

Klinik Çalışma

Servikal Örneklerden *Actinomyces israelii* İzolasyonu ve Antibiyotiklere Direnç Oranın İncelenmesi

Nimet Çakır*, Mustafa Berktaş*, Görkem Yaman*, İsmet Alkış**, Türkan Toka Özer*

Özet

Amaç: Çalışmada, Van yöresinde servikal örneklerden izole edilen 50 adet *Actinomyces israelii* suşunun RIA kullanımı ve süresi ile ilişkisi, ayrıca çeşitli antibiyotiklere direnç durumunun irdelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: A. israelii suşlarının izolasyonunda tiyoglukolatlı agar ve Sheadler broth gibi genel üretim besiyerleri kullanılmış, anaerob indikatörler ve anaerob gas pack ile anaerob ortam oluşturulmuştur. Üretilen aktinomiçeslerin tanımlanması ve antibiyotik direnç durumlarının ortaya konulmasında Sceptor Anaerob ID paneller kullanılmış, beta-laktamaz varlığı ile karbenisilin, sefotaksim, sefoksitin, kloramfenikol, klindamisin, metronidazol, penisilin, tetrasikline karşı direnç araştırılmıştır.

Bulgular: A. israelii izole edilen 50 kadından 37 (%74)'ünün RIA kullandığı, suşların %30'unun beta-laktamaz pozitif olduğu saptanmıştır. Antibiyotiklere direnç oranları ise sırasıyla; metronidazole %66, tetrasikline %28, sefoksitine %26, penisiline %26, sefotaksime %22, klindamisine %22, kloramfenikole %10, karbenisiline ise %4 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışma sonucunda bölgemizde uzun süreli RIA kullanan kadınlarda yüksek oranda A. israelii izole edilmiş ve özellikle metronidazole yüksek oranda direnç saptanmış olup, RIA kullanan kadınlarda A. israelii ve bunun neden olduğu pelvik aktinomikoz riskinin önemi ortaya konulmuştur.

Anahtar kelimeler: Rahim içi araç, *actinomyces israelii*, aktinomikoz.

Actinomyces israelii insanlarda ağız boşluğunda (tonsiller, dişler), gastrointestinal sistemde (apendiks, kolon) ve genital bölgede normal flora üyesi olarak bulunan, nadiren hastalığa neden olan anaerobik Gram-pozitif bir bakteridir (1).

Aktinomikoz, sıklıkla *Actinomyces israelii*'nin etken olduğu kronik süpüratif granülomatöz bir enfeksiyondür. Aktinomikoz klinik olarak servikofasiyal (%60), abdominal (%25) ve torasik bölgelerde (%15) görülür (2). Pelvik aktinomikoz genellikle rahim içi araç (RİA) kullanan kadınlarda meydana gelir, tüm aktinomikozların %3'ünü oluşturur (3). RİA kullanımı iki yıldan uzun süreli değilse hastalık nadiren oluşmakta ve risk zamanla artış göstermektedir. Pelvik aktinomikoz RİA'nin çıkarılmasından aylar sonra da görülebildiğinden, hastalığın tanısı açısından öncesinde RİA kullanımı olması önemlidir (4).

Aktinomikoz tedavisinde, fibrotik ve süpüre dokulara geçişi sağlamak amacıyla uzun süreli ve yüksek doz antibiyotik (özellikle penisilin) kullanımının yanısıra abse boşaltılması ya da sinüslerin cerrahi olarak çıkarılması gibi girişimler uygulanmaktadır (5). Ne kadar erken başlanırsa tedavi şansı o kadar yüksektir.

Eritromisin, tetrasiklin, klindamisin, kloramfenikol ve birinci kuşak sefalosporinler, penisiline alternatif olarak seçilebilecek ilaçlardır (4).

