

Aktinomikoza Genel Bir Bakış

Actinomycosis: An Overview: Medical Education

Dilek KAYA,^a
Şayeste DEMİREZEN,^a
Dr. Mehmet Sinan BEKSAÇ^b

^aBiyoloji Bölümü,
Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi,
^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 04.05.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 10.06.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Dilek KAYA
Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi,
Biyoloji Bölümü, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
dylek@hacettepe.edu.tr

ÖZET Aktinomikoz, Actinomycetaceae familyasında yer alan anaerobik türlerin insan ve diğer sıcakkanlı hayvanlarda neden olduğu kronik, cerahatli, fistül oluşumuna neden olabilen ve yayılabilen bir hastalıktır. *Actinomyces israelii* aktinomikozdan sorumlu en yaygın tür olarak kabul edilmektedir. Aktinomikoza neden olan diğer önemli *Actinomyces* türleri ise *A. odontolyticus*, *A. meyeri*, *A. naeslundii* ve *A. viscosus*'tur. Aktinomikoz endojen kaynaklıdır ve organizmanın normal florasındaki *Actinomyces*'lerin çeşitli nedenlerle mukozaya girebilmesi sonucu oluşmaktadır. Aktinomikozun vücuttaki yerleşimine göre, serviko-fasiyal, abdominal, torasik ve pelvik aktinomikoz olmak üzere dört formu bulunmaktadır. Serebral, kutanöz ve yayılmış aktinomikoz ise oldukça seyrek görülmektedir. Aktinomikozun tanısı için, genellikle lezyonlardan alınan irin, balgam, vajinal akıntı, fistül içeriği ya da doku biyopsi örnekleri incelenmektedir. Bununla birlikte, bu örneklerde *Actinomyces*'i tanımlamak diğer filamentöz ve anaerobik bakteriler nedeni ile oldukça zordur. Ayrıca birçok fungal organizmanın neden olduğu enfeksiyon klinik olarak aktinomikoza benzediği için, aktinomikoza genellikle tanı zamanında konamamakta ya da yanlış tanı konmakta, buna bağlı olarak da yanlış tedavi uygulanmaktadır. Birçok olguda doğru tanı ancak cerrahi işlemden sonra verilebilmektedir. Bu nedenle aktinomikoz çeşitlerinin genel özelliklerinin ve tanı yöntemlerinin bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada da, aktinomikoz çeşitlerinin klinik özellikleri, insanlarda aktinomikoza neden olan başlıca *Actinomyces* türlerinin genel özellikleri, aktinomikoz tanısında kullanılan yöntemler ve aktinomikozun tedavisi ile ilgili detaylı bilgiler literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Aktinomikoz; bakteriyel enfeksiyonlar; tanı yöntemleri ve prosedürleri; tedavi

ABSTRACT Actinomycosis is a chronic, suppurative, granulomatous and spreading disease which is caused by anaerobic bacteria of the family Actinomycetaceae in humans and other homiothermic animals. *Actinomyces israelii* is the most common agent of actinomycosis. Other *Actinomyces* species responsible for actinomycosis are *A. odontolyticus*, *A. meyeri*, *A. naeslundii* and *A. viscosus*. *Actinomycosis* is an endogenous infection and is induced by some predisposing factors that introduce *Actinomyces* species, which are the normal inhabitants of the host, into the mucosa. Based on the site of involvement, the four common forms are cervicofacial, abdominal, toracic and pelvic actinomycosis. Cerebral, cutaneous or disseminated actinomycosis are extremely rare. Purulent matter, sputum, vaginal discharge, fistulae content or tissue biopsy specimens are generally used to diagnose actinomycosis. However, it is very difficult to identify *Actinomyces* in these samples because of other filamentous and anaerobic bacteria. Furthermore, actinomycosis is frequently undiagnosed or misdiagnosed and thus is not treated correctly due to the number of other fungal infections which may present with similar manifestations. In most cases, definitive diagnosis is made after surgical resection. Thus, it is very important to know the general features of actinomycosis forms and the diagnostic methods. In this review, the clinical features of actinomycosis forms, general features of *Actinomyces* species that are responsible for human actinomycosis, the diagnostic tools for actinomycosis and the treatment of actinomycosis are discussed in detail in the light of the literature.

Key Words: Actinomycosis; bacterial infections; diagnostic techniques and procedures; therapy

Aktinomikoz, insanlarda ilk kez 1878 yılında İsrail tarafından tanımlanmış olup, Actinomycetaceae familyasında yer alan anaerobik gram-pozitif bakterilerin neden olduğu kronik, cerahatli, fistül oluşumuna neden olabilen ve yayılabilen bir hastalıktır.¹⁻⁷ Aktinomikoz endojen kaynaklıdır ve insandan insana bulaşmamaktadır.⁸ Ayrıca, insana topraktan ya da sudan da geçmemektedir.⁹ Aktinomikoz olgularının büyük bir kısmı 15-35 yaş arasında gözlenmektedir. Erkeklerde oral travmanın daha yoğun olması ve dental hijyenin zayıf olması nedeni ile kadınlardan 2-3 kat, kırsal kesimlerde ise şehir merkezlerinden 10 kat daha fazla sıklıkta görülmektedir.^{10,11} Bununla birlikte, aktinomikozun yaş, cinsiyet, mevsim veya sosyo-ekonomik durumdan etkilenmeyen bir hastalık olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır.¹²

İNSANLARDA AKTİNOMİKOZA NEDEN OLAN ACTINOMYCES TÜRLERİ

Şimdiye kadar, *Actinomyces* cinsine ait 34 tür tanımlanmış ve bu türlerden 21'inin insanlarda klinik açıdan önemli olduğu bildirilmiştir.¹³ Bu çalışmada ise insanlarda hastalık meydana getiren 5 önemli *Actinomyces* türü hakkında detaylı bilgi verilecektir.

ACTINOMYCES ISRAELII

A. israelii'yi ilk tanımlayan İsrail'dir ve israelii tür ismi de buradan gelmektedir. *A. israelii*'nin normal yaşama ortamı tonsiller kriptler ve dental plağı da içeren ağız boşluğudur. Ayrıca, bu tür insan gastrointestinal ve kadın genital sistemindeki mukozal yüzeylerden de izole edilmiştir. *A. israelii*; insan serviko-fasiyal, torasik ve abdominal aktinomikozlarının başlıca etkenidir. Ayrıca, konjunktivit ve dakrosistit gibi göz enfeksiyonlarına ve rahim içi araç (RİA) veya vajinal tampon kullanan kadınlarda servisit ve endometrit gelişimine neden olabilir. Sülfür granüllerinin oluşumu bu mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyonların tanısı için çok tipiktir.⁸

ACTINOMYCES NAESLUNDII

Bu organizmayı ilk tanımlayan bilim adamı Naeslund olduğu için bu türe *A. naeslundii* denmiştir.

