bakteri üremişken, 1 (% 16,6)'inde ise üreme olmadı.

5 eklem sıvısı numunesinin 1 (% 20)'inde Gram-pozitif anaerop, 2 (% 40)'sinde fakültatif aerop/anaerop bakteri üremişken, 2 (% 40)'sinde ise üreme olmadı.

4 plevra/periton sıvısı numunesinin sadece 1 (% 25)'inde fakültatif aerop/anaerop bakteri üremişken, 3 (% 75)'ünde ise üreme olmadı.

2 idrar numunesinin 1 (% 50)'inde Gram-pozitif anaerop üremişken, 1 (% 50)'inde ise üreme olmadı.

Bunun yanında apse numunesinden 6, doku/yara numunesinden 2 olmak üzere toplam 8 Gram-negatif anaerop bakteri saflaştırılamayıp çalışmaya alınamadı. Yine apse numunesinden 4, doku/yara numunesinden 1 olmak üzere toplam 5 Gram-pozitif anaerop bakteri saflaştırılamadı.

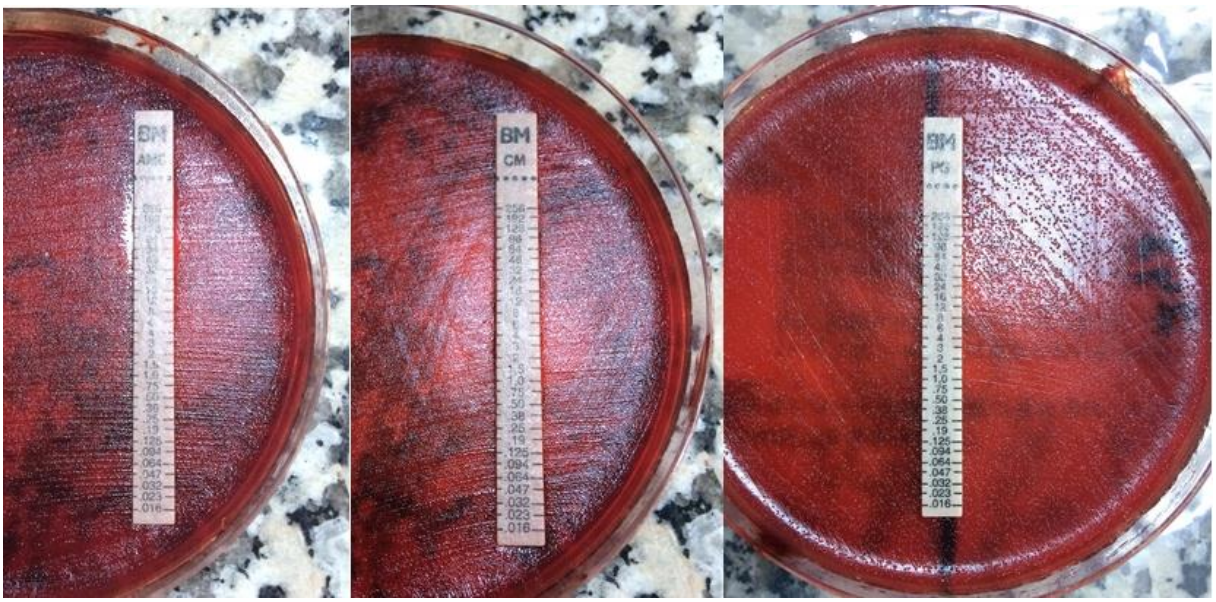
Vücudun anatomik bölgeleri göz önünde bulundurulduğunda baş ve boyun bölgelerinde meydana gelen anaerobik enfeksiyonlar, diğer anatomik bölgelerdeki anaerobik enfeksiyonlardan sayıca fazla idi. Aynı şekilde bu bölgelerden izole edilen anaerop bakteri oranı da sayıca fazla olup, en çok izole edilen türler *Prevotella* türleri idi.

Deri ve yumuşak doku ile solunum yolu enfeksiyon oranları en az olup, *Veillonella parvula* ve *Dialister pneumosintes* en az izole edilen türler idi. İzolasyon bölgesine göre bakteri dağılımının ayrıntıları Tablo 18'de verilmiştir.

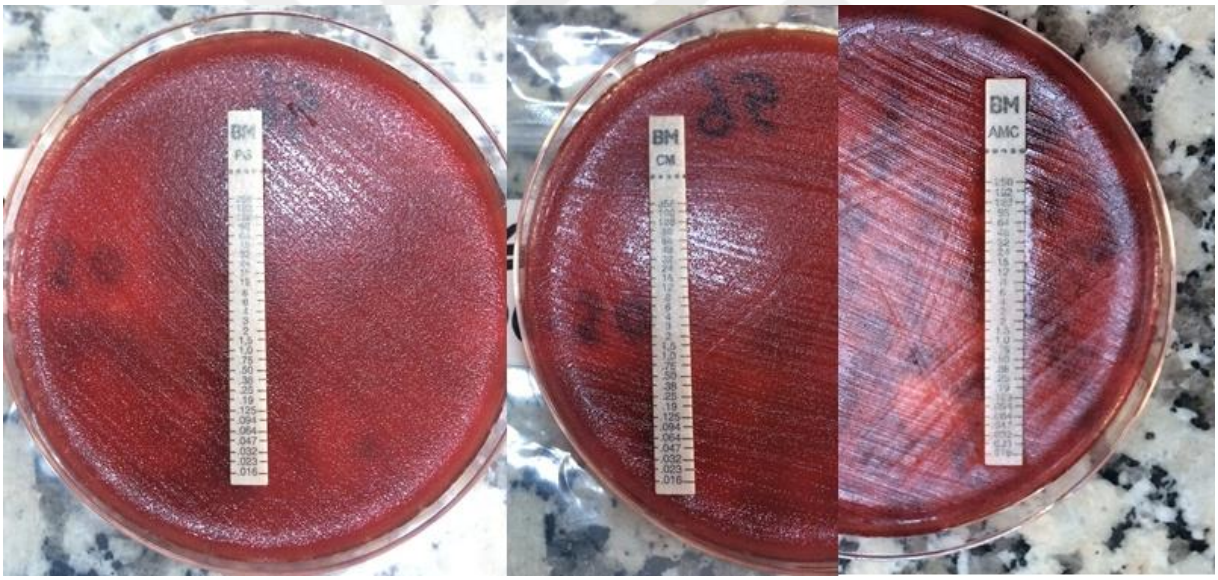
Tablo 18. İzolasyon Bölgesine Göre Gram-Negatif Anaerop Bakterilerin Dağılımı

İzolasyon Bölgesi	*B. fragilis*	*Bacterioides spp.*	*Prevotella spp.*	*Fusobacterium spp.*	*Veillonella spp.*	*D. pneumosintes*	Toplam
Deri ve yumuşak doku enf.	0	1	0	0	1	0	2 (% 4,4)
Intra-abdominal enf.	3	1	1	1	0	0	6 (% 13,3)
Genital sistem enf.	1	0	2	0	0	0	3 (% 6,6)
Baş ve boyun enf.	3	1	10	3	0	1	18 (% 40)
Solunum yolu enf.	0	0	2	0	0	0	2 (% 4,4)
Kemik ve eklem enf.	1	2	1	0	0	0	4 (% 8,8)
Diğer enf.	3	1	6	0	0	0	10 (% 22,2)
Toplam	11	6	22	4	1	1	45 (% 100)

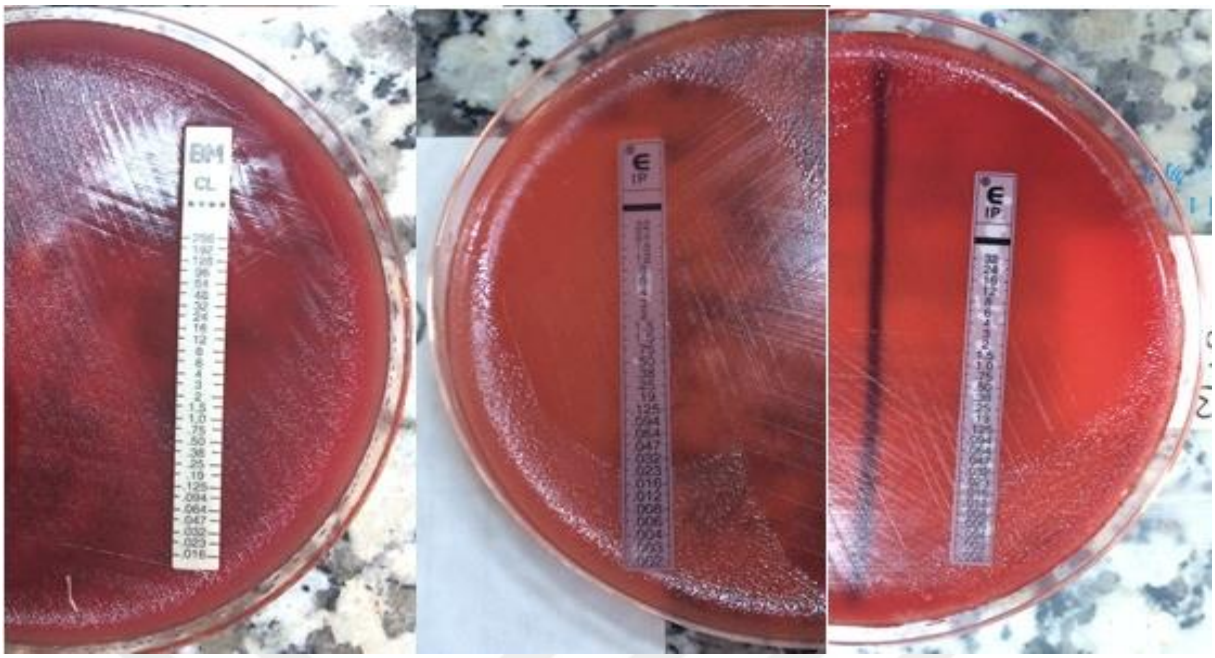
İzole edilen tüm *Bacterioides* (17) türlerinin penisilin direnci % 100 olarak belirlenirken, hiçbir antibiyotiğe karşı % 100 duyarlılık gözlemlenmedi. Ancak *Bacterioides* türlerinde antimikrobiyal direncin en düşük olduğu antibiyotikler % 5,9 oranında imipenem (IP) ve kloramfenikol (CL) olarak belirlendi. Buna karşın antimikrobiyal direncin en yüksek olduğu antibiyotikler ise sırasıyla % 100 oranında penisilin (P), % 41,2 oranında klindamisin (CM) ve % 35,3 oranında amoksisillin-klavulanik asid (AMC) olarak belirlendi. Bu çalışmada, *Bacterioides* türlerinin antimikrobiyal direncinin en düşük olduğu antibiyotiklerden bazıları imipenem (IP) (% 5,9), meropenem (MP) (% 17,7), ve metronidazol (MZ) (% 17,7) idi. Fakat bu antibiyotiklere karşı olan antimikrobiyal duyarlılık yüksek olmasına rağmen, inhibisyon zon bölgelerinde üreyen bakteri kolonilerinin tespiti ile artan bir direncin olduğu gözlemlendi.



