

Anaerop İnfeksiyon Saptanan Vakaların Klinik Özellikleri, Etkenlerin Tür Düzeyinde Dağılımı ve Anaerop Bakteremilerde Fatalite

Clinical Features of Cases with Anaerobic Infection, Distribution of Anaerobic Bacteria and Fatality in Anaerobic Bacteremia

Burcu ÖZDEMİR¹(ID), İpek MUMCUOĞLU²(ID), Eragül AKINCI¹(ID), İlkem ACAR KAYA¹(ID), Ahmet SERTÇELİK¹(ID), Hürrem BODUR¹(ID)

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

* Özdemir B, Kaya İA, Mumcuoğlu İ, Sertçelik A, Akıncı E, Bodur H. Hastanemizdeki İzole Edilen Anaerob Bakterilerin Neden Olduğu İnfeksiyonlar: Dört Yıllık Değerlendirme. 7. TÜRKİYE EKMUD KONGRESİ (8-13 MAYIS 2018) Antalya/Türkiye (POSTER NO:SS-117)

Makale atfı: Özdemir B, Mumcuoğlu İ, Akıncı E, Acar Kaya İ, Sertçelik A, Bodur H. Anaerop infeksiyon saptanan vakaların klinik özellikleri, etkenlerin tür düzeyinde dağılımı ve anaerop bakteremilerde fatalite. FLORA 2020;25(4):506-15.

ÖZ

Giriş: Bu çalışmada infeksiyon etkeni olan anaerop bakterilerin tür düzeyinde dağılımlarının belirlenmesi, vakaların epidemiyolojik, klinik özelliklerinin incelenmesi ve anaerop bakteriyemi olgularında fatalitenin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmaya, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında, Ocak 2014-Şubat 2018 tarihleri arasında izole edilen anaerop bakterilerden klinik olarak etken kabul edilen 148 izolatin elde edilmiş olduğu klinik örnek gönderilen 125 vaka dahil edildi. Anaerop değerlendirme istenen ve anaerop ekime uygun koşullarda laboratuvara gönderilen örneklerden Gram boyama hazırlanıp Schaedler agara ekim yapıldı. Uygun inkübasyondan sonra izole edilen anaerop bakterilerin tür düzeyindeki tanımlanması matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight (MALDI-TOF MS) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Anaerop infeksiyonu olan 125 vakanın %60'ı erkek olup yaş ortalaması 52.7 ± 18.5 idi. İntraabdominal ve deri yumuşak doku infeksiyonu en sık infeksiyon kaynağıydı. Vakalardan gönderilen 128 klinik örnekte (78 apse, 50 kan kültürü) 148 anaerop bakteri tanımlandığı belirlendi. İzole edilen etkenler tür düzeyinde incelendiğinde en sık *Bacteroides spp.*, *Actinomyces spp.* ve *Clostridium spp.* türlerinin olduğu görüldü. Anaerop bakteremisi olan 50 vakanın kan kültürlerinden izole edilen en sık anaerop etkenler *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.* olup intraabdominal infeksiyonlar en sık bakteremi kaynağıydı. *Fusobacterium* bakteremisinde en sık rastlanan tür *Fusobacterium nucleatum*du (5/6; %83.3). *F. nucleatum* bakteremisi olan vakaların yaşlı olduğu ve sıklıkla malignitenin eşlik ettiği, *Fusobacterium necrophorum*da izole edilen vakanın genç olduğu, komorbiditesi olmadığı ve Lemiére sendromu tanısı aldığı gözlemlendi. Anaerop bakteremide fatalite %51 saptandı. Yoğun bakım ünitesinde takipli olan ve Charlson indeksi yüksek olan vakalarda fatalite anlamlı olarak daha yüksek belirlendi ($p < 0.05$).

Sonuç: MALDI-TOF MS, çok kısa sürede verdiği güvenilir sonuçlarla anaerop bakterilerin tanımlanmasında önemli bir yöntem haline gelmiştir. Çalışmamızda en sık anaerop etkenin *Bacteroides spp.* olduğu, en sık infeksiyon odağının ise intraabdominal ve deri yumuşak doku infeksiyonu olduğu belirlendi. *F. nucleatum* bakteriyemisi olan vakaların yaşlı ve çoğunda malignite olduğu, *F. necrophorum*da izole edilen vakanın ise genç ve komorbiditesi olmadığı gözlemlendi. Çalışmamızda anaerop bakteremide fatalite (%51) yüksek belirlendi. Bu nedenle anaerop bakteremisi olan vakaların tanımlanması ve etkin tedavi verilebilmesi için anaerobik kan kültürü şişelerinin rutin kullanımının önemli olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Anaerop bakteri; *Bacteroides spp.*; Anaerop bakteremi; Fatalite; *Fusobacterium spp.*

Geliş Tarihi/Received: 09/12/2019 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 05/04/2020

©Telif Hakkı 2020 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2020

ABSTRACT

Clinical Features of Cases with Anaerobic Infection, Distribution of Anaerobic Bacteria and Fatality in Anaerobic BacteremiaBurcu ÖZDEMİR¹, İpek MUMCUOĞLU², Esragül AKINCI¹, İlkem ACAR KAYA¹, Ahmet SERTÇELİK¹, Hürrem BODUR¹¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turkey² Clinic of Microbiology, Ankara Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Introduction: This study aimed to determine the distribution of anaerobic bacteria species, which are the causative agents of infection, in order to investigate the epidemiological and clinical characteristics of the cases and evaluate fatality in cases with an aerobic bacteremia.