İnsanlarda ağız boşluğunun normal flora elemanıdır ve RİA kullanan veya kullanmayan kadınların serviko-vajinal salgılarında da bulunabilir. İnsanlarda genellikle servikofasiyal, torasik ve abdominal aktinomikotik lezyonlara neden olur ve klinik olarak *A. israelii*'nin neden olduğu lezyonlardan ayırt edilemez. Göz enfeksiyonları ve kadın genital sistem enfeksiyonlarından izole edildikleri de rapor edilmiştir. Diş çürükleri ve periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynar. Serumlu, kanlı ve zenginleştirilmiş besiyerlerinde ürer. Fakültatif anaerob bir bakteri olup, diğer *Actinomyces* türlerinden farklı olarak üreaz aktivitesine sahiptir.⁸

ACTINOMYCES ODONTOLYTICUS

A. odontolyticus insan ağız boşluğunun başlıca flora elemanıdır. Bu mikroorganizma nedeni ile insanlarda aktinomikotik enfeksiyonlar nadir olarak görülmektedir. Diş eti iltihaplarına ve göz enfeksiyonlarına neden olurlar. *A. odontolyticus* kolonileri mat ve gri-beyaz renktedir. Diğer türlerden farklı olarak kanlı ağarda 5-10 günlük anaerobik inkübasyon sonunda koloniler genellikle koyu kırmızı görülür.⁸

ACTINOMYCES VISCOSUS

Latince "viscosus" yapışkan anlamındadır. Bu türün tanı açısından önemli bir özelliği, diğer *Actinomyces* türlerinden farklı olarak katalaz pozitif olmasıdır. İnsanlarda ağız boşluğu bu türün başlıca doğal yaşama ortamıdır. Dental plak ve diş taşlarından izole edilebilmektedir. Bu tür, RİA kullanan ya da kullanmayan kadınların serviko-vajinal salgılarından, gözde konjunktiva ve korneadan da izole edilmiştir. Bu nedenle RİA kullanan kadınlarda servisit ve endometrit ile bazı göz enfeksiyonlarının etkenidir. Bu türün seyrek de olsa serviko-fasiyal ve abdominal olgulardan da izole edildiği bildirilmiştir.⁸

ACTINOMYCES MEYERI

Bu organizmayı ilk kez Meyer yeni bir anaerobik Streptothrix olarak keşfetmiştir ve meyeri tür ismi buradan gelmektedir. *A. meyeri*, *Actinomyces* cinsine ait özelliklerin tümünü içermez ve diğer *Actinomyces* türlerinden farklı bazı özellikleri

vardır. Diğer türlerde görülen dallanmış yapıyı bu organizmalarda görmek zordur. Hücreler genellikle daha kısadır. Fakat büyüme için gerekli bazı maddeler eksikse uzun zincirler veya dallanma göstermeyen kıvrık filamentöz formlar saptanabilir. İnsanlarda periodontal sulkusta bulunur. Beyin abseleri, plevral sıvı ve daha az sıklıkta serviko-fasiyal bölge abselerinden, kalça, el ve ayaktan izole edilir.⁸

AKTİNOMİKÖZ KLİNİK TABLOLAR

Aktinomikozun vücuttaki yerleşimine göre başlıca dört klinik formu vardır. Bunlar serviko-fasiyal, torasik, abdominal ve pelvik aktinomikozdur.^{9,14-16} Serebral, kutanöz ve yayılmış aktinomikoz ise oldukça seyrek görülmektedir.⁷

SERVİKO-FASİYAL AKTİNOMİKÖZ

Aktinomikozun en sık görülen tipi olup, aktinomikoz olgularının %60'ını oluşturur.¹⁷ Bu tip aktinomikozun en çok görüldüğü bölgeler; sırasıyla alt çene kemiği, yanaklar, çene ve submaksiller bölgedir.^{6,7,9,18-20} Genellikle diş çürüğü, diş çekilmesi, diğer oral cerrahi operasyonlar, çene kırılması veya diğer cerrahi olmayan travmalar sonucunda florada bulunan bakterilerin doku içine girmesi ile ortaya çıkar.^{2,7,9} Enfeksiyon genellikle alt çene kemiğinde kronik ve hareketli bir kitle ile başlar.²¹ Enfeksiyon sonucunda hastalarda mavimsi mor renkte yumuşak doku şişlikleri, apse veya lezyonlar oluşur. Piyojenik abselerin oluşumu ile abseler arasında sinüsler oluşabilir ve olgularda hafif bir ağrı görülebilir. Ayrıca, oluşan kitlenin çevresindeki yüzeysel gerginliğe bağlı olarak hastaların yaklaşık %50'sinde hafif bir ateş görülür.²¹ Çene kaslarının tutulması ile kasılma meydana gelebilir.⁹ Bakterilerin kemiğe yayılması ile osteomyelit oluşabilir. Tanı erken konursa hastalığın seyri genellikle iyidir, fakat akciğer ve plevraya kadar yayılma görülebilir.^{9,11}

TORASİK AKTİNOMİKÖZ

Aktinomikoz olgularının yaklaşık %15'i de toraksta meydana gelir.⁹ Enfekte ağız içeriğinin aspirasyonu veya serviko-fasiyal aktinomikozun genişlemesi akciğerlerde enfeksiyona neden ola-

bilir. Bununla birlikte, mediasten, kalp zarı ve omurlar da tutulabilir.²² Belirtiler şiddetli ateş, göğüs ağrısı, kilo kaybı ve daha az sıklıkta öksürükle kan tükürmedir.⁶ Göğüs duvarına bir fistülizasyon oluşmadıkça tanı koymak zordur.⁹ Öksürük olabilir, eğer olursa iltihaplı bir tükürük oluşur. Klinik tablo ağrısız, yavaş ilerleyen bir süreçtir. Enfektif bölge tipik olarak pulmoner, parankim ve plevral boşluktur. Genel radyolojik görünüm ya kitle lezyonu ya da pnömonitistir. Enfeksiyon ilerledikçe, akciğer dokusu zedelenir, sinüsler oluşur ve enfeksiyon kaburga kemiğine veya omurgaya kadar yayılır. Sinüs yolları göğüs kafesine kadar genişleyebilir ve yumuşak doku kitleleri oluşabilir. Radyografik bulgular genellikle nonspesifik olduğu için, torasik aktinomikoz; malign hastalıklarla, tüberkülozla, nokardiyozla, histoplazmozla, blastomikozla, mikst anaerobik enfeksiyonlarla ve lenfoma ile karıştırılabilir.^{2,11} Bununla birlikte, aktinomikozun malign hastalıklardan ayrılabilmesi için göğüs tomografisinin çekilebileceği bildirilmiştir.²³