Resim 6. *Bacterioides ovatus*'un Antimikrobiyal Direncinin En Yüksek Olduğu Antibiyotiklerden Bazı Kareler



Resim 7. *Bacterioides fragilis*'nin Antimikrobiyal Direncinin En Yüksek Olduğu Antibiyotiklerden Bazı Kareler



Bacterioides fragilis *Bacterioides fragilis* *Bacterioides thetaiotaomicron*

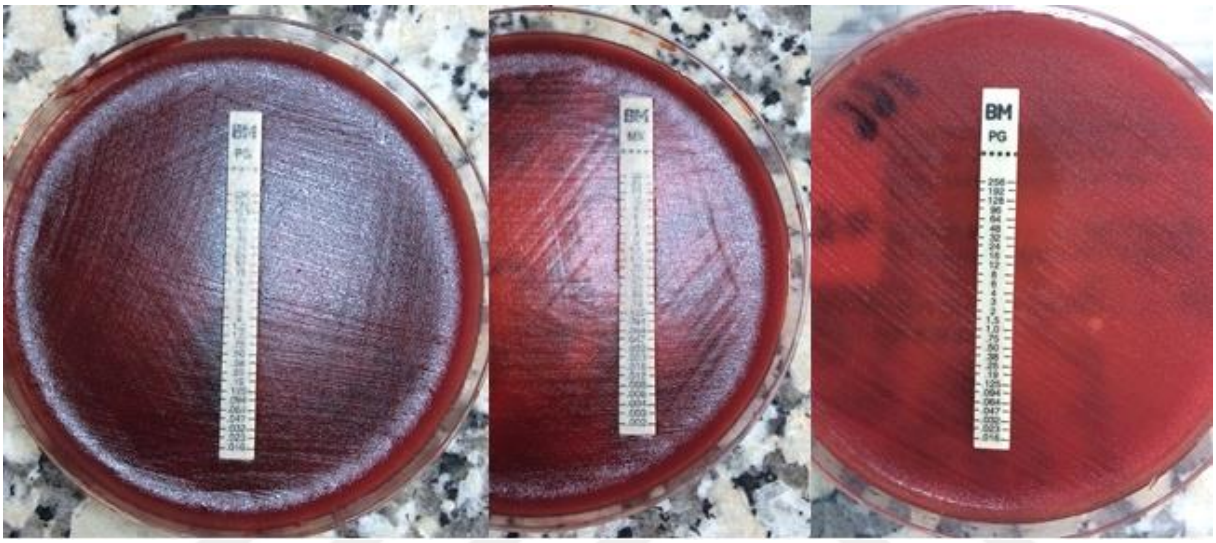
Resim 8. *Bacterioides* Türlerinde Antimikrobiyal Direncin En Düşük Olduğu Antibiyotiklerden Bazı Kareler



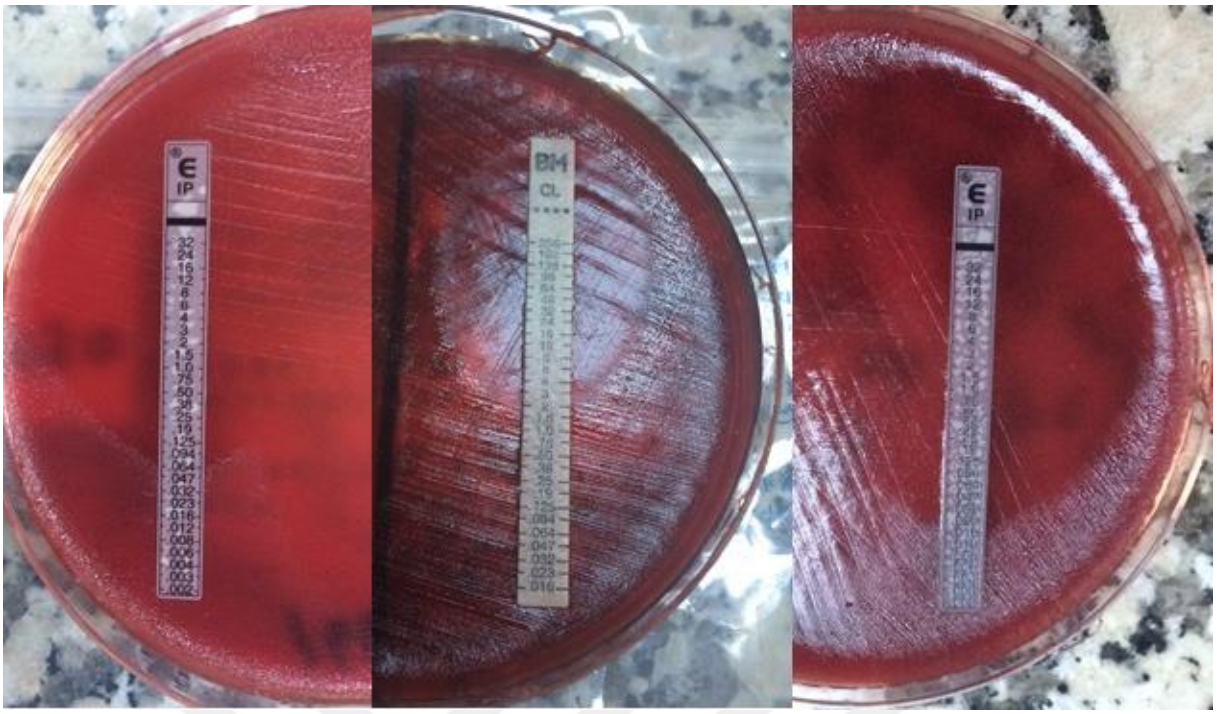
Bacterioides ovatus *Bacterioides ovatus* *Bacterioides thetaiotaomicron*

Resim 9. *Bacterioides* Türlerinde Antimikrobiyal Direncin En Düşük Olduğu Antibiyotiklerden Bazı Kareler

Prevotella (22) türlerinde, uygulanan hiçbir antibiyotiğe karşı % 100 antimikrobiyal direnç gözlemlenmezken, imipenem (IP) ve kloramfenikole (CL) karşı % 100 antimikrobiyal duyarlılık gözlemlendi. Buna karşın antimikrobiyal direncin en yüksek olduğu antibiyotikler % 45,5 oranında penisilin (P) ve % 27,3 oranında moksifloksasin (MX) olarak belirlendi. Bazı türlerin imipeneme (IP) olan antimikrobiyal duyarlılıkları % 100 oranında olmasına rağmen, inhibisyon zon bölgelerinde üreyen bakteri kolonilerinin tespiti ile artan bir direncin olduğu gözlemlenmiştir.

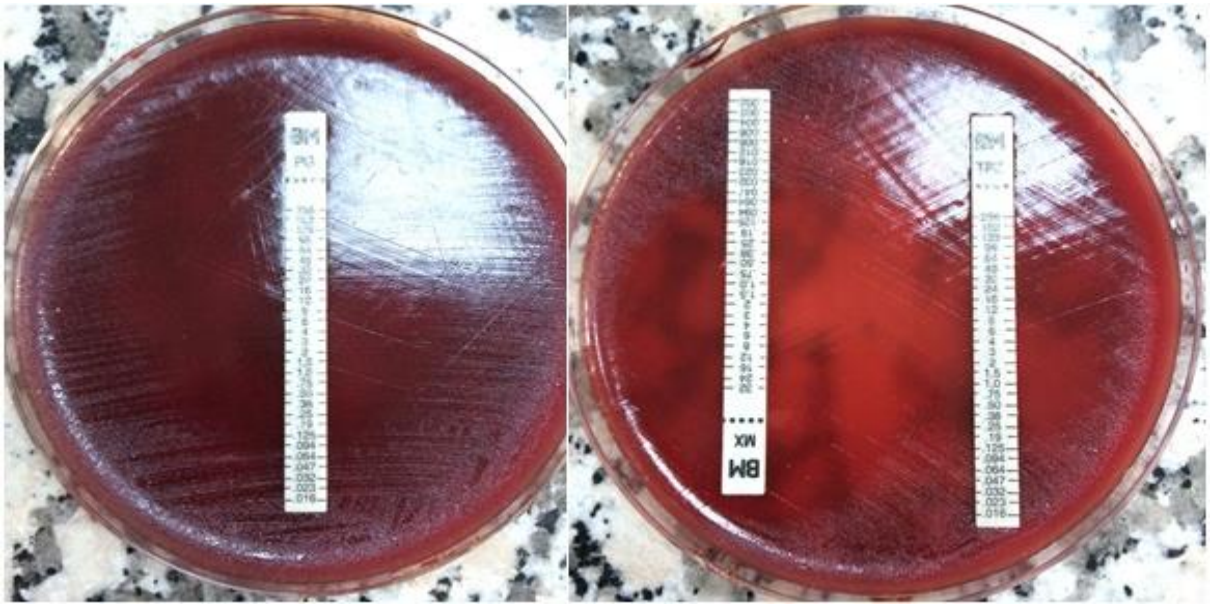


Resim 10. *Prevotella* Türlerinde Antimikrobiyal Direncin En Yüksek Olduğu Antibiyotiklerden Bazı Kareler

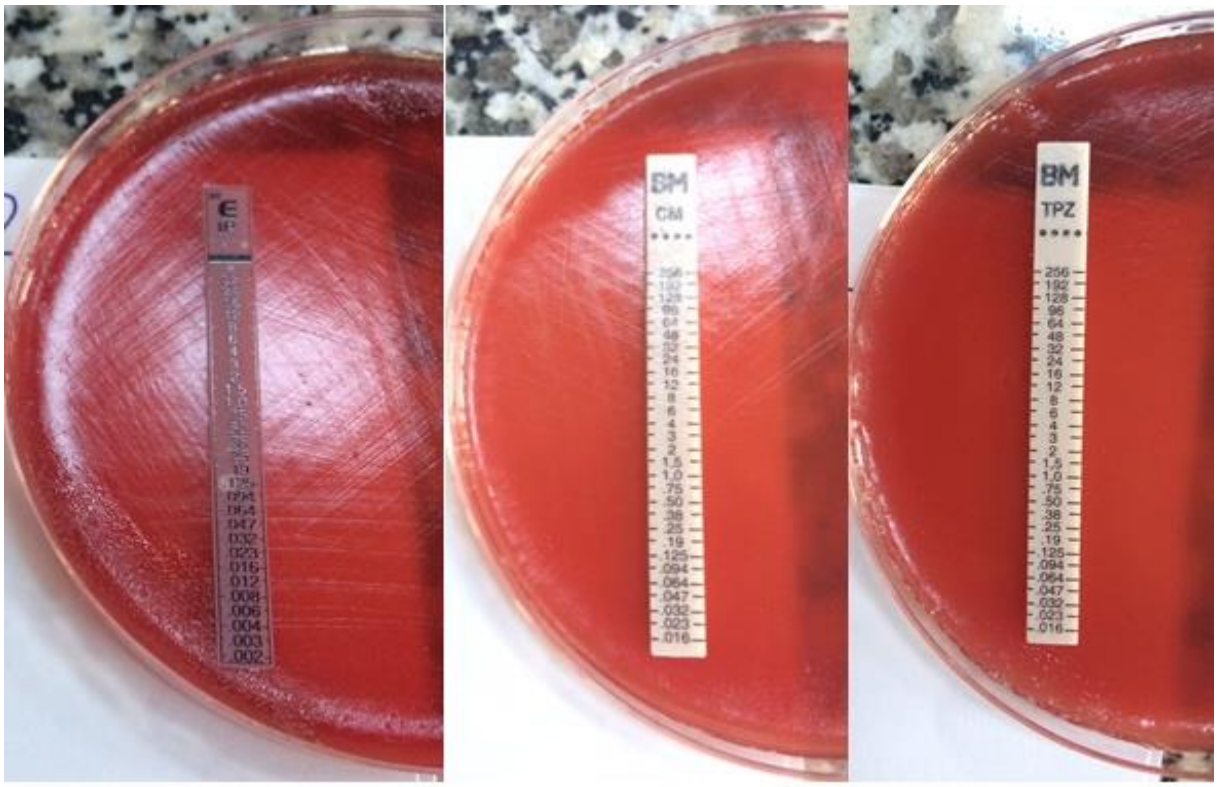


Resim 11. *Prevotella* Türlerinde % 100 Antimikrobiyal Duyarlılık Gözlenen Antibiyotiklerden Bazı Kareler

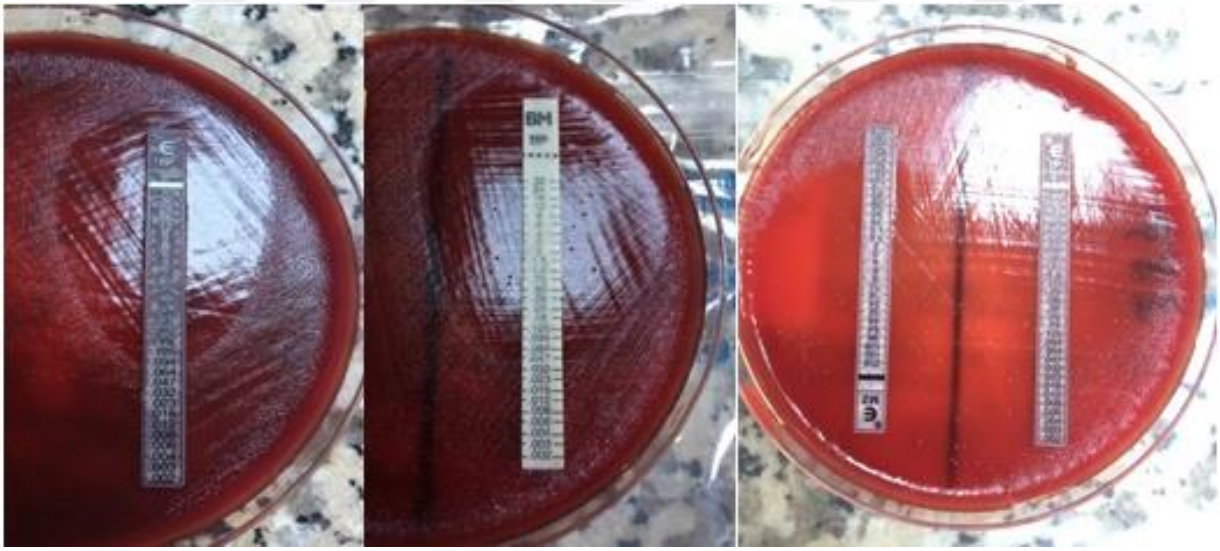
İzole edilip antimikrobiyal duyarlılık testleri yapılan *Fusobacterium* (4) türlerinin hiç birinde, işleme alınan 9 antibiyotiğe karşı direnç gözlemlenmiştir.



