

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Danışman: Doç.Dr.Müzeyyen Mamal Torun

40975

DEĞİŞİK YAŞ GRUPLARINDAKİ SAĞLIKLI ÇOCUKLARIN  
ÜST SOLUNUM YOLLARINDA BULUNABİLEN  
HAEMOPHILUS INFLUENZAE VE MORAXELLA CATARRHALIS  
ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

(Yüksek Lisans Tezi)

Tıbbi Biyolog Emine ER

İstanbul - 1994

# TEŞEKKÜR

*Yetişmemde emeği geçen ve bilim sevgisini aşlayan sayın hocam Prof.Dr.Ekrem Kadri Unat'a teşekkürü bir borç bilirim.*

*Akademik çalışma disiplini ve değerli bilgileri ile örnek olan sayın hocam Prof.Dr.Ayhan Yücel'e teşekkür ederim.*

*Yüksek Lisans Eğitimim süresince değerli bilgileri ile teşvik edici yardımlarını esirgemeyen kıymetli danışman hocam sayın Doç.Dr.Müzeyyen Mamal Torun'a şükranlarımı sunuyorum.*

*Eğitimim ve tezim süresince destek ve yardımlarını gördüğüm Prof.Dr.Kemal Altaş'a, Prof.Dr.Yaşar Bağdatlı'ya, Doç.Dr.Mustafa Samastı'ya, Y.Doç.Dr.Recep Öztürk'e, Y.Doç.Dr.Behzat Çalışır'a, ayrı ayrı teşekkür ederim.*

*Tezim sırasında istatistiklerin hazırlanmasında emeği geçen Y.Doç.Dr.Ahmet Dirican'a teşekkür ederim.*

*Hayatımın her anında desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen minnet borcumu ödeyemeyeceğim kıymetli babam ve anneme teşekkürü bir borç bilirim.*

## İÇİNDEKİLER

---

---

|                      | <u>Sayfa</u> |
|----------------------|--------------|
| GİRİŞ.....           | 1            |
| GENEL BİLGİLER.....  | 3            |
| GEREÇ VE YÖNTEM..... | 25           |
| DENEYLER.....        | 35           |
| BULGULAR.....        | 39           |
| TARTIŞMA.....        | 52           |
| SONUÇ.....           | 70           |
| ÖZET.....            | 72           |
| KAYNAKLAR.....       | 74           |

## G İ R İ Ő

---

Çocuklarda üst solunum yolunun normal florası, yaşamın ilk günlerinden itibaren oluşmaya başlar. Üst solunum yolları florasını oluşturan bakteriler arasında;  $\alpha$  hemoliz yapan streptococcus, actinomyces, bacterioides, corynebacterium, fusobacterium, haemophilus, mycoplasma, neisseria, propionibacterium, staphylococcus, micrococcus cinsinde yer alan çeşitli türler ve enterobacteriaceae ailesini oluşturan bakteriler sayılabilmektedir(7,62,63).

Flora dengesi bozulmadığı sürece zararsız olan bu bakteriler, vücut direncinin herhangi bir sebeple azalması sonucunda infeksiyonlara yol açabilmektedir. Flora bakterileri arasında yer alabilmekle beraber, sırasında hastalık da yapabilen,  $\beta$ -hemoliz oluşturan streptococcus, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae ve Moraxella catarrhalis bakterileri üst solunum yolu infeksiyonlarında etken olarak diğer flora bakterilerine göre daha fazla önem taşımaktadır(3,44,45,62).

Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis, çocukların pek çoğunda genellikle ilk yıl içinde üst solunum yollarında koloni halinde bulunabilmektedir(3). Bu bakterilerin sağlıklı çocukların üst solunum yollarında taşınma oranlarının çeşitli etkenlere bağlı olarak farklılıklar gösterdiği de bilinmektedir.

H.influenzae ve M.catarrhalis çocukluk döneminde üst solunum yolu infeksiyonları, akut orta kulak iltihabı, pnömoni, meninjit, septisemi gibi ciddi infeksiyonlara sebep olmakta, nadiren erişkinlerde de infeksiyonlara yol açmaktadır(8,12,30,31,35,36,45,72).

Yurdumuzda H.influenzae'nin çocuklarda taşınma oranlarıyla ilgili bazı yayınlar yapılmıştır(2). Ancak inceleyebildiğimiz kadarıyla M.catarrhalis'in taşınma oranı ile ilgili herhangi bir yayına rastlanamamıştır.

Bu çalışma, değişik yaş gruplarındaki sağlıklı çocukların üst solunum yollarında bulunabilen H.influenzae ve M.catarrhalis'in taşıyıcılık oranlarını (ayrı ayrı ve her ikisinin birlikte) ve cinsiyete göre dağılımlarını incelemek amacıyla yapılmıştır.



## GENEL BİLGİLER

---

Bu bölümde *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* ile ilgili olarak önemli gördüğümüz bir kısım genel bilgilere yer verilmiştir.

### *A- Haemophilus influenzae*

Bugün "*H.influenzae* biogroup *aegyptius*" denilen bakterinin Robert Koch tarafından 1883 yılında Mısır'da konjunktivit salgılarının incelemeleri sırasında bildirildiği ve bu bakterinin 1887 yılında New York'lu göz hekimi Weeks tarafından üretildiği klasik kitaplarda yazılıdır(24,46).

Başlangıçta bu basilin yanlış olmakla beraber grip etkeni olarak kabul edildiği görülmektedir.

Pfeiffer basili de denilen *H.influenzae*'nin 1889-1892 yılları arasındaki grip pandemisi sırasında 1892'de Pfeiffer tarafından ayrıldığı ve Amerikan Bakteriyologları Cemiyeti'nin bu bakteriyi influenza etkeni olarak bildirdiği kaynaklarda belirtilmiş bulunmaktadır(24,42).

Kretz'in Pfeiffer basili bulunan deney tüpünü elinde kırması ile meydana gelen infeksiyon sonucu ciddi bir gribe tutulmuş olması, yine bu bakteri ile çalışırken pipetden kültür yutan dört şahıstan ikisinin tipik grip göstermesi, H.influenzae'nin epidemik influenzanın etkeni olarak kabulüne sebep olduğu ilgili kaynakta(68) yazılmaktadır.

Influenza etkeninin influenzae virüsü olduğu bilinmektedir. Buna karşılık 1890-1918 salgınları sırasında H.influenzae'nin oynadığı rol kesin olarak bilinmemektedir. Otopside çok defa akciğerlerden üretilerek ayrılan en belirgin, hatta tek bakteri türü olarak H.influenzae bulunmuştur. Fakat özellikle ağır lezyonlara sebep olabilmesi için virüs ile birlikte (sinerjik olarak) etki yapıp yapmadığı tartışmalıdır(42).

Haemophilus cinsi, pasteurilla ve actinobacillus cinsi ile beraber pasteurillaceae ailesinde yer almaktadır. İnsanda bulunabilen haemophilus türleri; H.influenzae, H.biogroup aegyptius, H.parainfluenzae, H.haemolyticus, H.aphrophilus, H.paraphrophilus, H.paraphrophohaemolyticus, H.segnis ve H.ducreyi'den oluşmakta, hayvanlarda bulunabilen haemophilus türleri ise H.equigenitalis, H.somnus, H.paragallinarum, H.paracuniculus, H.agni ve H.haemoglobinophilus'u kapsamaktadır. Özellikle hayvanlarda bulunan ve daha önce haemophilus cinsi içinde incelenen H.pleuropneumoniae ve H.avium şimdi actinobacillus cinsine alınarak A.pleuropneumoniae ve A.avium olarak adlandırılmaktadır(26,46).

Haemophilus cinsinde insanla ilgili birçok tür bulunmakla beraber, H.influenzae, özellikle çocuklarda sebep olduğu hastalıklar bakımından en önemli türdür(8,36,72).

H.influenzae üst solunum yollarının doğal florasında konağa zarar vermeden kalabilmektedir. Aynı bakteriler üst solunum yollarına komşu ve sağlıklı durumda steril olan bölgelere ulaştıklarında, orta kulak yangısı, konjunktivit pnömoni, sinüzit ve meninjit gibi infeksiyonlara sebep olmaktadır. H.influenzae'nın farinjite sebep olması ise primer viral üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra meydana gelmektedir(3,26).

1899'da Slawyk ve 1911'de Cohen meninjitli hastaların beyin omurilik sıvılarından *H.influenzae*'yi ürettikleri klasik kitaplarda yazılıdır(42,68).

*H.influenzae* 0,5-0,8/0,1-2-0,3  $\mu\text{m}$  büyüklüğünde ufak bir bakteridir. Çok kez uçları da yuvarlak olduğundan buna (Pfeiffer'in kokobasili) de denir. 6-8 saatlik kültürlerde bu şekiller hakimdir, sonra daha uzun şekiller belirir; bazen uzun iplikçikler halindedir. Hareketsiz sporsuz, bazen kapsüllü ve gram negatiftir; uçtan boyanma gösterebilmektedir(62).

Zengin besiyerlerindeki 6-8 saatlik ürünlerde belirgin bir kapsül vardır. Bu kapsül otolitik enzimlerle çabucak eritildiğinden, eski kültürlerde görülemeyecek kadar azalmaktadır(62).

*H.influenzae* fakültatif anaerob bir bakteridir, havasız şartlarda çok zayıf ürer. Üreme için en uygun sıcaklık 35-37°C'dir. Nitratları nitritlere veya azota kadar redüktler. Oksidaz ve katalaz reaksiyonları pozitifdir. Karbonhidratları fermentleyerek etkileyebilirler. DNA'nın G+C oranı % 37-44 Tm'dür(36,62).

*H.influenzae* adi besiyerlerinde veya serumlu besiyerlerinde ürememektedir. Taze insan ve koyun kanında üremeyi güçleştiren ısıya dayanıksız maddeler bulunmaktadır(62).

*H.influenzae*, üreme için X ve V faktörlerinin her ikisine de muhtaçtır. X faktörü hemoglobinle ilgili, ısıya dirençli hemindir. V faktörü ısıya dirençsiz ko-enzim I veya nikotin amid adenin dinükleotid (NAD)'dir. V faktörü hücre metabolizmasında hidrojen alıcısı olarak kullanılır, 120°C'de birkaç dakikada etkisiz hale gelmektedir. Kanlı besiyerinde V faktörü bozulmamış alyuvarların içinde bulunmaktadır. Halbuki 80-90°C'ye kadar ısıtılan kanlı besiyerinde açığa çıkar ve böylece besiyeri *H.influenzae*'nin üremesine daha uygun hale gelir. V faktörü mayalarda, patatete ve domates suyunda da bulunmaktadır(62).



H.influenzae bakterisini üretmek için genellikle kullanılan besiyerleri çukulatamsı agar ve Levinthal agarıdır. Çukulatamsı agarda hem X hem de V faktörleri bulunur, kolayca hazırlanabilme üstünlüğüne sahiptir(36).

H.influenzae'nin Levinthal'in kaynamış kanlı agarındaki kültüründe S kolonileri küçük, düz kenarlı, homojen, opak, yüzü sümüksü, sebem tanelerine benzeyen bir şekildedir. Çukulatamsı agarda 1 mm çapında koloniler ancak iki günde belirir. Kapsüllü şekillerin kolonileri sümüksüdür. S şekillerinden başka R şekilleri de vardır .R şekilleri daha ufak mavimsi, saydam veya hafif opak kolonilerdir(62).

H.influenzae, at kanlı agarda hemoliz yapmaması ve bir aminolevülinik asit substratından, porfirin üretmemekle de ayrılabilir. (Kilian 1976)(19).

H.influenzae kuruluğa, ısıya ve dezenfektan maddelerin çoğuna duyarlıdır. Muayene maddelerinde 4-5 saatte ölmektedir(62).

Bakteriler, kaymağı alınmış sütte liyofillenerek ve ayrıca 24 saatlik buyyon kültürlerinin % 10'luk gliserolde asıntısı yapıldıktan sonra -70°C'de dondurulması ile uzun yıllar saklanabilmektedir(28,62).

H.influenzae'nin bazı biyokimya özellikleri Çizelge 1'de görülmektedir(26).



H.influenzae, ornitin dekarboksilazlı olup (+) olmadığına (-), indol yapısı (+) yapmadığına (-) ve üreazı bulunup (+) bulunmadığına (-) göre aşağıda işaretlendiği şekilde 8 biyotipe ayrılır; I (+,+,+), II (+,+,-), III (-,+,-), IV (-,+,+), V (+,-,+), VI (-,-,+), VII (+,-,-) ve VIII (-,-,-)(26).

1931 yılında Pittman tarafından kapsül polisakkaritlerindeki antijenik farklılıklara dayanarak, H.influenzae'nın a,b,c,d,e,f olmak üzere 6 serotipi tanımlanmıştır(4,36,46).

H.influenzae bakterileri arasında infeksiyon oluşturma bakımından en önemlisi H.influenzae serotip b'dir. Çocuklarda H.influenzae tip b (Hib) ile oluşan önemli hastalıklar arasında meninjit, epiglottitden başka septik artrit, pnömoni, cellulitis, osteomyelit, bakteriyemi ve perikardit bulunmaktadır(8,30,35,46).

Erişkinlerdeki H.influenzae infeksiyonlarında da Hib ile meydana gelenler birinci sırayı oluşturmaktadır. Bunun yanında diğer serotip ve kapsülsüz kökenlerin de infeksiyona yol açmakta oynadıkları roller gittikçe daha iyi anlaşılmaktadır(32,33,35,71).

H.influenzae kapsül antijenleri ile Streptococcus pneumoniae kapsül antijenlerinin çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiş bulunmaktadır(42).

H.influenzae'nın kapsül antijenlerinin kimya yapısı çizelge 2'de toplu halde verilmiştir(36).

Çizelge: 2 - *H.influenzae*'nin kapsül polisakaritlerinin yapısı(36)

|    |  |
|----|--|
| a  | 4)- $\beta$ -D-Glc-(1→4)-D-ribitol-5-(PO <sub>4</sub> →              |
| b  | 3)- $\beta$ -D-rib-(1→1)-D-ribitol-5-(PO <sub>4</sub> →              |
| c  | 4)- $\beta$ -D-GlcNAc-(1→3)- $\alpha$ -D-Gal-1-(PO <sub>4</sub> →    |
|    | 3<br>↑<br>R  |
|    | R = OAc (0.8)<br>H (0.8)   |
| d  | 4)- $\beta$ -D-GlcNAc-(1→3)- $\beta$ -D-ManANAc-(1→                  |
|    | 6<br>↑<br>R  |
|    | R = L-serine (0.41)<br>L-threonine (0.14)<br>L-alanine (0.41)        |
| e  | 3)- $\beta$ -D-GlcNAc-(1→4)- $\beta$ -D-ManANAc-(1→                  |
| e' | 3)- $\beta$ -D-GlcNAc-(1→4)- $\beta$ -D-ManANAc-(1→                  |
|    | 3<br>↑<br>2<br>$\beta$ -D-fructose                                   |
| f  | 3)- $\beta$ -D-GalNAc-(1→4)- $\alpha$ -D-GalNAc-1-(PO <sub>4</sub> → |
|    | 3<br>↑<br>OAc  |

Serotiplerin hepsinde taykoik asit bulunmaktadır (Crisel ve ark. 1975; Branefors-Helander, 1977; Branefors-Helander ve ark. 1979; Egan ve ark. 1980; Branefors-Helander ve ark. 1980)(36).

Serotip b'nin kapsül taykoik asidinin molekül ağırlığı (ribosyl ribitol phosphate) ultrasantrifugasyon ile 150.000 olarak veya jel filtrasyonu ile >200.000 olarak gösterilmiştir (Rodrigues ve ark. 1971). Serotip d ve e kapsüllerinde fosfat bulunmamaktadır(24,36).

H.influenzae kökenlerinin serotiplendirilmesi, spesifik kapsül antikorlarını içeren bağışık serumlarla lam üzerinde aglütinasyon ve koaglütinasyon ile yapılmaktadır((51).

Ayrıca latex aglütinasyonu, karşı akımlı immunoelektroforez ve antiserumlu agar yöntemleri de kullanılmaktadır(8,52,69).

H.influenzae'nin polisakkarid kapsülü önemli bir virulans faktörüdür. Polisakkarid kapsül, mikrobiyoloji fagositozdan korumaktadır. Ayrıca H.influenzae'nin kapsül polisakkaridi serum komplementinin etkisine direnç göstermede de etkili olmaktadır(8,24).

H.influenzae'nin hücre duvarı hücre membranı ile birlikte 20 nm kalınlığındadır. H.influenzae'nin dış duvarında veziküler yapılar bulunup bunlar yapı olarak lipopolisakkaritlere benzemektedir ve çevreye atılmaktadır(36).

H.influenzae'nin hücre duvarı, yapı, bileşim ve endotoksin etkinliği bakımından gram negatif bakterilerinkine benzemektedir. H.influenzae'dan elde edilen lipopolisakkaritlerin (LPS) incelenmesi, bunların glikoz, galaktoz, glikozamin, heptoz ve 2-keto-3-deoksiaktonate'e benzer (KDO) molekülleri taşıdığını göstermektedir. LPS türünün yeni doğmuş farelerde oluşturulan Hib meninjitisi enfeksiyonunda bakterilerin virulansını etkilediği belirlenmiş bulunmaktadır(36).

Bu bakterinin dış membran proteini (OMP) yaklaşık olarak 20 protein içermektedir. SDS-PAGE tekniği ile bu proteinlerin 4-6'ya ayırımı hem tip b, hem de kapsülsüz kökenler için alt tip sistemlerinin temelini oluşturmaktadır. Antijen ve molekül düzeyindeki çalışmalar OMP-P6'nın türler arasında yüksek derecede korunduğunu göstermektedir(37,46).

H.influenzae'nin hemaglutinasyon yapan kökenlerinde fimbrialar bulunmaktadır (Scott ve Old. 1981)(36).

H.influenzae'nin hem tip b hem de tiplendirilemeyen kökenleri pililere sahiptir. Bu pililer bakterinin üst solunum yolları mukozasına yapışmada önemli rol oynarlar(46,67).

H.influenzae'nin sitoplazma enzimleri multilocus enzim elektroforezi ile tespit edilebilmektedir. Bu enzimler kültür aktarımları ile veya faz değişiklikleri ile değişikliğe uğramamaktadır. Bu teknikle dış membran proteini tiplemesinden daha yüksek seviyede değişik tiplenebilir(37).

H.influenzae'nin 1970'lerin başlarına kadar ampicilline karşı değiştirilemez bir şekilde duyarlı olduğu kabul edilmişti. Fakat 1970'lerin başında plazmid aracılı  $\beta$ -laktamazın yaptığı direnç, ilk kez tanımlanmış ve farklı yerleşim bölgelerinde Hib kökenlerinin % 15'den % 50'ye varan oranlarda  $\beta$ -laktamaz üreticisi olduğu görülmüştür. H.influenzae'nin  $\beta$ -laktamazı TEM<sub>1</sub> ve TEM<sub>2</sub> olmak üzere belirlenmiştir(15,16,38).

H.influenzae'da plazmid aracılı chloramphenicol direnci de tanımlanmıştır(15).

H.influenzae türleri mukoza membranları üzerinde spesifik bağışıklığın başlıca aracı olan IgA'nın eklem bölgesinde peptid bağını parçalayabilen hücre dışı bir proteaz da üretmektedir(24,32).