Çalışmada pelvik aktinomikoz tanısında mikrobiyolojik tanının tedavi açısından önemi, RİA kullanımı ile pelvik aktinomikoz arasındaki ilişki ve tedavide kullanılan antibiyotiklerin direnç oranlarının saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, 2002 ile 2004 yılları arasında YYÜ Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na, Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'nden gönderilen serviko-vajinal örneklerden izole edilen 50 *Actinomyces israelii* suşu (37'si RİA kullanan 13'ü RİA kullanmayanlarda) çalışmaya alındı. Bu suşlarda karbenisilin, sefotaksim, sefoksitin, kloramfenikol, klindamisin, metronidazol, penisilin ve tetrasiklin direnci ile beta-laktamaz

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van.

**Van Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Van.

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Mustafa BERKTAŞ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Maraş Caddesi 62080 / Van.

Makale Geliş Tarihi: 25.02.2010

Makale Kabul Tarihi: 10.03.2010

varlığı araştırıldı. Hastalardan jinekolojik muayene sırasında serviks ön, arka ve yan duvarlarını içine almak kaydıyla, pamuklu silgeçler kullanılarak anaerob transport besiyerine sürüntü örnekleri alındı. Bu örneklerin anaerob kültürleri yapılarak aktinomiçes araştırıldı. Anaerobların kültürü için genel üretim besiyerleri olan Tiyoglukolatlı agar (Oxoid, İngiltere), Sheadler broth (Oxoid, İngiltere) ve anaerob ortam oluşturmak için anaerob indikatör ve anaerob gas pack (Anaerob Gen, Oxoid, İngiltere) kullanıldı.

Sonuçlar en erken 48 saatte alınırken, üreme gözlenmeyen olgularda inkübasyon süresi 10 güne kadar uzatıldı. Bu işlemler sonrasında panellerde bulunan biyokimyasal testler aracılığı ile izole edilen aktinomiçes suşları tanımlandıktan sonra, beta laktamaz varlığı ile penisilin, karbenisilin, sefotaksim, sefoksitin, kloramfenikol, klindamisin, metronidazol, tetrasiklin gibi antibiyotiklere karşı direnç oranı araştırıldı. Aktinomiçes suşlarının tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerinde Sceptor Anaerob ID panelleri (Becton Dickinson, USA) kullanıldı.

Tablo 1. RİA kullanan ve kullanmayan hastalarda antibiyotiklere direnç oranları (%)

	Metronidazol	Tetrasiklin	Penisilin	Sefoksitin	Sefotaksim	Klindamisin	Kloramfenikol	Karbenisilin
RİA (+)	62	30	30	24	22	24	11	5
N:37								
RİA (-)	69	23	15	31	23	15	8	0
N:13								
Genel	66	28	26	26	22	22	10	4

Tabloda da görüldüğü üzere RİA kullanan kadınlarda karbenisilin de dahil olmak üzere hemen tüm antibiyotiklere karşı daha yüksek oranda bir direnç geliştiği, RİA kullanan kadınlarda metronidazol ve sefoksitine karşı direnç gelişiminin daha düşük düzeyde kaldığı anlaşılmaktadır.

Tartışma

Pelvik aktinomikoz, çoğunlukla RİA kullanımına bağlı olarak meydana gelmekle birlikte seyrek olarak abdominal aktinomikozun sekonder yayılması sonucu da oluşabilmektedir. RİA kullanımında, RİA'nın iplik kısmının steril endometriyuma enfeksiyon taşımada aracı

Bulgular

2002 ile 2004 yılları arasında Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Kadın Hastalıkları ve Doğum klinik/polikliniğinden gönderilen serviko-vajinal materyallerden izole edilen 50 *A. israelii* suşu çalışmaya alındı. İzole edilen 50 suşun 37'si (%74) RİA kullananlarda, 13'ü (%26) ise RİA kullanmayanlarda saptandı. Çalışma kapsamındaki RİA pozitif hastaların hepsi 2 yıldan daha uzun süredir RİA kullanan hastalardı.