Resim 12. *Fusobacterium* Türlerinde % 100 Antimikrobiyal Duyarlılık Gözlenen Antibiyotiklerden Bazı Kareler



Resim 13. *Fusobacterium* Türlerinde % 100 Antimikrobiyal Duyarlılık Gözlenen Antibiyotiklerden Bazı Kareler



Prevotella oris – IP *Bacterioides ovatus* – MP *Bacterioides ovatus* – IP - MZ

Resim 14. Bazı Bakterilerin Duyarlı Oldukları Bazı Antibiyotiklere Karşı Artan Direnç Durumları

Bu çalışmada *Veillonella* türlerinden sadece *Veillonella parvula* izole edilmiş olup, penisilin (P), imipenem (IP) ve piperasillin-tazobaktam (TPZ) antibiyotiklerine karşı direnç gözlemlenirken, amoksisillin-klavulanik asid (AMC), meropenem (MP), klindamisin (CM), moksifloksasin (MX), metronidazol (MZ) ve kloramfenikol (CL) antibiyotiklerine karşı direnç gözlemlenmedi.

Benzer şekilde izole edilen *Dialister pneumosintes* bakterisinde sadece metronidazol (MZ) direnci gözlemlenirken, penisilin (P), imipenem (IP), piperasillin-tazobaktam (TPZ), amoksisillin-klavulanik asid (AMC), meropenem (MP), klindamisin (CM), moksifloksasin (MX) ve kloramfenikol (CL) antibiyotiklerine karşı direnç gözlemlenmedi.

Tablo 19. Gram-Negatif Anaerop Bakterilerin Dağılımı

Mikroorganizma	Bakteri Sayısı / Oranı
Bacterioides spp.	17 (% 37,7)
Bacterioide fragilis	11
Bacteroides ovatus	3
Bacteroides thetaiotaomicron	2
Bacteroides vulgatus	1
Prevotella spp.	22 (%48,8)
Prevotella bivia	3
Prevotella disiens	2
Prevotella intermedia	1
Prevotella oris	2
Prevotella melaninogenica	1
Prevotella buccae	7
Prevotella denticola	3
Prevotella nigrescens	2
Prevotella baroniae	1
Fusobacterium nucleatum	4 (% 8,8)
Veillonella parvula	1 (% 2,2)
Dialister pneumosintes	1 (% 2,2)
Toplam	45 (% 100)

Tablo 20. Klinik Olarak Önemli *Bacterioides* Türlerinin 9 Antibiyotiğe Olan Aktiviteleri ve Oranları

Gram-Negatif Anaerop Bakteri ve Antibiyotikler	MIC Oranları			MIC (mg/ml) MIC Sınır Değerleri (ug/ml)	Mikroorganizma (%)		
	Duyarlı (S)	Orta Duyarlı (I)	Dirençli (R)		Duyarlı (S)	Orta Duyarlı (I)	Dirençli (R)
***Bacterioides spp.* (17)**							
Penisillin (P)	0	0	17	0,016-256 (S ≤ 0,25) (R > 0,5)	0	0	100
Amoksisillin Klavulanik asid (AMC)	11	0	6	0,016-256 (S ≤ 4) (R > 8)	64,7	0	35,3
Piperasillin Tazobaktam (TPZ)	14	1	2	0,016-256 (S ≤ 8) (R > 16)	82,3	6	11,7
İmipenem (IP)	16	0	1	0,002-32 (S ≤ 2) (R > 4)	94,1	0	5,9
Meropenem (MP)	14	0	3	0,002-32 (S ≤ 2) (R > 8)	82,3	0	17,7
Klindamisin (CM)	10	0	7	0,016-256 (S ≤ 2) (R > 8)	58,8	0	41,2
Moksifloksasin (MX)	10	3	4	0,002-32 (S ≤ 2) (R ≥ 8)	58,8	17,6	23,6
Metronidazol (MZ)	14	0	3	0,016-256 (S ≤ 4) (R > 4)	82,3	0	17,7
Kloramfenikol (CL)	16	0	1	0,016-256 (S ≤ 8) (R > 8)	94,1	0	5,9

Tablo 21. Klinik Olarak Önemli *Prevotella* Türlerinin 9 Antibiyotiğe Olan Aktiviteleri ve Oranları

Gram-Negatif Anaerop Bakteri ve Antibiyotikler	MIC Oranları			MIC (mg/ml) MIC Sınır Değerleri (ug/ml)	Mikroorganizma (%)		
	Duyarlı (S)	Orta Duyarlı (I)	Dirençli (R)		Duyarlı (S)	Orta Duyarlı (I)	Dirençli (R)
***Prevotella spp.* (22)**							
Penisillin (P)	11	1	10	0,016-256 (S ≤ 0,25) (R > 0,5)	50	4,5	45,5
Amoksisillin Klavulanik asid (AMC)	21	0	1	0,016-256 (S ≤ 4) (R > 8)	95,5	0	4,5
Piperasillin Tazobaktam (TPZ)	18	2	2	0,016-256 (S ≤ 8) (R > 16)	82	9	9
İmipenem (IP)	22	0	0	0,002-32 (S ≤ 2) (R > 4)	100	0	0
Meropenem (MP)	21	0	1	0,002-32 (S ≤ 2) (R > 8)	95,5	0	4,5
Klindamisin (CM)	17	0	5	0,016-256 (S ≤ 2) (R > 8)	77,2	0	22,8
Moksifloksasin (MX)	16	0	6	0,002-32 (S ≤ 2) (R ≥ 8)	72,7	0	27,3
Metronidazol (MZ)	19	0	3	0,016-256 (S ≤ 4) (R > 4)	86,3	0	13,7
Kloramfenikol (CL)	22	0	0	0,016-256 (S ≤ 8) (R > 8)	100	0	0

Tablo 22. Klinik Olarak Önemli *Fusobacterium* Türlerinin 9 Antibiyotiğe Olan Aktiviteleri ve Oranları

Gram-Negatif Anaerop Bakteri ve Antibiyotikler	MIC Oranları			MIC (mg/ml) MIC Sınır Değerleri (ug/ml)	Mikroorganizma (%)		
	Duyarlı (S)	Orta Duyarlı (I)	Dirençli (R)		Duyarlı (S)	Orta Duyarlı (I)	Dirençli (R)
***Fusobacterium spp.* (4)**							
Penisillin (P)	4	0	0	0,016-256 (S ≤ 0,25) (R > 0,5)	100	0	0
Amoksisillin Klavulanik asid (AMC)	4	0	0	0,016-256 (S ≤ 4) (R > 8)	100	0	0
Piperasillin Tazobaktam (TPZ)	4	0	0	0,016-256 (S ≤ 8) (R > 16)	100	0	0
İmipenem (IP)	4	0	0	0,002-32 (S ≤ 2) (R > 4)	100	0	0
Meropenem (MP)	4	0	0	0,002-32 (S ≤ 2) (R > 8)	100	0	0
Klindamisin (CM)	4	0	0	0,016-256 (S ≤ 2) (R > 8)	100	0	0
Moksifloksasin (MX)	4	0	0	0,002-32 (S ≤ 2) (R ≥ 8)	100	0	0
Metronidazol (MZ)	4	0	0	0,016-256 (S ≤ 4) (R > 4)	100	0	0
Kloramfenikol (CL)	4	0	0	0,016-256 (S ≤ 8) (R > 8)	100	0	0

Tablo 23. Klinik Olarak Önemli *Veillonella parvula*'nın 9 Antibiyotiğe Olan Aktivitesi ve Oranı

Gram-Negatif Anaerop Bakteri ve Antibiyotikler	MIC Oranları			MIC (mg/ml) MIC Sınır Değerleri (ug/ml)	Mikroorganizma (%)		
	Duyarlı (S)	Orta Duyarlı (I)	Dirençli (R)		Duyarlı (S)	Orta Duyarlı (I)	Dirençli (R)
***Veillonella parvula* (1)**							
Penisillin (P)	0	0	1	0,016-256 (S ≤ 0,25) (R > 0,5)	0	0	100
Amoksisillin Klavulanik asid (AMC)	1	0	0	0,016-256 (S ≤ 4) (R > 8)	100	0	0
Piperasillin Tazobaktam (TPZ)	0	0	1	0,016-256 (S ≤ 8) (R > 16)	0	0	100
İmipenem (IP)	0	0	1	0,002-32 (S ≤ 2) (R > 4)	0	0	100
Meropenem (MP)	1	0	0	0,002-32 (S ≤ 2) (R > 8)	100	0	0
Klindamisin (CM)	1	0	0	0,016-256 (S ≤ 2) (R > 8)	100	0	0
Moksifloksasin (MX)	1	0	0	0,002-32 (S ≤ 2) (R ≥ 8)	100	0	0
Metronidazol (MZ)	1	0	0	0,016-256 (S ≤ 4) (R > 4)	100	0	0
Kloramfenikol (CL)	1	0	0	0,016-256 (S ≤ 8) (R > 8)	100	0	0

Tablo 24. Klinik Olarak Önemli *Dialister pneumosintes*'nın 9 Antibiyotiğe Olan Aktivitesi ve Oranı

Gram-Negatif Anaerop Bakteri ve Antibiyotikler	MIC Oranları			MIC (mg/ml) MIC Sınır Değerleri (ug/ml)	Mikroorganizma (%)		
	Duyarlı (S)	Orta Duyarlı (I)	Dirençli (R)		Duyarlı (S)	Orta Duyarlı (I)	Dirençli (R)
***Dialister pneumosintes* (1)**							
Penisillin (P)	1	0	0	0,016-256 (S ≤ 0,25) (R > 0,5)	100	0	0
Amoksisillin Klavulanik asid (AMC)	1	0	0	0,016-256 (S ≤ 4) (R > 8)	100	0	0
Piperasillin Tazobaktam (TPZ)	1	0	0	0,016-256 (S ≤ 8) (R > 16)	100	0	0
İmipenem (IP)	1	0	0	0,002-32 (S ≤ 2) (R > 4)	100	0	0
Meropenem (MP)	1	0	0	0,002-32 (S ≤ 2) (R > 8)	100	0	0
Klindamisin (CM)	1	0	0	0,016-256 (S ≤ 2) (R > 8)	100	0	0
Moksifloksasin (MX)	1	0	0	0,002-32 (S ≤ 2) (R ≥ 8)	100	0	0
Metronidazol (MZ)	0	0	1	0,016-256 (S ≤ 4) (R > 4)	0	0	100
Kloramfenikol (CL)	1	0	0	0,016-256 (S ≤ 8) (R > 8)	100	0	0

6. TARTIŞMA

Anaerop bakterilerin identifikasyonları ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin pahalı ve zaman alıcı olmasından dolayı çoğu laboratuvarda rutin olarak bu işlemler yapılamamaktadır. Zaman içerisinde anaerobik enfeksiyonların tedavisinde kullanılan çeşitli antibiyotikler ve bunlara karşı artan bakteriyel direnç bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir (137–140).