Materials and Methods: One hundred and twenty-five cases who were determined with 148 isolates of anaerobic bacteria were included into this study at Ankara Numune Training and Research Hospital Medical Microbiology Laboratory between January 2014-February 2018. The specimens requested to undergo anaerobic evaluation and transported to the laboratory under anaerobic suitable conditions were prepared with Gram staining and inoculated in the Schaedler agar. After appropriate incubation, the identification of isolated anaerobic bacteria at the level of species was performed by using matrix-assisted laser desorption time-of-flight (MALDI-TOF MS).

Results: Of the 125 cases who had an anaerobic infection, 60% were males, and mean age was 52.69 ± 18.5 years. Intra-abdominal and skin and soft tissue infections were the most common source of infection. One hundred and twenty-eight clinical specimens (78 abscesses, 50 blood cultures) which were sent from cases were identified with 148 anaerobic bacteria species. We detected the most common isolated species as *Bacteriodes spp.*, *Actinomyces spp.* and *Clostridium spp.*, respectively. The most common anaerobic bacteria species isolated from blood cultures of 50 cases with anaerobic bacteremia were *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, and intra-abdominal infection was the most common source for anaerobic bacteremia. *Fusobacterium nucleatum* (5/6; 83.3%) was the most frequent species in *Fusobacterium bacteremia*. *F. nucleatum* bacteremia was detected in an older population and was often associated with underlying malignancy. *F. necrophorum* bacteremia occurred in a younger population without underlying comorbidities and was diagnosed as Lemierre's syndrome. Fatality rate was 51% in anaerobic bacteremia. Fatality was significantly higher in patients who were followed up in the intensive care unit and had high Charlson index ($p < 0.05$).

Conclusion: MALDI-TOF MS has become an important method for the identification of anaerobic bacteria with its reliable results in a very short time. The most common anaerobic microorganism was *Bacteriodes spp.*, and the two most frequent sources of infection were intraabdominal and skin and soft tissue infections. We observed that most of the cases with *F. nucleatum* bacteremia had malignancy and an older population. The case with *F. necrophorum* bacteremia was young and had no underlying comorbidities. In this study, fatality rate (51%) was detected high in anaerobic bacteremia. Therefore, the routine use of anaerobic blood culture bottles is important for the identification and for the effective treatment of cases with anaerobic bacteremia.

Key Words: Anaerobic bacteria; *Bacteriodes spp.*; Anaerobic bacteremia; Fatality; *Fusobacterium spp.*

GİRİŞ

Anaerop bakteriler, özel üreme gereksinimleri olan mikroorganizmalardır. Klinik örneklerden izole edilmeleri ve tanımlanmaları oldukça güç ve zaman alıcı olduğu için birçok rutin laboratuvarında bu bakterilere yönelik çalışmalar yapılmamaktadır. Bu durum, mortalitesi yüksek olan anaerop bakterilerle infekte olan hastaların tanı ve tedavisinde ciddi sorunlara yol açmaktadır^[1].

Normal vücut mikrobiyotasının önemli bir bölümünü oluşturan anaerop bakteriler daha çok ağız boşluğu, gastrointestinal sistem, kadın genital sistemi gibi mukozal alanlarda bulunurlar^[2]. Anaerop bakteriler doku bütünlüğünün bozulmasıyla veya oksijenasyonun yetersizliğine bağlı sekonder

redoks potansiyelinin düştüğü durumlarda fakültatif bakteriler ile birlikte polimikrobiyal infeksiyonlara neden olurlar^[3]. Anaerop bakteriyemi, insidansı düşük olmasına rağmen yüksek mortalite ile ilişkilidir^[4].

Bu çalışmada, infeksiyon etkeni olan anaerop bakterilerin tür düzeyinde dağılımlarının belirlenmesi, vakaların klinik özelliklerinin incelenmesi ve anaerop bakteriyemi olgularında fatalitenin değerlendirilmesi amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Dizayını

Çalışmada Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında

Ocak 2014-Şubat 2018 yılları arasında anaerop etkenlerin izole edildiği hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi. İzole edilen anaerop bakterilerden klinik olarak etken kabul edilen 148 izolataın elde edilmiş olduğu klinik örnek gönderilen 125 vaka çalışmaya dahil edildi. Hasta bilgilerine elektronik ortam bilgisayar kayıtlarından ulaşıldı. Hasta verileri, hastalara özel hazırlanan formlara kaydedildi. Vakaların yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar, hastanede yatış süresi, takip edildiği bölüm, anaerop enfeksiyon odakları, risk faktörleri (batın operasyonu, diabetes mellitus (DM), malignite, immunsupresyon, travma/yaralanma), laboratuvar sonuçları (hemogram, CRP) ve fatalite ile ilgili bilgiler kaydedildi. Ek olarak, mikrobiyolojik verilerden klinik örnek tipi, aynı örnekten izole edilen diğer bakteri türleri, anaerop etkenin tür düzeyinde tanımlama sonuçları da kaydedildi.