Solunum mukozasının kirpiklerinin hareketini durdurma özelliği olan hücre dışı toksine benzer bir faktörün *H.influenzae*'da bulunduğu Denny tarafından saptanmıştır. Isıya dirençli, eter ekstraksiyonu ile nötralize edilemeyen ve dialize olmayan bu faktör, kapsüllü ve kapsülsüz *H.influenzae* kökenleri tarafından meydana getirilmekte, kirpikli epitelin parçalanmasına yol açmakta ve bakteri kolonileşmesini kolaylaştırmaktadır(11,24).

Serotip b kökenlerinin, diğer serotipler ve kapsülsüz *H.influenzae* kökenleri, *H.parahaemolyticus*, bazı *H.parainfluenzae* ve *H.haemolyticus*'un duyarlı olduğu bir bakteriyosin ürettikleri gösterilmiş bulunmaktadır. (Venezia ve Robertson, 1975; Stuy, 1978)(36). Sonradan hemocin diye adlandırılan bu bakteriyosinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir(28,29).

Lipuma ve arkadaşları 438 *H.influenzae* kökenini hemocin üretimi ve bu proteine karşı duyarlılık yönünden incelemişler; 212 tip b kökeninden 199'unun (% 94) hemocin ürettiği; 134 tiplendirilemeyen kökenden 131'inin (% 98) ve tip b dışındaki kapsüllü kökenden 91'inin (% 99) hemocine duyarlı olduğunu göstermişlerdir(28).

İnvaziv hastalığı olmayan 15 çocuğun mukozasından ve invaziv hastalığı olan 14 çocuktan elde edilen 29 Hib kökeni incelenmiş; bunların 28'inin (% 96) hemocin ürettiği saptanmıştır. Buna karşılık kandan ve BOS'tan elde edilen 26 tiplendirilemeyen köken hemocin üretmemiş ve hepsi bu proteine karşı duyarlı bulunmuştur(28,29).

Hemocin üretimi ve tip b kapsüllü kökenleri arasında güçlü bir ilişki vardır. *H.influenzae* tip b infeksiyonunun patogeneğinde hemocinin potansiyel bir rol oynadığı düşünülmektedir(28).

***B- Moraxella catarrhalis***

*Branhamella catarrhalis* çocuklarda orta kulak iltihabından bronşite kadar ve yetişkinlerde de pnömoni gibi ciddi infeksiyon hastalıklarına sebep olan önemli bir bakteridir(39,45).

Bu bakteri nadiren de meninjit, septisemi, bakteriyemi, sinüzit, konjunktivit, nefrit ve septik artrit yapabilmektedir(39).

*B.catarrhalis* üst solunum yolunun normal florasının bir parçasıdır(45). Bu bakterinin invitro olarak oropharynx mukozası hücrelerine yapıştığı gözlenmiştir(48).

Vanaechautte ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sağlıklı erişkinlerin yaklaşık % 1.5 - 5.4'ünün, sağlıklı çocukların % 50.8'inin ve daha yaşlı erişkinlerin % 26.5'inin üst solunum yollarında bu bakteriyi taşıdıklarını bulmuşlardır(66).

*B.catarrhalis* 1900'lü yılların başlarında *Micrococcus catarrhalis* olarak tanınmıştır(14).

*B.catarrhalis* başlangıçta çeşitli araştırmacılar tarafından (Ghon ve Pfeiffer 1902, Von Lingelsheim 1906, Elser ve Huntoon 1909, Kutscher 1912) farklı tanımlanmıştır. Ghon ve Pfeiffer tarafından bu bakterinin balgamda çift çift, tetradlar veya küçük gruplar halinde olduğu ve kahve tanesine benzediğinin belirtildiği ilgili kaynakta yazmaktadır(22).

*B.catarrhalis*'in kültür ve mikroskop özellikleri ve gram negatif kokların karbohidrat reaksiyonlarına dayanarak ayırımı Von Lingelsheim tarafından 1906'da belirtilmiştir. Aynı yıl Kutscher ve sonra 1907'de Arkwright, *Neisseria* türlerinin bu ayırım sistemini genişletmişlerdir. Bu araştırmacıların, kültür ve biyokimya özelliklerini karşılaştırarak, bu bakteri türlerinin ayırımındaki bazı zorlukları giderdikleri ilgili kaynakta belirtilmektedir(1).



Gordon'un 1921'de karbohidrat fermentasyon reaksiyonlarını esas alarak bilinen *Neisseria* türlerini yeniden sınıfladığı ilgili kaynakta yazmaktadır. 1906'lı yılların başında *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria catarrhalis* olarak adlandırılmıştır. 1960'lı yıllardan sonra *N.catarrhalis*'in biyokimya bakımından, yağ asidi ve DNA baz dizilimi temelinde diğer *Neisseria* türlerinden gayet farklı olduğu açıklanmıştır(1).

1970 yılında Catlin biyokimya ve DNA baz farklılıklarını esas alarak *N.catarrhalis*'e, mikrobiyolog Sera E.Branham'a hürmeten *Branhamella* olarak yeniden bir cins ismini önermesi ilgili kaynaklarda belirtilmiştir. Daha sonra *Neisseria* ve *Branhamella* cinsinin üyeleri *Kingella*, *Moraxella* ve *Acinetobacter* cinsi ile beraber *Neisseriaceae* ailesinde sınıflanmıştır(1,26).

1961 ve 1970'de Catlin ve daha sonra diğer araştırmacılar, *B.catarrhalis*'in DNase üretiminde *Neisseriaceae* ailesinde tek tür olduğunu belirttikleri ve daha sonra Young ve arkadaşlarının gonokok türlerinin ayırımı için superoxol testini çalıştıkları ilgili kaynakta belirtilmiştir(1).

1974 yılında Bøvre fizyoloji ve gen çalışmalarının sonuçlarına dayanarak *Branhamella*'nın *Moraxella*'nın bir alt cinsi olduğunu savunması klasik kitaplarda yer almıştır(26).

Bøvre ve arkadaşlarının 1979 yılında önerdikleri *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* ismi (aslında 1968 yılında Bøvre tarafından önerilmiş bulunan) *M.catarrhalis* olarak düzeltilmiş olduğu klasik kitaplarda da yer almıştır(26). Böylece *Neisseria catarrhalis*, *Branhamella catarrhalis*, *Branhamella* (*Moraxella*) *catarrhalis* ve *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* olarak adlandırılıp yazılan bu bakteri en son *Moraxella catarrhalis* olarak isimlendirilmiş bulunmaktadır.

*M.catarrhalis*'in taksonomideki yeri hala tartışmalıdır. Biz bugüne kadar ifade edilen taksonomi görüşlerinden bahsedeceğiz:

*Moraxella* adı, ilk defa Lwoff tarafından 1939 yılında önerilmiştir. Aynı araştırmacının 1964 yılında bu gruptaki bakterilerin hem oksidaz pozitif hem de oksidaz negatif türleri kapsayabileceğini belirttiği klasik kitaplarda da belirtilmiştir(26). Yine aynı kaynakta Henriksen'in 1952 yılında *Neisseria* ile *Moraxella*'nın yakın benzerliğine dikkat çektiği bu araştırmacının 1973 yılında *Moraxella*'nın *Neisseriaceae* ailesine dahil edilebileceğini, fakat *Neisseria* cinsinin bir parçası olmayacağını ileri sürdüğü yazılmıştır(26).

Bovre'nin 1979 yılında *Moraxella* cinsini *Branhamella* ve *Moraxella* olarak iki alt cinse ayırmayı teklif ettiği klasik kitaplarda da yer almıştır. *Moraxella* cinsinin; *M.lacunata*, *M.bovis*, *M.nonliquefaciens*, *M.osleonsis*, *M.phenylpyruvica* ve *M.atlantae* olarak altı türden oluştuğu bildirilmiştir(26).

Buna karşılık *Neisseriaceae* ailesinin *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*'nin 1984 baskısında *Neisseria*, *Moraxella*, *Kingella* ve *Acinetobacter* olarak 4 cinsten oluştuğu yazılmıştır. Daha sonraki 4 yılda *Neisseriaceae* ailesinde birkaç değişiklik yapılmış ve muhtemelen de kabul edilmiştir. Bu değişiklikte öncelikle DNA-rRNA homoloji çalışmaları esas alınmıştır. Çizelge 3'de *Neisseriaceae* ailesi ile ilgili eski ve yakın zamanda belirlenen sınıflama özetlenmiştir(26).

**Çizelge: 3 - Neisseriaceae ailesi içinde bulunan türlerin sınıflanması(26)**

| <i>Bergey's Manual'de önerilen cins ve türler (1984)</i> | <i>Rossau ve arkadaşları tarafından teklif edilen Şemada cins ve türler (1989)</i> | <i>Açıklama</i>  |
|--|--|--|
| <i>Neisseria türleri</i>                                 | <i>Neisseria türleri</i>   |  |
| N.gonorrhoeae  | N.gonorrhoeae<br>"N.kochii"  | 1989'da önerilen tabloda yer almamıştır. Fakat diğer raporlarda önerilmiştir.    |
| N.meningitidis   | N.meningitidis   |  |
| N.lactamica  | N.lactamica  |  |
| N.sicca  | N.sicca  |  |
| N.subflava   | N.subflava   | Yalnızca 1989'da önerilen şemada biovar flova, subflava ve perflava tanınmıştır. |
| N.mucosa   | N.mucosa   |  |
| N.flavescens   | N.flavescens   |  |
| N.cinerea  | N.cinerea  |  |
|  | N.polysaccharea  | 1987'de Riou tarafından tanımlanmıştır.  |
|  | N.macacea  | Maymunlarda bulunan türdür.  |
| N.elongata<br>elongata                                   | N.elongata subs<br>elongata  |  |
| N.elongata subs<br>glycolytica                           | N.elongata subs.<br>glycolytica  |  |
|  | N.elongata subs.<br>nitroreducens  | CDC grup M-6   |
| N.canis  | N.canis  | Köpeklerin solunum yolları florasında bulunmaktadır.                             |
| N.denitrificans  | N.denitrificans  | Gine domuzlarının solunum yolları florasında bulunmaktadır.                      |

|  |   |   |
|--|---|---|
| Kingella türleri<br>K.kingea<br>K.denitrificans<br>K.indologenes | Kingella türleri<br>K.kingea<br>K.denitrificans<br>Yer almadı | Cardiobacteriaceae'de Sutto-<br>nelia indologenes olarak yeni-<br>den sınıflanmıştır.   |
| Acinetobacter türleri  | Yer almadı  | Aile münasebeti tam olarak<br>belirlenmemiştir.   |
| Moraxella türleri  | Yer almadı  | Alie münasebeti tam olarak<br>belirlenmemiştir. Önceki<br>yayınlarda Moraxellaceae ve<br>Branhamellaceae ailesi öneril-<br>miştir.  |
| "Psychrobacter immobilis"  | Yer almadı  | 1986'da Bovre tarafından<br>tanımlanan Neisseriaceae ailesi-<br>ne eklenmiştir.   |
|  | Eikenella türleri   | Önceki planlanan ailede yer<br>almamıştır.  |
|  | Simonsiella türleri<br>Alysiella türleri                      | Simonsiella ve Alysiella<br>türleri nonpatojen olarak nor-<br>malde insanların ve hayvanla-<br>rın ağız boşluklarında aerobik<br>gram negatif bakterilerdir.  |
|  | CDC grup EF-4a<br>CDC grup EF-4b                              | Bu organizmalar köpeklerin<br>ve kedilerin ağız boşluğunda<br>normal flora bakterisi olarak<br>bulunurlar ve infekte köpek<br>ve kedi ısırık ve tırmalama<br>yaralarından izole edilebilir-<br>ler. |
| Yer almadı   | CDC-grup M-5  | Asakkorilitik, nitrat negatif<br>Moraxella benzeri organizma-<br>larda infekte köpek ısırıkları-<br>la alakalıdır.  |

*M.catarrhalis*'in diğ er *Moraxella*'ların ve *Acinetobacter* türleri- nin aile içindeki yerleri ş imdilik tam belli değı ldir. Bu konuda iki teklif vardır(26).

Birincisi, Rossau ve arkadaşları DNA-rRNA hibridizasyonunu esas alarak *Moraxellaceae* isminde yeni bir aile teklif etmiş lerdir. Bu aile (*M.catarrhalis*, *M.lacunata*, *M.nonliquefaciens* ve *M.bovis*'i iç ine alan) *Moraxella* türlerini ve önceden "false *Neisseria*'lar" diye bilinen hayvan *Moraxella* grubunu (*M.ovis*, *M.cuniculi* ve *M.caviae*'yi) iç ine aldığı gibi *Moraxella* cinsinin bir bölümü ile ilgisi olmayan 3 alt grup organizmayı ("*M.osleonsis*", "*M.atlantae*" ve "*M.phenylopyruvica*" (*Psychrobacter immobilis*) ve *Acinetobacter* cinsinin üyelerini iç ine alacak şekilde tertiplenmiş bulunmaktadır(26).

İkinci teklifte ise, Catlin, *Branhamaceae* adında yeni bir aileyi önermektedir. Bu aile diğ er tekliflerde kabul edilmeyen iki cinsten oluş maktadır. Bunlardan birincisi *Moraxella* cinsi olup hali hazırdaki tüm *Moraxella* türlerini (*M.bovis*, *M.lacunata* ve *M.nonliquefaciens*) ve ayrıca "*Moraxella like*" olarak adlandırılan ve *M.osleonsis*, *M.phenylopyruvica* ve *M.atlantae*'dan oluş an türleri kapsamakta, ikinci cins olan *Branhamella* cinsi ise "false *Neisserialar*" olarak bilinen (*B.ovis*, *B.cuniculi* ve *B.caviae*'yi)de iç ine almaktadır(26).

Yukarıda belirtilen Catlin'in *Branhamella catarrhalis* ile Rossau ve arkadaşlarının *M.catarrhalis*'in taksonomisi üzerine olan bu yeni iki tekliflerinde görüldüğü gibi bu bakterinin sınıflaması kesin olarak belirlenememiştir(26).

Çizelge 4'de *Neisseria* türleri, diğ er *Neisseriaceae* üyeleri ve *Moraxella catarrhalis*'in ayırımı ile ilgili biyokimya özellikleri gösterilmektedir(26).

Çizelge: 4 - *Neisseria türleri, diğer Neisseriaceae ve Moraxella catarrhalis'in ayırımı ile ilgili biyokimyasal özellikler*

|                             | MTM, ML  |             | Asit üretimi |        |         |        |        | İndirgenme*     |                 | 35°C'de besleyici ortamda üretilen |           | Tribütyrin hidrotest |
|-----------------------------|----------|-------------|--------------|--------|---------|--------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|-----------|----------------------|
|                             | Katalaz* | Superoksid† | Glüköz       | Maltöz | Fruktöz | Sakroz | Laktöz | NO <sub>3</sub> | NO <sub>2</sub> | 35°C'de besleyici ortamda üretilen | hidrotest |                      |
| <i>N.gonorrhoeae</i>        | +        | +           | +            | -      | -       | -      | -      | -               | -               | -                                  | -         | -                    |
| <i>N.meningitidis</i>       | +        | -           | +            | +      | -       | -      | -      | -               | V               | -                                  | -         | -                    |
| <i>N.lactamica</i>          | +        | -           | +            | +      | -       | -      | +      | -               | V               | -                                  | -         | -                    |
| <i>N.cinerea</i>            | +        | -§          | -            | -      | -       | -      | -      | -               | +               | -                                  | -         | -                    |
| <i>N.flavescens</i>         | +        | -           | -            | -      | -       | -      | -      | -               | -               | +                                  | -         | -                    |
| <i>N.subflava</i>           | +        | -           | +            | +      | -       | -      | -      | -               | +               | +                                  | -         | -                    |
| <i>biovar subflava</i>      | +        | -           | +            | +      | +       | -      | -      | -               | +               | +                                  | -         | -                    |
| <i>biovar flava</i>         | +        | -           | +            | +      | +       | +      | -      | -               | +               | +                                  | -         | -                    |
| <i>biovar perflava</i>      | +        | -           | +            | +      | +       | +      | -      | -               | +               | +                                  | -         | -                    |
| <i>N.sicca</i>              | +        | -           | +            | +      | +       | +      | -      | -               | +               | +                                  | -         | -                    |
| <i>N.mucosa</i>             | +        | -           | +            | +      | +       | +      | -      | +               | +               | +                                  | -         | -                    |
| <i>N.polysaccharea</i>      | +        | -           | +            | +      | -       | -      | -      | -               | V               | +                                  | -         | -                    |
| <i>N.elongata</i>           | -        | -           | -            | -      | -       | -      | -      | -               | +               | +                                  | -         | -                    |
| subsp. <i>elongata</i>      | +        | -           | W+           | -      | -       | -      | -      | -               | +               | +                                  | -         | -                    |
| subsp. <i>glycolytica</i>   | -        | -           | -/W+         | -      | -       | -      | -      | +               | +               | +                                  | -         | -                    |
| subsp. <i>nitroreducens</i> | +        | +           | +            | -      | -       | -      | -      | -               | -               | +                                  | -         | -                    |
| " <i>N.kochii</i> "         | +        | -           | -            | -      | -       | -      | -      | +               | +               | +                                  | -         | -                    |
| <i>M.catarrhalis</i>        | +        | -           | -            | -      | -       | -      | -      | +               | +               | +                                  | +         | +                    |
| <i>K.denitrificans</i>      | -        | -           | +            | -      | -       | -      | -      | +               | +               | -                                  | -         | -                    |

+ pozitif reaksiyon; -, negatif reaksiyon; V, değişken reaksiyon; W+ zayıf pozitif reaksiyon; -/W+, negatif ile zayıf pozitif reaksiyon; MTM, motifiye Thayer-Martin besiyeri; ML, Martin-Lewis besiyeri; NYC New York City besiyeri; GC-Lect GC seçici besiyeri;

\* % 3 hidrojen peroksitle yapılan katalaz test.

+ % 30 hidrojen peroksitle yapılan Superoksid test.

† Gösterilen sonuçlar % 0,1 nitrit için agarnı kullanımı gösterir. Bazı gonokoklar % 0,1 nitrit indirgeyebilir.

§ Bazı *N.cinerea* kökenleri seçici besiyerinden izole edilmiştir. Fakat koloninin hassasiyetine sahip olanlar alt kültürde genellikle üremez.

Biyotipleme ve antibiyogram çalışmaları *M.catarrhalis* kökenlerinin ayırımı bakımından faydalı olmamıştır. Çünkü biyotipleme için çok çeşitli biyokimya özellikleri geniş bir şekilde incelenememiştir. Diğer yandan, *M.catarrhalis*'in antibiyotiklere duyarlılığı, kökenler arasında çoğunlukla benzerlik göstermektedir(14).

*M.catarrhalis*'in yapısı *Neisseria* cinsininkine benzemektedir. Bunlar sıklıkla çift çift veya kısa zincirler yapan gram negatif kok veya çomakçık şekli göstermektedir. Gram negatif olmakla beraber alkolle renk giderme işlemi esnasında (kısmen de alkole direnç gösterdiklerinden) gram pozitif olarak da boyanabilmektedir(6,22,62).

Bu bakteriler aerop ve kemoorganotrofturlar. Koyun kanı ile zenginleştirilmiş besiyerinde üredikleri gibi aynı zamanda adi besiyerlerinde de üreyebilmektedir. Hareketsiz olup spor şekilleri yoktur. Katalaz ve sitokrom oksidaz reaksiyonları pozitifdir. Nitrat ve nitriti genellikle indirgemekte, üreaz,  $H_2S$ , indol ve hemoliz yapmamaktadır. Glikoz, maltoz, sukroz, laktoz ve fruktoz gibi karbohidratların hiçbirini fermente etmemektedir(26,45,62).