Çalışmamızda 260 apse numunesinden 48 anaerop bakteri, 95 doku/yara numunesinden 9 anaerop bakteri, 6 kan numunesinden 4 anaerop bakteri, 5 eklem sıvısı numunesinden 1 anaerop bakteri ve 2 idrar numunesinden 1 anaerop bakteri izole edildi. Yine çalışmamızda izole edilen 45 Gram-negatif anaerop bakterinin 18 (% 40)'i baş ve boyun bölgesinden, 6 (% 13,3)'sı intra-abdominal bölgeden, 4 (% 8,8)'ü kemik ve eklem bölgelerinden, 3 (% 6,6)'ü genital bölgeden, 2 (% 4,4)'si deri ve yumuşak doku bölgelerinden, 2 (% 4,4)'si solunum yolundan, 10 (% 22,2)'u ise vücudun diğer anatomik bölgelerinden izole edilmiştir. Anaerop bakterilerin izolasyon materyallerinin araştırıldığı farklı çalışmalarda da bizim çalışmamızla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Wybo ve ark. tarafından yapılan çalışmada izole edilen 443 anaerop bakterilerin 46'sı apse numunesinden, 70'i doku/yara numunesinden, 98'i kan numunesinden ve geri kalan bakteriler ise diğer numunelerden izole edilmiştir (141). Yine Cobo ve ark. tarafından yapılan çalışmada 243 anaerop bakterilerin 78'i apse numunesinden, 43'ü doku/yara numunesinden, 18'i kan numunesinden, 8'i plevra sıvısından ve geri kalan bakteriler ise diğer numunelerden izole edilmiştir (142). Jeverica ve ark. tarafından yapılan çalışmada 2673 anaerop bakteri izole edilmiştir. Bu bakterilerden 1568 (% 57)'i deri ve yumuşak doku bölgelerinden,529 (% 21)'u abdominal bölgeden, 131 (% 5)'i baş ve boyun bölgelerinden, 113 (% 4)'ü kan kültüründen, 103 (% 4)'ü ürogenital bölgeden, 84 (% 3)'ü kemik ve eklem bölgelerinden ve geriye kalan bakteriler ise vücudun diğer anatomik bölgelerinden izole edilmiştir (143).

Uysal ve ark. yaptığı çalışmada kabul edilen 543 numunenin 134 (%24,6)'ünde anaerop bakteri izole edilmiştir. Bu numunelerin 168 (% 30,9)'i apse olup, izole edilen anaerop bakteri sayısı 60 (% 11,1) idi (144). Metin D. 2008 yılındaki tez çalışmasında işleme alınan 100 numunenin 31'i apse numunesi olup, izole edilen anaerop bakteri sayısı 8 idi (1).

Neriman S. 2018 yılındaki tez çalışmasında işleme alınan 357 numunenin 224 (% 62,7)'ü apse, 48 (% 13,4)'i doku, 36 (% 10)'sı eklem sıvısı, 9 (% 2,5)'u safra sıvısı, 25 (% 7)'i plevra ve 15 (% 4,2)'i asit mayi olup izole edilen Gram-negatif anaerop bakteri sayısı 16, Gram-pozitif anaerop bakteri sayısı ise 43 idi (8). Bacalan ve ark. yaptığı çalışmada işleme alınan 800 numunenin büyük çoğunluğunu apse, yara/doku, eklem sıvısı vs. oluşturmuş olup izole edilen anaerop bakteri sayısı 69 idi (145). Bizim çalışmamızda da kabul edilen 372 klinik numunenin 260 (% 69,8)'ı apse numunesi olup, izole edilen Gram-negatif anaerop bakteri sayısı 48 (% 76,1) idi. Bu sonuçlarla birlikte işleme alınan ve anaerop bakterilerin izole edildiği numunelerin başında apse numunesi gelmektedir.

Anaerop bakterilerin izole edildiği anatomik bölgelerin ve klinik numunelerin değişkenlik gösterebileceği yapılan çalışmalarda ifade edilmiştir. Çalışmamızda numune işleme prosedürünün önceki çalışmalarla uyumlu olduğu ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda enfeksiyon bölgelerinden izole edilen 45 Gram-negatif anaerop bakterinin 11 (% 24,4)'i *Bacteroides fragilis*, 6 (% 13,3)'sı diğer *Bacteroides* türleri olmak üzere toplam 17 bakteri türü idi. EUCAST ve CLSI MIC sınır değerlerine göre bu bakterilerin tamamı penisiline (P), 7 (% 41,2)'si klindamisine (CM), 6 (% 35,3)'sı amoksisillin-klavulanik aside (AMC), 4 (% 23,6)'ü moksifloksasine (MX), 3 (%17,7)'ü meropeneme (MP) ve metronidazole (MZ), 2 (% 11,7)'si piperasillin-tazobaktama (TPZ), 1 (%5,9)'i kloramfenikole (CL) ve imipeneme (IP) dirençli iken 1 (% 6)'i piperasillin-tazobaktama (TPZ) ve 3 (% 17,6)'ü de moksifloksasine (MX) orta duyarlı idi. Bununla birlikte 11 (% 64,7)'i amoksisillin-klavulanik aside (AMC), 16 (% 94,1)'sı imipenem (IP) ve kloramfenikole (CL), 14 (% 82,3)'ü meropenem (MP), piperasillin-tazobaktam (TPZ) ve metronidazole (MZ), 10 (% 58,8)'u klindamisin (CM) ve moksifloksasine (MX) duyarlı idi. Bu çalışmada *Bacteroides* türlerinin en yüksek direnç gösterdikleri antibiyotikler penisilin (%100), klindamisin (% 41,2), amoksisillin-klavulanik asid (% 35,3) ve moksifloksasin (% 23,6) olarak sıralanabilir. Neriman S. 2018 yılındaki tez çalışmasında 5 *Bacteroides* türü izole etmiştir (8). EUCAST ve CLSI MIC sınır değerlerine göre bu bakterilerin 4 (% 80)'ü penisiline (P), 3 (% 60)'ü kloramfenikole (CL), 1 (%20)'i ise imipenem (IP) ve metronidazole (MZ) dirençli bulunmuştur. Bu çalışmada, penisilin ve metronidazole ait sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile neredeyse birebir uyumluluk gösterirken, kloramfenikol ve imipeneme ait sonuçlarla da uyumsuzluk gösterdi.

Bacalan ve ark. yaptığı çalışmada izole edilen 69 anaerop bakterinin 9 (% 13,1)'u *Bacteroides* türleri idi (145). CLSI MIC sınır değerlerine göre bu çalışmada sadece 23 anaerop bakteriye ait duyarlılık sonuçları tespit edilebilmiştir. *Bacteroides* türlerinin 2 (% 22)'si penisiline (P), 1 (% 11)'i klindamisine (CM) dirençli iken 4 (% 44)'ü ise imipenem (IP) ve metronidazole (MZ) duyarlı bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile uyumsuzluk göstermiştir. Jamal ve ark. yaptığı çalışmada 2008-2012 periyodunda izole edilen toplam 2240 anaerop bakterinin 906 (% 40,4)'sı *Bacteroides fragilis*, 347 (% 15,5)'si diğer *Bacteroides* türleri iken, 2002-2007 periyodunda izole edilen toplam 2532 anaerop bakterinin 831 (% 32,8) 'i *Bacteroides fragilis*, 532 (% 21)'si diğer *Bacteroides* türleri idi (146). Bu çalışmada 2002-2007 EUCAST MIC değerlerine göre *Bacteroides* türlerinin direnç gösterdikleri antibiyotikler sırasıyla penisilin (% 85,9 - 100), klindamisin (% 37,6 - 61,2), amoksisillin-klavulanik asid (% 12,7 – 30,6), imipenem (% 0,87 – 5,6), meropenem (% 2,2 – 11,2), metronidazol (% 0 – 13,1) ve piperasillin-tazobaktam (% 21,2 – 48,8) olarak belirlenmiştir. Yine bu çalışmada 2008-2012 EUCAST MIC değerlerine göre *Bacteroides* türlerinin direnç gösterdikleri antibiyotikler sırasıyla penisilin (% 69,8 - 100), klindamisin (% 37,5 - 62,1), amoksisillin-klavulanik asid (% 9,3 – 24,2), imipenem (% 0 – 2,5), meropenem (% 0 – 6,3), metronidazol (% 0 – 6) ve piperasillin-tazobaktam (% 11,4 – 30,3) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, penisilin ve klindamisine ait sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile neredeyse birebir uyumluluk gösterirken, amoksisillin-klavulanik asid, meropenem ve metronidazole ait sonuçlarla da uyumsuzluk gösterdi. İmipeneme ait sonuçlar 2002-2007 periyodunda yapılan çalışmanın sonuçları ile paralellik gösterirken, 2008-2012 periyodunda yapılan çalışmanın sonuçları ile de uyumsuzluk gösterdi.

Piperasillin-tazobaktama ait sonuçlar 2008-2012 periyodunda yapılan çalışmanın sonuçları ile paralellik gösterirken, 2002-2007 periyodunda yapılan çalışmanın sonuçları ile de uyumsuzluk gösterdi. Maraki ve ark. yaptığı çalışmada 267 anaerop bakterinin 157 (% 58,8)'si *Bacteroides* türleri idi (140). Bu çalışmada CLSI MIC değerlerine göre *Bacteroides* türlerinin direnç gösterdikleri antibiyotikler sırasıyla penisilin (% 100), klindamisin (% 38 - 70), amoksisillin-klavulanik asid (% 0 – 22,2), imipenem (% 0 – 2,2), meropenem (% 0 – 2,2), metronidazol (% 0 – 2,2), kloramfenikol (% 0 – 1,1), piperasillin-tazobaktam (% 5,4 – 26,4) ve moksifloksasin (% 16,3 – 60) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada penisilin, klindamisin, piperasillin-tazobaktam ve moksifloksasine ait sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile paralellik gösterirken, amoksisillin-klavulanik asid, imipenem, kloramfenikol, meropenem ve metronidazole ait sonuçlarla da uyumsuzluk göstermiştir.

Cobo ve ark. yaptığı çalışmada 276 anaerop bakterinin 82 (% 29,7)'si *Bacteroides* türleri idi (142). Bu çalışmada CLSI ve EUCAST MIC değerlerine göre *Bacteroides* türlerinin direnç gösterdikleri antibiyotikler sırasıyla penisilin (% 94), klindamisin (% 49), amoksisillin-klavulanik asid (% 19), imipenem (% 1), meropenem (% 2), metronidazole (% 6), piperasillin-tazobaktam (% 18) ve moksifloksasin (% 30) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada penisilin, klindamisin, piperasillin-tazobaktam ve moksifloksasine ait sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile paralellik gösterirken, amoksisillin-klavulanik asid, imipenem, meropenem ve metronidazole ait sonuçlarla da uyumsuzluk göstermiştir. Ancak *Bacteroides* türlerinin birinde piperasillin-tazobaktama, üçünde moksifloksasine karşı orta düzeyde direnç görülmüştür. Bu sonuçla birlikte piperasillin-tazobaktam ve moksifloksasine karşı artan bir direncin olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda enfeksiyon bölgelerinden izole edilen 45 Gram-negatif anaerop bakterinin 22 (% 48,8)'si *Prevotella* türleri idi. EUCAST ve CLSI MIC sınır değerlerine göre bu bakterilerin 10 (% 45,5)'u penisiline (P), 6 (% 27,3)'sı moksifloksasine (MX), 5 (% 22,8)'i klindamisine (CM), 3 (% 13,7)'ü metronidazole (MZ), 2 (% 9)'si piperasillin-tazobaktama (TPZ), 1 (% 4,5)'i amoksisillin-klavulanik aside (AMC) ve meropeneme (MP) dirençli iken, bu bakterilerin hiçbirinde imipeneme (IP) ve kloromfenikole (CL) karşı direnç gözlemlenmedi. Ayrıca bu bakterilerin 1 (% 4,5)'i penisiline (P), 2 (% 9)'si de piperasillin-tazobaktama (TPZ) karşı orta dirençli idi. Bununla birlikte 11 (% 50)'i penisiline (P), 21 (% 95,5)'i amoksisillin-klavulanik asid (AMC) ve meropeneme (MP), 18 (% 82)'i piperasillin-tazobaktama (TPZ), 17 (% 77,2)'si klindamisine (CM), 16 (% 72,2)'sı moksifloksasine (MX) ve 19 (% 86,3)'u metronidazole (MZ) duyarlı idi. Çalışmamızda *Prevotella* türlerinin en yüksek direnç gösterdikleri antibiyotikler penisilin (% 45,5), klindamisin (% 22,8), metronidazole (%13,7) ve moksifloksasin (%27,3) olarak sıralanabilir. Neriman S. 2018 yılındaki tez çalışmasında 3 *Prevotella* türü izole etmiştir (8). EUCAST ve CLSI MIC sınır değerlerine göre bu bakterilerin 2 (% 66,6)'si penisilin (P) ve kloramfenikole (CL) dirençli iken, 3 (% 100)' ü de imipenem (IP) ve metronidazole (MZ) duyarlı bulunmuştur. Bu çalışmadaki tüm sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile uyumsuzluk göstermiştir. Bacalan ve ark. yaptığı çalışmada izole edilen 69 anaerop bakterinin 19 (% 27,5)'u *Prevotella* türleri idi (145). CLSI MIC sınır değerlerine göre bu çalışmada sadece 23 anaerop bakteriye ait duyarlılık sonuçları tespit edilebilmiştir. Sonuçları alınan *Prevotella* türlerinden sadece 2 türde penisilin (P) direnci görülmüştür. Bu sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile uyumsuzluk göstermiştir.