Anaerop enfeksiyon odakları; tıbbi kayıtlar, görüntüleme sonuçları, cerrahi bulgular ve mikrobiyoloji sonuçları ile belirlendi.

Lökosit sayısı $>12.000/\mu\text{L}$ lökositoz, lökosit sayısı $<4.000/\mu\text{L}$ lökopeni, trombosit sayısı $<150.000/\mu\text{L}$ trombositopeni olarak tanımlandı. CRP yüksekliği CRP >5 mg/L olduğunda kabul edildi. Anemi erkeklerde hemoglobin (Hb) <13 g/dL, kadınlarda Hb <12 g/dL olarak tanımlandı^[5].

Hastalara anaerop etkinliği olan antibiyotik başlanması, bir veya daha fazla pozitif kan kültürü saptanması ve aşağıdaki kriterlerden birine sahip olması durumunda bakteriyemi klinik olarak anlamlı kabul edildi: Lökosit sayısı <4000 veya $>12.000/\mu\text{L}$; vücut sıcaklığı $>38^\circ\text{C}$; veya enfeksiyon ile tutarlı fiziksel, patolojik veya cerrahi kanıtlar (örn. kan dışındaki bir kaynaktan da anaerobik bakterilerin izolasyonu)^[4,6].

Etkenlerin Mikrobiyolojik Tanımlanması

Anaerop ekim için uygun koşullarda laboratuvara gönderilen ve anaerop değerlendirme istenen örneklerden Gram boyama hazırlanıp Schaedler agara (Becton Dickinson/USA) ekim yapıldı. Plaklar hemen anaerop poşetlere (GasPak/Becton Dickinson/USA) yerleştirilerek $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 'de inkübe edildi. İlk değerlendirme 48. saatte yapılarak maksimum yedi güne kadar inkübasyonları yapıldı. Üreme olan plaklardan Gram boyama ile yapılan ilk morfolojik incelemelerden sonra, etkenlerin tür

düzeyindeki tanımlanması matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight (MALDI-TOF MS) cihazı (Bruker/Almanya) kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics Version 24.0 programında yapıldı. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Normal dağılım sergilemeyenler ise median (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test, Ki-kare trend; sürekli verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında verilerin parametrik özellikte olmamasından dolayı Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanıldı. Tüm değişkenlerin fataliteye etkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. $P<0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi ve "*" işareti ile gösterildi. Çalışmaya başlamadan önce Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındı (Onay tarihi ve numarası: 20.09.2018,18-2232).

BULGULAR

Vakaların Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 125 vakanın çoğu erkek (%60) olup yaş ortalaması 52.7 ± 18.5 olarak belirlendi. Vakaların çoğunluğu (%70.4) 65 yaş altındaydı.

58 vakada eşlik eden risk faktörü saptandı. En sık risk faktörleri batın operasyonu ve diabetes mellitus (DM) idi. Vakaların çoğunun cerrahi bölümlerde takipli olduğu belirlendi.

Yüz yirmi beş hastanın 111'inin hemogram sonucunda lökosit sayısı ortalaması $13.498 \pm 8257/\text{mm}^3$, Hb değeri ortalaması 11.4 ± 2.6 g/dL olarak saptandı. CRP bakılan 56 vakanın CRP ortancası 100 mg/L (IQR 184) olup çoğun-da (51/56; %91) CRP yüksekliği mevcuttu.

İntraabdominal enfeksiyonlar (%31.2) en sık saptanan enfeksiyon kaynağıydı. Bunu deri ve yumuşak doku enfeksiyonunu (%21.6) takip ediyordu (Tablo 1).

Etkenlerin Dağılımı

Çalışmaya alınan 125 vakaya ait 128 örnekte (78'i apse, 50'si kan kültürü) 148 anaerop etken belirlendi. Örneklerin %86.7'sinde (111/128) tek anaerop, %13.2'sinde ise (17/128) birden fazla (14'ünde ikili, 3'ünde üçlü) anaerop etken belirlendi. İzole edilen 148 anaerop etken tür düzeyinde incelendiğinde en sık *Bacteriodes* spp. (*Bacteriodes fragilis*:17, %11.4), *Actinomyces* spp. ve *Clostridium* spp. türlerinin olduğu belirlendi (Tablo 2).

Ayrıca örneklerin %15.6'sında (20/128) anaerop mikroorganizmalara etkenlerin de eşlik ettiği saptandı. Eşlik eden 25 aerop bakterinin 15'i gram-pozitif [*Streptokok* spp. (n= 6), *Enterokok* spp. (n= 6), *Stafilokok* spp. (n= 3)] ve 10'u gram-negatif bakteri [(*Escherichia coli* (n= 7), *Pseudomonas* spp. (n= 1), *Klebsiella* spp.(n= 1), *Acinetobacter* spp. (n= 1)] idi.