ABDOMİNAL AKTİNOMİKÖZ

Aktinomikoz olgularının yaklaşık %20'si abdominal bölgede meydana gelir.² Abdominal aktinomikoz herhangi bir akut apandisit, kolon divertikülü, balık kılıcı gibi bir yabancı cisim, peptik ülser veya midenin alınması sonucu meydana gelen delinmeler sonucunda ortaya çıkabilir. Abdominal aktinomikozda apandisit en yaygın tetikleyici olaydır ve çoğunlukla abdominal aktinomikoz olgularının %65'inden sorumludur. Abdominal aktinomikoz genital bölgedeki aktinomikozun vajinadan serviks yoluyla yukarı çıkması sonucu, kan yoluyla yayılma sonucu ve torakstan yayılma sonucu da meydana gelebilir.²⁴

Klinik ve radyolojik bulgular abdominal aktinomikozla özgül olmadığı ve çok çeşitli olduğu için, olguların %90'ında tanı ancak cerrahi işlemden sonra konabilmektedir. Hastalık genellikle ağrısız olup, ilk belirtiler enfeksiyon başlangıcından 2 yıl sonra ortaya çıkabilir.²⁵ Belirtiler çoğunlukla ateş, kilo kaybı ve abdominal ağrıdır. Balgam, iltihaplı ve hatta kanlıdır.^{19,26} İlerleyen olgularda, abseler veya doku altında lezyon şeklin-

de kitleler oluşabilir.²⁴ Bu kitleler katı (solid) ya da sistik yapıdadır ve ekstraluminal ya da intraluminal olabilir.²⁵ Ayrıca, oluşan bu kitleler yoğun desmoplazmik reaksiyon gösterdiklerinden, abdominal aktinomikoz, epitel veya mezenşimal hücrelerden köken alan kötü huylu tümörlerle, tüberkülozla veya iltihabi bağırsak hastalığı ile karıştırılabilir.²⁶ Ayrıca, abdominal aktinomikotik abselerin yaklaşık 1/3'ünde fistüller (anüs etrafında apseler sonucu oluşan akıntılı açıklıklar) oluşur.²⁵ Bu fistüllerin oluşmasıyla, hastalık mediastinum, perikardiyum ve sonunda göğüs derisine kadar yayılır.¹⁹

Abdominal aktinomikozda kör bağırsak ve ileum ile çekumu birbirine bağlayan kapakçık en çok etkilenen bölgelerdir.²⁵ Perirektal ve perianal bölgelerde de tek veya çok sayıda apse ve sinüs yapıları görülebilir. Ayrıca enfeksiyon karaciğer, safra kesesi ve böbreği de sarabilir. Yapılan bir çalışmada, hepatik enfeksiyon 122 abdominal aktinomikoz olgusunun 19'unda rapor edilmiştir. Bu olgularda tek veya çok sayıda apse veya neoplaziyi anımsatan tipik lezyonlar görülmesine karşın, karaciğer enzimlerinin normal bulunabileceği rapor edilmiştir.²⁴

PELVİK AKTİNOMİKÖZ

Aktinomikozun yukarıda anlatılan üç çeşidine, 1980'li yıllarda giderek artan sayıda yapılan yayınlardan dolayı pelvik aktinomikoz denilen bir aktinomikoz çeşidi daha ilave edilmiştir.^{3,27} Pelvik aktinomikoz çoğunlukla RİA kullanan kadınlarda görülen enfeksiyon tipidir. Az da olsa abdominal aktinomikozun yayılmasıyla meydana gelebilir. Ayrıca kan yoluyla yayılma sonucu da görülebilir.³

Pelvik aktinomikozun, histerektomi ve salpingo-ooforektomi gerektirebilecek kadar ciddi bir hastalık olduğu bildirilmiştir.²⁴ Çünkü pelvik aktinomikozda oluşan lezyonların genellikle sağ ve sol uterin adnekslerde daha az oranda parametriumda ve çok nadir olarak da uterin korpus ve servikste görüldüğü rapor edilmiştir.¹⁴ Uzun süre teşhis edilemeyen pelvik aktinomikozun, genellikle endometrit, salpingo-ooforit ve tubo-ovarian abselere neden olduğu saptanmıştır.⁴ Normalde ağız ve ba-

ğırsak florasında bulunan *Actinomyces*'in genital florada bulunmasının pelvik inflamatuvar/iltihabi hastalığı (PİH)'nin oluşması için önemli bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir. Burkman ve ark. Papanicolaou-simirlerinde *Actinomyces* bulunan kadınlarda PİH görülme riskinin 3.6 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Tubo-ovarian apse oluşma yüzdesi ise *Actinomyces* ile enfekte kadınlarda %87 iken, enfekte olmayan kadınlarda sadece %28.9 olarak bildirilmiştir.¹⁴ Tubo-ovarian abselerin büyük bir kısmının tek taraflı (unilateral) olduğu saptanmıştır. Abselerin tek taraflı oluş nedenini, enfektif organizmaların ovulasyonda patlamış korpus luteum üzerinde kolonize olmaları olarak açıklamışlardır.²⁸