Jamal ve ark. yaptığı çalışmada 2008-2012 periyodunda izole edilen toplam 2240 anaerop bakterinin 627 (% 28)'si *Prevotella* türleri iken, 2002-2007 periyodunda izole edilen toplam 2532 anaerop bakterinin 532 (% 32,8) 'si *Prevotella* türleri idi (146). Bu çalışmada 2002-2007 EUCAST MIC değerlerine göre *Prevotella* türlerinin direnç gösterdikleri antibiyotikler sırasıyla penisilin (% 80,8 – 91,9), klindamisin (% 27,2 - 29,5), amoksisillin-klavulanik asid (% 5,6 – 7,6), imipenem (% 1,2 – 3), meropenem (% 1,1 – 2,5), metronidazol (% 0 – 3,1) ve piperasillin-tazobaktam (% 5,1 – 8,8) olarak belirlenmiştir. Yine bu çalışmada 2008-2012 EUCAST MIC değerlerine göre *Prevotella* türlerinin direnç gösterdikleri antibiyotikler sırasıyla penisilin (% 45,4 – 74,4), klindamisin (% 6,1 - 34,1), amoksisillin-klavulanik asid (% 1,3 – 3), imipenem (% 0 – 0,23), meropenem (% 0 – 1,2), metronidazol (% 0 – 3,6) ve piperasillin-tazobaktam (% 7,6 – 39,1) olarak belirlenmiştir. Penisiline ve klindamisine ait sonuçlarımız 2008-2012 periyodunda yapılan çalışmanın sonuçları ile uyumlu iken, 2002-2007 periyodunda yapılan çalışmanın sonuçları ile de uyumsuzluk göstermiştir. Ancak *Prevotella* türlerinin birinde penisiline karşı orta düzeyde direnç görülmüştür. Bu sonuçla birlikte penisiline karşı artan bir direncin olduğu söylenebilir. Bu çalışmanın her iki periyodunda, piperasillin-tazobaktama ait sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile paralellik gösterirken, meropenem ve metronidazole ait sonuçlarla da uyumsuzluk göstermiştir. Çalışmamızda aynı zamanda *Prevotella* türlerinin ikisinde piperasillin-tazobaktama karşı orta düzeyde direnç görülmüştür. Yine bu antibiyotiğe karşı da artan bir direncin olduğu söylenebilir. Bu çalışmanın her iki periyodunda da amoksisillin-klavulanik aside ait sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile uyumlu görülmemiştir. İmipeneme ait sonuçlarımız, bu çalışmaya ait sonuçlarla uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Maraki ve ark. yaptığı çalışmada 267 anaerop bakterinin 62 (% 23,2)'si *Prevotella* türleri idi (140). Bu çalışmada CLSI - FDA MIC değerlerine göre *Prevotella* türlerinin direnç gösterdikleri antibiyotikler sırasıyla penisilin (% 64,5), klindamisin (% 43,5), amoksisillin-klavulanik asid (% 0), imipenem (% 0), meropenem (% 0), metronidazol (% 4,8), kloramfenikol (% 0), piperasillin-tazobaktam (% 0) ve moksifloksasin (% 12,9) olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları ile karşılaştırıldığında çalışmamıza ait penisilin ve klindamisine direnç oranları düşük, amoksisillin-klavulanik asid, piperasillin-tazobaktam, meropenem, moksifloksasin ve metronidazole direnç oranları ise yüksek görülmüş olup imipenem ve kloromfenikole direnç oranları ile de uyumlu görülmüştür. Cobo ve ark. yaptığı çalışmada 276 anaerop bakterinin 30 (% 10,9)'u *Prevotella* türleri idi (142).

Bu çalışmada CLSI ve EUCAST MIC değerlerine göre *Prevotella* türlerinin direnç gösterdikleri antibiyotikler sırasıyla penisilin (% 77), klindamisin (% 40), amoksisillin-klavulanik asid (% 0), imipenem (% 0), meropenem (% 0), metronidazole (% 7), piperasillin-tazobaktam (% 3) ve moksifloksasin (% 30) olarak belirlenmiştir. Yine bu çalışmanın sonuçlarına göre; çalışmamızda penisilin ve klindamisine direnç oranları düşük, amoksisillin-klavulanik asid, piperasillin-tazobaktam, meropenem ve metronidazole direnç oranları ise yüksek görülmüş olup imipenem ve moksifloksasine direnç oranları ile de uyumlu görülmüştür.

Çalışmamızda enfeksiyon bölgelerinden izole edilen 45 Gram-negatif anaerop bakterinin 4 (%8,8)'ü *Fusobacterium* türleri, 1 (% 2,2)'i *Veillonella parvula* ve 1 (% 2,2)'i de *Dialister pneumosintes* idi. Bu anaerop bakterilerden *Fusobacterium* türleri tüm antibiyotiklere duyarlı idi. Ancak *Veillonella* türü penisilin, piperasillin-tazobaktam ve imipeneme, *Dialister pneumosintes* ise sadece metronidazole dirençli idi. Neriman S. 2018 yılındaki tez çalışmasında 2 *Fusobacterium*, 1 *Veillonella parvula* ve 1 de *Dialister pneumosintes* bakterisi izole edilmiştir (8). 1 *Fusobacterium* türü ve *Dialister pneumosintes* türlerinde metronidazol direnci, *Dialister pneumosintes* ile *Veillonella parvula* türlerinde penisilin direnci ve *Veillonella parvula* türünde ise kloromfenikol direnci görülmüş olup, bu sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile uyumlu görülmemiştir. Bacalan ve ark. yaptığı çalışmada izole edilen 69 anaerop bakterinin 14 (% 20,3)'ü *Veillonella* türü, 3 (% 2,2)'ü *Fusobacterium* türleri idi (145). CLSI MIC sınır değerlerine göre bu çalışmada sadece 23 anaerop bakteriye ait duyarlılık sonuçları tespit edilebilmiştir. Bu çalışmada *Fusobacterium* türlerinden 2'si penisiline dirençli iken *Veillonella* türlerinin hiçbirinde penisilin, klindamisin imipenem ve metronidazol direnci gözlemlenmemiştir. Bu sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile uyumlu görülmemiştir. Lee ve ark. yaptığı çalışmada 255 anaerop bakterinin 120 (% 47)'si *Bacteroides,* 28 (% 11)'i ise *Prevotella* türleri idi (147). Bu çalışmada CLSI MIC değerlerine göre *Bacteroides* türlerinin direnç gösterdikleri antibiyotikler sırasıyla klindamisin (% 33 - 68), imipenem (% 2 - 4), meropenem (% 0 - 3), metronidazol (% 0), kloromfenikol (% 0) piperasillin-tazobaktam (% 2 - 7), moksifloksasin (% 11 - 18) iken *Prevotella* türlerinin ise sırasıyla klindamisin (% 0 - 50), imipenem (% 0), meropenem (% 0), metronidazol (% 0), kloromfenikol (% 0) piperasillin-tazobaktam (% 0) ve moksifloksasin (% 0 - 11) olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada *Bacteroides* türlerinin piperasillin-tazobaktam ve klindamisine, *Prevotella* türlerinin ise klindamisin, kloromfenikol ve imipeneme karşı olan direnç oranları çalışmamızın sonuçları ile paralellik gösterirken, *Bacteroides* türleri için meropenem, metronidazol, imipenem, kloromfenikol ve moksifloksasin, *Prevotella* türleri için de piperasillin-tazobaktam, meropenem, metronidazol ve moksifloksasine ait sonuçlarla da uyumsuzluk göstermiştir. Papaparaskevas ve ark. yaptığı çalışmada 206 anaerop bakterinin 145 (% 70)'i *Bacteroides*, 41 (% 20)'i *Prevotella*, 12 (% 6)'si *Fusobacterium* ve 8 (% 4)'i ise diğer Gram-negatif bakteriler idi (137). Bu çalışmada CLSI MIC değerlerine göre *Bacteroides* türlerinin direnç gösterdikleri antibiyotikler sırasıyla penisilin (% 95,7 – 97,5), klindamisin (% 17,4 – 35,5), metronidazol (% 0 – 0,8) iken *Prevotella* türleri için penisilin (% 64,9), klindamisin (% 18,4), metronidazol (% 16,2) ve *Fusobacterium* türleri için penisilin (% 9,1), klindamisin (% 0) metronidazol (% 0) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada *Bacteroides* türlerinin penisilin ve klindamisine, *Prevotella* türlerinin penisilin, klindamisin ve metronidazole, *Fusobacterium* türlerinin ise klindamisin ve metronidazole karşı olan direnç oranları çalışmamızın sonuçları ile benzerlik gösterirken, *Bacteroides* türleri için metronidazol, *Fusobacterium* türleri için de penisiline ait sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile uyumsuzluk göstermiştir.

Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çeşitli çalışmalarda, klinik numunelerden izole edilen anaerop bakterilerin büyük çoğunluğunu *Bacteroides* türleri oluşturmaktadır (27,141,146). Ancak yapılan farklı çalışmalarda da *Prevotella* türlerinin sayıca üstünlüğü bildirilmiştir (146,148). Anaeroplar arasında, özellikle *Bacteroides fragilis*'in β-laktam antibiyotiklerine karşı direnç profilinde daha önce bildirildiği gibi bazı değişiklikler mevcuttur (148–150). Karbapenemler anaeroplara karşı en etkili ilaçlar olmasına rağmen, bunlara karşı direncin ortaya çıktığı bildirilmektedir. Metallo-β-laktamza bağlı imipenem direnci 1986'dan beri rapor edilmiştir (151). *Bacteroides* türleri potansiyel olarak çoğu antibiyotiğe karşı dirençlidirler ve bu antibiyotik direnci, coğrafi bölgeler ve hatta aynı bölgedeki sağlık kuruluşları arasında da büyük ölçüde değişiklik gösterebilir. Ayrıca direnç oranları, *Bacteroides fragilis* grubunun farklı türleri arasında da büyük ölçüde değişiklik gösterebilir (19). Yapılan farklı çalışmalarda anaerop bakterilerin belirli antibiyotiklere karşı görülen değişken direnç profilleri, belirlenmiş EUCAST ve CLSI MIC sınır değerlerinin farklı olmasıyla da ilişkili olabileceği bildirilmiştir (147).

Wybo ve ark. yaptığı çalışmada EUCAST MIC sınır değerlerine göre *B. fragilis* and *P. bivia* türlerinin klindamisin ve metronidazole olan direnç oranları ile CLSI MIC sınır değerlerine göre yapılan direnç oranlarının birbirinden farklı olduğu bildirilmiştir (141).

7. SONUÇ

Anaerop bakterilerin izolasyonunda zaman ve deneyim çok önemlidir. Bu sebeple preanalitik, analitik ve postanalitik süreci iyi yönetmek bakterinin izolasyon şansını da artırmaktadır.

Çalışmamızda izole edilen Gram-negatif anaerop bakterilerin büyük çoğunluğunun penisilin, klindamisin, moksifloksasin, metronidazol ve amoksisillin-klavulanik aside karşı bir direnç geliştirdiği veya bu antibiyotiklere karşı artan bir dirence sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızda aynı zamanda *Bacteroides* ve *Prevotella* türleri arasında çoklu ilaç direncinin yaygın olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda anaeroplarda, özellikle karbapenemlere karşı direncin düşük olduğu tespit edilmiş olup anaerop enfeksiyonlarda bu antibiyotik grubunun aktif olarak kullanılabilir olduğu görülmüştür. Bu çalışmada dikkat çeken bir bulgu da, yapılan çalışmalarda antibiyotik duyarlılık profillerindeki oransal farklılıklardır. Bu durumun en temel sebebi bölgesel direnç farklılıkları ile birlikte düzensiz ve dikkatsiz antibiyotik kullanımından dolayı artan direnç oranlarıdır. Bu sebeple, özellikle ciddi enfeksiyonlarda tedaviye başlanmadan önce mutlak surette izole edilen tüm anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri yapılmalıdır.

İdentifikasyon aracı/yöntemi olarak MALDI-TOF MS cihazını kullanmamız çalışmamızın güvenirliliğini artırmıştır. Buna karşın çalışmamızdaki en büyük sınırlılık ise izole edilen örnek sayısının azlığı ve bu durumun istatistiksel olarak yaratmış olduğu yorumlama eksikliği idi. Ayrıca EUCAST ve CLSI MIC stantart değerlerindeki farklılıklar da bu süreci değişken hale getirmektedir. Belirli periyodlarda yapılan antimikrobiyal duyarlılık testleri, MIC değerlerinin standart hale gelmesine katkı sağlayacağı gibi ampirik tedavinin sağlanmasında da klinisyene yardımcı olacaktır.