Bu bakteriler en iyi  $35-37^{\circ}C$ 'de üredikleri gibi  $22^{\circ}C$ 'de de üreyebilmektedir. Tüm kökenler butirik asid esteraz ve hücre dışı DNase üretmektedir. DNA'da G + C oranı % 40-47,5 moldür(26,45,62).

*M.catarrhalis*  $-70^{\circ}C$ 'de metil selülozda saklanabilmektedir(53).

Agar besiyerindeki kolonileri 3-4 gün sonra 3-4 mm'lik çapa ulaşan küçük, konveks biçimde beyazımsı gri renktedir. Çıkıntılı opak bir merkez ve çıkıntılı bir kenar ile çevrili dalgalı bir çevreye sahiptir. Yarı şeffaf oluşu kolayca ufalanabilmesi ve kendi kendine aglütine olabilmesi ayırt edici özellikleridir(22).

*B.catarrhalis*, kültür için özel bir besiyerine ihtiyaç göstermemekle beraber(4) diğer bakterilerin üremesini engellemek için seçici besiyerleri de yapılmıştır(65).

*M.catarrhalis*'i solunum yollarında bulunabilen diğer bakterilerden ayırabilmek ve seçici bir besiyeri hazırlayabilmek için uygun besiyerleri tekrar tekrar gözden geçirilmiştir; vancomycin gram pozitif bakterileri, trimethoprim gram negatif bakterileri ve amphotericin B de mantarları baskılamak amacıyla kullanılmıştır. Besiyerinin çok daha seçici olması için de karbonik anhidraz enzimini baskılayabilen acetazolamid'den faydalanılmıştır. *Neisseria tür*lerinin üremesini baskılayan bir sulfonamid (2-acetylamino-1,3,4 thiodiazol-5-sulfonamid) olan acetazolamid kullanmak suretiyle tam seçici bir besiyeri geliştirilmiştir(65).

Bilindiği gibi *B.catarrhalis*, hücre dışı DNase aktivitesine sahiptir. Bakterinin bu özelliğini ortaya çıkarmak için DNase test agar kullanılmıştır(53).

Soto-Hernandez ve arkadaşları tarafından DNase test agarlı seçici bir besiyeri geliştirilmiştir. Bu besiyerine 10 µg/ml vancomycin, 8 µg/ml trimethoprim ve 2 µg/ml amphotericin B ilave edilmiştir. Uyarlanmış Toluidin Blue O Tekniği (TBO) ile 48 saat üretimde bırakıldıktan sonra 15 dakikada meydana gelen metakromatik renk değişimine göre DNase aktivitesine karar verilmiştir(53).

1977 yılında penicilline dirençli *B.catarrhalis* kökenleri bulunmuştur. β-laktamaz üretimi çocukların solunum yollarında sıklıkla bulunan *Moraxella nonliquefaciens*'te de gösterilmiştir. BRO-1 olarak adlandırılan bu enzimin plazmid aracılı bir enzim olup, in vitro olarak *M.nonliquefaciens*'ten *M.catarrhalis*'e konjugasyonla geçtiği gösterilmiştir. İkinci tip enzim BRO-2 olup BRO-1'e göre daha az üretilmektedir. *M.catarrhalis* kökenlerinin yaklaşık % 75'inin β-laktamaz yaptığı bildirilmiştir(15,16).



*M.catarrhalis*'in hücre duvarı bir major yağ asidi yapısında olan  $\beta$  hidroksilörük asidinden oluşmaktadır. Yapılan çalışmada, bu bakterinin yüzeyinde türe spesifik bir protein varlığından bahsedilmektedir. Yapılan serolojik çalışmalarda ise, normal insan serumunun % 69'unda bu protein ile presipite olan antikorlar saptanmıştır(14).

Bu bakteri kökenleri sahip oldukları lipopolisakkarit (LPS) bakımından SDS-PAGE'de yapılan analizde belli bir benzerlik göstermişlerdir(45).

*B.catarrhalis*'in dış membranı (OMP), *Neisseria* kökenlerinden birkaç noktada farklıdır; *Branhamella* 8, oysa *Neisseria* kökenleri 3 major OMP'ye sahiptir ve OMP'yi ayırmak için kullanılan çözücü özelliğe sahip deterjanlar *Neisseria*'lara etkili iken *Branhamella*'ya etkisizdir. *B.catarrhalis*'in OMP'si 21.000'den 98.000 dalton molekül ağırlığa sıralanan 8 proteinden oluşmuştur. Ayrıca OMP'nin epidemiyolojik çalışmalar için uygun olmayacağı belirtilmiştir(14,45).

*B.catarrhalis*'in bazı kökenleri pililere sahiptir. *B.catarrhalis* pilisinin bir *Moraxella bovis* pili geniyle alakalı olduğu görülmüştür. Pilinin yapışmayı kolaylaştırabileceği, gen yapısının değişiminde ve plazmidlerin kazanılmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Fakat patogenez bakımından rolleri henüz tam bilinmemektedir(40).

Patojen *Neisseria*'larda olduğu gibi *B.catarrhalis*'de laktoferrin ve transferrin bağlayabilen membranla ilgili proteinelere sahiptir. Bu sayede bakteri büyümesi için gerekli demiri elde edebilmektedir(26).

*B.catarrhalis* bakterileri kapsüllü olarak görülmedikleri gibi bununla ilgili herhangi bir araştırma da yapılmış değildir(45).

**B.catarrhalis'in kromozoma ait DNA'sı restriksiyon endonükleaz ile ayrılmıştır. Bu özellik epidemiyoloji çalışmalarında da kullanılmış ve 8 restriksiyon enzimi incelenmiştir(14).**

**B.catarrhalis'in normal insan serumuna (NHS) dirençli kökenleri de bulunmuştur(23,53).**

**Soto-Hernandez ve arkadaşları, pnömonili 13 hasta, trakeobronşitli 6 hasta ve kolonize olmuş 8 hastadan oluşan toplam 27 hastadan ayrılan M.catarrhalis kökenlerinden 18'inin seruma dirençli olduğunu göstermiştir(53).**

**Bugüne kadar M.catarrhalis'i tespit etmek amacıyla çeşitli laboratuvar testleri yapılmıştır:**

**B.catarrhalis Neisseria ailesinin diğer üyelerinin sahip olmadığı bütirat esteraz aktivitesine sahiptir. Bu enzim butiril grup ve taşıyıcı molekül arasındaki ester bağı kırabilmektedir. B.caviae ve B.ovis de bütirat esteraz üretmekle beraber bu bakteriler hasta insanlardan alınan muayene maddelerinde pek bulunmamaktadır. Bundan dolayı bu özellik M.catarrhalis'in ayrımında hızlı bir test olarak kullanılabilir(10).**

**Dealler ve arkadaşları, B.catarrhalis'in bütirat esteraz aktivitesini Indoxyl Butyrate Strip Test ile 2,5 dakikada ortaya çıkararak diğer oksidaz pozitif koklardan ayırmışlardır(10).**

**Vaneechoutte ve arkadaşları, bütirat esterazın varlığını 4-methylumbelliferyl butyrate substratı ile 5 dakika içinde pozitif bir floresansla tespit etmişlerdir(64).**

**Perez ve arkadaşları Moraxella (Branhamella) catarrhalis'in hemen ayrımı için basit bir metod olan Butyrate Esterase (Tributyryn) Spot testini tarif etmişlerdir(47).**

Weiner ve Pento, Neisseria ve Moraxella türleri arasındaki bir araştırmalarında Twen 80'i yalnızca B.catarrhalis'in hidroliz ettiğini bulmuşlar ve bakterilerin ayırımında bu testi kullanmışlardır(70).

Janda ve Sobieski, patojen Neisseria türleri ve B.catarrhalis'in ayırımı için 10 dakikada yapılan Chromogenic Substrate Test'i tarif etmişlerdir(21).

Dillan ve arkadaşları, patojen Neisseria türlerinin ayırımı için; Neisseria-Kwik, RIM-N, Gonobio-Test, Minitek, Gonocheck-II, Gono-Gen, Phadebact Monoclonal GC OMNİ Test ve Syva Micro Trak Test olan 8 metodu kullanmışlardır(13).

Janda ve arkadaşları, patojen Neisseria türleri ve B.catarrhalis'in ayırımı için geliştirilen RIM-N, Gonocheck-II ve Phadebact sistemini kullanmışlardır(20).

Soto-Hernandez ve arkadaşları taze olarak heparinlendirilen ORh+ insan kanı ile B.catarrhalis'in hemaglutinasyon yaptığını göstermişlerdir(54).

## GEREÇ VE YÖNTEM

---

Bu araştırmada, İstanbul'da bulunan Davutpaşa Lisesi, Hekimoğlu Ali Paşa İlkokulu, Kocamustafapaşa İlkokulu'nun sağlıklı görünen öğrencileri ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ocuk Yuvasındaki sağlıklı çocukların ve ayrıca Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına sağlık kontrolü için başvuran sağlıklı çocukların boğaz salgıları H.influenzae ve M.catarrhalis yönünden incelenmiştir. Boğaz salgıları, çocukların buldukları yere gidilerek tarafımızdan steril eküvyon ile alınmış ve 10 dakika içinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına getirilerek incelemeye alınmıştır.

Boğaz salgıları incelenen bu sağlıklı çocuklar yaşlarına göre 5 grupta toplanmıştır:

*0-3 yaş grubu*; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ocuk Yuvası ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na 30'u kız, 26'sı erkek olmak üzere kontrol için başvuran 56 sağlıklı çocuktan oluşmuştur. Boğaz salgısı örnekleri 1993 yılının Mayıs ve Haziran aylarında alınmıştır.

**4-5 yaş grubu:** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Yuvasında bulunan 25'i kız, 33'ü erkek olmak üzere toplam 58 sağlıklı çocuktan oluşmuştur. Boğaz salgısı örnekleri 1993 yılının Mayıs ayında alınmıştır.

**6-8 yaş grubu:** Hekimoğlu Ali Paşa ve Kocamustafapaşa İlkokulunda okuyan 49'u kız, 53'ü erkek olmak üzere 102 sağlıklı çocuktan oluşmuştur. Boğaz salgısı örnekleri 1993 yılının Ocak, Nisan ve Mayıs aylarında alınmıştır.

**9-11 yaş grubu:** Hekimoğlu Ali Paşa İlkokulunda 45'i kız, 55'i erkek olmak üzere toplam 100 sağlıklı çocuktan oluşmuştur. Boğaz salgısı örnekleri 1993 yılının Şubat ve Mart aylarında alınmıştır.

**12-14 yaş grubu:** Davutpaşa Lisesinde okuyan 47'si kız, 53'ü erkek olmak üzere toplam 100 çocuktan oluşmuştur. Boğaz salgısı örnekleri 1993 yılının Nisan ayında alınmıştır.

Böylece 196'sı kız, 220'si erkek olmak üzere toplam 416 sağlıklı çocuğun boğaz salgısı incelenmiştir.

*H.influenzae'nin ayırılıp isimlendirilmesi için* aşağıda belirtilen besiyerleri, ayıraçlar, faktörler ve bağışık serumlar kullanılmıştır.

***Besiyerleri:***

Balıklı buyyon, balıklı agar, balıklı çukulatamsı agar, bacitracinli balıklı çukulatamsı agar.

***Ayıraçlar:***

% 3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Kovacs ayırıcı.

***Faktörler:***

X, V ve XV faktörleri.

**Bağışık serumlar:**

H.influenzae tip a,b,c,d,e,f (Wellcome)

*M.catarrhalis*'in ayrılıp isimlendirilmesi için de aşağıda bildirilen besiyerleri ve ayıraçlar kullanılmıştır.

**Besiyerleri:**

Balıklı buyyon, balıklı agar, vancomycin-trimethoprimli balıklı çukulatamsı agar, DNase test agar (Bio Merieux), karbohidratlı besiyerleri ve nitratlı buyyon.

**Ayıraçlar:**

% 3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Kovacs ayıracağı, nitrat ayıracağı ve 1 N HCl.

Kullandığımız bütün besiyeri, ayıraç, faktör ve serumlarla ilgili ayrıntılı bilgi aşağıdaki bölümlerde sunulmuştur.

**A) Besiyerleri:**

Deneylerimizde DNase test agar dışında kalan bütün besiyerlerinin hazırlanmasında ana balıklı besiyeri esas alındığından, önce bunun yapılışı ile ilgili bilgi verilmiştir.

**Ana Balıklı Besiyeri:**

Bu besiyeri asit veya alkali ortamda hazırlanabilmektedir. Biz alkali ortamda hazırladık.

Ana balıklı buyyon; ucuz olması ve her zaman bulunabilmesi sebebiyle istavrit kullanılmıştır. Bunlar çeşme suyunda iyice yıkanarak kıyma makinasından çekilmiştir. Elde edilen balık kıyması tartılmış, bir balona konmuştur. Daha sonra üzerine ağırlığının iki katı % 0,6 sodyum karbonatlı ve % 7,5 kloroformlu su ilave edilmiştir. 37°C'de 48 saat süreyle arada sırada karıştırılarak hazma uğratılmış ve sindirim sırasında bütün kıymanın sıvı içinde kalması sağlanmıştır. Bu yöntemle elde edilen sıvı önce

bez torbadan sonra ısıtılarak süzgeç kağıdından süzülmüştür. pH'ı 7,4-7,6'a ayarlanmıştır. Buğu kazanında 100°C'de 1 saat ısıtılmış, tekrar süzgeç kağıdından süzülmüş ve buğu kazanında 100°C'de 1 saat ısıtılarak sterilendirilmiştir(62).

Bu şekilde hazırlanan 1/2 sulandırılmış ana balıklı besiyeri ana balıklı buyyondur. Biz balıklı buyyonu 1/5 sulandırarak kullandık.

*1/5 sulandırılmış balıklı buyyon:*

|                           |    |    |
|---------------------------|----|----|
| 1/2 ana balıklı buyyon    | 20 | ml |
| % 0,5 fizyolojik tuzlu su | 80 | ml |

Hazırlanan bu karışımın pH'ı ayarlanmış, tüplere ve balonlara bölünmüş, 100°C'de 1 saat ısıtılarak sterilendirilmiştir. Serin ve karanlık bir yerde saklanmıştır(62).

1/5 sulandırılmış balıklı buyyon; DNase test agar dışında hazırladığımız diğer bütün besiyerleri için bir ana madde olarak kullanılmıştır.

*Balıklı agar:*

|                                    |      |    |
|------------------------------------|------|----|
| Balıklı buyyon (1/5 sulandırılmış) | 1000 | ml |
| Agar agar                          | 25   | g  |
| pH= 7,4-7,6                        |      |    |

Toz veya küçük parçalar halinde kesilen agar agar sıcak balıklı buyyon içine konulup, ısıtılarak erimesi sağlanmış, pH'ı 7,4-7,6'ya ayarlanmıştır. Agarın saydam olmasını sağlamak için sıcaklığı 60°C'ye gelince 50 ml suya karıştırılmış yumurta akı konmuştur. Otoklavda 115°C'de 15 dakika ısıtılarak, sıcakken süzgeç kağıdından süzülmüştür(62).

Agar besiyerini tüplerde eğri olarak kullanmak için tüplere 5'er ml dağıtılıp 115°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildikten sonra eğik olarak dondurulmuştur(62).

Agar besiyerini Petri kutusunda kullanmak için tüplere 15 ml olarak dağıtılıp, 115°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edilip dik olarak dondurulmuş ve buzdolabında saklanmıştır. Kullanılacağı zaman 15 ml'lik tüpler suda kaynatılarak eritilmiş ve 45°C'ye kadar soğutulduktan sonra Petri kutularına dökülerek dondurulmuştur(62).

Eğri olarak hazırlanmış agar besiyerleri bacitracinli çukulatamsı agar besiyerinde üreyen kolonilerdeki gram negatif çomakçıkların Haemophilus olup olmadıklarını anlamak için kullanılmıştır. Yine bu besiyeri vancomycin-trimethoprimli balıklı çukulatamsı agarda üreyen M.catarrhalis kolonilerinden saf kültür elde etmek ve aynı bakterinin ileri kültürleri için kullanılmıştır.

Petri kutusunda hazırlanmış agar besiyerleri ise Haemophilus olduğuna karar verilen bakterilerin X, V ve XV faktörlerine olan ihtiyaçlarını araştırmak için kullanılmıştır.

**Balıklı çukulatamsı agar besiyeri:**

|                                    |      |    |
|------------------------------------|------|----|
| Balıklı buyyon (1/5 sulandırılmış) | 1000 | ml |
| Agar agar                          | 25   | g  |
| Defibrine koyun kanı               | 50   | ml |
| pH = 7,2-7,4                       |      |    |

Buyyon besiyeri içine küçük parçalar halinde agar agar konmuş ve ısıtılarak eritilmiştir. Tüplere 5'er ve 15'er ml olarak dağıtılmış, 115°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilmiştir. 5'er ml'lik tüplere 0,2 ml, 15'er ml'lik tüplere 0,75 defibrine koyun kanı ilave edilmiş ve kaynar suda 1 dakika tutulmuştur. 5'er ml'lik tüpler eğri olarak dondurulmuştur. 15'er ml'lik tüpler Petri kutularına dökülerek çukulatamsı agar hazırlanmıştır(62).



Eğri olarak hazırlanmış çukulatamsı agar besiyerleri gram negatif omakıkların Haemophilus olup olmadıklarını anlamak ve kültürlerin devamını sağlamak için kullanılmıştır. Petri kutusundaki çukulatamsı agar ise serotip tayini için gerekli olan H.influenzae bakterilerinin kültür devamı için kullanılmıştır.

***Bacitracinli balıklı çukulatamsı agar:***

|                                    |      |      |
|------------------------------------|------|------|
| Balıklı buyyon (1/5 sulandırılmış) | 1000 | ml   |
| Agar agar                          | 25   | g    |
| Defibrine koyun kanı               | 50   | ml   |
| Bacitracin (Zinc)                  | 19,8 | U/ml |
| pH = 7,2-7,4                       |      |      |

Balıklı buyyon içine küçük parçalar halinde kesilmiş agar agar konmuş ve ısıtılarak eritilmiştir. 115°C'de 15 dakika otoklavlanmıştır. Sonra içine defibrine koyun kanı ilave edilerek çukulatamsı agar hazırlanmış ve 50°C'ye kadar soğutulmuş besiyeri içine bacitracin ilave edilerek karıştırılmış ve Petri kutularına dökülerek dondurulduktan sonra kullanılmıştır(36,62).

Bu besiyeri karışık floralı boğaz salgılarından Haemophilus cinsi bakterilerin ilk ayırımı için kullanılmıştır.

***Vancomycin-trimethoprimli balıklı çukulatamsı agar:***

|                                    |      |            |
|------------------------------------|------|------------|
| Balıklı buyyon (1/5 sulandırılmış) | 1000 | ml         |
| Agar agar                          | 25   | g          |
| Defibrine koyun kanı               | 50   | ml         |
| Vancomycin                         | 10   | $\mu$ g/ml |
| Trimethoprim                       | 8    | $\mu$ g/ml |
| pH = 7,2-7,4                       |      |            |

Balıklı buyyon içine küçük parçalar halinde kesilmiş agar agar konmuş ve ısıtılarak eritilmiştir. 115°C'de 15 dakika otoklavlanmış, sonra içine defibrine koyun kanı ilave edilerek çukulatamsı agar hazırlanmıştır. 50°C'ye kadar soğutulmuş besiyeri içine vancomycin ve trimethoprim ilave edilerek karıştırılmış ve Petri kutularına dökülerek kullanılmıştır(53,62).