Pelvik aktinomikoz olgularında pek sık olmakla birlikte, servikal kitle oluşabileceği ve bu kitlenin servikal kanser ile karıştırılabileceği bildirilmiştir.²⁹⁻³¹ Literatürde de pelvik aktinomikozun kanseri taklit ettiği ile ilgili raporlara rastlanmıştır.¹³ Hoffman ve ark. aktinomikotik PİH'in ilerlemiş over ve servikal kanseri taklit ettiği iki olgu rapor etmiştir. Mikroskopik incelemede ise malign hücrelerin saptanamadığı, sadece retroperitoneal fibrozise rastlandığı bildirilmiştir.³² Perlow ve ark. ise büyük bir tubo-ovarian kitle, akciğer ve karaciğer nodülleri, ince ve kalın bağırsak invaziv kitleleri içeren yayılmış bir pelvik aktinomikoz olgusu rapor etmişlerdir.³³ Kirova ve ark. da sağ adneksinde büyük bir kitle tespit ettikleri hastalarına over kanseri tanısı verdiklerini, hastaya total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi (TAH + BSO) ameliyatı yaptıklarını, patolojik inceleme sonucu ise aktinomikoz tanısının verildiğini bildirmişlerdir.³⁴ *Actinomyces* türlerinin teşhisi zor olduğu için cerrahi bir işlemden önce aktinomikotik kitleleri malign tümörlerden ayırt etmenin zor olduğu da bildirilmektedir.³⁵

Bazı yazarlara göre, pelvik aktinomikoz, yayılmış veya ilerlemiş abdominal aktinomikozun az rastlanan farklı bir çeşididir.^{16,30} Pelvik aktinomikoz, genital sisteme yakın bir bölgedeki sistemik bir hastalığın sekonder gelişmesi sonucu fallop tüplerini de tutarak başlayabilir. Bununla birlikte, 1980 yılında yapılmış bir çalışmada, RİA kullanan bir ka-

dının Papanicolaou simirlerinde *Actinomyces*' e ek olarak normalde orofarinkste bulunan *Entamoeba gingivalis*'in de gözlenmesi, pelvik aktinomikoz gelişiminde orogenital geçişin de önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür.¹⁶ Yapılan bir çalışmada, orogenital temas hikayesi olan 4 hastadan 3'ünde pelvik aktinomikoz görülmesi ağız boşluğunun genital *Actinomyces* enfeksiyonunda muhtemel bir rezervuar olabileceğini düşündürmüştür.²⁸

Pelvik aktinomikoz, seyrek olarak abdominal aktinomikozun sekonder yayılması sonucu oluşabileceği gibi, çoğunlukla RİA kullanımına bağlı olarak meydana gelmektedir.^{6,24,28} RİA kullanımında; RİA'nın iplik kısmının steril endometriyuma enfeksiyon taşımada aracı olması ve servikal mukus tıkaçını bozması nedenleri ile enfeksiyon vajinadan endoservikse, endometriyuma, tüplere ve overlere geçmektedir.^{6,28} RİA kullanımı ile *Actinomyces* oluşumu konusu ile ilgili olarak farklı görüşler bulunmaktadır. Bunlardan birine göre RİA'nın takılması sırasında uterus delinir ve bu nedenle meydana gelen doku tahribatı *Actinomyces* patogenezinde önemli bir yer tutar. Bir başka görüşe göre RİA takılmasını takiben vajinal pH artmakta ve vajinal florada bulunan anaerobik organizmalar sayısı artış göstermektedir.³⁶ Ayrıca, Valicenti RİA'nın endometriyumda bölgesel bir nekrozla birlikte hafif iltihabi bir cevap oluşturduğunu ve bu durumun *Actinomyces israeli* ve diğer anaerobik organizmaların gelişmesi için anaerobik ortam oluşturabileceğini ileri sürmüştür.¹⁵ RİA'nın takılması ile birlikte RİA ipliği nedeni ile uterus bakterilerle yüz yüze gelmektedir.³¹ Bakteriler vajinadan servikse, oradan da uterusa geçmektedir. Bu durum RİA'nın pelvik enfeksiyona neden olduğu hipotezini desteklemektedir.

RİA kullanan kadınlar arasında, *Actinomyces* görülme sıklığının, RİA'nın kullanım süresi ve tipi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.^{1,24} Pelvik aktinomikozlu hastaların %85'inin üç yıldan fazla bir süredir RİA kullandıkları tespit edilmiştir.³ Bazı araştırmacılar, farklı tip RİA'lar arasında, kolonizasyon oranında bir farklılık bulamamışken, bazıları plastik RİA'ların bakır

RİA'lara kıyasla *Actinomyces* kolonizasyonuna daha fazla neden olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun da bakırın bakteriyostatik etkisi nedeni ile olabileceğini belirtmişlerdir.³⁷ Zamanla RİA yüzeyinde büyük ve düzensiz kalsiyum, demir ve daha az oranda magnezyumun birikmesiyle yüzey bütünlüğünün bozulduğu belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda bu duruma bağlı olarak zamanla salınan bakırda yetersizlik ve dolayısıyla koruyucu etkide azalma oluşabileceği ileri sürülmüştür.³⁸ Buna karşın, bazı çalışmalarda RİA'nın üç yıl gibi normal süreler içinde kullanıldığı takdirde bakır salınımının yeterli düzeyde kaldığı gösterilmiştir.³⁹ Pelvik aktinomikozun RİA kullanan kadınların yanı sıra kullanmayanlarda da görülmüş olması bu konunun önemini daha da arttırmıştır.^{14,15}

Kadınlarda pelvik organları tutan pelvik aktinomikoz genellikle asemptomatiktir. Petitti ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, Papanicolaou simirlerinde *Actinomyces* tespit edilen kadınların %90.5'inde hiçbir klinik belirtiyeye rastlanmamıştır.⁴⁰ Semptomatik kadınlarda en sık görülen klinik şikayetler ise abdominal ve pelvik ağrı, ateş, anemi, kusma, zaman zaman anormal vajinal kanama ile kilo kaybıdır.³ Kahverengi ve kötü kokulu vajinal akıntı da pelvik aktinomikoz olguları için karakteristiktir.⁴¹ Bununla birlikte, semptomatik kadınlarda görülen bu klinik şikayetlerin RİA nedeni ile olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, literatürde pelvik aktinomikozun klinik belirtilerinin nonspesifik olduğu ve diğer iltihabi hastalıklarla karıştırılabileceği bildirilmektedir.⁷

AKTİNOMİKÖZ TANISI

Aktinomikozda klinik belirtiler ve bulgular hastalığa özgü olmadığı için, genellikle tanı zamanında konamamakta ya da yanlış konmaktadır.¹⁷ Birçok olguda doğru tanı cerrahi işlemden sonra konabilmektedir. Doğru tanı ve dolayısıyla doğru tedavi ile hastalığın oldukça iyi bir seyir gösterdiği belirtilmektedir.¹² Aktinomikozun tanısında, genellikle lezyonlardan alınan irin, balgam, vajinal akıntı, fistül içeriği ya da doku biyopsi örnekleri incelenmektedir.⁹