8. KAYNAKÇA

1. Doğan M. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Anaerob Bakterilerin Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmemesi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi Tezi, 2008, Konya (Danışman: Prof. Dr. Bülent Baysa).

2. Demir C. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Gram Negatif Anaerop Çomakların Tiplendirilmesi Ve Antibiyotik Direnç Profillerinin E Test Yöntemi İle Belirlenmesi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, YL Tezi, 2015, Afyonkarahisar.

3. Töreci K. Anaerop bakteriyolojinin tarihçesi ve önemi. In XXVIII. Türk Mikrobiyolojisi Kongresi; 1996.

4. Ulusoy S, Leblebicioğlu H. Anaerop Bakteri İnfeksiyonları (Anaerop İnfeksiyonlar ve Laboratuvar Tanısı). Ankara: Bilimsel Tıp; 2005. 9–34 p.

5. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji (Anaerop Bakteriler). Ankara: Güneş Kitabevi; 1999. 611–622 p.

6. Finegold SM. "Review of Early Research on Anaerobes." Clin Infect Dis. 1994;18(4):248–9.

7. Keşli R, Çelebi S. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilerek Tanımlanan Anaerob Bakteriler ve E-Test Yöntemi ile Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi. Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg. 2010;40(2):87–96.

8. Saat N. Klinik Örneklerden İzole Edilen Anaerop Bakterilerin Konvansiyonel Yöntem ve MALDİ-TOF İle Tiplendirilmesi Ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2018, Diyarbakır (Danış: Prof. Dr. Selahattin Atmaca).

9. Bilgehan H. Mikroorganizmaların beslenmesi ve üretilmesi. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları; 2002. 71–102 p.

10. Bilgehan H. Mikroorganizmaların metabolizması ve enzimleri. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. İzmir: Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları; 2002. 103–19 p.

11. Winn Washington C., Koneman E, Allen Stephen D., Procop G, Janda W, Schreckenberger P. The Anaerobic Bacteria. Konemans Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 877–944 p.

12. Levinson W, Murray P. Başlıca patojenlere genel bakış ve anaerop bakterilere giriş. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji. 2018.

13. Aydın M. Tıp ve diş hekimliğinde genel ve özel mikrobiyoloji (Anaerop bakteriler ve anaerobizm). Güneş Yayınevi; 2004. 569-576/91-110 p.

14. Torun M. Anaerop bakteri infeksiyonları: Kültürde sorunlar. In XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi,; 2003. p. 25–8.

15. Jousimies-Somer, H. R., Summanen, P., Citron, D. M., Baron, E. J., Wexler, H. M., & Finegold, S. M. Introduction to anaerobic Bacteriology. Anaerobic Bacteriology Manual, 6th Edn, Wadsworth-KTL, Star Publishing Co., Los Angeles, Ca, pp1-21. :2002.

16. Keşli R. Çeşitli klinik Örneklerden İzole Edilerek Tanımlanan Anaerob Bakteriler ve E-Test Yöntemi İle Antibiyotik Duyarlılıkların Belirlenmesi.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Diyarbakır (Danışman: Prof. Dr. Selahattin Çelebi). 2001.

17. Nord CE, Norrby SR. Current trends in anaerobic infections. Proceedings of the Third European Congress on Anaerobic Bacteria and Infections. Munich, March 8-10, 1989. Scand J Infect Dis Suppl. 1989;62(April):1–51.

18. Finegold, Sydney M. "Changes in taxonomy, Anaerobes associated with humans, 2001-2004." Anaerobe. 2004;10:309–12.

19. Wexler HM. *Bacteroides*: The good, the bad, and the nitty-gritty. Clin Microbiol Rev. 2007;20(4):593–621.

20. Salyers A. *Bacteroides* of the Human Lower Intestinal Tract. Annu Rev Microbiol. 1984;38(1):293–313.

21. Liu C, Song Y, McTeague M, Vu AW, Wexler H, Finegold SM. Rapid identification of the species of the *Bacteroides fragilis* group by multiplex PCR assays using group- and species-specific primers. FEMS Microbiol Lett. 2003;222(1):9–16.

22. Song Y, Liu C, Lee J, Bolaňos M, Vaisanen ML, Finegold SM. "*Bacteroides goldsteinii sp. nov."* isolated from clinical specimens of human intestinal origin. J Clin Microbiol. 2005;43(9):4522–7.

23. Song YL, Liu CX, Mcteague M, Finegold SM. "*Bacteroides nordii" sp. nov.* and *"Bacteroides salyersae" sp. nov.* Isolated from Clinical Specimens of Human Intestinal Origin. Society. 2004;42(12):5565–70.

24. Kitahara M, Sakamoto M, Ike M, Sakata S, Benno Y. *Bacteroides plebeius sp. nov.* and *Bacteroides coprocola sp. nov.*, isolated from human faeces. Int J Syst Evol Microbiol. 2005;55(5):2143–7.

25. Fenner L, Roux V, Mallet MN, Raoult D. *Bacteroides massiliensis sp. nov.*, isolated from blood culture of a newborn. Int J Syst Evol Microbiol. 2005;55(3):1335–7.

26. Sakamoto M, Benno Y. Reclassification of *Bacteroides distasonis, Bacteroides goldsteinii* and *Bacteroides merdae* as *Parabacteroides distasonis gen. nov., comb. nov., Parabacteroides goldsteinii comb. nov and Parabacteroides merdae comb. nov*. Int J Syst Evol Microbiol. 2006;56(7):1599–605.

27. Nagy E, Urbán E. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe: 20years of experience. Clin Microbiol Infect. 2011;17(3):371–9.

28. Reid G. When Microbe Meets Human. Clin Infect Dis. 2004;39(6):827–30.

29. Xu J, Gordon JI. Honor thy symbionts. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(18):10452–9.

30. Pumbwe L, Skilbeck CA, Wexler HM. Impact of anatomic site on growth, efflux-pump expression, cell structure, and stress responsiveness of *Bacteroides fragilis*. Curr Microbiol. 2007;55(4):362–5.

31. Hooper L V., Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. Annu Rev Nutr. 2002;22(1):283–307.

32. Taylor RL. American association for the advancement of science. J Clin Endocrinol Metab. 1950;10(10):1361–2.

33. Xu J, Chiang HC, Bjursell MK, Gordon JI. Message from a human gut symbiont: Sensitivity is a prerequisite for sharing. Trends Microbiol. 2004;12(1):21–8.

34. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006;444(7122):1027–31.

35. Zoo L, Watts PC, Buley KR, Sanderson S, Boardman W, Ciofi C, et al. Parthenogenesis in Komodo dragons. Nature [Internet]. 2006;444(7122):1022–3. Available from: http://www.nature.com/nature/journal/v444/n7122/abs/4441021a.html

36. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(31):11070–5.

37. Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, et al. A genomic view of the human-*Bacteroides thetaiotaomicron* symbiosis. Science (80). 2003;299(5615):2074–6.

38. Anderson KL, Salyers AA. Biochemical evidence that starch breakdown by *Bacteroides thetaiotaomicron* involves outer membrane starch-binding sites and periplasmic starch-degrading enzymes. J Bacteriol. 1989;171(6):3192–8.

39. Adn C. Alternative Sigma Factors and Their Roles in Bacterial Virulence. Society. 2005;69(4):527–43.

40. Comstock LE, Coyne MJ. *Bacteroides thetaiotaomicron*: A dynamic, niche-adapted human symbiont. BioEssays. 2003;25(10):926–9.

41. Hooper L V., Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. Science (80-). 2001;292(5519):1115–8.

42. Clin EJ, Infect M. Role of Intestinal Anaerobic Bacteria in Colonization Resistance. 1988;7(1):107–13.

43. Hopkins MJ, Macfarlane GT. Nondigestible Oligosaccharides Enhance Bacterial Colonization Resistance against *Clostridium difficile* In Vitro. 2003;69(4):1920–7.

44. Hopkins MJ, Macfarlane GT. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection. 2002;51:448–54.

45. Gilmore MS, Ferretti JJ. The Thin Line Between Gut Commensal and Pathogen. 2014;1999(2003):1999–2002.

46. Polk BF, Kasper DL. *Bacteroides fragilis* Subspecies in Clinical Isolates. 2015;13:569–71.

47. Onderdonk AB, Rosner B, Cisneros RL, Kasper DL. Structural Features of Polysaccharides That Induce Intra-Abdominal Abscesses. 1989;(5).

48. Simon GL, Klempner MS, Kasper DL, Gorbach SL. Alterations in Opsonophagocytic Killing by Neutrophils of *Bacteroides fragilis* Associated with Animal and Laboratory Passage : Effect of Capsular Polysaccharide. 1982;145(1):72–7.

49. Gemmelt CG, Peterson PK, Schmeling D, Mathews J, Quie PG. Antibiotic-Induced Modification of *Bacteroides fragilis* and its Susceptibility to Phagocytosis by Human Polymorphonuclear Leukocytes. 1983;2(4):327–34.

50. Reid JH. Phagocytic and serum killing of capsulate and non-capsulate *Bacteroides fragilis*. 1984;17.

51. Rudek W, Haque R. Extracellular Enzymes of the Genus *Bacteroides*. 1976;4(5):458–60.

52. Chen Y, Kataoka K. Purification Degrading and Characterization Protease in *Bacteroides* of a Fibrinogen- fragilis Strain. 1995;39(12):967–77.

53. Robertson KP, Smith CJ, Gough AM, Rocha ER. Characterization of *Bacteroides fragilis* Hemolysins and Regulation and Synergistic Interactions of HlyA and HlyB. 2006;74(4):2304–16.

54. Godoy VG, Dallas MM, Russo TA, Malamy MH. A Role for *Bacteroides fragilis* Neuraminidase in Bacterial Growth in Two Model Systems. 1993;61(10):4415–26.

55. Russo TA, Thompson JS, Godoy VG, Malamy MH. Cloning and Expression of the *Bacteroides fragilis* TAL2480 Neuraminidase Gene , nanH , in *Escherichia coli*. 1990;172(5):2594–600.

56. Tanaka H, Ito F, Iwasaki T. Purification and Characterization of a Sialidase from *Bacteroides fragilis* Sbt3 182 Materials. 1992;189(1):524–9.

57. Berg JAN, Lindqvist L, Andersson G, Nord CE. Neuraminidase in *Bacteroides fragilis*. 1983;46(1):75–80.

58. Schauer R. Sialic acids: fascinating sugars in higher animals and man. 2006;107(2004):49–64.

59. Moncrief JS, Obiso R, Barroso LA, Kling JJ, Wright RL, Van Tassell RL, et al. The enterotoxin of *Bacteroides fragilis* is a metalloprotease. Infect Immun. 1995;63(1):175–81.

60. Kling JJ, Wright RL, Moncrief JS, Wilkins TD. Cloning and characterization of the gene for the metalloprotease enterotoxin of *Bacteroides fragilis*. 1997;146:279–84.

61. Wu S, Lim KC, Huang J, Saidi RF, Sears CL. *Bacteroides fragilis* enterotoxin cleaves the zonula adherens protein, E-cadherin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(25):14979–84.

62. Wexler HM, Engel AE, Glass D, Li C. In vitro activities of doripenem and comparator agents against 364 anaerobic clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(10):4413–7.

63. Delahooke DM, Barclay GR, Poxton IR. A re-appraisal of the biological activity of bacteroides LPS. J Med Microbiol. 1995;42(2):102–12.

64. Smalley D, Rocha ER, Smith CJ. Aerobic-type ribonucleotide reductase in the anaerobe *Bacteroides fragilis*. J Bacteriol. 2002;184(4):895–903.

65. Patrick S, McKenna JP, O'Hagan S, Dermott E. A comparison of the haemagglutinating and enzymic activities of *Bacteroides fragilis* whole cells and outer membrane vesicles. Microb Pathog. 1996;20(4):191–202.

66. Domingues RMCP, Wilenes Das WDG, Moraes SR, Avelar KES, Hirata R, Fonseca MEF, et al. Surface vesicles: A possible function in commensal relations of *Bacteroides fragilis.* Zentralblatt fur Bakteriol. 1997;285(4):509–17.

67. Avelar KES, Pinto LJF, Antunes LCM, Lobo LA, Bastos MCF, Domingues RMCP, et al. Production of bacteriocin by *Bacteroides fragilis* and partial characterization. Lett Appl Microbiol. 1999;29(4):264–8.