Bu besiyeri boğaz florasında bulunabilen diğer bakterilerden *M.catarrhalis*'i ayırmak için kullanılmıştır.

***DNase test agar (Bio Merieux):***

|                 |      |    |
|-----------------|------|----|
| Damıtık Su      | 1000 | ml |
| DNase test agar | 42   | g  |
| pH = 7,3        |      |    |

Damıtık su içine DNase test agar konulmuş ve ısıtılarak eritilmiştir. 115°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilmiş, 50°C'ye kadar soğutulduktan sonra Petri kutularına dökülmüştür.

Bu besiyeri, *M.catarrhalis*'in hücre dışı DNase etkinliğini ortaya çıkarmak için kullanılmıştır.

***Karbonhidratlı besiyerleri(62)***

Deneylerimizde glikozlu, sukrozlu, laktozlu ve maltozlu karbohidrat besiyerleri kullanılmıştır. Bu besiyerleri *M.catarrhalis*'in bu karbohidratlardan asit oluşturmalarının araştırılması için kullanılmıştır.

|  |     |    |
|--|-----|----|
| Ana balıklı buyyon   | 20  | ml |
| % 0,5 tuzlu su   | 100 | ml |
| % 0,5 iki sodyumlu fosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4, 12 \text{H}_2\text{O}$ ) | 80  | ml |
| Bromtimol mavisi eriyiği (% 0,4)   | 1   | ml |

(0,4 gr Bromtimol mavisi + 12,8 ml 0,05 N NaOH bir havanda ezilmiş ve damıtık su ile hacmi 100 ml'ye tamamlanmıştır).

Glikoz, sukroz, laktoz ve maltoz gibi karbohidratların herbiri için ayrı ayrı 1 g  
pH = 7,2-7,4

Yukarıda adı geçen ilk dört madde balonlara konulup karıştırılmıştır. 100°C'de 1 saat ısıtılmıştır. Sıcak iken içine glikoz, sukroz, laktoz ve maltoz gibi karbohidratların herbiri ayrı ayrı balonlara konmuştur. Tüplere 5'er ml olarak dağıtılmış buğu kazanında 100°C'de 1/2 saat sterilize edilmiştir(62).

Besiyerlerinde bakteriler üredikten sonra her tübe 2-3 damla % 0,4 bromtimol mavisi eriyiğinden damlatılarak pH'ları tespit edilmiştir(62).

***Nitratlı buyyon:***

Nitrat redüktazın varlığını ortaya çıkarmak için kullanılan nitratlı buyyon aşağıdaki şekilde hazırlanır:

|                                    |         |
|------------------------------------|---------|
| Balıkli buyyon (1/5 sulandırılmış) | 1000 ml |
| Potasyum nitrat                    | 1 g     |
| Glikoz                             | 0,1 g   |
| pH = 7,3-7,4                       |         |

Maddeler buyyonda eritilmiş, tüplere 5'er ml miktarında dağıtılmıştır 100°C'de 1/2 saat sterilize edilmiştir(62).

***B) Ayıraçlar:***

Katalaz varlığını göstermek için % 3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kullanılmıştır(62).

Oksidaz göstergesi olarak Kovacs ayıracı kullanılmıştır.

|   |       |
|---|-------|
| Tetramethyl-para-phenylendiamine<br>dihydrochloride | 0,1 g |
| Damıtık su  | 10 ml |

Yukarıda maddeler karıştırılarak ayıraç hazırlanmıştır. Bu ayıraç az zehirli, çok duyarlıdır. Fakat dayanıklı değildir. Bu sebeple hazırlanır hazırlanmaz hemen kullanılmıştır(62).

**Nitrat ayıracı:**

**A çözeltisi:**

|                  |         |
|------------------|---------|
| Sulfonilic acid  | 8 g     |
| Acetic acid (5N) | 1000 ml |

**B çözeltisi**

|                     |         |
|---------------------|---------|
| Alpha-naphthylamine | 5 g     |
| Acetic acid (5N)    | 1000 ml |

Yukarıdaki maddeler ayrı ayrı karıştırılarak A ve B çözeltileri hazırlanmıştır(62). Bu ayıraç nitratlı buyyonda nitrat redüktazın etkisiyle oluşan parçalanma ürünlerini araştırmak için kullanılmıştır.

**1 N HCl:**

82,8 ml derişik HCl 1000 ml damıtık suya tamamlanır.

Bu çözelti DNase enzimi tarafından besiyerindeki DNA'nın oligonükleotidlere parçalanıp parçalanmadığını anlamak için kullanılmıştır.

*c) Faktörler*

Haemophilus cinsindeki bakterilerin X,V ve XV faktörlerine olan ihtiyaçları (X factor DD<sub>3</sub>-V factor DD<sub>4</sub>-XV factor DD<sub>5</sub> Oxoid)'den sağlanan pulcuklarla ve ayrıca aşağıda bildirildiği şekilde tarafımızdan hazırlanan pulcuklarla tespit edilmiştir.

*X faktörü (Hemin):*

|               |       |
|---------------|-------|
| Hemin (Sigma) | 0,5 g |
| 1 N NaOH      | 10 ml |
| Distile su    | 90 ml |

121°C'de 15 dakika sterilize edilmiş ve böylece 5 mg/ml stok solüsyon hazırlanmıştır(4). Bu solüsyon süzgeç kağıdından hazırlanmış steril pulcuklara yeterli miktarda emdirilmiştir.

*V faktörü (NAD):*

|                                     |       |
|-------------------------------------|-------|
| M/5 KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> | 50 ml |
| Bira mayası                         | 25 g  |

Bira mayası M/5 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> eriyiğinde süspansiyon haline getirilmiştir. 70°C'de 20 dakika ısıtılmış ve santrifüjlenmiştir. Üstteki sıvı süzülerek sterillendirilmiştir(62). Bu solüsyon süzgeç kağıdından hazırlanmış steril pulcuklara yeterli miktarda emridilmiştir.

*XV faktörü:*

Yukarıda bahsettiğimiz X ve V faktörü solüsyonları eşit miktarda karıştırılmıştır. Bu solüsyon süzgeç kağıdından hazırlanmış steril pulcuklara yeterli miktarda emdirilmiştir.

*D) Bağışık serumlar:*

H.influenzae'nın a,b,c,d,e,f serotiplerinin tespit edilmesi amacıyla lamda aglütinasyon için tavşandan hazırlanan bağışık serumlar Wellcome Diagnostic (A division of the Wellcome Foundation Limited Dartford England DAI 5AH)'den sağlanmıştır.

## DENEYLER

---

Boğaz salgılarından *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'in ayrılıp isimlendirilmesi için yapılan deneyler:

### *Haemophilus influenzae:*

Boğaz salgıları *Haemophilus* cinsi bakterilerin kolaylıkla ayrılmasını sağlayan 300 µg/ml (18,9 U/ml) bacitracin ilave edilmiş balıklı çukulatamsı agar içeren Petri kutularına azaltma yöntemi ile ekilmiştir. 37°C'de 24-48 saat üremeye bırakılmıştır. Bu süre sonunda üretim dolabından çıkarılan besiyerlerinde görülen küçük, homojen, şebnem tanelerine benzeyen kolonilerin *Haemophilus* ile ilgili olup olmadıkları incelenmiştir. Bu amaçla sözü geçen kolonilerden gram ile boyamak üzere bir preparat hazırlanmış ve ayrıca bir koloniye değdirilen ekim iğnesiyle birbiri ardından üç eğri dökülmüş balıklı agar ve son olarak bir tane de eğri dökülmüş çukulatamsı agara ekimler yapılmış, besiyerleri 37°C ısıdaki üretim dolabına kaldırılmıştır. Gram ile boyanan preparatlarda ufak, çok kez uçları yuvarlak kokobasil şeklinde, bazen uzun iplikçikler halinde, bazen kapsüllü ve gram negatiftir; uçtan boyanma özelliği gösteren ve 24 saat 37°C'de tutulduktan sonra 1,2,3'üncü tüplerdeki balıklı agarda üreme göstermediği halde çukulatamsı agarda üreme gösteren koloniler *Haemophilus* cinsi olasılığı bulunan bakteriler olarak değerlendirilmiştir.

Saf kültürü elde edilen bu bakterilerin X,V ve XV faktörlerine olan ihtiyaçlarını ayrı ayrı belirlemek üzere bu maddeleri içeren diskler kullanılmıştır. Deneyler aşağıda anlatıldığı şekilde yapılmıştır:

Saf kültür halinde elde edilen bakterilerin balıklı buyyon besiyerinde McFarland'ın 1 numaralı standart bulanıklık tüpünün yarısına eşit bulanıklıkta bir asıntısı (süspansiyonu) hazırlanmıştır. Buradan üç ekim halkası ölçüsünde alınarak Petri kutusunda bulunan balıklı agar besiyeri üzerine aktarılmış ve yavrulu tüple yayılarak bakterilerin bütün besiyeri yüzeyine eşit bir şekilde dağılması sağlanmıştır. Daha sonra X,V ve XV faktörleri içeren diskler Petri kutusundaki besiyeri üzerine birbirlerinden 2 cm kadar uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilmiştir. 37°C'de 48 saat üremeye bırakılmıştır. Bu süre sonunda sonuçlar değerlendirilmiştir. Yalnız X faktörünü içeren diskin etrafındaki üreme bu faktöre olan ihtiyacı, yalnız V faktörünü içeren diskin etrafındaki üreme V faktöre olan ihtiyacı gösterirken, yalnızca XV faktörünün etrafındaki üreme, aynı anda hem X hem de V faktöre olan ihtiyacın kanıtı olarak değerlendirilmiştir.

Katalaz etkinliğini göstermek için bir lamın üzerine ince bir cam çubukla saf kültürden bir miktar bakteri alınarak aktarılmıştır. Üzerine 1 damla % 3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'den bırakılmıştır. Karıştırılmadan gaz çıkıp çıkmadığı incelenmiştir. Gaz çıkması olumlu sonucu göstermiştir(62).

Oksidaz etkinliği Kovacs ayırıcı ile gösterilmiştir. Bir petri kutusu içine süzgeç kağıdı konarak ortasına 1-3 damla sözü geçen ayıraçtan damlatılmıştır. Cam çubukla saf kültürden alınıp ayıraçlı kağıt üzerine sürülmüştür. Pozitif reaksiyonda koyu mor bir renk meydana gelmiştir(62).

Hem X hem de V faktöre aynı anda ihtiyacı olan, katalaz ve oksidaz etkinlikleri pozitif olarak belirlenen bakteriler H.influenzae olarak adlandırılmıştır.

H.influenzae olarak adlandırılan bakterilerin serotipleri lam aglütinasyonu ile tavşandan hazırlanmış Wellcome'dan sağlanan serumlarla yapılmıştır. Önce bakterinin tüpteki tuzlu suda çok koyu bir asıntısı (süspansiyonu) yapılmıştır. Kontrol amacıyla lamın üzerine bir damla tuzlu su ve deney için ise bir damla bağışık serumlardan birisi konulmuş, her iki damlaya tuzlu suda asıntısı yapılan bakteriden ekim halkasıyla konulup karıştırılmıştır. Tuzlu suda aglütinasyonun olmayıp 2 dakikadan önce dene- nen serumda olması olumlu sonucu göstermiştir. Tüm serumlara (a,b,c,d,e,f) denedikten sonra elde edilen kökenin serotipine karar verilmiştir.

#### *Moraxella catarrhalis*

Boğaz salgıları, M.catarrhalis'i ayırabilmek için Soto-Hernandez ve arkadaşlarının bildirdikleri(53) besiyerinden uyarladığımız 10 µg/ml vancomycin ve 8 µg/ml trimethoprim içeren balıklı çukulatamsı agara azaltma yöntemi ile ekilmiştir. Üretim dolabında 37°C'de 24-48 saat üremeye bırakılmıştır. Bu süre sonunda krem-beyaz görünüşe sahip, kolay ezilebilen ve bir ekim halkası ile kaldırıldığı zaman kayma özelliği olan kolonilerden gram ile boyamak üzere preparatlar hazırlanmış ve gram negatif diplokoklar şeklinde nadiren de gram pozitif boyanabilme özelliğine sahip kültürleri incelemeye alınmıştır.

Katalaz etkinliğini göstermek için bir lamın üzerine ince bir cam çubukla saf kültürden bir miktar bakteri alınarak aktarılmıştır. Üzerine 1 damla % 3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'den bırakılmıştır. Karıştırmadan gaz çıkıp çıkmadığı incelenmiştir. Gaz çıkması olumlu sonucu göstermiştir(62).

Oksidaz etkinliği Kovacs ayıracı ile gösterilmiştir. Bir petri kutusu içine süzgeç kağıdı konarak ortasına 1-3 damla sözü geçen ayıraçtan damlatılmıştır. Cam çubukla saf kültürden alınıp ayıraçlı kağıt üzerine sürülmüştür. Pozitif reaksiyonda koyu mor bir renk meydana gelmiştir(62).



Katalaz ve oksidaz reaksiyonları pozitif olan en az 4-5 saf kültürün glikozu fermentliyerek etkileyip etkilemediklerini anlamak amacıyla glikozlu besiyerlerine ekim yapılmıştır. Glikoz negatif saf kültürlerden laktoz, maltoz ve sakkarozlu karbonhidratlara ve nitratl $\bar{u}$  buyyona ekilmiştir.

48-72 saat sonra karbonhidratlı besiyerlerine 1-3 damla bromtimol mavisi damlatılarak, nitratl $\bar{u}$  buyyon besiyerine ise 1 ml nitrat A ve 1 ml nitrat B çözeltisi konularak sonuçlar değerlendirilmiştir(62). Karbohidratlı besiyerlerinde asit varlığının görölmeyişi yani besiyerinin nötr pH'da yeşil renkte kalması, nitratl $\bar{u}$  buyyon besiyerinde ise kırmızı rengin oluşması *M.catarrhalis* şüphesini artırmıştır.

*M.catarrhalis*'in hücre dışı DNase etkinliğini ölçmek için Petri kutusuna dökölen DNase test agara deneyeceğimiz saf kültürlerden yoğun bir şekilde çizgi ekimi yapılmıştır. Besiyerleri 18-24 saat üretim dolabında tutulduktan sonra bütün bakteri üremesini örtecek şekilde bol miktarda 1 N HCl konulmuştur. Bilindiği gibi bozulmamış DNA HCl ile birleşerek hücre dışında presipite olma özelliğine sahiptir. DNase enzimine sahip olan bakteriler ise besiyerinde bulunan DNA'yı oligonökleotidlere parçalamaktadır. Buna bağlı olarak ortama ilave edilen HCl ile bu oligonökleotidler presipite olmamaktadır. Böylece eğer bakterinin DNase enzimi varsa ekim çizgisinin etrafında saydam bir bölge, ekim çizgisinin dışındaki bölgelerde ise opak bir görönüm olmaktadır. Bu durum bakterilerde DNase enziminin varlığının bir kanıtı olmaktadır.

Vancomycin-trimethoprimli balıklı çukulatamsı agardan ilk ayırımıları yapılan gram negatif ve yer yer de gram pozitif boyanma özellikleri gösteren, oksidaz ve katalaz reaksiyonları pozitif, glikoz, sakkaroz, laktoz ve maltoz karbohidratlarının hiçbirini fermentlemeyen nitratl $\bar{u}$  parçalayan ve en önemlisi *Neisseria* ailesinde DNase üreten yegane bakteri olmalarından dolayı bu diplokoklar *M.catarrhalis* olarak adlandırılmıştır.

## B U L G U L A R

Bu bölümde H.influenzae ve M.catarrhalis ile ilgili bulgular ayrı ayrı sunulmuştur.

### *H.influenzae:*

196'sı kız, 220'si erkek olmak üzere toplam 416 sağlıklı çocukta yapılan boğaz salgısı araştırmasında 50'si (% 25.5) kız ve 64'ü (% 29) erkek olmak üzere toplam 114 (% 27,4) çocukta H.influenzae üretilmiştir (Çizelge 5).

**Çizelge -5: Boğaz salgılarından üretilen H.influenzae bakterilerinin kız ve erkek çocuklara dağılımı ve oranları**

| <i>Cinsiyet</i> | <i>Sayı</i> | <i>Üretilen<br/>H.influenzae<br/>kökenlerinin<br/>sayısı</i> | <i>Oranı %</i> |
|-----------------|-------------|--|----------------|
| Kız             | 196         | 50   | 25,5           |
| Erkek           | 220         | 64   | 29             |
| Toplam          | 416         | 114  | 27,4           |

Üretilen H.influenzae kökenlerinin tiplendirildikten sonra 0-14 yaşlarındaki çocukların cinsiyetleri içindeki sayı ve oranları ise çizelge 6'da toplanmıştır. Bu çizelgeyi incelediğimizde de anlaşılacağı üzere 0-14 yaş grubunda 196'sı kız, 220'si erkek olmak üzere toplam 416 sağlıklı çocuk incelenmiştir. 196 kız çocuğunun 50'sinde (% 25,5) H.influenzae üretilmiş; bunların 10'unun (% 20) tip b, 7'sinin (% 14) tip a, 2'sinin (% 4) tip c, 1'inin (% 2) tip d, 1'inin (% 2) tip f ve 29'unun (% 58) tiplendirilemeyen kökenler olduğu tespit edilmiştir. 220 erkek çocuğunun 64'ünde (% 29) H.influenzae üretilmiş; bunların 15'inin (% 23,4) tip b, 9'unun (% 14) tip a, 1'inin (% 1,5) tip c, 1'inin (% 1,5) tip d, 3'ünün (% 4,6) tip e, 2'sinin (% 3,1) tip f ve 33'ünün (% 51,5) tiplendirilemeyen kökenler olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 6).

Toplam 416 sağlıklı çocuğun 114'ünde (% 27,4) H.influenzae üretilmiş; bunların 25'inin (% 21,9) tip b, 16'sınının (% 14) tip a, 3'ünün (% 2,6) tip c, 2'sinin (% 1,7) tip d, 3'ünün (% 2,6) tip e, 3'ünün (% 2,6) tip f ve 62'sinin (% 54,3) tiplendirilemeyen kökenler olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 6).

**Çizelge-6: 0-14 yaş grubunda bulunan çocuklarda üretilen H.influenzae bakterileri ile bunların serotiplerinin sayı ve oranı, çocukların cinsiyetlerine göre dağılımı**

| 0-14 yaş grubu | Üretilen köken sayısı ve oranı (%) |           | Serotipler |          |        |        |        | Tiplendirilemeyen kökenler |          |
|----------------|------------------------------------|-----------|------------|----------|--------|--------|--------|----------------------------|----------|
|                | a                                  | b         | c          | d        | e      | f      |        |                            |          |
| Kız            | 196                                | 50(25,5)  | 7(14)      | 10(20)   | 2(4)   | 1(2)   | -      | 1(2)                       | 29(58)   |
| Erkek          | 220                                | 64(29)    | 9(14)      | 15(23,4) | 1(1,5) | 1(1,5) | 3(4,6) | 2(3,1)                     | 33(51,5) |
| Toplam         | 416                                | 114(27,4) | 16(14)     | 25(21,9) | 3(2,6) | 2(1,7) | 3(2,6) | 3(2,6)                     | 62(54,3) |

Gereç ve yöntem bölümünde açıklandığı üzere boğaz salgılarının incelendiği çocuklar (0-3) (4-5) (6-8) (9-11) ve (12-14) yaş gruplarında ele alınmıştır. H.influenzae üreyen çocukların bu yaş grupları ve ayrıca cinsiyetlere göre dağılımları sırasıyla 7,8,9,10 ve 11 numaralı çizelgelerde toplanmıştır.