HİSTOLOJİK YÖNTEM

Herhangi bir aktinomikotik lezyondan elde edilen iltihaplı akıntı içinde filamentöz yapıdaki *Actinomyces* kümelerinden ibaret sarımsı veya kahverengimsi "sülfür granülleri" denilen partiküllerde (< 1 mm çapında), diğer çeşitli bakteriler ve bu mikrobiyal merkezi sarmış olan doku reaksiyon materyali, özellikle nötrofil lökositler bulunur. Sülfür granülleri sülfür içermez, ancak sarı renkte olduğu için bu isim verilmiştir. Bu sülfür granüllerinin, enfeksiyonun ileri aşamalarında, etken organizmalar tarafından salgılanan proteinin *Actinomyces* filamentlerine bağlanması ile oluştuğu bildirilmiştir.^{6,8,9,42} Sülfür granülleri, aynı zamanda *Actinomyces* dışında *Nocardia*, *Streptomyces* ve bazı *Staphylococci*'ler tarafından da oluşturulmaktadır. Bu nedenle, sülfür granülleri aktinomikozun teşhisini sağlayan bir özellik olarak kabul edilmemektedir.^{2,43} Bununla birlikte, sülfür granülü oluşturan diğer organizmaların morfolojik olarak ayırt edilebileceği de bildirilmiştir. Aktinomikozda granüllerin gram-pozitif, aside dirençli olmayan organizmalar içerdiği tespit edilmiştir.¹¹

Aktinomikotik bir lezyondan yapılan yayma, boyanıp mikroskopta incelendiğinde sülfür granüllerinin dağınık bir filament kümesinden ibaret orta kısımdan çevreye doğru ışınsal biçimde uzanan filamentler ve bunların uçlarında topuz benzeri şişlikler görülür. Bu şişlikler hücre duvarında polisakkarid-protein kompleksi ve kalsiyum fosfat birikimi nedeni ile genişlemiş filamentlerden oluşur ve konakçı-bakteri etkileşimine yanıt olarak oluştuğu ve immünolojik bir savunma mekanizması olarak ortaya çıktığı düşünülür.^{9,11,42,44}

Aktinomikoz olgularından alınan örneklerde sülfür granüllerinin aranması oldukça tanımlayıcı olmasına rağmen, O'Brien yaptığı bir çalışmada, histolojik olarak tanı koymada bazı aksaklıkların olabileceğini saptamıştır. Bu çalışmanın ilk aşamasında hematoksilen-eozin ile boyanmış 235 doku örneğinden 16'sında sülfür granülleri görülmüş ve aktinomikoz tanısı konmuştur. Fakat aynı örnekler Gram boyası ile boyandığında 16 granülden 15'inin yalancı olduğu ve sadece birinin gerçek ak-

tinomikotik sülfür granülü olduğu görülmüştür.⁴⁵ Bu nedenle, Gram boyamanın *Actinomyces* tanımlamasında uygun bir boyama yöntemi olduğu belirtilmiştir.⁴⁶ Ayrıca, Gupta, hematoksilen-ve-eozin ile boyanmış preparatlarda, Papanicolaou simirlerinde görülebilen morfolojik detayın görülemediğini bildirmiştir.⁴⁴ Metenamin gümüş boyasının kullanışlı olduğu ve *Actinomyces*'in çeşitli mikroskopik görünümünün bu boyama yöntemi ile görülebileceği rapor edilmiştir. peryodik asit shiff boyasının farklı sonuçlar verdiği saptanmış, bunun nedeninin lezyonların süresi ve diğer organizmaların varlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.⁴⁴

MİKROBİYOLOJİK YÖNTEM

Mikrobiyolojik incelemede *Actinomyces* türlerini izole etmek ve tanımlamak için kullanılan geleneksel yöntemler kültür, anaerobik koşullar altında gerçekleştirilen biyokimyasal yöntemler ve gaz-sıvı kromatografisidir.

Actinomyces'lerin başka mikroorganizmaları da içeren materyalden saf kültür olarak izole edilmeleri oldukça zordur. Hücrelerin üreme kapasiteleri zayıf olduğu için canlı organizma bulunduran taze örnekler anaerobik kültür yöntemleriyle üretilmelidir.^{2,14} Anaerobik kültür yöntemi uygulanacak olan bu örneklerin, havada fazla bekletilmeksizin, derhal anaerobik koşullara konulması gereklidir. Çünkü, herhangi bir gecikme olduğu zaman oksijenli ortama maruz kalan organizmaların ölebileceği bildirilmektedir.⁶ Ayrıca, hastaların muayeneden önce antibiyotik içmeleri *Actinomyces* türlerinin anaerobik kültür tekniğinde başarılı bir şekilde üretilme şansını da azaltmaktadır.⁴⁷

Actinomyces'lerin izolasyonu ve kültürü için genellikle hemin ve K vitamini ile zenginleştirilmiş kanlı agarlar (%5 koyun kanı veya tavşan kanı) tavsiye edilmektedir. Bu agarlara örnek olarak; Brain-heart-infusion-agar (BHIA), *Brucella* agar, schaedler agar, feniletalalkol kanlı agar ve heart-infusion agar verilebilir. Vankomisin içeren besiyerlerin kullanılmaması gerekmektedir. Zenginleştirilmiş tiyoglikolat besiyeri ve kıyılmış et-glukoz besiyerinin bu organizmaların gelişimini

arttırdığı bildirilmektedir.¹⁰ Bütün *Actinomyces* türleri anaerobik koşullarda (%95 N₂ ve %5 CO₂) 37°C'de daha iyi üreme gösterirler. Yavaş üreme gösterdikleri için besiyerleri uygun koşullarda 2-4 hafta kadar tutulmalıdır.⁹ Olgun *Actinomyces* kolonileri 0.5-5.0 mm çapındadır ve çoğu grimsi-beyaz renktedir.⁸

Actinomyces mikrokolonilerinin farklı karakteristik tipleri vardır. *A. israelii* ve *A. hordeovulneris* filamentöz koloniler oluşturur, fakat oluşturdukları filamentlerin miktarı ve uzunluğu farklıdır. "Örümcek koloni" olarak tanımlanan bu tip filamentöz kolonilerde, filamentler tek bir merkezi noktadan dallanır. Filamentöz mikrokoloni üreten bu suşlar genellikle kabarık koloniler oluşturur. Filamentöz mikrokoloni üreten diğer türler *A. naeslundii* ve *A. viscosus*'tur. Bu türler 8-14 saatlik üreme sonunda, *A. israelii*'nin örümcek kolonilerine benzer koloniler oluştururlar. Fakat, 18-24 saatlik inkübasyon sonunda oluşan koloniler genellikle *A. israelii* kolonilerinden büyük olur ve difteroidal hücrelerden oluşan yoğun bir merkez ve bu merkezin etrafında uzun dallanmış filamentler bulunur.⁸