68. Baughn AD, Malamy MH. The strict anaerobe *Bacteroides fragilis* grows in and benefits from nanomolar concentrations of oxygen. Nature. 2004;427(6973):441–4.

69. Takeuchi T, Nakaya Y, Kato N, Watanabe K, Morimoto K. Induction of oxidative DNA damage in anaerobes. FEBS Lett. 1999;450(3):178–80.

70. Rocha ER, Selby T, Coleman JP, Jeffrey Smith C. Oxidative stress response in an anaerobe, *Bacteroides fragilis*: A role for catalase in protection against hydrogen peroxide. J Bacteriol. 1996;178(23):6895–903.

71. Bryukhanov AL, Netrusov AI. Review: Catalase and superoxide dismutase: Distribution, properties, and physiological role in cells of strict anaerobes. Biokhimiya. 2004;69(9):1170–86.

72. Brook I. Microbiology of polymicrobial abscesses and implications for therapy. J Antimicrob Chemother. 2002;50(6):805–10.

73. Garrett WS, Onderdonk AB. *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas,* and *Fusobacterium* Species (and Other Medically Important Anaerobic Gram-Negative Bacilli) [Internet]. Eighth Edi. Vol. 2, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Inc.; 2014. 2773–2780 p. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00249-6

74. Efimov BA, Chaplin A V., Shcherbakova VA, Suzina NE, Podoprigora I V., Shkoporov AN. *Prevotella rara sp. nov*., isolated from human faeces. Int J Syst Evol Microbiol. 2018;68(12):3818–25.

75. Buhl M, Willmann M, Liese J, Autenrieth IB, Marschal M. *Prevotella colorans sp. Nov*., isolated from a human wound. Int J Syst Evol Microbiol. 2016;66(8):3005–9.

76. Alauzet C, Mory F, Teyssier C, Hallage H, Carlier JP, Grollier G, et al. Metronidazole resistance in *Prevotella spp.* and description of a new nim gene in *Prevotella baroniae.* Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(1):60–4.

77. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. The Immune Response to *Prevotella* Bacteria in Chronic Inflammatory Disease. Int J Lab Hematol. 2016;38(1):42–9.

78. Ley RE. Gut microbiota in 2015: *Prevotella* in the gut: Choose carefully. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13(2):69.

79. Ibrahim M, Subramanian A, Anishetty S. Comparative pan genome analysis of oral *Prevotella* species implicated in periodontitis. Funct Integr Genomics. 2017;17(5):513–36.

80. Yamashita Y, Takeshita T. The oral microbiome and human health. J Oral Sci. 2017;59(2):201–6.

81. Wackett LP. Microbial strain collections and information. Microb Biotechnol. 2014;7(4):371–2.

82. Järvensivu A, Hietanen J, Rautemaa R, Sorsa T, Richardson M. Candida yeasts in chronic periodontitis tissues and subgingival microbial biofilms in vivo. Oral Dis. 2004;10(2):106–12.

83. Siqueira JF, Rôças IN. Critical review in oral biology and Medicine: Diversity of endodontic microbiota revisited. J Dent Res. 2009;88(11):969–81.

84. Holt SC, Ebersole JL. *Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola,* and *Tannerella forsythia*: The "red complex", a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. Periodontol 2000. 2005;38:72–122.

85. Mineoka T, Awano S, Rikimaru T, Kurata H, Yoshida A, Ansai T, et al. Site-Specific Development of Periodontal Disease Is Associated With Increased Levels of *Porphyromonas gingivalis , Treponema denticola ,* and *Tannerella forsythia* in Subgingival Plaque . J Periodontol. 2008;79(4):670–6.

86. Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. Periodontol 2000. 1999;20(1):168–238.

87. Cunha BA. Antibiotic selection for diabetic foot infections: A review. J Foot Ankle Surg [Internet]. 2000;39(4):253–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1067-2516(00)80009-5

88. Booth J. *Fusobacterium* infections. xPharm Compr Pharmacol Ref. 2007;(2000):1–3.

89. Citron DM. Update on the Taxonomy and Clinical Aspects of the Genus *Fusobacterium* . Clin Infect Dis. 2002;35(s1):S22–7.

90. Kristensen LH, Prag J. Human Necrobacillosis, with Emphasis on Lemierre's Syndrome. Clin Infect Dis. 2000;31(2):524–32.

91. De Vos AI, Van Rossem RN, Van Elzakker EPM, Nijhuis-Heddes JMA, Maartense E. Lemierre's syndrome: Sepsis complicating an anaerobic oropharyngeal infection. Neth J Med. 2001;59(4):181–3.

92. Liu ACY, Argent JD. Necrobacillosis - A resurgence? Clin Radiol. 2002;57(5):332–8.

93. Anaerobic C, Blvds S, Angeles L, Angeles L. *Bilophila wudsworthiu*. 1989;3405–11.

94. Bennion RS, Baron EJ, Thompson JE, Downes J, Summanen P, Talan DA, et al. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis - Revisited. Ann Surg. 1990;211(2):165–71.

95. Baron EJ, Bennion R, Thompson J, Strong C, Summanen P, McTeague M, et al. A Microbiological Comparison between Acute and Complicated Appendicitis. Clin Infect Dis. 1992;14(1):227–31.

96. Kasten MJ, Rosenblatt JE, Gustafson DR. *Bilophila wadsworthia* bacteremia in two patients with hepatic abscesses. J Clin Microbiol. 1992;30(9):2502–3.

97. Summanen PH, Simies-Somer H, Manley S, Bruckner D, Marina M, Goldstein EJC, et al. *Bilophila wadsworthia* Isolates from clinical specimens. Clin Infect Dis. 1995;20(7):S210–1.

98. Clinical S, Diseases I, Jun N. *Bilophila wadsworthia* Bacteremia in a Patient with Gangrenous Appendicitis Author (s): D . Bernard , G . Verschraegen , G . Claeys , S . Lauwers and P . Rosseel Published by : Oxford University Press Stable URL : http://www.jstor.org/stable/4457908. 2016;18(6):1023–4.

99. Finegold S, Summanen P, Hunt Gerardo S, Baron E. Clinical importance of *Bilophila wadsworthia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1992;11(11):1058–63.

100. Boo TW, Cryan B, O'Donnell A, Fahy G. Prosthetic valve endocarditis caused by *Veillonella parvula*. J Infect. 2005;50(1):81–3.

101. Fisher RG, Denison MR. *Veillonella parvula* bacteremia without an underlying source. J Clin Microbiol. 1996;34(12):3235–6.

102. Chen YC, Ko PH, Yang CJ, Chen YC, Lay CJ, Tsai CC, et al. Epidural abscess caused by *Veillonella parvula:* Case report and review of the literature. J Microbiol Immunol Infect [Internet]. 2016;49(5):804–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2014.05.002

103. Moore WEC, Moore LLVH. The bacteria of periodontal diseases. Periodontol 2000. Periodontology [Internet]. 2000;5(1):66–77. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0757.1994.tb00019.x/full

104. Siqueira JF, Rôças IN. *Dialister pneumosintes* can be a suspected endodontic pathogen. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002;94(4):494–8.

105. Allen Stephen D., Winn Washington C. The Anaerobic Bacteria. Konemans Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Vol. 27, Matrix Biology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 877–944 p.

106. Urbán E, Radnai M, Novák T, Gorzó I, Pál A, Nagy E. Distribution of anaerobic bacteria among pregnant periodontitis patients who experience preterm delivery. Anaerobe. 2006;12(1):52–7.

107. Könönen E, Syrjänen R, Takala A, Jousimies-Somer H. Nasopharyngeal carriage of anaerobes during health and acute otitis media by two years of age. Diagn Microbiol Infect Dis. 2003;46(3):167–72.

108. Duerden BI. Virulence factors in anaerobes. Clin Infect Dis. 1994;18:S253–9.

109. Cohen-Poradosu R, Kasper DL. Anaerobic Infections: General Concepts. Mand Douglas, Bennett's Princ Pract Infect Dis. 2014;2:2736-2743.e1.

110. Özbakkaloğlu B. Sporsuz anaerop bakteri enfeksiyonları. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim 2001, Adana/Türkiye.

111. Jousimies-Somer HR, Summanen P, Citron DM, Baron EJ, Wexler HM, Finegold MS. Intraduction to anaerobic bacteriology. Anaerobic Bacteriology Manuel. California: Star Publishing Company, 2002: 1-21.

112. Trejo FM, Minnaard J, Perez PF, De Antoni GL. Inhibition of *Clostridium difficile* growth and adhesion to enterocytes by *Bifidobacterium supernatants*. Anaerobe. 2006;12(4):186–93.

113. Sullivan Å, Barkholt L, Nord CE. *Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis* and *Lactobacillus* F19 prevent antibiotic-associated ecological disturbances of *Bacteroides fragilis* in the intestine. J Antimicrob Chemother. 2003;52(2):308–11.

114. Rousseau V, Lepargneur JP, Roques C, Remaud-Simeon M, Paul F. Prebiotic effects of oligosaccharides on selected vaginal lactobacilli and pathogenic microorganisms. Anaerobe. 2005;11(3):145–53.

115. Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4).

116. Van Mellaert L, Barbé S, Anné J. *Clostridium* spores as anti-tumour agents. Trends Microbiol. 2006;14(4):190–6.

117. Jousimies-Somer HR, Summanen P, Citron DM, Baron EJ, Wexler HM, Finegold MS. Specimen collection and anaerobic culture techniques. Anaerobic Bacteriology Manuel. California: Star Publishing Company 2002: 23-42.

118. Mangels, J.I., Isenberg, H.D., Anaerobic Bacteriology. Clinical Microbiology Procedures Handbook., Washington DC, 2004, p. p.4.11-4.12.6.

119. Forbes, B. A., Sahm, D. F., Weissfeld, A. S., Anaerobic Bacteriology, Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 12th ed. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier, 2007, p:455-477.

120. Montero TMMEV. Identification of anaerobes in hospitals of Chile. Anaerobe. 1999;5(3–4):105–8.

121. Engelkrik, P. G., Engelkrik, J. D., Anaerobes of Clinical Importance, Textbook of Diagnostic Microbiology, 3rd ed., St. Louis: Saunders Elsevier, 2007, p:587-664.

122. Brazier JS, Smith SA. Evaluation of the Anoxomat: A new technique for anaerobic and microaerophilic clinical bacteriology. J Clin Pathol. 1989;42(6):640–4.

123. Rosenblatt JE. Can we afford to do anaerobic cultures and identification? A positive point of view. Clin Infect Dis. 1997;25(2 SUPPL.):127–31.

124. Arellano M, Jomard P, El Kaddouri S, Roques C, Nepveu F, Couderc F. Routine analysis of short-chain fatty acids for anaerobic bacteria identification using capillary electrophoresis and indirect ultraviolet detection. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2000;741(1):89–100.

125. Song Y. PCR-based diagnostics for anaerobic infections. Anaerobe. 2005;11(1–2):79–91.

126. Veloo ACM, Welling GW, Degener JE. The identification of anaerobic bacteria using MALDI-TOF MS. Anaerobe. 2011;17(4):211–2.

127. Lin YT, Vaneechoutte M, Huang AH, Teng LJ, Chen HM, Su SL, et al. Identification of Clinically Important Anaerobic Bacteria by an Oligonucleotide Array. J Clin Microbiol. 2010;48(4):1283–90.

128. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; approved standard. 6th ed. Villanova, PA: NCCLS 2004. Document no. M11-A6.

129. Goldstein EJC, Citron DM. Resistance Trends in Antimicrobial Susceptibility of Anaerobic Bacteria, Part II. Clin Microbiol Newsl [Internet]. 2011;33(2):9–15. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2010.12.002

130. Doç Y, Demirpek U. Antimikrobiyal DuyarlilikTestleri. :1–34.

131. Sóki J, Gal M, Brazier JS, Rotimi VO, Urbán E, Nagy E, et al. Molecular investigation of genetic elements contributing to metronidazole resistance in *Bacteroides* strains. J Antimicrob Chemother. 2006;57(2):212–20.

132. Bartlett JG. Resistance in Anaerobic Bacteria: Worrisome Developments. Infect Dis Clin Pract. 2004;12(6):380–1.

133. Yüce A. Antimikrobik ilaçlara Direnç Kazanma Mekanizmaları. Klimik Derg. 2001;14(2):41–6.

134. Keşli R. Antianaeroobik antibiyotikler ve anaerop bakterilerin antimikrobik duyarlılık testleri. Kocatepe Tıp Dergisi 2001;3: 23-9.