Bu çizelgelerde verilen bilgiler ise üretilen H.influenzae tiplerinin;

a) İncelenen çocukların yaş grupları içinde sayı ve oranları şeklinde,

b) Çocukların cinsiyetleri dikkate alınmaksızın yaş grupları içinde dağılımı olarak gruplandırılıp sunulmuştur.

**0-3 yaş grubu:**

a) Bu grupta 30'u kız, 26'sı erkek olmak üzere toplam 56 çocuk incelenmiştir. 30 kız çocuğunun 7'sinde (% 23,3) H.influenzae üretilmiş; bunların 2'sinin (% 28,5) tip b, 5'inin (% 71,4) tiplendirilemeyen kökenler olduğu saptanmıştır. 26 erkek çocuğunun 7'sinde (% 26,9) H.influenzae üretilmiş; bunların 4'ünün (% 57,1) tip b, 1'inin (% 14,2) tip e ve 2'sinin (% 28,5) tip a olduğu saptanmıştır (Çizelge 7).

b) Bu grupta bulunan 56 çocuktan 14'ünde (% 25) H.influenzae üretilmiş; bunların 6'sında (% 42,8) tip b, 2'sinin (% 14,2) tip a, 1'inin (% 7,1) tip e ve 5'inin (% 35,7) tiplendirilemeyen kökenler olduğu saptanmıştır (çizelge 7).

**Çizelge-7: 0-3 yaş grubunda bulunan çocuklarda üretilen H.influenzae bakterileri ile bunların serotiplerinin sayı ve oranı, çocukların cinsiyetlerine göre dağılımı**

| 0-3 yaş grubu | Üretilen köken sayısı ve oranı (%) | Serotipler |         |   |   |         | Tiplendirilemeyen kökenler |         |
|---------------|------------------------------------|------------|---------|---|---|---------|----------------------------|---------|
|               |                                    | a          | b       | c | d | e       | f                          |         |
| Kız 30        | 7(23,3)                            | -          | 2(28,5) | - | - | -       | -                          | 5(71,4) |
| Erkek 26      | 7(26,9)                            | 2(28,5)    | 4(57,1) | - | - | 1(14,2) | -                          | -       |
| Toplam 56     | 14(25)                             | 2(14,2)    | 6(42,8) | - | - | 1(7,1)  | -                          | 5(35,7) |

**4-5 yaş grubu:**

a) Bu grupta 25'i kız, 33'ü erkek olmak üzere toplam 58 çocuk incelenmiştir. 25 kız çocuğunun 2'sinde (% 8) H.influenzae üretilmiş, bunların 1'inin (% 50) tip a, 1'inin (% 50) tip f olduğu tespit edilmiştir. 33 erkek çocuğun 3'ünde (% 9) H.influenzae üretilmiş; bunların 1'inin (% 33,3) tip b, 1'inin (% 33,3) tip e ve 1'inin (% 33,3) tiplendirilemeyen kökenler olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 8).

b) Bu grupta bulunan toplam 58 çocuğun 5'inde (% 8.6) H.influenzae üretilmiştir. Bunların 1'inin (% 20) tip b, 1'inin (% 20) tip a, 1'inin (% 20) tip e, 1'inin (% 20) tip f ve 1'inin (% 20) tiplendirilemeyen kökenler olduğu tespit edilmiştir (çizelge 8).

**Çizelge-8: 4-5 yaş grubunda bulunan çocuklarda üretilen H.influenzae bakterileri ile bunların serotiplerinin sayı ve oranı, cinsiyetlere göre dağılımı**

| 4-5 yaş grubu | Üretilen köken sayısı ve oranı (%) | Serotipler |         |   |   |         | Tiplendirilemeyen kökenler |         |
|---------------|------------------------------------|------------|---------|---|---|---------|----------------------------|---------|
|               |                                    | a          | b       | c | d | e       | f                          |         |
| Kız 25        | 2(8)                               | 1(50)      | -       | - | - | -       | 1(50)                      | -       |
| Erkek 33      | 3(9)                               | -          | 1(33,3) | - | - | 1(33,3) | -                          | 1(33,3) |
| Toplam 58     | 5(8,6)                             | 1(20)      | 1(20)   | - | - | 1(20)   | 1(20)                      | 1(20)   |

**6-8 yaş grubu:**

a) Bu grupta 49'u kız 53'ü erkek olmak üzere toplam 102 çocuk incelenmiştir. 49 kız çocuğunun 10'unda (% 20,4) H.influenzae üretilmiş; bunların 2'sinin (% 20) tip b, 2'sinin (% 20) tip a, 1'inin (% 10) tip e ve 5'inin (% 50) tiplendirilemeyen kökenler olduğu saptanmıştır. 53 erkek çocuğunun 13'ünde (% 24,5) H.influenzae üretilmiş; bunların 2'sinin (% 15,3) tip b, 1'inin (% 7,6) tip a, 2'sinin (% 15,3) tip f ve 8'inin (% 61,5) tiplendirilemeyen kökenler olduğu saptanmıştır (Çizelge 9).

b) Bu grupta bulunan 102 çocuktan 23'ünde (% 22,5) H.influenzae üretilmiş; bunların 4'ününün (% 17,3) tip b, 3'ününün (% 13) tip a, 1'inin (% 4,3) tip c, 2'sinin (% 8,6) tip f ve 13'ününün (% 56,5) tiplendirilemeyen kökenler olduğu saptanmıştır (Çizelge 9).

**Çizelge 9 :** 6-8 yaş grubunda bulunan çocuklarda H.influenzae bakterileri ile bunların serotiplerinin sayı ve oranı, cinsiyetlere göre dağılımı.

| 6-8 yaş grubu | Üretilen köken sayısı ve oranı (%) | Serotipler |         |        |   |   | Tiplendirilemeyen kökenler |          |
|---------------|------------------------------------|------------|---------|--------|---|---|----------------------------|----------|
|               |                                    | a          | b       | c      | d | e |                            |          |
| Kız 49        | 10(20,4)                           | 2(20)      | 2(20)   | 1(10)  | - | - | -                          | 5(50)    |
| Erkek 53      | 13(24,5)                           | 1(7,6)     | 2(15,3) | -      | - | - | 2(15,3)                    | 8(61,5)  |
| Toplam 102    | 23(22,5)                           | 3(13)      | 4(17,3) | 1(4,3) | - | - | 2(8,6)                     | 13(56,5) |

**9-11 yaş grubu:**

a) Bu grupta 45'i kız, 55'i erkek olmak üzere toplam 100 çocuk incelenmiştir. 45 kız çocuğunun 19'unda (% 42,2) H.influenzae üretilmiş, bunların 4'ününün (% 21) tip b, 2'sinin (% 10,5) tip a ve 13'ününün (% 68,4) tiplendirilemeyen kökenler olduğu tespit edilmiştir. 55 erkek çocuğunun 25'inde (% 45,4) H.influenzae üretilmiş; bunların 6'sınının (% 24) tip b, 2'si-

nin (% 8) tip a ve 17'sinin (% 68) tiplendirilemeyen kökenler olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 10).

b) Bu grupta bulunan 100 çocuktan 44'ünde (% 44) H.influenzae üretilmiş; bunların 10'unda (% 22,7) tip b, 4'ünün (% 9) tip a ve 30'unun (% 68,1) tiplendirilemeyen kökenler olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 10).

**Çizelge 10: 9-11 yaş grubunda bulunan çocuklarda üretilen H.influenzae bakterileri ile bunların serotiplerinin sayısı ve oranı, cinsiyetlere göre dağılımı.**

| 9-11 yaş grubu | Üretilen köken sayısı ve oranı (%) | Serotipler |          |   |   |   | Tiplendirilemeyen kökenler |          |
|----------------|------------------------------------|------------|----------|---|---|---|----------------------------|----------|
|                |                                    | a          | b        | c | d | e | f                          |          |
| Kız 45         | 19(42,2)                           | 2(10,5)    | 4(21)    | - | - | - | -                          | 13(68,4) |
| Erkek 55       | 25(45,4)                           | 2(8)       | 6(24)    | - | - | - | -                          | 17(68)   |
| Toplam 100     | 44(44)                             | 4(9)       | 10(22,7) | - | - | - | -                          | 30(68,1) |

#### 12-14 yaş grubu:

a) Bu grupta 47'si kız, 53'ü erkek olmak üzere toplam 100 çocuk incelenmiştir. 47 kız çocuğunun 12'sinde (% 25,5) H.influenzae üretilmiş, bunların 2'sinin (% 16,6) tip b, 2'sinin (% 16,6) tip a, 1'inin (% 8,3) tip c, 1'inin (% 8,3) tip d ve 6'sınının (% 50) tiplendirilemeyen kökenler olduğu saptanmıştır. 53 erkek çocuğunun 16'sında (% 30,1) H.influenzae üretilmiş; bunların 2'sinin (% 12,5) tip b, 4'ünün (% 25) tip a, 1'inin (% 6,2) tip c, 1'inin (% 6,2) tip d, 1'inin (% 6,2) tip e ve 7'sinin (% 43,7) tiplendirilemeyen kökenler olduğu saptanmıştır (Çizelge 11).

b) Bu grupta bulunan 100 çocuktan 28'inde (% 28) H.influenzae üretilmiş; bunların 4'ünün (% 14,2) tip b, 6'sının (% 21,4) tip a, 2'sinin (% 7,1) tip c, 2'sinin (% 7,1) tip d, 1'inin (% 3,5) tip e ve 13'ünün (% 46,4) tiplendirilemeyen kökenler olduğu saptanmıştır (Çizelge 11).

**Çizelge 11: 12-14 yaş grubunda bulunan çocuklarda üretilen H.influenzae bakterileri ile bunların serotiplerinin sayı ve oranı, çocukların cinsiyetlere göre dağılımı**

| 12-14 yaş grubu | Üretilen köken sayısı ve oranı(%) | Serotipler |         |        |        |        | Tiplendirilemeyen kökenler |          |
|-----------------|-----------------------------------|------------|---------|--------|--------|--------|----------------------------|----------|
|                 |                                   | a          | b       | c      | d      | e      |                            |          |
| Kız 47          | 12(25,5)                          | 2(16,6)    | 2(16,6) | 1(8,3) | 1(8,3) | -      | -                          | 6(50)    |
| Erkek 53        | 16(30,1)                          | 4(25)      | 2(12,5) | 1(6,2) | 1(6,2) | 1(6,2) | -                          | 7(43,7)  |
| Toplam 100      | 28(28)                            | 6(21,4)    | 4(14,2) | 2(7,1) | 2(7,1) | 1(3,5) | -                          | 13(46,4) |

H.influenzae üreyen (M.catarrhalis üremeyen) çocukların yaşlara göre dağılımı şöyledir:

0-3 yaş grubunun 10'unda (% 17,8) H.influenzae üretilmiş; bunların 5'inin (% 50) tip b, 2'sinin (% 10) tip a, 1'inin (% 10) tip e ve 2'sinin (% 20) tiplendirilemeyen kökenler olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 12).

4-5 yaş grubunun 3'ünde (% 5,1) H.influenzae üretilmiş; bunların 1'inin (% 33,3) tip b, 1'inin (% 33,3) tip e ve 1'inin (% 33,3) tiplendirilemeyen kökenler olduğu saptanmıştır (Çizelge 12).

6-8 yaş grubunun 14'ünde (% 13,7) H.influenzae üretilmiş; bunların 2'sinin (% 14,2) tip b, 2'sinin (% 14,2) tip a ve 10'unun (% 71,4) tiplendirilemeyen kökenler olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 12).



9-11 yaş grubunun 37'sinde (% 37) *H.influenzae* üretilmiş; bunların 10'ünün (% 27) tip b, 3'ünün (% 8,1) tip a ve 24'ünün (% 64,8) tiplendirilemeyen kökenler olduğu saptanmıştır (Çizelge 12).

12-14 yaş grubunun 22'sinde (% 22) *H.influenzae* üretilmiş; bunların 4'ünün (% 18,1) tip b, 5'inin (% 22,7) tip a, 2'sinin (% 9) tip c, 2'sinin (% 9) tip d, 1'inin (% 4,5) tip e ve 8'inin (% 36,6) tiplendirilemeyen kökenler olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 12).

0-14 yaş grubunun 86'sında (% 20,6) *H.influenzae* üretilmiş; bunların 22'sinin (% 25,5) tip b, 12'sinin (% 13,9) tip a, 2'sinin (% 2,3) tip c, 2'sinin (% 2,3) tip d, 3'ünün (% 3,4) tip e ve 45'inin (% 52,3) tiplendirilemeyen kökenler olduğu saptanmıştır (Çizelge 12).

**Çizelge 12: Sadece *H.influenzae* üreyen (*M.catarrhalis* üremeyen) ve *H.influenzae* bakterilerinden serotipleri tespit edilen çocukların yaşlara göre dağılımı**

| 0-14 yaş grubu | Üretilen köken sayısı ve oranı (%) | Serotipler |          |        |        |         | Tiplendirilemeyen kökenler |          |
|----------------|------------------------------------|------------|----------|--------|--------|---------|----------------------------|----------|
|                |                                    | a          | b        | c      | d      | e       |                            |          |
| 0-3            | 10(17,8)                           | 2(20)      | 5(50)    | -      | -      | 1(10)   | -                          | 2(20)    |
| 4-5            | 3(5,1)                             | -          | 1(33,3)  | -      | -      | 1(33,3) | -                          | 1(33,3)  |
| 6-8            | 14(13,7)                           | 2(14,2)    | 2(14,2)  | -      | -      | -       | -                          | 10(71,4) |
| 9-11           | 37(37)                             | 3(8,1)     | 10(27)   | -      | -      | -       | -                          | 24(64,8) |
| 12-14          | 22(22)                             | 5(22,7)    | 4(18,1)  | 2(9)   | 2(9)   | 1(4,5)  | -                          | 8(36,6)  |
| Toplam         | 86(20,6)                           | 12(13,9)   | 22(25,5) | 2(2,3) | 2(2,3) | 3(3,4)  | -                          | 45(52,3) |

***M.catarrhalis:***

196'sı kız, 220'si erkek olmak üzere toplam 416 sağlıklı çocukta yapılan boğaz salgısı araştırmasında 43'ü (% 21,9) kız ve 55'i (% 25) erkek olmak üzere toplam 98'inde (% 23.5) *M.catarrhalis* üretilmiştir (Çizelge 13).

**Çizelge 13: Boğaz salgılarından üretilen *M.catarrhalis* bakterilerinin kız ve erkek çocuklara dağılımı ve oranları**

| <i>Cinsiyet</i> | <i>İncelenen Çocuk Sayısı</i> | <i>Üretilen <i>M.catarrhalis</i> Kökenlerin Sayısı</i> | <i>Oranı %</i> |
|-----------------|-------------------------------|--|----------------|
| Kız             | 196                           | 43   | 21,9           |
| Erkek           | 220                           | 55   | 25             |
| Toplam          | 416                           | 98   | 23,5           |

Gereç ve yöntem bölümünde açıklandığı üzere boğaz salgılarının incelendiği çocuklar (0-3) (4-5) (6-8) (9-11) ve (12-14) yaş gruplarında ele alınmıştır. *M.catarrhalis* üreyen çocukların bu yaş grupları ve ayrıca çizelgelere göre dağılımları sırasıyla 14,15,16,17 ve 18 numaralı çizelgelerde toplanmıştır.

Bu çizelgelerde verilen bilgiler ise üretilen *M.catarrhalis* kökenlerinin incelenen çocukların yaş grupları içinde cinsiyetleri, sayı ve oranları şeklinde sunulmuştur.

***0-3 yaş grubu:***

Bu grupta bulunan 30 kız çocuğun 9'unda (% 30) ve 26 erkek çocuğun 8'inde (% 30,7) olmak üzere toplam 56 çocuğun 17'sinde (% 30,3) *M.catarrhalis* üretilmiştir (Çizelge 14).

**Çizelge 14: 0-3 yaş grubundaki çocuklarda üretilen *M.catarrhalis* bakterilerinin sayı ve oranı, çocukların cinsiyetlerine göre dağılımı.**

| <i>0-3 yaş grubu</i> | <i>İncelenen Çocuk Sayısı</i> | <i>Üretilen <i>M.catarrhalis</i> Kökenlerin Sayısı</i> | <i>Oranı %</i> |
|----------------------|-------------------------------|--|----------------|
| Kız                  | 30                            | 9  | 30             |
| Erkek                | 26                            | 8  | 30,7           |
| Toplam               | 56                            | 17   | 30,3           |

**4-5 yaş grubu:**

Bu grupta bulunan 25 kız çocuğunun 8'inde (% 32) ve 33 erkek çocuğunun 10'unda (% 30,3) olmak üzere toplam 58 çocuğun 18'inde (% 31) *M.catarrhalis* izole edilmiştir (çizelge 15).

**Çizelge 15: 4-5 yaş grubundaki çocuklarda üretilen *M.catarrhalis* bakterilerinin sayı ve oranı, çocukların cinsiyetlerine göre dağılımı**

| <i>4-5 yaş grubu</i> | <i>İncelenen Çocuk Sayısı</i> | <i>Üretilen <i>M.catarrhalis</i> Kökenlerin Sayısı</i> | <i>Oranı %</i> |
|----------------------|-------------------------------|--|----------------|
| Kız                  | 25                            | 8  | 32             |
| Erkek                | 33                            | 10   | 30,3           |
| Toplam               | 58                            | 18   | 31             |

**6-8 yaş grubu:**

Bu grupta bulunan 49 kız çocuğunun 10'unda (% 20.4) ve 53 erkek çocuğunun 16'sında (% 30,1) olmak üzere toplam 102 çocuğun 26'sında (% 25.4) *M.catarrhalis* üretilmiştir (Çizelge 16).

**Çizelge 16: 6-8 yaş grubundaki çocuklarda üretilen *M.catarrhalis* bakterilerinin sayı ve oranı, çocukların cinsiyetlerine göre dağılımı**

| <i>6-8 yaş grubu</i> | <i>İncelenen Çocuk Sayısı</i> | <i>Üretilen <i>M.catarrhalis</i> Kökenlerin Sayısı</i> | <i>Oranı %</i> |
|----------------------|-------------------------------|--|----------------|
| Kız                  | 49                            | 10   | 20,4           |
| Erkek                | 53                            | 16   | 30,1           |
| Toplam               | 102                           | 26   | 25,4           |

**9-11 yaş grubu:**

Bu grupta bulunan 45 kız çocuğunun 6'sında (% 13) ve 55 erkek çocuğunun 12'sinde (% 21,8) olmak üzere toplam 100 çocuğun 18'inde (% 18) *M.catarrhalis* izole edilmiştir (Çizelge 17).

**Çizelge 17: 9-11 yaş grubundaki çocuklarda üretilen *M.catarrhalis* bakterilerinin sayı ve oranı, çocukların cinsiyetlerine göre dağılımı**

| <i>9-11 yaş grubu</i> | <i>İncelenen Çocuk Sayısı</i> | <i>Üretilen <i>M.catarrhalis</i> Kökenlerin Sayısı</i> | <i>Oranı %</i> |
|-----------------------|-------------------------------|--|----------------|
| Kız                   | 45                            | 6  | 13             |
| Erkek                 | 55                            | 12   | 21,8           |
| Toplam                | 100                           | 18   | 18             |

**12-14 yaş grubu:**

Bu grupta bulunan 47 kız çocuğunun 10'unda (% 21,2) ve 53 erkek çocuğunun 9'unda (% 16,9) olmak üzere toplam 100 çocuğun 19'unda (% 19) *M.catarrhalis* üretilmiştir (Çizelge 18).