Çalışma sonucunda, suşların %30'u beta-laktamaz pozitif olarak saptandı. Bu oran RİA kullanan ve kullanmayanlar açısından benzerdi (sırasıyla %30 ve %31). Tüm izole edilen suşlar dikkate alındığında, antibiyotiklere direnç oranları sırasıyla; metronidazol %66, tetrasiklin %28, sefoksitin %26, penisilin %26, sefotaksim %22, klindamisin %22, kloramfenikol %10, karbenisilin %4 olarak tespit edildi. RİA kullanan ve kullanmayan hastalardaki antibiyotik direnç durumu varlığı Tablo 1'de gösterildi.

olması ve servikal mukus tıkaçını bozması nedeni ile enfeksiyon vajinadan endoservikse, endometriyuma, tüplere ve overlere yayılmaktadır. RİA kullanımı ile aktinomikoz gelişmesi konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Bunlardan birine göre RİA'nın takılması sırasında uterus delinir ve bu nedenle meydana gelen doku tahribatı aktinomikoz patogenezinde önemli bir yer tutar. Bir başka görüşe göre RİA takılmasını takiben vajinal pH artmakta ve vajinal florada bulunan anaerobik organizmalar sayıca artış göstermektedir. Ayrıca, RİA'nın endometriyumda bölgesel bir nekrozla birlikte hafif iltihabi bir cevap oluşturduğu ve bu durumun *A. israelii* ile diğer

anaerobik organizmaların gelişmesi için uygun anaerobik ortamı oluşturduğu ileri sürülmüştür. RİA'nın takılmasından sonra bağlı bulunan iplik aracılığıyla uterus bakterileri yüz yüze gelmektedir. Bakteriler vajinadan servikse, oradan da uterusu geçmektedir. Bu durum RİA'nın pelvik enfeksiyona neden olduğu hipotezini desteklemektedir (6).

Kayıkcioglu ve ark (7). İlk genital aktinomikoz vakasının 1973 yılında görüldüğünü bildirmişlerdir. Ülkemizde RİA kullanan kadınlarda aktinomiçes izolasyonu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Güleç ve Günalp'ın Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 517 hastada yaptıkları bir çalışmada endoservikal sürüntü kültürlerinde % 14,5 oranında aktinomiçes izole etmişler ve bunların hepsini *A. israelii* olarak tanımlamışlardır (8). Sayan ve ark (9). İzmir'de yaptıkları bir çalışmada 112 sağlıklı kadından alınan endoservikal sürüntü örneklerinde %10,7, Karademir ve ark (10). Ankara'da yaptıkları bir çalışmada 330 hastadan alınan RİA kültürlerinde %13,9 oranında aktinomiçes izole etmişlerdir. Bu suşların 37'si *A. israelii*, 9'u *A. naeslundii* olarak isimlendirilmiştir.

Venkata ve ark (2). yaptıkları bir çalışmada RİA kullanım hikayesi olan 27 hastanın 19 (%70)'unda pelvik aktinomikoz tespit etmişlerdir. Çalışmada pelvik aktinomikoz tanısı konulan hastaların tümünde 6 yıldan fazla RİA kullanım hikayesi olduğu sonucuna varılmıştır. Hastalara 4 ile 6 hafta süreyle günde 10-20 milyon ünite penisilin tedavisine başlanmıştır. Penisilin alerjisi olanlara tetrasiklin, eritromisin, klindamisin ve siprofloksasin uygulanarak ile tedavileri başarılı bir şekilde yapılmıştır. Bizim de çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların çoğunluğunda 2-8 yıl arasında RİA kullanım hikayesi saptanmış ve penisilin % 74 oranında etkili olması da uygun bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir.

Smith ve ark. (11)'nin 87 adet aktinomiçes suşu ile yaptıkları çalışmada çeşitli antibiyotiklere (penisilin G, amoksisilin, seftriakson, linezolid, tetrasiklin, klindamisin, eritromisin, klaritromisin, siprofloksasin, meropenem and piperasilin-tazobaktam) duyarlılıklar E test yöntemiyle araştırılmıştır. Aktinomiçes türlerinin beta-laktam ajanlar ve beta-laktamaz inhibitörlerle kombine ajanlara duyarlı olduğu görülmüştür. Bu ajanlar ilk seçenek olarak önerilmiştir. Bu çalışmada siprofloksasin ve tetrasikline karşı daha yüksek oranlarda direnç görülmüştür.