"Altın standart" olarak kabul edilen geleneksel yöntemler ekonomik ve pratik olmadığı için birçok klinik mikrobiyoloji laboratuvarında tercih edilmemektedir.⁴⁸ Çünkü *Actinomyces* türleri bakteriyel kontaminasyon, yetersiz kültür teknikleri ve antibiyotik kullanımı gibi çeşitli nedenlerle aktinomikoz olgularının ancak yaklaşık yarısında görülebilmektedir.^{6,7} Bunun yerine daha kolay ve hızlı olan tanımlama (identifikasyon) kitleri kullanılmaktadır. Bu kitlerden en yaygın olanları RapID ANA II, ANI Card, AN-IDent, API ZYM ve BBL Crystal ID System'dir.⁴⁸ Santala ve ark. yaptıkları bir çalışmada, bu kitleri *Actinomyces* tanısı açısından karşılaştırmış ve klasik *Actinomyces* türlerinin hızlı tanımlanmasında BBL Crystal ID kitinin en güvenilir kit olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, bu kitlerle yapılan tanımlamada Gram boyama, katalaz ve indol test sonuçları da gerekli olduğu için tanımlanacak örneğe bu testler de uygulanmaktadır.⁴⁹ Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise bu kitlerin yeni keşfedilen *Acti-*

nomyces türlerinin tanımlanmasında yetersiz kaldığı ve bu nedenle bu yeni türlerin kitlerin veri tabanlarına eklenmesi suretiyle güncellenmesi gerektiği bildirilmektedir.⁵⁰

MOLEKÜLER BİYOLOJİK YÖNTEMLER

Actinomyces türlerinin mikroskopik inceleme ile saptanması, kültürde üretilmesi zor ve bazen imkansız olduğu için, son yıllarda bu bakterilerin erken, duyarlı ve özgül tanısında moleküler biyolojik yöntemler önem kazanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bazlı tanımlama, genomik DNA-DNA hibridizasyonu, oligonükleotid-DNA hibridizasyonu, klonlama ve sekans analizi kullanılan başlıca moleküler yöntemlerdir.⁵¹ Bu yöntemlerin temeli, enfeksiyon etkeninin herhangi bir gen bölgesinin klinik bir örnekten PCR ile çoğaltılmasıdır. 16S rRNA geni aynı cinse ait türler ve farklı türler arasında oldukça korunmuş olduğu için bakterilerin tanımlanmasında en sık kullanılan gen bölgesidir ve *Actinomyces*'in tanımlanmasında yeni altın standart olarak kabul edilmektedir.^{3,52,53} Bu gen bölgesini PCR ile çoğaltmak için kullanılan primerler çoğunlukla tanımlanacak bakterinin 16S rRNA gen sekansına göre oluşturulmaktadır. Marchesi ve ark. yaptıkları bir çalışmada 63f ve 1387r isimli primerlerin oldukça kullanışlı olduğunu saptamışlardır.⁵⁴ Çoğaltılan bu 16S rRNA gen bölgesi çeşitli restriksiyon enzimleri ile kesilerek tür tayini yapılabilmektedir.^{55,56} Tür tayininde kullanılan diğer bir yöntem de türe özgü oligonükleotid problemlerinin hazırlanmasıdır.⁵⁷

Sonuç olarak, 16S rRNA gen bölgesinin PCR ile çoğaltılmasının anaerobik bakterilerin tanımlanma süresini önemli ölçüde kısaltacağı bildirilmiştir. Bu yöntemin diğer bir yararı da yanlış tanımlamaların en aza indirilecek olmasıdır ki, bu da yanlış antibiyotik kullanımını azaltacaktır. Ayrıca, 16S rRNA gen analizinin kullanılmaya başlanması ile *Actinomyces* türlerinin sınıflandırılmasında bazı değişiklikler yapılmış ve bazı türler yeniden sınıflandırılmıştır.⁵³ Speers, bu moleküler biyolojik yöntemlerin klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında geleneksel fenotipik testlerin yerini aldığı takdirde doğru ve hızlı bir şekilde yapılacak ta-

nımlama ile etkin bir tedavi sağlanacağını rapor etmiştir.⁵⁸

AKTİNOMİKOZUN TEDAVİSİ

Aktinomikozun bütün klinik tablolarının tedavisinde, abselerin boşaltılması veya sinüslerin cerrahi olarak çıkarılması gibi girişimler temel ilkelerdir.^{9,26} Aktinomikoz tedavisinde genellikle cerrahi operasyon tek başına etkili olmadığı için, tıbbi ilaç tedavisi ile birlikte uygulanmaktadır.² *Actinomyces* türleri birçok antibakteriyel ilaca yüksek hassasiyet göstermektedir. Test edilen *Actinomyces* türlerinin beta-laktam antibiyotiklerin tümüne oldukça hassas olduğu, ancak metronidazol ve aminoglikozidlere hassas olmadığı tespit edilmiştir.⁸ İlaç tedavisi olarak, penisilin bulunmadan önce potasyum iyodid ve sülfonamidin kullanıldığı literatürde yer almıştır.^{2,59} Aktinomikozisin penisilinle tedavisinin ilk kez 1940'lı yıllarda yapıldığı bildirilmiştir. Günümüzde de penisilin hala tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır.² Penisilin, bakterilerin gelişimi için gerekli olan "peptidoglikan transpeptidaz" enzimini inaktive ederek bakteri hücrelerine etkili olur. Bu enzim bakterilerin hücre duvarını oluşturan peptidoglikan tabakasının çapraz bağlanmasını katalizler ve bu enzim yokluğunda bakteriler yeni hücre duvarı oluşturmamaklarından çoğalamazlar. Ayrıca, insan vücut

hücrelerinde peptidoglikan hücre duvarı olmadığı için penisilin insan vücut hücrelerine zarar vermeden bakterilerin çoğalmasını engeller. Penisilin G ve penisilin V sadece *Actinomyces* gibi gram-pozitif bakteri hücrelerine karşı aktiftir. Çünkü, hücre duvarının dış tarafının etrafında korunmasız peptidoglikan tabakası vardır. Derin yerleşimli enfeksiyonların çoğunda, intravenöz olarak 4-6 haftalık periyod için, 10-20 milyon ünite penisilin G ve bunu takiben günde 4-6 g oral fenoksimetil penisilin tavsiye edilmektedir.² Oral tedavinin, hastanın durumuna göre 6-18 ay veya lezyonlar tamamen kayboluncaya kadar devam etmesi gerektiği de bildirilmektedir. Penisiline alerjisi olan hastalar için tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin, klindamisin ve imipenem kullanılabilir diğer ilaçlar olarak bildirilmektedir.^{2,7}