**Çizelge 18: 12-14 yaş grubundaki çocuklarda üretilen *M.catarrhalis* bakterilerinin sayı ve oranı, çocukların cinsiyetlere göre dağılımı.**

| <i>12-14 yaş grubu</i> | <i>İncelenen Çocuk Sayısı</i> | <i>Üretilen <i>M.catarrhalis</i> Kökenlerin Sayısı</i> | <i>Oranı %</i> |
|------------------------|-------------------------------|--|----------------|
| Kız                    | 47                            | 10   | 21,2           |
| Erkek                  | 53                            | 9  | 16,9           |
| Toplam                 | 100                           | 19   | 19             |

Yalnızca *M.catarrhalis* üretilen (*H.influenzae* üretilmeyen) çocukların yaşlara göre dağılımı şöyledir:

0-3 yaş grubunun 13'ünde (% 23.2) 4-5 yaş grubunun 16'sında (% 27.5), 6-8 yaş grubunun 17'sinde (% 16,6), 9-11 yaş grubunun 16'sında (% 16) ve 12-14 yaş grubunun 13'ünde (% 13) olmak üzere toplam 75'inde (% 18) *M.catarrhalis* (*H.influenzae* üretilmeyip) üretilmiştir (Çizelge 19).

**Çizelge 19: Sadece *M.catarrhalis* üreyen (*H.influenzae* üremeyen) çocukların yaş gruplarına göre dağılımı**

| <i>Yaş grupları</i> | <i>Üretilen <i>M.catarrhalis</i> Kökenlerin Sayısı</i> | <i>Oranı %</i> |
|---------------------|--|----------------|
| 0-3                 | 13   | 23,2           |
| 4-5                 | 16   | 27,5           |
| 6-8                 | 17   | 16,6           |
| 9-11                | 16   | 16             |
| 12-14               | 13   | 13             |
| Toplam              | 75   | 18             |

M.catarrhalis ve H.influenzae'nın beraber üretildiği çocukların yaşlara göre dağılımı şöyledir.

0-3 yaş grubunda bulunan çocukların 4'ünde (% 7,1), 4-5 yaş grubunda bulunan çocukların 2'sinde (% 3,4), 6-8 yaş grubunda bulunan çocukların 9'unda (% 8,8), 9-11 yaş grubunda bulunan çocukların 7'sinde (% 7) ve 12-14 yaş grubunda bulunan çocukların 6'sında (% 6) olmak üzere toplam 28 (% 6,7) çocukta M.catarrhalis ve H.influenzae beraber üretilmiştir (Çizelge 20).

**Çizelge 20: M.catarrhalis ve H.influenzae bakterilerinin birlikte üretildiği yaş grupları içindeki sayı ve oranları**

| <i>Yaş grupları</i> | <i>Ortak Bulunan Kökenlerin Sayısı</i> | <i>Oranı %</i> |
|---------------------|--|----------------|
| 0-3                 | 4                                      | 7,1            |
| 4-5                 | 2                                      | 3,4            |
| 6-8                 | 9                                      | 8,8            |
| 9-11                | 7                                      | 7              |
| 12-14               | 6                                      | 6              |
| Toplam              | 28                                     | 6,7            |

## TARTIŞMA

---

Önce *H.influenzae* daha sonra da *M.catarrhalis* ile ilgili çalışma bulgularımız çeşitli araştırmacıların bulguları ile ayrıca bu iki bakteriye ait çalışmamızdaki bulgular kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

### *H.influenzae*

Bu bölümde:

- *H.influenzae*'nin çocuklarda bulunma oranları,
- Tip b'nin bulunma oranları,
- Diğer tiplerin bulunma oranları,
- Tiplendirilemeyen kökenlerin bulunma oranları,
- *H.influenzae*'nin taşınmasına etki eden

(yaş, aile, kardeş sayısı, cinsiyet, ırk, mevsim, etnik grup, yuvaya devam etme, ebeveynin sigara içmesi, emzirme, sosyoekonomik durum, kapalı toplum, açık toplum, antibiyotik kullanımı, üst solunum yolları infeksiyonları ve gelenek gibi) etmenlerden çalışmamızla ilgili olanlar dikkate alınarak tartışılmıştır.

Çocuklarda üst solunum yolunun normal florası hayatın erken dönemlerinde kademe kademe oluşmaktadır. Ne yazık ki bu işlemin belirleyicisi çok az anlaşılmıştır. Diğer yandan normal flora bakterileri çeşit ve sayı bakımından kişiden kişiye çok fazla farklılık da göstermemektedir.

Üst solunum yolunun birçok bölümü için bu bakterilerin bir bölümü veya tamamı patojen değildir. Fakat *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* gibi daha patojen mikroplar da sağlıklı şahısların nasopharynxlerine oturup kolonileşebilmektedir. Aynı bakteriler nasopharynx komşu ve normalde steril olan bölgelere ulaştıklarında ortakulak yangısı, konjunktivit, pnömoni, sinüzit ve meninjit gibi infeksiyonlara sebep olmaktadır. Özellikle çocuklarda fırsatçı patojen bakterilerin taşıyıcılık oranlarındaki farklılıklar, orta kulak yangısı veya tekrarlayan solunum yolu hastalıklarının gelişim riskinin artışıında öncü rolü oynayabilmektedir(2,17).

Sağlıklı çocukların büyük bir çoğunluğu üst solunum yollarında *H.influenzae*'yı taşımakta ve bu bakteriler seçici antibiyotik içeren besiyerinde kültür örneklerinin ekilmesi ile kolay bir şekilde ayrılabilir. *H.influenzae*'nın üremesini arttırmak için bu mikrobun dışında kalan bakterilerin üremesini engelleyen bir besiyeri kaynağa belirtildiği gibi Pritchett ve arkadaşları tarafından daha 1919 yılında tanımlanmış bulunmaktadır(50).

*H.influenzae*, dünya ve ülkemiz için önemli patojenlerden birini oluşturmaktadır. Yurdumuzda bu bakterinin üretilmesi konusunda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılan çalışmalar ve özellikle de Mamal M. tarafından yapılan çeşitli yayınlardan(2, 30, 31, 32, 33, 34, 35) sonra *H.influenzae* ülkemizde de ilgi ile üzerinde çalışılan bir konu olmuştur. Bizim çalışmamız sağlıklı çocuklar üzerinde yapılmıştır. Bu konuda yurdumuzda aynı araştırmacı ve arkadaşlarının(2) yapmış olduğu bir yayından başka yayına rastlayamadığımızdan sonuçlarımız genellikle diğer ülkelerdeki sonuçlarla karşılaştırılmıştır.

Sağlıklı çocukların üst solunum yollarında *H.influenzae*'nin taşınması ile ilgili çeşitli yayınlar yapılmıştır(2,19,27,50,58,60).

1982 yılında yuva çocuklarında yapılan bir çalışmada *H.influenzae*'nin pharynxde taşınma oranı % 60,7 olarak bulunmuştur(58).



Schwartz ve Rodriquez, 5 aylık ila 4 yaşa sahip 90 sağlıklı çocuğun pharynxinde 23 (% 26) H.influenzae elde etmişlerdir(50).

Trottier ve arkadaşları bir kreşteki sağlıklı çocukların nasopharynx florasında H.influenzae'nin taşıyıcılık oranını % 39 olarak bulmuşlardır(60).

Lerman ve arkadaşları 4-7 yaş arasındaki 1084 sağlıklı çocuktan 409'unda (% 37,7) H.influenzae elde etmişlerdir(27).

Howard ve arkadaşları, 6 yaşından küçük 996 çocuktan 304'ünde (% 30,5) oranında H.influenzae ayırmışlardır. Bu kaynakta, Scheifele ve Fussel, yaşları 2 aylıktan 18'e kadar değişen 305 sağlıklı çocuğun boğazında tüm Haemophilus bakterilerinin taşıyıcılık oranını ise % 25 olarak bulmuşlardır(19).

Çalışmamızda, 0-14 yaş grubundaki 416 sağlıklı yuva ve okul çocuğu boğaz salgılarının 114'ünde (% 27) H.influenzae üretilmiştir. Çocukların yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde ise; 0-3 yaş grubunda bulunan 56 sağlıklı çocuğun 14'ünde (% 25), 4-5 yaş grubunda bulunan 58 sağlıklı çocuğun 5'inde (% 8,6), 6-8 yaş grubunda bulunan 102 sağlıklı çocuğun 23'ünde (% 22,5), 9-11 yaş grubunda bulunan 100 sağlıklı çocuğun 44'ünde (% 44) ve 12-14 yaş grubunda bulunan 100 sağlıklı çocuğun 28'inde (% 28) H.influenzae üretilmiştir.

Braude'nin Microbiology kitabında(24) H.influenzae ile insandaki hastalık arasındaki gerçek ilişkinin Pittman tarafından açıklığa kavuşturulduğu, bu araştırmacının hem kapsüllü hem de kapsülsüz şekillerin varlığını bildirdiği ve kapsül polisakkaritlerine dayanarak H.influenzae'nin 6 ayrı kapsüllü tipini (a-f) tarif ettiği yazılmaktadır. Ayrıca Braude, bu kitabında invaziv hastalığın büyük bir kısmının H.influenzae'nin kapsüllü türleri ile ve özellikle tip b ile meydana geldiğinin Pittman tarafından belirtildiğini de kaydetmektedir. Bu bulgu, daha sonra başka araştırmacılar tarafından da tekrar tekrar doğrulanmıştır.

Dünyada H.influenzae tip b (Hib)'in sıklığı ve tipi ülkeye göre değişmektedir. Fakat belirli bir bölgeye bağlı olmaksızın hastalığın % 90-95'i 5 yaşından önce meydana gelmektedir(8,44).

Hib ile olan en önemli invaziv hastalık meninjitidir. Hib meninjitisi burun-boğaz taşınmasının olduğu yerlerde sık görülmektedir(25).

Lerman ve arkadaşları, 4-7 yaş arası 1084 sağlıklı çocuktan 22'sinde (% 2) oranında Hib elde etmişlerdir(27).

Stephenson ve arkadaşları, 14 yaşından küçük 832 yuva çocuğunun boğazını incelemiş ve Hib taşıyıcılığını % 15,1 olarak bulmuşlardır(58).

Murphy ve arkadaşları, yuvaya devam eden 66 çocuğun nasopharynxinde ortalama % 10 Hib elde etmişlerdir(43).

Yogeu ve arkadaşları, 9 aylık ila 6 yaş arası yuva çocuklarında yaptıkları araştırmada, Hib taşıyıcılık oranını % 36 olarak bulmuşlardır(73).

Turk, bir çalışmasında 127 sağlıklı çocuğun nasopharynx örneklerinin 3'ünde (% 2,4), diğer bir çalışmasında, 473 nasopharynx örneklerinin 14'ünde (% 2,9) Hib izole etmiş ve yetimhane çocukları üzerinde yaptığı araştırmada ise tip b taşıyıcılığını % 70 olarak bulmuştur(61).

Mpairwe yaptığı çalışmada, yetimhane çocuklarının nasopharynxlerinde tip b taşıyıcılık oranını % 53 olarak bulmuştur(41).

Trottier ve arkadaşları, sağlıklı çocukların nasopharynxlerinde % 2 oranında tip b taşıyıcılığı bulmuşlardır(60).

Howard ve arkadaşları, 6 yaşından küçük 996 sağlıklı çocuğun 11'inde (% 1,1) tip b elde etmişlerdir. Bu kaynakta Michaels ve arkadaşları 3 ay ile 16 yaşa sahip 1307 sağlıklı çocuğun nasopharynxinde tip b taşıyıcılık oranını % 3.2 olarak bulmuşlardır(19).

Araştırmamızda, 0-14 yaş grubundaki 416 sağlıklı çocuk üzerinde çalışılmış, 25'inde (% 6) tip b elde edilmiştir. Yaş gruplarına göre incelendiğinde ise, 0-3 yaş grubunda bulunan 56 çocuğun 6'sında (% 10,7), 4-5 yaş grubunda bulunan 58 çocuğun 1'inde (% 1,7), 6-8 yaş grubunda bulunan 102 çocuğun 4'ünde (% 3,9), 9-11 yaş grubunda bulunan 100 çocuğun 10'unda (% 10) ve 12-14 yaş grubunda bulunan 100 çocuğun 4'ünde (% 4) H.influenzae tip b üretilmiştir.

Howard ve arkadaşları, sağlıklı çocukların nasopharynxlerinde yaptıkları Haemophilus influenzae çalışmasında tip b'yi en fazla 2 ila 4 yaş arasında elde etmişlerdir(19).

Bizim araştırmamızda, yukarıda görüldüğü gibi, en yüksek Hib taşıyıcılık oranı, 0-3 yaş grubu çocuklarda saptanmıştır.

Serotip b ile meydana gelen H.influenzae infeksiyonları birinci sırayı oluştururken, diğer serotipler de infeksiyona sebep olmaktadır(33,35).

Tip b dışındaki diğer serotiplerin taşıyıcılığı ile ilgili bilgiye, sağlıklı çocuklarda H.influenzae'nin üst solunum yollarında taşınması üzerine yapılmış yayınlardan inceleyebildiklerimizin az bir bölümünde rastlayabildik.

Howard ve arkadaşları, 6 yaşından küçük sağlıklı 996 çocukta elde ettikleri 304 H.influenzae kökeninin 2'sinin (% 0,2) tip d, 2'sinin

(% 0,2) tip e ve 8'inin (% 0,8) tip f olduğunu belirtmişlerdir(19).

Lerman ve arkadaşları, 16 okulda Aralık 1977 - Nisan 1978'de yaptıkları çalışmada 4-7 yaş grubu 1084 sağlıklı çocuğun nasopharynxinde 6 (% 0,5) tip e ve 10 (% 0,9) tip f kökeni elde etmişlerdir. Çocukların hiçbirinin a,c veya d kökeni taşımadıklarını belirtmişlerdir(27).

Trottier ve arkadaşları, sağlıklı çocukların nasopharynxlerinde % 4 oranında tip f kapsülünü taşıyan H.influenzae kökeni elde etmişlerdir(60).

Çalışmamızda 0-3 yaş grubunda bulunan 56 çocuktan 2'sinde (% 3,5) tip a ve 1'inde (% 1,7) tip e, 4-5 yaş grubunda bulunan 58 çocuktan 1'inde (% 1,7) tip a, 1'inde (% 1,7) tip e ve 1'inde (% 1,7) tip f, 6-8 yaş grubunda bulunan 102 çocuktan 3'ünde (% 2,9) tip a, 1'inde (% 0,9) tip c ve 2'sinde (% 1,9) tip f, 9-11 yaş grubunda bulunan 100 çocuktan 4'ünde (% 4) tip a, 12-14 yaş grubunda bulunan 100 çocuktan 6'sında (% 6) tip a, 2'sinde (% 2) tip c, 2'sinde (% 2) tip d ve 1'inde (% 1) tip e olmak üzere toplam 0-14 yaş grubuna ait 416 sağlıklı yuva ve okul çocuğunun boğaz salgısının 16'sında (% 3,8) tip a, 3'ünde (% 0,7) tip c, 2'sinde (% 0,4) tip d 3'ünde (% 0,7) tip e ve 3'ünde (% 0,7) tip f kökeni saptanmıştır. Böylece bütün serotiplere ait kökenler elde edilmiştir.

Tiplendirilemeyen H.influenzae, üst solunum yolunun normal florasının bir parçası olup artan oranda patojen olarak tanınmaktadır(57). Tiplendirilemeyen H.influenzae, orta kulak yangılı hastaların orta kulak sıvılarından en çok ayrılan bakteridir. Her ne kadar bu patojen; orta kulak iltihabı, sinüzit, bronşit ve pnömoni gibi birçok solunum yolu infeksiyonlarına iştirak ediyorsa da, % 80'e varan taşıyıcılık oranı ile de sağlıklı çocukların üst solunum yollarından sıklıkla ayrılabilir(57,60).

Solunum yolu örneklerinden bol miktarda tiplendirilemeyen H.influenzae eldesinin bakteriyolojik olarak kuvvetlendirilen orta kulak iltihabı ile önemli derecede alakalı olduğu belirtilmiştir(57).

Faden ve arkadaşları, küçük çocuklarda üst solunum yolu infeksiyonu sırasında orta kulak patojenlerinin nasopharynx taşıyıcılığının arttığını; ancak otitise meyilli çocukların sağlıklı oldukları zaman bile yüksek oranda tiplendirilemeyen H.influenzae taşıdıklarını göstermişlerdir. Yüksek oranda taşınan bu bakterinin tekrarlayan veya süregen seyreden orta kulak iltihabının ana sebebi olabileceğine işaret etmişlerdir(17).

Spinola ve arkadaşları, çocukların tiplendirilemeyen H.influenzae kökenlerini haftalar aylar boyunca aldıklarını ve onları kaybedip yeni kökenler taşıdıklarını ve eski kökenlerini tekrar kazandıklarını göstermişlerdir(57).

Nasopharynxde tiplendirilemeyen H.influenzae'nin devir ve değişiminden sorumlu bağışıklıkla ilgili ve ilgisiz etmenler henüz tespit edilememiştir. Bernstein ve ark., serumda bakterisid etki gösteren antikorun tiplendirilemeyen H.influenzae'nin kolonileşmesindeki rolünü 26 çocukta incelemişler ve serum bakterisidal antikorunun, nasopharynxde bu bakteri kökeninin kolonileşmesine engel teşkil etmediğini bildirmişlerdir(5).

Howard ve arkadaşları, 6 yaşından küçük, sağlıklı 996 çocuğun nasopharynxinden elde ettikleri 304 H.influenzae kökeninden 281'inin (% 92.4) tiplendirilemeyen kökenler olduğunu göstermişlerdir(19).

Lerman ve arkadaşları, 4-7 yaşa sahip 1084 sağlıklı çocuğun nasopharynxlerinde 371 (% 34,2) tiplendirilemeyen H.influenzae kökeni taşıdıklarını bulmuşlardır(27).

Çalışmamızda 0-3 yaş grubunda bulunan 56 çocuğun 5'inde (% 8,9), 4-5 yaş grubunda bulunan 58 çocuğun 1'inde (% 1,7), 6-8 yaş grubunda bulunan 102 çocuğun 13'ünde (% 12,7), 9-11 yaş grubunda bulunan 100 çocuğun 30'unda (% 30) ve 12-14 yaş grubunda bulunan 100 çocuğun 13'ünde (% 13) olmak üzere 0-14 yaş grubunda 416 sağlıklı çocuğun 62'sinde (% 14,9) tiplendirilemeyen H.influenzae elde edilmiştir.

Sağlıklı çocukların üst solunum yollarında patojen bir bakteri olan *H.influenzae*'nin taşınmasına sebep olarak çeşitli hazırlayıcı etmenler üzerinde durulmuştur:

Yaş, aile, kardeş sayısı, cinsiyet, ırk, mevsim, etnik grup, yuvaya devam etme, ebeveynin sigara içmesi, emzirme, sosyoekonomik durum, kapalı toplum (belirli bir bölgede sınırlanmış belirli bir ırka ait toplum), açık toplum (kapalı toplumun karşıtı) ve gelenek gibi etmenler üzerinde en fazla durulmuştur(18,19,37,44,59).