Masahiro ve ark (12). yaptıkları çalışmada 3 yıldan fazla RİA kullanım hikayesi olanların %85'inde pelvik aktinomikoz gözlemlenmişler ve RİA kullanan kadınların belirli periyodlarla servikal muayene yaptırmalarını önermişlerdir. Luis ve ark (13). 1995-2002 yılları arasında tespit ettikleri 36 olgudan ortalama 11 yıllık RİA kullanım hikayesi olanların %92'sinde pelvik aktinomikoz saptamışlardır. Yaptığımız çalışmada da RİA kullanım süresi ile *A. israelii* pozitifliği arasında direkt bir ilişkinin olabileceği düşünülmüştür.

Kurz ve ark (14). yaptıkları çalışmada uzun süreli RİA kullanım hikayesi olan kadınların pelvik aktinomikoz yakalanma risklerinin, kullanmayanlara göre 4 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalara göre RIA ile pelvik aktinomikoz arasında sıkı bir ilişki olduğu görülmektedir. Çalışmamızda *A. israelii* izole edilen olguların %74'ünün RİA kullanan kadınlardan oluştuğu gözlenmiş ve bu sonuca göre, RİA kullanımının pelvik aktinomikoz riskini yaklaşık 3 kat daha fazla artırdığı saptanmıştır.

Michelle ve ark (15). çalışmalarında saptadıkları pelvik aktinomikozlu hastaların büyük bir bölümünde RİA kullanıldığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da, hastaların büyük çoğunluğunun (%74) RİA kullanan hastalardan oluştuğu saptandı. Isolina ve ark (16). yaptıkları bir çalışmada RİA'sı bulunan ve *A. israelii* pozitif olanların RİA'ları çıkarıldıktan ve antibiyotik tedavisi uygulanmasından sonra hastaların hepsinde bir süre sonra *A. israelii*'nin negatifleştiğini bildirmişlerdir. RİA'sı çıkarılmayanlarda ise tedaviden sonra olguların negatifleşme oranı %66,7'de kalmıştır.

Yaptığımız bu çalışmada pelvik aktinomikoz tedavisinde kullanılacak bazı antibiyotiklerin etkinliği araştırılmış ve en etkin antibiyotiklerin karbenisilin (%96) ile kloramfenikol (%90) olduğu saptanmış olmasına karşın yapılan diğer literatürlerde en etkin tedavinin penisilin olduğu belirtilmektedir. Klindamisin, sefotaksim, penisilin, tetrasiklin ve sefoksitin, suşların %74'üne kadar etkinlik göstermesi ise diğer çalışmalarla uyumludur. Penisiline karşı %26'lık bir oranda direnç saptanmasına karşın karbenisilin ve kloramfenikol yanında bu antibiyotiklerin de ilk seçenek olarak tercih edilebileceğini ortaya konulmuştur.

Sonuç olarak, RİA kullanımının pelvik aktinomikoz hastalığının gelişmesinde her zaman için bir risk olduğu anlaşılmakta, sürenin uzaması riskin de artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle RİA kullanımının 2 yıldan daha fazla

bir süre uygulanmaması, zaman zaman ara verilmesi, belirli periyotlarla pelvik muayene yapılması, son olarak RIA kullanılmayan dönemlerde yapılacak kontrollerle *A. israelii* izole edilen olguların tedavisinin gerektiği anlaşılmaktadır.

The Isolation Of *Actinomyces Israelii* From Servical Samples And Their Resistance To Antibiotics

Abstract

Objectives: In this study *A. israelii* strains isolated from servico-vaginal samples obtained from Van region of Turkey were investigated for their susceptibilities to various antibiotics, correlation with IUD use and the relationship with duration.

Method: Thiogluconate media and Sheadler broth were used for the isolation of *A. israelii* strains, anaerobe indicators and anaerobe gas pack were used for anaerobic conditions. Sceptor Anaerobe ID panels were used for identification of *Actinomyces* and to investigate the resistance patterns to metronidazole, tetracycline, penicillin, cefoxitin, cefotaxime, clindamycin, chloramphenicol, carbenicillin as well as presence of beta lactamase.