İntraabdominal infeksiyon tanısı olan 39 vaka da 43 anaerop etken izole edildi. İzole edilen en

Tablo 1. Hastaların genel epidemiyolojik özellikleri

Değişkenler	n (%)
Yaş (ort ± SD)	52.7 ± 18.5
Erkek (n; %)	75 (60.0)
Charlson komorbidite indeksi (n; %)	
0	44 (35.2)
1-2	27 (21.6)
3-4	18 (14.4)
≥ 5	36 (28.8)
Risk faktörleri (n; %)	
Batın operasyonu	
Malignite dışı neden	7 (12.06)
Malignite nedeniyle	14 (24.1)
DM	13 (22.4)
Solid organ malignite	9 (15.5)
Hematolojik malignite	3 (5.2)
İmmünsüpresyon	6 (10.3)
Travma/yaralanma	6 (10.3)
Hastanede Takip Edildiği Bölüm (n; %)	
Cerrahi bölümler	51 (40.8)
Dahili bölümler	29 (23.2)
YBÜ	24 (19.2)
Poliklinik	21 (16.8)
Hospitalizasyon süresi (n; %)	
≤ 5 gün	35 (33.6)
6-20 gün	38 (36.5)
>20 gün	31 (29.8)
Lökositoz	74 (59.2)
Lökopeni	9 (7.2)
Anemi	65 (52)
Trombositopeni	23 (18.4)
İnfeksiyon odağı (n; %)	
İntraabdominal infeksiyon	39 (31.2)
Deri ve yumuşak doku infeksiyonu	27 (21.6)
Genital bölge infeksiyonu	18 (14.4)
Odak saptanamayan bakteremi	16 (12.8)
Baş-boyun infeksiyonu	8 (6.4)
Dental-oral infeksiyon	9 (7.2)
İntrakranial apse	6 (4.8)
Diğer	2 (1.6)

Tablo 2. Anaerop bakterilerin dağılımı

Etken	n	%
Gram-negatif basil	57	38.5
<i>Bacteriodes</i> spp.	32	21.6
<i>Prevotella</i> spp.	13	8.7
<i>Fusobacterium</i> spp.	12	8.1
Gram-pozitif basil	60	40.5
<i>Actinomyces</i> spp.	30	20.2
<i>Clostridium</i> spp.	16	10.8
<i>Propionibacterium</i> spp.	12	8.1
<i>Actinotignum schaalii</i>	1	0.6
<i>Lactobacillus parabuchneri</i>	1	0.6
Gram-pozitif kok	25	16.8
<i>Peptoniphilus</i> spp.	13	8.7
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	6	4.0
<i>Peptococcus</i> spp.	3	2.0
<i>Gemella</i> spp.	1	0.6
<i>Anaerococcus tetradius</i>	1	0.6
<i>Fingoldia magna</i>	1	0.6
Gram-negatif kok	6	4.0
<i>Veillonella</i> spp.	6	4.0
Toplam	148	100.0

sık etkenler *Bacteriodes* spp., *Clostridium* spp. ve *Fusobacterium* spp. olarak belirlendi.

Deri yumuşak doku infeksiyonu olan 27 vaka-dan izole edilen 34 etkenin dağılımına bakıldığında da en sık *Actinomyces* spp., *Bacteriodes* spp. ve *Clostridium* spp. olduğu görüldü.

İntrakranial apse tanılı altı vakada apse örneklerinden izole edilen etkenler *Bacteroides* spp., *B. fragilis*, *Actinomyces europaeus*, *Prevotella buccayi*, *Peptococcus* spp. ve *Fusobacterium nucleatum* idi.

Kan Kültürlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 125 vakanın 50'sinin kan kültüründe anaerop üreme tespit edilmiş olup hepsi monomikrobiyalı. Elli vakanın %58'i erkek olup yaş ortancası 66 (22-90) idi.

Vakaların Charlson komorbidite skor indeksi 0, 1-2,3-4 ve ≥ 5 olarak gruplandırıldığında, sırasıyla %10, %8, %26, %56 olarak bulundu.

Vakaların çoğunda (%72) risk faktörü saptandı. En sık saptanan risk faktörlerinin malignite (%27.7), DM (%22.2) ve intraabdominal malignite nedeniyle batin operasyonu (%22.2) olduğu belirlendi.

Vakaların lökosit ortancası 11.400/mm³ (1.800-61.200), Hb ortalaması 10 \pm 2.5 g/dL olup %78'inde anemi belirlendi. CRP değeri bakılan 23 vakanın tümünde CRP yüksek olup ortancası 176 (34-403) mg/L saptandı.

En sık rastlanan anaerop etkenler gram-negatif basiller olup tür bazında incelendiğinde *B. fragilis* (%20), *Clostridium perfringens* (%10) ve *F. nucleatum* (%10) türlerinin ilk sıralarda yer aldığı görüldü (Tablo 3).

Fusobacterium bakteremisi olan vakaların çoğunda *F. nucleatum* (5/6; %83.3) saptandı. *F. nucleatum* izole edilen 5 vakanın yaş ortalaması 69.4 idi. *Fusobacterium necrophorum* bakteremisi olan tek vaka ise 26 yaşında olup Lemiere sendromu tanısı aldığı belirlendi.