Bu hazırlayıcı etmenler üzerine çeşitli araştırmacılar çalışmıştır. Bu konudaki çalışmalar aldığımız kaynakta topluca sunulmuştur:

İrk (Turk, 1963), çocukların yuvaya devam etmeleri (Turk, 1963), geleneğe ait yaşam tarzı (Turk, 1963; Lipaire, 1970), yılın mevsimleri (Henderson ve ark, 1982), solunum yolu infeksiyonlarının varlığı (Masters ve ark, 1958) antibiyotik tedavisi (Scheifele ve Fussel, 1981) ve laboratuvar metodlarını (Chapin ve Doern, 1983) içermiştir(19).

Sağlıklı çocukların üst solunum yollarında *H.influenzae*'nin taşınma farklılığını ortaya çıkarmak için çeşitli araştırmacılar çalışmışlar ve sonuçlarla gösterilmiş değişikliklerle karşılaşmışlardır. Bu çalışmalar yine ilgili kaynaktan topluca alınmıştır. İzolasyon oranı, açık toplumlarda % 25 (Sell, Turner ve Federspiel, 1973) ve % 82 (Dawson ve Zinnemann, 1952) arasında kaydedilmiştir. Tip b kökeni için taşıyıcılık % 2 (Lerman, Kucera ve Brunken 1979) ve % 15 (Stephenson ve ark, 1985) bulunmuştur. Yetimhanede yaşayan çocuklar arasında % 70'e varan tip b taşıyıcılık oranı (Turk, 1963) tanımlanmıştır(19).

Bizim çalışmamızda da, İstanbul'daki sağlıklı yuva ve okul çocuklarının boğaz salgılarındaki *H.influenzae*'nin taşıyıcılık oranı ve bu orana etki eden faktörler belirlenmeye çalışılmıştır.

H.influenzae'nın hastalık oluşturmasına ve taşınmasına etki eden faktörlerden biri olan cinsiyetin rolüne de dikkat çekilmiştir. Bu hususta yapılan tüm çalışmalar dikkate alındığında, erkeklerde bu bakterinin daha fazla hastalığa yol açtığı ve kolonize olduğu bilinmekle beraber bu oran çok düşüktür(8,19).

Araştırmamızda, 196 kız çocuğun 50'sinde, 220 erkek çocuğun 64'ünde H.influenzae üretilmiş ve bunun cnsiyete göre dağılımında ( $x^2= 0,50$ ,  $p>0,05$ ) anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda, 196 kız çocuğun 10'unda, 220 erkek çocuğun 15'inde tip b üretilmiştir. Bunun cinsiyete göre dağılımında ( $x^2= 0,045$ ,  $p>0,05$ ) anlamlı bir fark görülmemiştir.

Araştırmamızda, erkek ve kız çocukları arasında genel taşıyıcılık ve tip b taşıyıcılığı arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu durum diğer araştırmalarla da(27,41,58) uygunluk göstermiştir.

Rapor edilen taşınma oranındaki değişiklikler ile ilgili olarak açıklanan diğer bir ihtimal, kültür tekniklerindeki farklılıklardır. Daha önce Haemophilus cinsi bakterilerin ayırımında başarı ile kullanılan balıklı buyyondan hazırlanmış bacitracinli balıklı çukulatamsı agar(30) çalışmamızda da H.influenzae'nın ayırımında başarı ile kullanılmıştır.

Yuvaya devam etme, Hib de dahil, pek çok patojen mikropla karşılaşma riskini artırmaktadır. Yuvada bebekler ve küçük çocuklar arasındaki bağlantının yakın oluşu da dikkate alınmalıdır(18,37,43).

Fleming ve arkadaşları, yuvaya devam etme ile çocukluk çağı üst solunum yolu infeksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmalarında, 5 yaşın altındaki çocuklarda üst solunum yolu ve kulak infeksiyonlarının % 9-14'ünün yuvaya devam etmenin bir sonucu olarak geliştiğini göstermişlerdir(18).

İlkokullar ise yine oldukça sıkışık şekilde yaşayan istidatlı çocukların bir topluluğudur. Okullarda en çok üst solunum yolu infeksiyonları görülmektedir(63).

Araştırmamızda, yuva ve okul çocuklarının boğaz salgılarından genel olarak % 27 oranında H.influenzae elde edilmiştir.

Hib taşıyıcılığının tarım bölgelerine bakarak endüstri bölgelerinde daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir(19).

Çalışmamız ve daha önceki çalışmaların büyük bir bölümü(30,31,32,33,34,73). Türkiye'nin en büyük endüstri şehri olan İstanbul'da yapılmıştır. Bu konuda tarım bölgelerine ait çalışma olmadığından sonuçlarımız karşılaştırılamamıştır.

H.influenzae'dan ileri gelen infeksiyon hastalıkları ve bu bakterinin taşıyıcılığı mevsimlere bağlı olarak da değişiklikler göstermektedir. Bu ilişki ilgili kaynakta belirtildiği gibi ilk defa Henderson ve arkadaşları tarafından 1982 yılında ileri sürülmüş ve çalışmalarında Temmuz-Eylül arasındaki dönemde H.influenzae'yı düşük oranda bulmuşlardır(19).

Tayışıcılık araştırması yapılan çeşitli çalışmalarda da mevsim olarak sonbahar, kış ve ilkbahar seçilmiştir(2,19,27,50).

Stephenson ve arkadaşları, 1982 yılı Mart-Nisan aylarında 14 yaşından daha küçük olan yuva çocuklarının pharynx florasını incelemişler ve H.influenzae'nın taşıyıcılık oranını % 60,7 olarak bulmuşlardır(58).

Trottier ve arkadaşları, bir kreşteki sağlıklı çocukların nasopharynx florasını 4 kış ayı boyunca tekrarlayan örneklemelerle incelemiş ve H.influenzae'nın ortalama taşıyıcılık oranını % 39 bulmuşlardır(60).



Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Yuvasına devam eden değişik yaş gruplarındaki sağlıklı çocuklar arasında 1992 kış döneminde H.influenzae'nın bulunma sıklığı araştırılmıştır. 2-5 arasında değişen 168 çocuğun boğaz salgısı örnekleri alınarak incelenmiş ve bunların 87'sinde (% 51,8) H.influenzae tip b ayrılmıştır(2).

Bizim araştırmamızda ise, 1993 Mayıs - Haziran dönemine rastlayan aynı yuvadaki 4-5 yaş grubu çocukların boğazında H.influenzae tip b'ye rastlanma oranı % 1,7 olarak bulunmuştur.

Bir yıl önceki sonuçların bizim sonuçlarımızdan daha yüksek olmasını iki sebebe bağlıyoruz; bunlardan birincisi, tip b taşıyan çocuklara Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından antibiyotik tedavisinin uygulanmış olması, ikinci ise çalışmamızın yaz başlangıcında diğer çalışmanın ise kış döneminde yapılmış olmasıdır.

Biz de, gerek kendi rutin laboratuvar çalışmalarımızı gerekse literatür bilgilerini değerlendirerek çalışmalarımızı Ocak-Haziran 1993 dönemine sığdırmaya çalıştık ve böylece H.influenzae ayırım oranını artırmayı hedefledik.

Taşınmada yılın ayları kadar yılın kendisinin de önemli olabileceği belirtilmiştir(58).

Araştırmamızda 4-5 yaş grubunda bulunan yuva çocuklarında tip b taşıyıcılığı % 1,7 bulunurken aynı yuvaya devam eden 2-5 yaş arası çocuklarda bir yıl önce yapılan tip b taşıyıcılık oranı ise % 51 olarak bulunmuştur(2). Ancak bu oranda çocukların antibiyotik tedavisi görmüş olmalarının da rolü olabileceği yazımızın yukardaki paragrafında belirtilmiştir. Bu durum dikkate alınır, yıllara göre değişim için kesin bir ifade kullanmak mümkün olmayacaktır.

Çalışmamızda sadece *H.influenzae* üreyen (*M.catarrhalis* üremeyen) olgu sayısı 416 çocukta 86 (% 20,6) olarak belirtilmiştir. Bu bakterilerin 22'sinin (% 25,5) tip b, 12'sinin (% 13,9) tip a, 2'sinin (% 2,3) tip c, 2'sinin (% 2,3) tip d, 3'ünün (% 3,4) tip e ve 45'inin (% 52,3) tiplendirilemeyen kökenler olduğu saptanmıştır.

### *M.catarrhalis*

Bu bölümde, *M.catarrhalis*'in bir insan patojeni olabilmedeki önemi, yaygın bir flora bakterisi olması ve bununla ilgili araştırmacıların bulguları belirtilmiştir. Yapılan besiyeri çalışmaları belirtildikten sonra besiyerleri ile ilgili olarak değişik araştırmacıların bulguları ile bizim bulgularımız karşılaştırılmıştır.

*Branhamella catarrhalis*'in insan için önemli bir patojen etken olabileceği son zamanlarda anlaşılmış bulunmaktadır. Bu bakterinin hastalıklardaki önemi kesin olarak anlaşıldıktan sonradır ki, birçok araştırmacının bu bakteri ve infeksiyonları ile ilgilendiği de bir gerçektir. *B.catarrhalis*, baskın olarak bir mukoza patojenidir. Bu bakteri, *Streptococcus pneumoniae* ve tiplendirilemeyen *H.influenzae*'dan sonra çocuklarda orta kulak iltihabının üçüncü en yaygın etkenidir. Yaygın olarak hem çocuk hem de yetişkinlerde sinüzite de sebep olmaktadır. *B.catarrhalis* yaşlılarda ve süregen bronşiti olanlarda alt solunum yolu infeksiyonlarının yaygın bir etkeni de olabilmektedir. Ayrıca immun yetmezliği olan kimselerde invaziv infeksiyona da yol açabilmektedir(39).

*B.catarrhalis*'in artan bir sıklıkta infeksiyon etkeni olarak tanımlanmasının iki sebebe bağlı olabileceği; bunlardan birincisinin, son zamanlarda bakterinin kazandığı virulans özelliğine ikincisinin ise, araştırmacıların bu bakteri hususunda gösterdikleri ihmale bağlı olduğu belirtilmiş bulunmaktadır(39).

*M.catarrhalis*, bir infeksiyon etkeni olmaksızın üst solunum yollarının normal flora bakterisi olarak da bulunabilmektedir(22,45,67).

Çocuklarda üst solunum yolunun normal florası bilindiği gibi hayatın erken evrelerinde kademe kademe oluşmaktadır. Bu işlemin belirleyicisi çok az anlaşılmıştır. Normal flora bakteri türlerinin dağılımı insanlar arasında nispeten uygunluk göstermektedir ve üst solunum yolunun birçok bölümü için bu bakteriler patojen de değildir; buna rağmen patojen olarak bilinen diğer bakteriler, mesela *Streptococcus pneumoniae*, kapsülsüz *H.influenzae* kökenleri ve *M.catarrhalis*, sağlıklı şahısların nasopharynxlerinde kolonileşebilmektedir(17).

Yurdumuzda, *M.catarrhalis*'in sağlıklı çocukların üst solunum yollarında bulunabilme sıklığı ile ilgili yayına rastlayamadığımızdan sonuçlarımız, diğer ülkelerde yapılan çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

Normal üst solunum yolu florasının bir bölümünü oluşturma bakımından *M.catarrhalis* hakkında çeşitli yayınlar mevcuttur:

Söderström ve arkadaşları, 6-13 yaşa sahip 124 sağlıklı çocuğa ait nasopharynx örneklerini inelemişler ve 18'inde (% 15) oranında *B.catarrhalis* elde etmişlerdir(56).

Mälsted ve arkadaşları, yuvaya devam eden 191 sağlıklı çocuğa ait nasopharynx örneğinin 110'undan *B.catarrhalis* ayırmışlardır(38).

Sørensen ve arkadaşları, 4-6 yaşa sahip 40 sağlıklı çocukta yaptıkları nasopharynx araştırmasında 5 (% 13) *B.catarrhalis* üretmişlerdir(55).

Bu örneklerden de anlaşıldığı gibi, sağlıklı çocukların üst solunum yollarında bulunabilen *M.catarrhalis*, farklı araştırmacılar tarafından değişik oranlarda elde edilmiştir. Bu farklılığa sebep olarak kullanılan besiyeri, mevsim, yaş ve cinsiyet gibi faktörler gösterilebilmektedir(49,66,67).

Üst solunum yolunun karışık flora bakterileri arasından *M.catarrhalis*'in elde edilmesi oldukça güçtür. *M.catarrhalis*'in diğer bakteriler arasından kolaylıkla ayrılabilmesi için besiyeri çalışmaları devam etmektedir. Biz sonuçlarımızı bu besiyerlerini kısaca gözden geçirdikten sonra karşılaştırmayı uygun gördük.

Vaneechoutte ve ark., *Neisseria* türlerinin üremesi ile ilgili olan bir karbonik anhidraz enzimini inhibe eden sentetik bir sulfonamid olan acetazolamid'in (2-acetyl amino-1,3,4-thiodiazol-5-sulfonamid) ilave edilmesi esasında *M.catarrhalis* için tam bir selektif besiyeri geliştirmişlerdir. Selektif besiyeri geliştirinceye kadar çeşitli araştırmacıların yaptıkları çalışmalar da bu kaynaktan topluca alınmıştır. Bir PH indikatörü ile birlikte olmak üzere Jennison ve ark., 1942'de glikozu, Berger, 1961'de Maltozu kullanmışlardır. 1982'de Corcill ve Macin, Thayer-Martin besiyerine antibiyotik ilavesini ve DNase test agarını teklif etmişlerdir. Soto-Hernandez ve arkadaşları, DNase test agara antibiyotik eklemişlerdir. Von Hare ve arkadaşları, 1987'de akut orta kulak iltihaplı hastalarda nasopharynx kültür çalışması için yarı seçici buyyonu kullanmışlardır. Berger ve Issı'nın 1971'de ortaya çıkardıkları, *M.catarrhalis*'de bulunmayan fakat *Neisseria* türlerinin üremesi için gerekli olan karbonik anhidraz enzimini bulmaları şüphesiz selektif besiyeri geliştirmenin esasını oluşturmuştur(65).

Vaneechoutte ve arkadaşları, rutin besiyeri olarak % 5 insan veya % 5 koyun kanı ilave edilen brucella agar ve tryptocase soy agarı kullanmışlardır(65).

Vaneechoutte ve arkadaşları, seçici ve yarı seçici agar olarak % 5 koyun ve % 5 insan kanı eklenmiş brucella agar (BBL) ve tryptocase soy agar besiyerine 10 µg/ml vancomycin, 5 µg/ml trimethoprim, 2 µg/ml amphotericin B ve 10 µg/ml sodyum acetazolamid ilave etmişlerdir. Bu besiyeri, % 5 CO<sub>2</sub> ortamında bırakılırsa yarı seçici, CO<sub>2</sub>'siz ortamda ise seçici hale gelmektedir(65).

Yine yarı seçici besiyeri olarak, Neisseria ve Branhamella catarrhalis'i inhibe etmediği bilinen vancomycin, trimethoprim ve amphotericin B kullanılmıştır(53).

Biz çalışma süremiz içerisinde acetazolamid elde edemediğimizden, 10 µg/ml vancomycin ve 8 µg/ml trimethoprim içeren(53) yarı seçici balıklı çukulatamsı agarı kullandık.

Çizelge 21'de çeşitli araştırmacılar tarafından saptanan sağlıklı çocuklardaki M.catarrhalis taşıyıcılık oranı ve kullandıkları besiyerleri görülmektedir(65).

Vaneechoutte ve ark., 7-12 yaşa sahip 75 sağlıklı çocuğun pharynx salgısını incelemişlerdir. Moraxella (Branhamella) catarrhalis taşıyıcılığını seçici olmayan agarda % 9,3, yarı seçici agarda % 22,7, yarı seçici buyyonda % 2,7, seçici buyyonda % 24 ve seçici agarda % 30,7 olarak bulmuşlardır(65).

Çalışmamızda, 0-14 yaşa sahip sağlıklı yuva ve okul çocuklarının boğaz salgıları M.catarrhalis yönünden incelenmiştir. Bu çocuklar 5 grup halinde çalışılmıştır.

0-3 yaş grubunda bulunan 56 çocuktan 17'sinde (% 30,3), 4-5 yaş grubunda bulunan 58 çocuktan 18'inde (% 31), 6-8 yaş grubunda bulunan 102 çocuktan 26'sında (% 25,4), 9-11 yaş grubunda bulunan 100 çocuktan 18'inde (% 18) ve 12-14 yaş grubunda bulunan 100 çocuktan 19'unda (% 19) olmak üzere toplam 416 sağlıklı çocuğun 98'inde (% 23.5) M.catarrhalis üretilmiştir.

Yapılan yayınlarda, sağlıklı çocukların üst solunum yollarında M.catarrhalis'in erkek ve kız çocuklarındaki dağılımı ile ilgili bir karşılaştırmaya rastlayamadık.

Çizelge 21: Farklı araştırmacılar tarafından yapılan haftanın sağlıklı çocuklardaki *M.catarrhalis*'in taşıyıcılık oranı (66)

| Araştırmacı      | Yıl  | Coğrafya Bölgesi | İnsandan ayrıldığı yer | Yaş ve Cinsiyet | Çalışılan    |                           | Pozitif     |                     |
|------------------|------|------------------|------------------------|-----------------|--------------|---------------------------|-------------|---------------------|
|                  |      |                  |                        |                 | Çocuk Sayısı | Çıkan kültürlerin oranı % | Besiyerleri |                     |
| Brorson          | 1981 | İsviçre          | Nasopharynx            | 1-9 yaş         | 67           | 28,3                      |             |                     |
| Ingvarsson       | 1982 | İsviçre          | Nasopharynx            | 0-7 yaş         | 180          | 36,0                      |             |                     |
| Prellner         | 1984 | İsviçre          | Nasopharynx            | 1-5 yaş         | 36           | 39                        |             |                     |
| Von Hare         | 1987 | Ohio             | Nasopharynx            | Çocuk           |              | 18                        |             | Yarı seçici buyyon  |
| Vareechoutte     | 1988 | Belgium          | Tükürük                | 3-12 yaş        | 178          | 6,2                       |             | Seçici olmayan agar |
|                  |      |                  |                        |                 |              | 12,2                      |             | Yarı seçici agar    |
|                  |      |                  |                        |                 |              | 48,9                      |             | Seçici agar         |
|                  |      |                  |                        |                 |              | 0,6                       |             | Yan seçici buyyon   |
|                  |      |                  |                        |                 |              | 24,2                      |             | Seçici buyyon       |
|                  |      |                  |                        |                 |              | 9,3                       |             | Seçici olmayan agar |
|                  |      |                  | Pharynx                | Erkek           | 75           | 22,7                      |             | Yan seçici agar     |
|                  |      |                  |                        | 7-12 yaş        |              | 30,7                      |             | Seçici agar         |
|                  |      |                  |                        |                 |              | 2,7                       |             | Yan seçici buyyon   |
|                  |      |                  |                        |                 |              | 24,0                      |             | Seçici buyyon       |
|                  |      |                  | Pharynx ve tükürük     | Erkek           | 75           | 56,0                      |             | Seçici olmayan agar |
|                  |      |                  |                        | 7-12 yaş        |              |                           |             | Yan seçici agar     |
| Bizim çalışmamız | 1993 | İstanbul         | Boğaz                  | Çocuk 0-14 yaş  | 416          | 23,5                      |             | Yan seçici agar     |
|                  |      |                  |                        | Erkek           | 220          | 25                        |             | Yan seçici agar     |
|                  |      |                  |                        | Kız             | 196          | 21,9                      |             | Yan seçici agar     |

Araştırmamızda, değişik yaş gruplarına ait 196 kız çocuğun 43'ünde ve 220 erkek çocuğun 55'inde *M.catarrhalis* üretilmiştir. Bu bilgilere göre ( $X^2 = 0,54$ ,  $p > 0,05$ ) olarak bulunmuş ve bu bakterinin taşınmasında cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı sonucuna varılmıştır.