SONUÇ

Aktinomikoz, Türkiye'de nadir görülen ve tedavi edilmediği takdirde de ölümcül olabilen ciddi bir hastalıktır. Klinik olarak diğer enfeksiyon hastalıklarına ve malign hastalıklara benzediği için, tanı olguların büyük bir kısmında cerrahi işlemden sonra konabilmektedir. Bu da klinisyenler için önemli bir problem oluşturmaktadır. Bu nedenle, aktinomikozun erken tanısı için klinik tablolarının bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Lippes J. Pelvic actinomycosis: a review and preliminary look at prevalence. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2 Pt 1):265-9.
- de Feiter PW, Soeters PB. Gastrointestinal actinomycosis: an unusual presentation with obstructive uropathy: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2001;44(10):1521-5.
- Gorisek B, Rebersek-Gorisek H, Kavalari R, Krajnc I, Završnik S. Pelvic actinomycosis. *Wiener Klin Wochenschr* 1999;111(15):603-7.
- Petrone LR, Sivalingam JJ, Vaccaro AR. Actinomycosis--an unusual case of an uncommon disease. *J Am Board Fam Pract* 1999;12(2):158-61.
- Koshiyama M, Yoshida M, Fujii H, Nanno H, Hayashi M, Tauchi K, et al. Ovarian actinomycosis complicated by diabetes mellitus simulating an advanced ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;87(1):95-9.
- Scribner DR Jr, Baldwin J, Johnson GA. Actinomycosis mimicking a pelvic malignancy. A case report. *J Reprod Med* 2000;45(6):515-8.
- Chaudhry SI, Greenspan JS. Actinomycosis in HIV infection: a review of a rare complication. *Int J STD AIDS* 2000;11(6):349-55.
- Schaal KP. Irregular nonsporing gram-positive rods. In: Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins Co; 1974. p.1383-419.
- Karaarslan A. Actinomycosis. Ustaçelebi Ş, ed. *Basic and clinical microbiology*. 1st ed. Ankara: Güneş Bookstore; 1999. p.457-61.
- Hillier S, Moncla B. Anaerobic gram-positive nonsporing bacilli and rods. In: Balows A, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington DC: WB Saunders; 1991. p.1700-1.
- Beier KH, Rusnak RA. Unusual presentation of cervicorhinal actinomycosis complicated by pericardial effusion: a case report. *J Emerg Med* 1997;15(3):303-7.
- Jacobs RF, Schutze GF. Actinomycosis. In: Behrman, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB. Saunders Co; 2000. p.823.