Tablo 3. Anaerobik bakteremide etkenlerin dağılımı

Etken	n	%
Gram-negatif basil	24	48
<i>Bacteroides fragilis</i>	10	20
<i>Bacteroides spp.</i>	2	4
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	4	8
<i>Bacteroides vulgatus</i>	1	2
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1	2
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	5	10
<i>Prevotella denticola</i>	1	2
Gram-pozitif basil	20	40
<i>Clostridium perfringens</i>	5	10
<i>Clostridium carnis</i>	1	2
<i>Clostridium clostridioforme</i>	1	2
<i>Clostridium ramosum</i>	1	2
<i>Clostridium septicum</i>	1	2
<i>Clostridium sporogenes</i>	1	2
<i>Clostridium symbiosum</i>	1	2
<i>Clostridium tertium</i>	1	2
<i>Actinomyces neuii</i>	1	2
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	2	4
<i>Propionibacterium acnes</i>	2	4
<i>Propionibacterium avidum</i>	2	4
<i>Propionibacterium spp.</i>	1	2
Gram-pozitif kok	5	10
<i>Peptoniphilus harei</i>	4	8
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	2
Gram-negatif kok	1	2
<i>Veillonella parvula</i>	1	2
Total	50	100

Vakaların muhtemel bakteremiye sebep olan odakları incelendiğinde en sık intraabdominal enfeksiyonlar olduğu belirlendi (Tablo 4).

Anaerop Bakteremisi Olan Vakalarda Fatalite

Anaerop bakteremisi olan vakalarda fatalite oranını %51 (24/47) olarak saptandı. Ölen ve yaşayan hastalarda yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, enfeksiyon odağına göre değerlendirme yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak Charlson indeksi arttıkça fatalitede anlamlı artış olduğu belirlendi ($p = 0.03$). Ayrıca yoğun

bakım ünitesinde takipli olan vakalarda da fatalite anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0.009$) (Tablo 4).

F. nucleatum izole edilen 5 vakanın 4'ünde (%80) malignite olduğu ve hepsinin öldüğü belirlendi ($p = 0.049$). *F. necrophorum* bakteremisi olan tek vakada ise Lemiere sendromu olduğu altta yatan komorbid hastalığının olmadığı ve ölmediği tespit edildi.

Lökosit sayısı ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p = 0.01$). Exitus olan 24 vakanın çoğunda (%79.1, $n = 19$) anemi saptan-

Tablo 4. Anaerop bakteremisi olan vakalarda ölen ve yaşayanların karşılaştırılması

	Yaşayan (n= 23)	Ölen (n= 24)	OR (%95 CI)	p
Yaş (median, min-max)	66 (26-90)	65 (22-83)	0.99 (0.95-1.03)	0.69
Cinsiyet				
Erkek	13	15	0.78 (0.24-2.50)	0.67
Kadın	10	9		
Lökosit, mm ³ (median, min-max)	9600 (1800-33700)	17100 (2600-61200)		0.01*
Lökositoz	10	17	3.15 (0.94-10.54)	0.05
Anemi	17	19	1.34 (0.34-5.20)	0.67
CRP (mg/L) (median, min-max)	144.5 (34-314)	275 (63-403)	1.01 (1.00-1.02)	0.06
Charlson indeksi				
0 puan	4	1		
1-2	3	1	1.33 (0.05-31.12)	
3-4	7	6	3.42 (0.29-39.63)	0.03*
≥5	9	16	7.11 (0.68-73.71)	
Risk faktörü				
Batın operasyonu				
Diğer	1	3	3.14 (0.30-32.65)	0.60
İntraabdominal malignitesi olanlar	2	5	2.76 (0.47-15.95)	0.41
Malignite	7	10	1.63 (0.49-5.43)	1.00
DM	3	4	1.33 (0.26-6.73)	1.00
Yoğun bakımda takipli	7	17	5.55 (1.59-19.38)	0.007*
Diğer servis	16	7		
İnfeksiyon odağı				
İntraabdominal	9	13	1.83 (0.57-5.86)	0.30
Kadın genital bölge	2	0		0.23
Baş-boyun	1	0		0.48
Deri ve yumuşak doku	2	4	2.10 (0.34-12.76)	0.66
Bakteremi (odak belirlenemeyen)	9	7	0.64 (0.19-2.15)	0.54
<i>Bacteriodes</i> bakteremisi	8	9	1.12 (0.34-3.70)	1.00
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0	5		0.04*

*p < 0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

dı. CRP yüksekliği ve aneminin fataliteye etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p > 0.05).

TARTIŞMA

Anaerop bakteriler deri ve mukozaların normal bakteriyel florasını oluştururlar. Bu bakterilerin doku hasarı sonucu steril vücut boşluklarına geçmesiyle anaerobik infeksiyon, aerop bakterilerin de infeksiyona dahil olması ile de polimikrobiyal infeksiyon meydana gelir^[7]. Çalışmamızda 128 örneğin 17'sinde birden fazla anaerop bakterinin, 20'sinde anaerop bakterilerle birlikte aerop bakterilerin ürediği saptandı. Doğan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da üreme olan 39 örnekte 22 anaerop bakterinin izole edildiği, örneklerin yedisinde birden fazla anaerop bakterinin, sekizinde ise anaerop ve fakültatif anaerop bakterilerin

birlikte ürediği bildirilmiştir^[8]. Çalışmamızda anaerop etkenler tür bazında incelendiğinde en sık *Bacteroides* spp. olduğu belirlendi. Benzer çalışmalarda da en sık izole edilen etkenin *Bacteroides* türlerinin olduğu gözlenmiştir^[3,9-11].