135. Finegold SM. Antimicrobial therapy of anaerobic infections. Chemotherapy. 1973;21(7):1319–33.

136. Jousimies-Somer HR, Summanen P, Citron DM, Baron EJ, Wexler HM, Finegold MS. Susceptibility testing of anaerobic bacteria. Anaerobic Bacteriology Manuel. California: Star Publishing Company, 2002: 143-64.

137. Papaparaskevas J, Katsandri A, Pantazatou A, Stefanou I, Avlamis A, Legakis NJ, et al. Epidemiological characteristics of infections caused by *Bacteroides, Prevotella* and *Fusobacterium* species: A prospective observational study. Anaerobe [Internet]. 2011;17(3):113–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.05.013

138. Papaparaskevas J, Pantazatou A, Katsandri A, Houhoula DP, Legakis NJ, Tsakris A, et al. Moxifloxacin resistance is prevalent among *Bacteroides* and *Prevotella* species in Greece. J Antimicrob Chemother. 2008;62(1):137–41.

139. Katsandri A, Avlamis A, Pantazatou A, Petrikkos GL, Legakis NJ, Papaparaskevas J. In vitro activities of tigecycline against recently isolated Gram-negative anaerobic bacteria in Greece, including metronidazole-resistant strains. Diagn Microbiol Infect Dis. 2006;55(3):231–6.

140. Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, Kasimati A. Surveillance of antimicrobial resistance in recent clinical isolates of Gram-negative anaerobic bacteria in a Greek University Hospital. Anaerobe. 2020;62.

141. Wybo I, Piérard D, Verschraegen I, Reynders M, Vandoorslaer K, Claeys G, et al. Third Belgian multicentre survey of antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria. J Antimicrob Chemother. 2007;59(1):132–9.

142. Cobo F, Rodríguez-Granger J, Pérez-Zapata I, Sampedro A, Aliaga L, Navarro-Marí JM. Antimicrobial susceptibility and clinical findings of significant anaerobic bacteria in southern Spain. Anaerobe. 2019;59:49–53.

143. Jeverica S, Kolenc U, Mueller-Premru M, Papst L. Evaluation of the routine antimicrobial susceptibility testing results of clinically significant anaerobic bacteria in a Slovenian tertiary-care hospital in 2015. Anaerobe. 2017;47:64–9.

144. Uysal EB, Çelik C, Alan Ç, Kaya H, Gözel MG, Bakıcı MZ. Klinik örneklerden izole edilen anaerobik bakteriler: Yedi yıllık değerlendirme. Cumhur Med J. 2014;36(3):327.

145. Bacalan F, Çakır F, Özcan N, Akpolat N. Identification and antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria isolated from clinical samples. Antibiotics. 2017;6(4):29–32.

146. Jamal W, Al Hashem G, Rotimi VO. Antimicrobial resistance among anaerobes isolated from clinical specimens in Kuwait hospitals: Comparative analysis of 11-year data. Anaerobe [Internet]. 2015;31:25–30. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.08.012

147. Lee Y, Park Y, Kim MS, Yong D, Jeong SH, Lee K, et al. Antimicrobial susceptibility patterns for recent clinical isolates of anaerobic bacteria in South Korea. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(9):3993–7.

148. Glupczynski Y, Berhin C, Nizet H. Antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in Belgium as determined by E-test methodology. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28(3):261–7.

149. Fernández-Canigia L, Litterio M, Legaria MC, Castello L, Predari SC, Di Martino A, et al. First national survey of antibiotic susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group: Emerging resistance to carbapenems in Argentina. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(3):1309–14.

150. Snydman DR, Jacobus N V., McDermott LA, Golan Y, Goldstein EJC, Harrell L, et al. Update on resistance of *Bacteroides fragilis* group and related species with special attention to carbapenems 2006-2009. Anaerobe [Internet]. 2011;17(4):147–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.05.014

151. Cuchural GJ, Malamy MH, Tally FP. β-Lactamase-mediated imipenem resistance in *Bacteroides fragilis*. Antimicrob Agents Chemother. 1986;30(5):645–8.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Alican	**Soyadı**	BİLDEN
Doğum Yeri	Diyarbakır/Çınar	**Doğum Tarihi**	01.01.1986
Uyruğu	T.C	**Tel**	5541430060
E-posta	alicanbilden@gmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Doktora	Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2020
Tezli Yüksek Lisans	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2015
Tezsiz Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi Eğitim Fakültesi	2011
Lisans	Fen Fakültesi / Biyoloji Bölümü	2009
Lise	Süleyman Demirel Lisesi	2003

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre
Biyolog	Ofis Sağlık Ocağı Merkez Laboratuarı - Kardelen Medikal	15 Ay
Biyolog	D.Ü Tıp Fakültesi Radyoimmünoassay (RIA) Laboratuarı	6 Ay
Biyolog	D.Ü Tıp Fakültesi İndirekt Floresan Antikor (IFA) Laboratuarı	3 Ay
Biyolog	D.Ü Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuarı	20 Ay
Araştırma Görevlisi	K.S.Ü Tıp Fakültesi Bakteriyoloji, Parazitoloji, Mikobakteriyoloji (TBC) Laboratuarları	12 Ay
Biyolog	D.Ü Tıp Fakültesi Bakteriyoloji, Mikobakteriyoloji (TBC) Laboratuarları	36 Ay
Biyolog	D.Ü Tıp Fakültesi PCR Laboratuarı	6 Ay
Biyolog	D.Ü Tıp Fakültesi COVİD-19 PCR Laboratuarı	5 Ay

YABANCI DİL SINAV NOTU

ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
63	84							

10. EKLER

10.1. Etik Kurul Onayı

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES

166

KARAR

Prof.Dr. Selahattin ATMACA, Doktora Öğrencisi Alican BİLDEN, Uzm. Dr. Nida ÖZCAN isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Klinik örneklerden soyutlanan gram negatif anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılık paternleri" başlıklı araştırmaya *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u* tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "Antibiotic susceptibility paterns of gram negative anaerobic bacteria isolated from clinical specimen" planned by Selahattin ATMACA, Alican BİLDEN, Nida ÖZCAN has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) :	Tarih (Date): 20.06.2019	Saat (Hour): 14:00-15:00
KURUL BAŞKANI (CHIEF)	Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji	
2	Prof. Dr	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	Katılmadı
3	Prof. Dr	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Prof. Dr	Cihan AKGÜL ÖZMEN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
5	Prof. Dr	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Prof. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
7	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
8	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
9	Doç. Dr	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
10	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
11	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DİYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com

11. ORJİNALLİK RAPORU

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ SAVUNABİLİRLİK VE ORJİNALLİK BEYAN FORMU

ÖĞRENCİ BİLGİLERİ	
ADI VE SOYADI	Alican BİLDEN
ÖĞRENCİ NO	16860002
EĞİTİM – ÖĞRETİM YILI	2020-2021
YARIYIL	☒ Güz ☐ Bahar
ANABİLİM DALI/BİLİM DALI	
PROGRAM	☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora
TEZ BAŞLIĞI	Klinik Örneklerden Soyutlanan Gram Negatif Anaerop Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Paternleri
İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ	
RAPOR TÜRÜ	Tez Savunma Sınavı Öncesi
SAYFA SAYISI	101
BENZERLİK ORANI	% 5
RAPORLAMA TARİHİ	12/11/2020

Yukarıda başlığı gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 101 sayfalık kısmına ilişkin, 10/11/2020 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından *Turnitin* adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 5 'tir.

Uygulanan filtrelemeler:

☐ Kabul/Onay sayfaları hariç,
☐ Kaynakça hariç
☐ Alıntılar hariç/dâhil
☐ Diğer

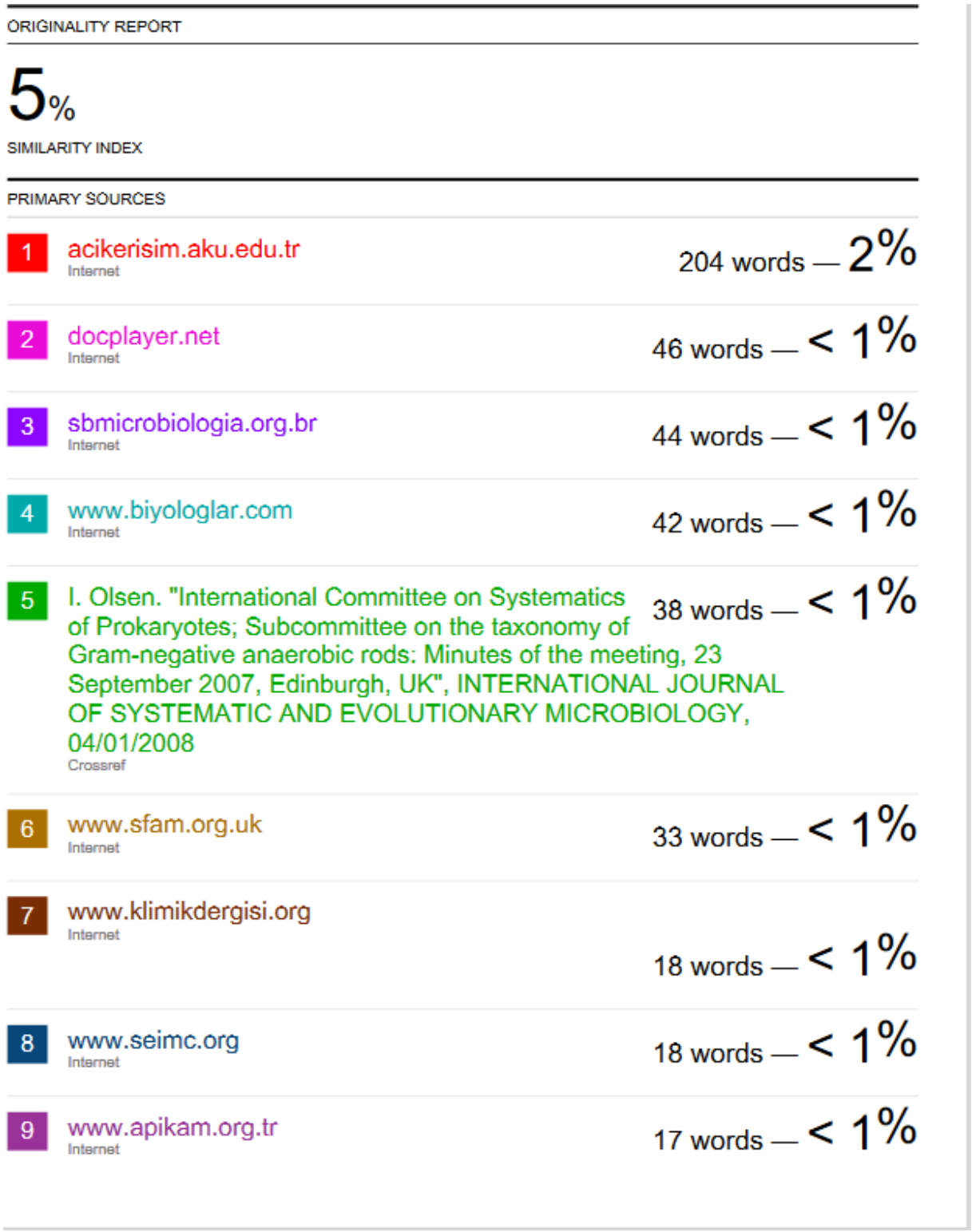
Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve bu Uygulama Esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Alican BİLDEN
12/11/2020

Yukarıda bilgileri verilen tezi bilimsel, şekilsel ve etik kurallar çerçevesinde inceledim. Tezin Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği ve Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olduğunu onaylarım. Jüri karşısında savunabilir olduğunu bilgilerinize arz ederim.

Prof. Dr. Selahattin Atmaca
12/11/2020

11. ORJİNALLİK RAPORU



ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikerisim.aku.edu.tr Internet	204 words — 2%
2	docplayer.net Internet	46 words — < 1%
3	sbmicrobiologia.org.br Internet	44 words — < 1%
4	www.biyologlar.com Internet	42 words — < 1%
5	I. Olsen. "International Committee on Systematics of Prokaryotes; Subcommittee on the taxonomy of Gram-negative anaerobic rods: Minutes of the meeting, 23 September 2007, Edinburgh, UK", INTERNATIONAL JOURNAL OF SYSTEMATIC AND EVOLUTIONARY MICROBIOLOGY, 04/01/2008 Crossref	38 words — < 1%
6	www.sfam.org.uk Internet	33 words — < 1%
7	www.klimikdergisi.org Internet	18 words — < 1%
8	www.seimc.org Internet	18 words — < 1%
9	www.apikam.org.tr Internet	17 words — < 1%