13. Treviño Salinas EM, Martínez Palones JM, Pérez Benavente MA, Xercavins Montosa J. [Pelvic actinomycosis in menopausal patient, case review]. *Ginecol Obstet Mex* 2003;71: 532-6.
14. Sukcharoen N, Witoonpanich P. Pelvic actinomycosis in pregnancy: a case report and review of the literature. *J Med Assoc Thai* 1992;75(1):66-71.
15. Evans DT. *Actinomyces israelii* in the female genital tract: a review. *Genitourin Med* 1993;69(1):54-9.
16. Fiorino AS. Intrauterine contraceptive device-associated actinomycotic abscess and *Actinomyces* detection on cervical smear. *Obstet Gynecol* 1996;87(1):142-9.
17. Ertan T, Kılıç M, Keşşaf Aşlar A, Yoldaş Ö, Göçmen E, Koç M. [Actinomycosis of sigmoid colon: mimicking a colon cancer]. *The Journal of Selçuk Faculty of Medicine* 2005;22(2):63-6.
18. Ada M, Oğuz O, Aydemir E, Özek H. [A case of cervicofacial actinomycosis] *Turk Arch ORL* 1999;37(3-4):89-92.
19. Bochev V, Angelova I, Tsankov N. Cervicofacial actinomycosis-report of two cases. *Acta Dermatoven APA* 2003;12(3):105-8.
20. Nagler R, Peled M, Laufer D. Cervicofacial actinomycosis: a diagnostic challenge. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83(6):652-6.
21. Volante M, Contucci AM, Fantoni M, Ricci R, Galli J. Cervicofacial actinomycosis: still a difficult differential diagnosis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005;25(2):116-9.
22. Yüzkollar E, Özekinci T, Özdemir S, Divanlı E, Ünal F, Özmen Y, et al. [Thoracic actinomycosis diagnosed with a moss anchest wall]. *J Child Health Diagn* 2005;48(1):46-8.
23. Hsieh MJ, Liu HP, Chang JP, Chang CH. Thoracic actinomycosis. *Chest* 1993;104(2):366-70.
24. Merki-Feld GS, Lebeda E, Hogg B, Keller PJ. The incidence of actinomycetes-like organisms in Papanicolaou-stained smears of copper- and levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Contraception* 2000;61(6): 365-8.
25. Cintron JR, Del Pino A, Duarte B, Wood D. Abdominal actinomycosis. *Dis Colon Rectum* 1996;39(1):105-8.
26. Mazuran B, Gilja I, Jelavic-Kojic F, Petrovic Z. Abdominal actinomycosis as a cause of obstructive uropathy. *Br J Urol* 1997;80(6):960-1.
27. Cobellis L, Messalli EM, Pierno G. Pelvic actinomycosis in menopause: a case report. *Maturitas* 2001;39(1):79-81.
28. Gupta PK. Intrauterine contraceptive devices: vaginal cytology, pathologic changes and clinical implications. *Acta Cytol* 1982;26(5):571-613.
29. Lo TS, Chen FP, Chu KK, Soong YK. Advanced actinomycosis involving urogenital organs simulating malignancy: a case report. *Chang-geng Yi Xue Za Zhi* 1997;20(4):313-7.
30. Benkiran L, Gamra L, Lamalmi N, Essouyeh M, Regragui A, Amrani M, et al. [Pelvic actinomycosis simulating adnexal malignant tumor] *Med Trop (Mars)* 2002;62(1):73-6.
31. Fox H, Wells M. Haines & Taylor obstetrical and gynaecological pathology. Haines & Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2003. p.1106-16.
32. Hoffman MS, Roberts WS, Solomon P, Gunasekarin S, Cavanagh D. Advanced actinomycotic pelvic inflammatory disease simulating gynecologic malignancy. A report of two cases. *J Reprod Med* 1991;36(7):543-5.
33. Perlow JH, Wigton T, Yordan EL, Graham J, Wool N, Wilbanks GD. Disseminated pelvic actinomycosis presenting as metastatic carcinoma: association with the progestasert intrauterine device. *Rev Infect Dis* 1991;13(6): 1115-9.
34. Kirova YM, Feuilhade F, Belda-Lefrère MA, Le Bourgeois JP. Intrauterine device--associated pelvic actinomycosis: a rare disease mimicking advanced ovarian cancer: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18(6):502-3.
35. Koshiyama M, Yoshida M, Fujii H, Nanno H, Hayashi M, Tauchi K, et al. Ovarian actinomycosis complicated by diabetes mellitus simulating an advanced ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;87(1): 95-9.
36. Kandil O, Hassanein MK, El-tagi A, El-shirbini MT. Vaginal pH effects caused by OCs and various copper and inert IUDs. *Contracept Deliv Syst* 1983;4(3):187-93.
37. Chatwani A, Amin-Hanjani S. Incidence of actinomycosis associated with intrauterine devices. *J Reprod Med* 1994;39(8):585-7.
38. El-Badrawi HH, Hafez ESE. Physiological mechanisms of IUDs. In: Hafez ESE, Van Os WAA, eds. *Medicated Intrauterine Devices Physiological and Clinical Aspects*. 1st ed. The Hague/Boston/London: Martinus Nijhoff Publishers; 1980. p.60-2.
39. Kosonen A. Corrosion of copper in utero. In: Hafez ESE, Van Os WAA, eds. *Medicated Intrauterine Devices Physiological and Clinical Aspects*. 1st ed. The Hague/Boston/London: Martinus Nijhoff Publishers; 1980. p.22-9.
40. Petitti DB, Yamamoto D, Morgenstern N. Factors associated with actinomycetes-like organisms on Papanicolaou smear in users of intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145(3):338-41.
41. Abadi MA, Abadi J. *Actinomyces* chorioamnionitis and preterm labor in a twin pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(5):1391-2.
42. Sandin RL, Greene JN, Sarzier JS, Himelright I, Ku NN, Toney JF, et al. Pelvicobdominal actinomycosis associated with an intrauterine contraceptive device. A case of liver dissemination mimicking metastatic ovarian cancer. *Ann Clin Lab Sci* 1993;23(6): 448-55.
43. Lee YM, Law WL, Chu KW. Abdominal actinomycosis. *ANZ J Surg* 2001;71(4):261-3.
44. Gupta PK. Intrauterine contraceptive devices: vaginal cytology, pathologic changes and clinical implications. *Acta Cytol* 1982;26(5):571-613.
45. Lippes J. Pelvic actinomycosis: a review and preliminary look at prevalence. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2 Pt 1):265-9.
46. Overman JR, Pine L. Electron microscopy of cytoplasmic structures in facultative and anaerobic actinomycetes. *J Bacteriol* 1963;86:656-65.
47. Williams CE, Lamb GH, Lewis-Jones HG. Pelvic actinomycosis: beware the intrauterine contraceptive device. *Br J Radiol* 1990;63 (746):134-7.
48. Cavallaro JJ, Wiggs LS, Miller JM. Evaluation of the BBL Crystal Anaerobe identification system. *J Clin Microbiol* 1997;35(12):3186-91.
49. Santala AM, Sarkonen N, Hall V, Carlson P, Jousimies-Somer H, Könönen E. Evaluation of four commercial test systems for identification of actinomycetes and some closely related species. *J Clin Microbiol* 2004;42(1):418-20.
50. Kerttula AM, Carlson P, Sarkonen N, Hall V, Könönen E. Enzymatic/biochemical analysis of *Actinomyces* with commercial test kits with an emphasis on newly described species. *Anaerobe* 2005;11(1-2):99-108.
51. Tang G, Yip HK, Samaranyake LP, Chan KY, Luo G, Fang HH. Direct detection of cell surface interactive forces of sessile, fimbriated and non-fimbriated *Actinomyces* spp. using atomic force microscopy. *Arch Oral Biol* 2004;49(9):727-38.
52. Song Y. PCR-based diagnostics for anaerobic infections. *Anaerobe* 2005;11(1-2):79-91.
53. Lau SK, Woo PC, Fung AM, Chan KM, Woo GK, Yuen KY. Anaerobic, non-sporulating, Gram-positive bacilli bacteraemia characterized by 16S rRNA gene sequencing. *J Med Microbiol* 2004;53(Pt 12):1247-53.
54. Marchesi JR, Sato T, Weightman AJ, Martin TA, Fry JC, Hiom SJ, et al. Design and evaluation of useful bacterium-specific PCR primers that amplify genes coding for bacterial 16S rRNA. *Appl Environ Microbiol* 1998;64(2):795-9.

55. Hall V, O'Neill GL, Magee JT, Duerden BI. Development of amplified 16S ribosomal DNA restriction analysis for identification of *Actinomyces* species and comparison with pyrolysis-mass spectrometry and conventional biochemical tests. *J Clin Microbiol* 1999;37(7):2255-61.
56. Hall V, Talbot PR, Stubbs SL, Duerden BI. Identification of clinical isolates of *actinomyces* species by amplified 16S ribosomal DNA restriction analysis. *J Clin Microbiol* 2001;39(10):3555-62.
57. Jauh-Hsun C, Vinh T, Davies JK, Figdor D. Molecular approaches to the differentiation of *Actinomyces* species. *Oral Microbiol Immunol* 1999;14(4):250-6.
58. Speers DJ. Clinical applications of molecular biology for infectious diseases. *Clin Biochem Rev* 2006;27(1):39-51.
59. Yegüez JF, Martínez SA, Sands LR, Hellinger MD. Pelvic actinomycosis presenting as malignant large bowel obstruction: a case report and a review of the literature. *Am Surg* 2000;66(1):85-90.