Anaerop bakteriler çeşitli anatomik bölgelerde infeksiyonlara neden olmaktadır. Çalışmamızda anaerop etkenlerin en sık infeksiyon odağının intraabdominal ve deri yumuşak doku olduğu belirlendi. İntraabdominal infeksiyon tanısı olan vakalarda en sık izole edilen etkenlerin *Bacteriodes* spp. ve *Clostridium* spp. olduğu saptandı. Diğer çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer olarak *Bacteroides* spp. nin karın içi infeksiyonlarda en sık anaerobik patojen olduğu gösterilmiştir^[12,13].

İntrakranial apse tanılı altı vakamızın apse örneklerinden izole edilen etkenler *Bacteroides* spp.,

B. fragilis, *A. europaeus*, *P. buccayi*, *Peptococcus* spp. ve *F. nucleatum* idi. Benzer bir çalışmada beyin apseleri vakalardan alınan örneklerde en fazla üreyen anaerob bakterilerin *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Actinomyces* spp. ve *Bacteroides* türleri olduğunu bildirilmiştir^[14]. Başka bir çalışmada intrakranial apse örneklerinden izole edilen anaerob bakteriler daha çok üst solunum yolları ve oral florada üreyen bakteriler olan *Propionibacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp. ve *Fusobacterium* spp. olduğu bildirilmiştir^[9]. Özellikle oral florada yer alan anaerob bakterilerin çeşitliliğinden dolayı bu bölgeden üretilen bakteriler de çok farklı olabilmektedir.

Hastanemizde anaerob ekim ve anaerob bakteri izolasyonu başarıyla yapılmaktadır. MALDI-TOF MS (Bruker/Almanya) kullanımı ile anaerob bakterilerin çok kısa sürede tür düzeyinde tanımlanması mümkün olmuştur. MALDI-TOF MS, çok kısa sürede verdiği güvenilir sonuçlarla anaerob mikroorganizmaların tanımlanma başarısını arttıran bir yöntem haline gelmiştir^[15,16].

Anaeroplara endojen mikrofloranın çoğunu içerir ve mukozal veya viseral hasarın kolaylaştırdığı durumlarda bakteriyemiye neden olabilirler^[17]. Çalışmamızda kan kültüründe üreyen anaerob etkenler incelendiğinde en sık *Bacteroides* spp. ve *Clostridium* spp. olduğu belirlendi. Benzer bir çalışmada da kan kültürlerinden izole edilen en sık anaerobik bakteriler *Bacteroides* spp. ve *Clostridium* spp. olarak bildirilmiştir^[18-20].

Çalışmamızda bakteremiye neden olan odaklar incelendiğinde en sık intraabdominal infeksiyon olduğu, bunu odak saptanamayan baktereminin izlediği belirlendi. Anaerob bakteremi ile ilgili diğer çalışmalarda da gastrointestinal sistem en sık görülen bakteremi kaynağı olarak bildirilmiştir^[4,12,19,21,22].

Anaerobik bakteremi için risk faktörleri arasında, altta yatan bir malignite, gastrointestinal ve genitouriner sistem hastalıkları, diyabet ve gastrointestinal cerrahi geçmişi yer almaktadır^[19,20,23]. Bizim çalışmamızda da anaerob bakteremisi olan vakalarda risk faktörleri olarak malignite, batın operasyonu ve diyabet olduğu belirlendi. Kanser hastaları, aldıkları kemoterapi ile hem derin granülozitopeniye hem de mukozal ve viseral hasar bozulmasıyla bakteriyel infeksiyon için yüksek risk altındadır. Ayrıca bu hastalarda endojen anaerop-

larla ilgili bakteremi riski de artmıştır^[24]. Yapılan çalışmalarda da malignitenin anaerobik bakteremi için bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir^[20,23,24]. Malignitesi olan (gastrointestinal %27 ve hematolojik %29) 45 hastadan izole edilen 45 anaerob bakterinin sıklıkla *Bacteroides* spp. ve *Clostridium* spp. olduğu malignite bildirilmiştir^[21].

Anaerob bakteremi insidansı düşük olmasına rağmen, anaerobik kültür yöntemlerinin rutin uygulanmaması nedeniyle etkin tedavi başlanmasının gecikmesiyle mortalite yüksek gözlenmektedir^[4]. Yapılan çalışmalarda anaerob bakteremide mortalite oranı %13-25 olarak bildirilmiştir^[4,19,22,25]. Mortalitenin %14 bildirildiği çalışmada mortalitenin düşük bulunmasının sebebi çoğu hastanın etkin anaerob etkinliği olan ampirik antibiyotik alıyor olması ve etkin tedavi almayanlarda ise kültür sonucu ile hızlı etkin antibiyotiğe geçilmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür^[22]. Kanser hastalarında yapılan çalışmalarda mortalite daha yüksek (%42, %45.5) bildirilmiştir^[18,21]. Ayrıca *B. fragilis*'e bağlı bakteremide mortalitenin arttığı da bildirilmiştir^[26]. Bizim çalışmamızda da *Bacteroides* bakteriyemisi olan vakaların fatalitesi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (9/17, %52.9) yüksekti. Benzer başka bir çalışmada da *Bacteroides* bakteremisi olan 25 hastanın 10'unun (%40) öldüğü bildirilmiştir^[18]. Bizim çalışmamızda da fatalite oranı %51 olup yüksektir. Yüksek saptanmasının sebebi ölen vakaların çoğunda (15/24) malignite olması ve en sık etkenin *B. fragilis* (9/24) saptanması olarak düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda Charlson komorbidite indeksi arttıkça fatalitenin de arttığı gözlemlendi (p= 0.03). Çalışmamızın en major kısıtlılığı antibiyotik duyarlılık testi çalışılmadığından hastalara verilen antibiyotik uygunluğu hakkında değerlendirme yapılamaması oldu.