Results: It was determined that the isolated strains were from 37 cases using IUD and 13 cases not using IUD from a total of 50 cases. Beta-lactamase was produced by 30% of 50 isolates of *A. israelii* species tested. Resistance to metronidazole, tetracycline, penicillin, cefoxitin, cefotaxime, clindamycin, chloramphenicol, carbenicillin was found in 66, 28, 26, 26, 22, 22, 10, 4% of 50 isolates respectively.

Conclusion: *A. israelii* was detected to be at high rates in women using IUD and resistance to metronidazole was also detected to be in high rates in our region. So in women using IUD, the risk of *A. israelii* and pelvic actinomycosis infections by this organism should be taken into consideration.

Key words: Intrauterine device, *Actinomyces israelii*, Actinomycosis.

Kaynaklar

1. Hsiao HL, Shen JT, Yeh HC, Wu WJ, Wang CJ, Huang CH. Intra-and extra-abdominal actinomycosis mimicking urachal tumor in an intrauterine device carrier: a case report. Kaohsiung J Med Sci 2008; 24:35-40.
2. Venkata KM, Omid H, Gilbert JW, David AS. Pelvic actinomycosis. Int Braz J Urol 2004; 30:367-376.
3. Lee YK, Bae JM, Park SY, Jung SY. Pelvic actinomycosis with hydronephrosis and colon stricture simulating an advanced ovarian cancer. J Gynecol Oncol 2008; 19:154-156.
4. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Öncü Basımevi, Ankara 1999:457-461.
5. Kaszuba M, Tomaszewska R, Pityński K, Grzanka P, Bazan-Socha S, Musiał J. Actinomycosis mimicing advanced cancer. Pol Arch Med Wewn 2008; 118:581-584.
6. Kaya D, Demirezen Ş, Beksaç MS. Aktinomikoza genel bir bakış. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009; 29:510-519.
7. Kayıkcıoğlu F, Akif Akgül M, Haberal A, Faruk Demir O. Actinomyces infection in female genital tract. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 118:77-80.
8. Güleç N, Günalp A. RIA kullanan kadınların serviks kültürlerinden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen actinomyces türleri ve diğer bakteriler. Mikrobiyol Bül 1987; 21:212-222.
9. Sayan M, Yüce A, Yuluğ N. Rahimiçi araç kullananlardan izole edilen Actinomyces ve diğer bakteriler. İnfeksiyon Derg 1995; 9:127-130.
10. Karademir A, Tunçkanat B, Günalp A. Rahim içi araç kullanımına bağlı olarak gelişen pelvik aktinomikoz olgularından Actinomyces türleri izolasyonunda seçici bir besiyeri kullanılması. Mikrobiyol Bül 1998; 32:29-42.
11. Smith AJ, Hall V, Thakker B, Gemmell CG. Antimicrobial susceptibility testing of Actinomyces species with 12 antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother 2005; 56:407-409.
12. Iwasaki M, Nishikawa A, Akutagawa N, Fujimoto T, Teramoto M, Kudo R. A case of ovarian actinomycosis. Infect Dis Obstet Gynecol 2003; 11:171-173.
13. Cuitino L, Schalper K, Martinez J. Analisis de características clinicas asociadas a citologia cervical positiva para actinomicosis, Rev Chil Obstet Ginecol 2003; 68:17-20.
14. Kurz R, Amon K, Laqua D, Fischbach F, Buck J, Heinkelein J. Actinomycosis of the pelvis with an indwelling IUD. Z Gastroenterol 2000; 38:375-379.
15. Discacciati MG, Simoes JA, Montemor EBL, Portugal PM, Balys ALC, Montiz DM. Microbiological and cytopathological evaluation of Pap-smears among intrauterine device users. DST-J Bras Doenças Sex Transm 2005; 17:28-31.
16. Bonacho I, Pita S, Gómez-Besteiro MI. The importance of the removal of the intrauterine device in genital colonization by actinomyces. Gynecol Obstet Invest 2001; 52:119-123.