Bir çalışmada vakaların bakteremi kaynağının mortalite ile ilişkisi incelendiğinde, intraabdominal odakların yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (p= 0.03)^[18]. Bizim çalışmamızda da ölen grupta intraabdominal odak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksekti. Ayrıca bu çalışmada, lökosit sayısı ve CRP düzeyi 30 günlük mortalite oranı ile ilişkili bulunmamıştır^[18]. Bizim çalışmamızda da CRP ve lökosit sayısının fatalite ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ölen grupta daha yüksek olduğu saptandı.

Fusobacterium bakteremisi ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık *F. nucleatum* (%61) saptanmıştır^[27]. Bizim çalışmamızda da *Fusobacterium* bakteremisi olan vakaların çoğunda *F. nucleatum* (%83)'ün etken olduğu olduğu belirlendi. *F. nucleatum* bakteriyemisi ile ilgili çalışmalarda vakaların daha yaşlı olduğu ve altta yatan malignitesinin bulunduğu gözlenirken, *F. necrophorum* bakteremisinde altta yatan komorbiditesi olmayan daha genç popülasyonda meydana geldiği ve mortalite ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir^[27,28]. Bizim çalışmamızda da *F. nucleatum* izole edilen 5 vakanın yaş ortalaması 69.4 olup, *F. necrophorum* bakteremisi olan vakanın da 26 yaşında olduğu ve altta yatan hastalığı olmadığı, yaşadığı ve Lemiere sendromu tanısı aldığı belirlendi. *F. nucleatum* bakteriyemisi olan hastalarda yüksek oranda (%31.8) malignite saptandığı ve bu vakalarda kanser tanısının sıklıkla 6 ay içinde koyulduğu bildirilmiştir. Bu, bir hastanın kan kültüründe *F. nucleatum* bulunduğu klinisyenin hastada kanser olasılığını bilmesi gerektiği anlamına gelebilir^[29]. Yapılan benzer çalışmalarda da *F. nucleatum* bakteriyemisi olan hastalarda malignitenin sıklıkla birlikte olduğu bildirilmiştir^[27,30]. Bizim çalışmamızda da *F. nucleatum* izole edilen 5 vakanın çoğunda malignite (%80) olduğu belirlendi ($p= 0.049$). *F. nucleatum* bakteriyemisi nadir görülmesi nedeniyle, kanserle arasında bir bağlantı olup olmadığını araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. *F. nucleatum* bakteremisi ile ilgili yapılan çalışmalarda %10-47.4 olarak bildirilmiştir^[27,29,30]. Bizim çalışmamızda *F. nucleatum* bakteriyemisi saptanan 5 vakanın hepsinin öldüğü belirlendi. Ancak vaka sayısı az olduğundan fatalite yüksek saptanmış olabilir.

Çalışmamızda anaerop bakteremide fatalite yüksek saptandı. Bu nedenle anaerop bakteremisi olan vakaların tanımlanması ve etkin tedavi verilebilmesi için anaerobik kan kültürü şişelerinin rutin kullanımının gerekli olduğu düşünüldü. MALDI-TOF MS, anaerop etkenlerin kısa sürede tanımlanmasını sağlayan güvenilir bir sistemdir. Anaerop bakterilerin klinik örneklerden tanımlanıp anaerop infeksiyonların tedavi edilebilmesi fatalitenin azalmasına olanak sağlayacaktır. Çalışmamız sonucunda ortaya koyduğumuz lokal verilerin anaerop infeksiyonların takibinde yararlı olabileceği ve bu konudaki literatüre katkı sunacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı. İlk olarak, sonuçlarımız rutin mikrobiyoloji verilerinin retrospektif bir incelemesine dayanmaktadır. İkinci olarak, çalışmamız 4 yıllık bir çalışma olup sadece bir kurumu ilgilendirmektedir. Bu nedenle, anaerobik bakteriyemili olgu sayısı sınırlıdır. Ayrıca, tüm suslar için antibiyotik duyarlılık testi gerçekleştirilememiştir. Anaerobik bakterilerin antimikrobiyal duyarlılığı, vakaların kliniği, demografik özelliklerini ve fataliteyi değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 18-2232, Tarih: 20.09.2018).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: HB, BÖ

Analiz/Yorum: BÖ, EA

Veri sağlama: İM

Yazım: BÖ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: İAK, AS

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. Tunçkanat F. Anaerop bakteriler: Genel özellikler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2017:2036-45.
2. Cohen-Paradosu R, Kasper DL. Anaerobic infections: General concepts. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8. edition. Philadelphia; Elsevier Saunders, 2015:2736-43.
3. Demir C, Keşli R. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Gram negatif anaerop basillerin tiplendirilmesi ve antibiyotik direnç profillerinin E-Test yöntemi ile belirlenmesi. Mikrobiyol Bul 2018;52(1):72-9.
4. Salonen JH, Eerola E, Meurman O. Clinical significance and outcome of anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis 1998;26:1413-7.
5. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser 1968;405:5.
6. Robert R, Deraignac A, Le Moal G, Ragot S, Grollier G. Prognostic factors and impact of antibiotherapy in 117 cases of anaerobic bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:671-8.

7. Naidoo S, Perovic O, Richards GA, Duse AG. Clinically significant anaerobic bacteria isolated from patients in a South African academic hospital: Antimicrobial susceptibility testing. *S Afr Med J* 2011;101:732-4.
8. Doğan M, Baysal B. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen anaerob bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2010;44(2):211-9.
9. Uysal EB, Çelik C, Alan Ç, Kaya H, Gözel MG, Bakıcı MZ. Klinik örneklerden izole edilen anaerobik bakteriler: Yedi yıllık değerlendirme. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2014;36:327-31.
10. Ercis S, Tunçkanat F, Haşçelik G. Anaerobik infeksiyon şüpheli hastalardan izole edilen anaerob bakteriler, *Mikrobiyol Bült* 2005;39:447-54.
11. Kiremitçi A, Türkkkan AA, Akgün Y, Durmaz G, Kaşifoğlu N. Klinik örneklerden anaerob bakterilerin soyutlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *Ankem Derg* 2008;22:132-44.
12. Papaparaskevas J, Katsandri A, Pantazatou A, Stefanou I, Avlamiş A, Legakis NJ, et al. Epidemiological characteristics of infections caused by *Bacteroides*, *Prevotella* and *Fusobacterium* species: A prospective observational study. *Anaerobe* 2011;15:113-7.
13. Goldstein EJC, Snyderman DR. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(Suppl.):29-36.
14. Le Moal G, Landron C, Grollier G, Bataille B, Roblot F, Nassans P, et al. Characteristics of brain abscess with isolation of anaerobic bacteria. *Scand J Infect Dis* 2003;35:318-21.
15. Nagy E, Maier T, Urban E, Terhes G, Kostrzewa M. and on behalf of the ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. Species identification of clinical isolates of *Bacteroides* by matrix-assisted laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:796-802.
16. Culebras E, Rodriguez-Avial I, Bietri C, Gomez M, Picazo JJ. Rapid identification of clinical isolates of *Bacteroides* species by matrix-assisted laser-desorption time-of-flight mass spectrometry. *Anaerobe* 2012;18:163-5.
17. Kornowski R, Schwartz D, Averbuch M, Levo Y, Berger S, Giladi M. Anaerobic bacteremia: a retrospective four-year. Analysis in general medicine and cancer patients. *Infection* 1993;21:241-4.
18. Umemura T, Hamada Y, Yamagishi Y, Suematsu H, Mikamo H. Clinical characteristics associated with mortality of patients with anaerobic bacteremia. *Anaerobe* 2016;39:45-50.
19. Blairon L, De Gheldre Y, Delaere B, Sonet A, Bosly A, Glupczynski Y. A 62-month retrospective epidemiological survey of anaerobic bacteraemia in a university hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:527-32.
20. Lassman B, Gustafson DR, Wood C, Rosenblatt JE. Re-emergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007;44:895-900.
21. Zahar JR, Farhat H, Chachaty E, Meshaka P, Antoun S, Nitenberg G. Incidence and clinical significance of anaerobic bacteraemia in cancer patients: a 6-year retrospective study. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:724-9.
22. Keukeleire S, Wybo I, Naessens A, Echahidi F, Beken MV, Vandoorslaer K, et al. Anaerobic bacteraemia: a 10-year retrospective epidemiological survey. *Anaerobe* 2016;39:54-9.
23. Umemura T, Yamagishi Y, Hamada Y, Suematsu H, Mikamo H. Investigation of the risk factors of anaerobic bacteremia in a casecontrol study. *Jpn J Antibiot* 2014;67:133-43.
24. Lark RL, McNeil SA, Vander Hyde K, Noorani Z, Uberti J, Chenoweth C. Risk factors for anaerobic bloodstream infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:338-43.
25. Wilson JR, Limaye AP. Risk factors for mortality in patients with anaerobic bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:310-6.
26. Redondo MC, Arbo MD, Grindlinger J, Snyderman DR. Attributable mortality of bacteremia associated with the *Bacteroides fragilis* group. *Clin Infect Dis* 1995;20:1492-946.
27. Afra K, Laupland K, Leal J, Lloyd T, Gregson D. Incidence, risk factors, and outcomes of *Fusobacterium* species bacteremia. *BMC Infect Dis* 2013;13:264.
28. Nohrström E, Mattila T, Pettilä V, Kuusela P, Carlson P, Kentala E, et al. Clinical spectrum of bacteremia *Fusobacterium* infections: from septic shock to nosocomial bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 2011;43:463-70.
29. Yusuf E, Wybo I, Pierard D. Case series of patients with *Fusobacterium nucleatum* bacteremia with emphasis on the presence of cancer. *Anaerobe* 2016;39:1-3.
30. Yang CC, Ye JJ, Hsu PC, Chang HJ, Cheng CW, Leu HS, et al. Characteristics and outcomes of *Fusobacterium nucleatum* bacteremia: a 6-year experience at a tertiary care hospital in northern Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70:167-74.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Burcu ÖZDEMİR

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
Ankara-Türkiye

E-posta: burcubagci17@hotmail.com