Ayrıca çalışmamızda yalnızca *M.catarrhalis* üretilen (*H.influenzae* üretilmeyen) çocukların yaşlara göre dağılımı saptanmış ve bunun aşağıdaki şekilde olduğu görülmüştür.

0-3 yaş grubunun 13'ünde (% 23,2), 4-5 yaş grubunun 16'sında (% 27,5), 6-8 yaş grubunun 17'sinde (% 16,6), 9-11 yaş grubunun 16'sında (% 16) ve 12-14 yaş grubunun 13'ünde (% 13) olmak üzere toplam 75'inde *M.catarrhalis* üretildiği (*H.influenzae* üretilmediği) tespit edilmiştir.

Araştırmacılar tarafından *M.catarrhalis*'i saptamada mevsimin önemine dikkat çekilmiştir. Yaz aylarında ayırım oranının düşük olduğu, sonbahar, kış ve ilkbaharda ise yüksek bir oranda rastlanıp ayrılabilceği belirtilmiştir(9,49).

Biz bu bilgiden yararlanarak 1993'ün Temmuz ayında ilkokul çağındaki Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Yuvasına yarım gün devam eden 30 çocuğu *M.catarrhalis* yönünden inceledik ve hiçbirinde bu bakteriyi tespit edemedik.

Çalışmamızda, aynı çocukta aynı anda hem *H.influenzae* hem de *M.catarrhalis*'in taşıyıcılık oranı tespit edilmiştir.

0-3 yaş grubunda bulunan çocukların 4'ünde (% 7,1), 4-5 yaş grubunda bulunan çocukların 2'sinde (% 3,4), 6-8 yaş grubunda bulunan çocukların 9'unda (% 8,8), 9-11 yaş grubunda bulunan çocukların 7'sinde (% 7) ve 12-14 yaş grubunda bulunan çocukların 6'sında (% 6) olmak üzere toplam 28 çocukta (% 6,7) oranında *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* bakterileri beraber üretilmiştir. Böyle bir kıyaslamaya inceleyebildiğimiz yayınlarda rastlayamadık.

Çalışmamızda H.influenzae ve M.catarrhalis'in taşıyıcılık oranı ve cinsiyete göre dağılımında bir fark olup olmadığı belirlenmeye çalışılmıştır.

416 sağlıklı çocuğun 114'ünde H.influenzae, 98'inde M.catarrhalis üretilmiştir. Bu bilgilere göre ( $X^2= 1,42$ ,  $p= 0,23$ ) her iki bakterinin genel taşıyıcılığında anlamlı fark görülmediği tespit edilmiştir.

196 kız çocuğun 50'sinde H.influenzae ve 43'ünde M.catarrhalis üretilmiştir. Bu bilgilere göre ( $X^2= 0,51$ ,  $p= 0,48$ ) kız çocuklar için her iki bakterinin taşınmasında fark görülmediği saptanmıştır.

220 erkek çocuğunun 64'ünde H.influenzae ve 55'inde M.catarrhalis üretilmiştir. Bu bilgilere göre ( $X^2= 0,74$ ,  $p=0,39$ ), erkek çocuklar için her iki bakterinin taşınmasında fark görülmediği tespit edilmiştir.



## S O N U Ç

---

---

---

---

Bu çalışmada, değişik yaş gruplarında (0-3), (4-5), (6-8), (9-11) ve (12-14) dağılım gösteren sağlıklı yuva ve okul çocuklarının boğaz salgısı *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* yönünden incelenmiştir.

Çocukların boğaz salgısından elde edilen *H.influenzae* bakterilerinin serotipleri tespit edilmiştir. Tüm serotiplere (a,b,c,d,e,f) ait kökenler ve seroloji yönünden tiplendirilemeyen kökenler saptanmıştır. Hastalık oluşturma gücü en fazla olan tip b yaş dilimleri dikkate alınmadan % 6 oranında bulunurken, 0-3 yaş grubunun % 10,7'sinde ayrılmıştır. Tüm yaş gruplarında tiplendirilemeyen kökenlerin serotiplenen kökenlere göre daha fazla oldukları belirlenmiştir.

Yaş grupları dikkate alınmaksızın, *H.influenzae*'nin kız ve erkek çocuklar arasında genel olarak ve tip b yönünden dağılımında anlamlı bir fark görülememiştir.

*M.catarrhalis*'in yaş gruplarına bakmaksızın kız ve erkek çocuklardaki taşıyıcılık oranlarında fark görülememiştir.

Kız çocuklarda *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'in ayrı ayrı taşınmasında fark görülmemiştir. Bu sonucun erkek çocuklar için de aynı olduğu görülmüştür.

0-14 yaş grubunu oluşturan bu çocukların kendi içindeki yaş dilimleri dikkate alınmadığında 416 çocuktan 114'ünün (% 27.4) H.influenzae, 98'inin (% 23.5) M.catarrhalis taşıyıcısı oldukları saptanmıştır. Çocukların boğaz salgısında bu bakterilerin ayrı ayrı taşınma oranları arasında fark olmadığı belirlenmiştir.

H.influenzae ve M.catarrhalis gibi potansiyel patojen olan bakterilerin sağlıklı çocukların boğaz salgısında yüksek oranda bulunabildiği sonucuna varılmıştır.



## Ö Z E T

---

Bu çalışmada, İstanbul'da bulunan Davutpaşa Lisesi, Hekimoğlu Ali Paşa ilkokulu, Kocamustafapaşa ilkokulu'nun sağlıklı görünen öğrencileri ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Yuvasındaki sağlıklı çocukların ve ayrıca Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına sağlık kontrolü için başvuran sağlıklı 416 çocuğun boğaz salgısı H.influenzae ve M.catarrhalis yönünden incelenmiştir. Bu çocuklar 5 yaş grubuna ayrılarak çalışılmıştır.

416 sağlıklı çocuğun boğaz salgısının 114'ünde (% 27.4) H.influenzae, 98'inde (% 23,5) M.catarrhalis üretilmiştir. H.influenzae üretilen bakterilerin 25'inin (% 21.9) tip b, 16'sının (% 14) tip a, 3'ünün (% 2,6) tip c, 2'sinin (% 1,7) tip d, 3'ünün (% 2.6) tip e, 3'ünün (% 2.6) tip f ve 62'sinin (% 54,3) tiplendirilemeyen kökenler olduğu tespit edilmiştir.

### *Yaş gruplarına göre dağılım incelendiğinde;*

0-3 yaş grubunda bulunan 56 çocuğun 14'ünde (% 25) H.influenzae, 17'sinde (% 30,3) M.catarrhalis üretilmiştir. H.influenzae üretilenlerin 6'sının (% 42,8) tip b, 2'sinin (% 14,2) tip a, 1'inin (% 7,1) tip e ve 5'inin (% 35,7) tiplendirilemeyen kökenler olduğu saptanmıştır.

4-5 yaş grubunda bulunan 58 çocuğun 5'inde (% 8,6) H.influenzae, 18'inde (% 31) M.catarrhalis üretilmiştir. H.influenzae üretilenlerin

1'inin 5% 20) tip b, 1'inin (% 20) tip a, 1'inin (% 20) tipe e, 1'inin (% 20) tip f ve 1'inin (% 20) tiplendirilemeyen kökenler olduğu tespit edilmiştir.

6-8 yaş grubunda bulunan 102 çocuğun 23'ünde (% 22.5) H.influenzae, 26'sında (% 25.4) M.catarrhalis üretilmiştir. H.influenzae üretilenlerin 4'ünün (% 17,3) tip b, 3'ünün (% 13) tip a, 1'inin (% 4,3) tip c, 2'sinin (% 8,6) tip f ve 13'ünün (% 56,5) tiplendirilemeyen kökenler olduğu saptanmıştır.

9-11 yaş grubunda bulunan 100 çocuğun 44'ünde (% 44) H.influenzae, 18'inde (% 18) M.catarrhalis üretilmiştir. H.influenzae üretilenlerin 10'unun (% 22,7) tip b, 4'ünün (% 9) tip a ve 30'unun (% 68,1) tiplendirilemeyen kökenler olduğu tespit edilmiştir.

12-14 yaş grubunda bulunan 100 çocuğun 28'inde (% 28) H.influenzae, 19'unda (% 19) M.catarrhalis üretilmiştir. H.influenzae üretilenlerin 4'ünün (% 14,2) tip b, 6'sının (% 21,4) tip a, 2'sinin (% 7,1) tip c, 2'sinin (% 7,1) tip d, 1'inin (% 3,5) tip e ve 13'ünün (% 46,4) tiplendirilemeyen kökenler olduğu belirlenmiştir.

196 kız çocuğun 50'sinde (% 25,5), 220 erkek çocuğun 64'ünde (% 29) H.influenzae ve kızların 43'ünde (% 21,9), erkeklerin 55'inde (% 25,5) M.catarrhalis üretilmiştir.

0-3 yaş grubunda bulunan çocukların 4'ünde (% 7,1), 4-5 yaş grubunda bulunan çocukların 2'sinde (% 3,4), 6-8 yaş grubunda bulunan çocukların 9'unda (% 8,8), 9-11 yaş grubunda bulunan çocukların 7'sinde (% 7) ve 12-14 yaş grubunda bulunan çocukların 6'sında (% 6) oranında olmak üzere toplam 28'inde (% 6,7) çocukta H.influenzae ve M.catarrhalis beraber üretilmiştir.

## KAYNAKLAR

---

- 1- Ahmad F, et al: Characterisation of Branhamella catarrhalis and differentiation from Neisseria species in a diagnostic laboratory. J Clin Pathol 40:1369, 1987.
- 2- Akçakaya N, Mamal Torun M, Eşkazan G, Sevme R, Ergin S: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Yuvasına devam eden çocuklarda Haemophilus influenzae aranması (Baskıda).
- 3- Anniansson G, et al: Nasopharyngeal colonization during the First Year of Life. J Infect Dis 165 (Suppl 1): 38, 1992.
- 4- Baron EJ, Finegold SM: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology 8.nci Baskı, St Louis, CV Mosby Company, 1990, A14-A15.
- 5- Bernstein JM, Faden HS, Ogra PL: Nasopharyngeal colonization by nontypable Haemophilus influenzae in children: The effect of serum bactericidal antibody. Otolaryngol Head Neck Surg 105:406, 1991.
- 6- Bilgehan H: Klinik Mikrobiyolojik Tanı, 1.nci Baskı, Ankara, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 1992, 401, 428.

- 7- Bilgehan H: Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. 5. Baskı, Ankara, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 1972, 257-259.
- 8- Clements DA: Haemophilus influenzae type B. Infectious Diseases of Children, 9. Edition (Ed: Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM)'den. St.Louis, Mosby-Year Book Company, 1992, 127-142.
- 9- Davies BI, Maesen FP: Epidemiological and Bacteriological Findings on Branhamella catarrhalis Respiratory Infections in The Netherlands. Drugs 31 (Suppl 3):28, 1986.
- 10- Dealler SF, Abott M, Croughan MJ, Hawkey PM: Identification of Branhamella catarrhalis in 2,5 min with an Indoxyl Butyrate Strip Test. J Clin Microbiol 27:1390, 1989.
- 11- Denny FW: Effect of a Toxin Produced by Haemophilus influenzae on Ciliated Respiratory Epitelium. J Infect Dis 129:93, 1974.
- 12- Digiovanni C, Riley TV, Hoyne GF, Cooksey P: Respiratory tract infections due to Branhamella catarrhalis: epidemiological data from Western Australia. Epidem Inf 99:445, 1987.
- 13- Dillan JR, Carballo M, Pauze M: Evaluation of Eight Methods for Identification of Pathogenic Neisseria Species: Neisseria-Kwik, RIM-N, Gonobio Test, Minitex, Gonocheck II, Gono Gen, Phadebact Monoclonal GC, OMNI Test and Syva Micro Trakt Test. J Clin Microbiol 26:493, 1988.
- 14- Doern GV: Branhamella catarrhalis: Phenotypic Characteristics. Am J Med 88 (Suppl 5A): 33, 1990.
- 15- Eliasson I, Kamme C, Prellner K: Upper Beta-Lactamase Production in the Upper Respiratory Tract Flora. Eur J Clin Microbiol 5:507, 1986.

- 16- Eliasson I, Kamme C: Upper Respiratory Tract Infections Ecological and Therapeutic Aspects of  $\beta$ -lactamase Production With Special Reference to *Branhamella catarrhalis* Drugs 31 (Suppl 3):16, 1986.
- 17- Faden H, et al: Nasopharyngeal Flora in The First Three Years of Life in normal and otitis-prone children. Ann Otol Laryngol 100:612, 1991.
- 18- Fleming DW, et al: Childhood Uper Respiratory Tract Infections: To What Degree is Incidence Affected by Day-Care Attendance? Pediatrics 79:55, 1987.
- 19- Howard AJ, Dunkin KT, Millar GW: Nasopharyngeal carriage and antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae* in healthy children. Epidem Inf 100:193, 1988.
- 20- Janda WM, Ulanday MG, Bohnhoff M, Lebeav LJ: Evaluation of the RIM-N, Gonochek II and Phadebact Systems for the Identification of Pathogenic *Neisseria* spp. and *Branhamella catarrhalis*. J Clin Microbiol 21:734, 1985.
- 21- Janda WM, Sobieski V: Evaluation of a Ten-Minute Chromogenic Substrat Test For Identification of Pathogenic *Neisseria* Species and *Branhamella catarrhalis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 7:25, 1988.
- 22- Jones DM and Jephcott AE: *Neisseria*, *Branhamella*, *Moraxella* and *Kingella*. Principles of Bacteriology Virology and Immunity. 8. inci baskı (Ed: Topley WWC, Wilson GS)'den. Cilt 2, London, Edward Arnold Company, 1990, 314.
- 23- Jordon KL, Berk SH, Berk SL: A comparison of Serum Bactericidal Activity and Phenotypic Characteristics of Bacteremic Pneumoniae-Causing Strains and Colonizing Strains of *Branhamella catarrhalis*. Am J Med 88 (Suppl 5A): 28, 1990.

- 24- Kilian M: Haemophilus. Microbiology. 1. nci baskı (Braude AI)'den. Philadelphia, WB Saunders Company, 1982, 387-393.
- 25- Kilian M: Haemophilus. Infectious Diseases and Medical Microbiology 2. nci baskı, (Braude AI)'den. Philadelphia, WB Saunders Company, 1986, 328.
- 26- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreekenberger PC: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia, JB Lippincott, 1992, 279-292, 369-405.
- 27- Lerman SJ, Kucera JC, Brunken JM: Nasopharyngeal Carriage of Antibiotic - Resistant Haemophilus influenzae in Healthy Children. Pediatrics 64:287, 1979.
- 28- Lipuma JL, Richman H, Stull TL: Haemocin the Bacteriocin Produced by Haemophilus influenzae Species Distribution and Role in Colonization-Infection and Immunity 58:1600, 1990.
- 29- Lipuma JL, Sharetzky C, Edlind TD, Stull TL: Haemocin Production by Encapsulated and Nonencapsulated Haemophilus influenzae. J Infect Dis 165 (Suppl 1):118, 1992.
- 30- Mamal M: İnsandan İzole Edilen Haemophilus Cinsi Bakteriler Üzerine Çalışmalar. Doktora Tezi, İstanbul, 1986.
- 31- Mamal M, Öz S: Haemophilus influenzae serotip b biyotip V'in etken olduğu bir kolesistit olgusu. İnfeksiyon Derg 1(4):267, 1987.
- 32- Mamal M: Haemophilus influenzae İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Patogenezi. Klinik Gelişim 2:519, 1989.
- 33- Mamal M, Koç F: Haemophilus Influenzae Serotip d biyotip VI'nın etken olduğu bir idrar yolu infeksiyonu olgusu. Cerrahpaşa Tıp Fak. Derg 21:649, 1990.



- 34- Mamal Torun M, Akçakaya N, Sevme R ve arkadaşları: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran üst solunum yolu infeksiyonu bulunan çocuklarda Haemophilus influenzae aranması. *Infeksiyon Derg* 6(1):27, 1992.
- 35- Mamal Torun M: Türkiye'de Haemophilus influenzae infeksiyonlarının sorunu. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg* 22:81, 1992.
- 36- Mannheim W: Haemophilus cinsi. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Cilt 1, (Ed: Noel R. Krieg, Editor-in Chief John G. Holt)'-dan. Baltimore, Williams and Wilkins Company, 551-569, 1984.
- 37- Mäkelä PH, Takala AK, Peltola H, Eskola J: Epidemiology of Haemophilus influenzae Disease, Epidemiology of Invasive Haemophilus influenzae Type b Disease. *J Infect Dis* 165 (Suppl 1): 2, 1992.
- 38- Mälsted S, et al: Beta-laktamase Production in the Upper Respiratory Tract Flora in Relation to Antibiotic Consumption: A study in Children Attending Day Nurseries *Scand J Infect Dis* 20:329, 1988.
- 39- Marchant CD: Spectrum of Disease Due to Branhamella catarrhalis in Children with Particular Reference to Acute Otitis Media. *Am J Med* 88 (Suppl 5A):41, 1990.
- 40- Marrs CF, Weir S: Pili (Fimbria) of Branhamella Species. *Am J Med* 88 (Suppl 5A):36, 1990.
- 41- Mpairwe Y: Observation on the nasopharyngeal carriage of Haemophilus influenzae type b in Children in Kampala, Uganda *J Hyg Camb* 68:337, 1970.

- 42- Morse SI: The Haemophilus - Bordetella Group. Microbiology, Including Immunology and Molecular Genetics, Second Edition (Davis BD, Bulbecco R, Eisen HN, Ginsberg HS, Wood WB)'den. Maryland, Harper ve Row Company, 1973, 792-797.
- 43- Murphy TV, et al: Pharyngeal colonization with Haemophilus influenzae type b in children in a day care center without invasive disease. J Pediatr 106:712, 1985.
- 44- Murphy TV, et al: Invasive Haemophilus influenzae Type b Disease in Children <5 Years of Age in Minnesota and in Dallas County, Texas, 1983-1984. J Infect Dis 165 (Suppl 1): 7, 1992.
- 45- Murphy TF: Gram Negative Cocci: Other Neisseria, Branhamella, Moraxella, Kingella. Infectious Diseases (Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR)'den. Philadelphia, WB Saunders Company, 1992, 1458-1463.
- 46- Murphy TF: Haemophilus. Infectious Diseases (Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR)'den. Philadelphia, WB Saunders Company, 1992, 1521-1531.
- 47- Perez JL, Pulido A, Pantozzi F, Martin R: Butyrate Esterase (Tributyryn) Spot Test, a Simple Method for Immediate Identification of Moraxella (Branhamella) catarrhalis. J Clin Microbiol 28:2347, 1990.
- 48- Rikitomi N, et al: Mechanism of Adherence of Moraxella (Branhamella) catarrhalis. Scand J Infect Dis 23:559, 1991.
- 49- Sarubbi FA, Myers JW, Williams JJ, Sheli CG: Respiratory Infections Caused by Branhamella catarrhalis. Am J Med 88 (Suppl 5A): 9, 1990.
- 50- Schwartz RH, Rodriguez WJ: Haemophilus Species in the Pharynx. Arch Otolaryngol 110:676, 1984.

- 51- Serter F, Bilgehan H: Klinik Mikrobiyoloji - Ege Üniversitesi Tıp Fak Yayınlarından, İzmir, 1978, 214-225.
- 52- Shaw ED, et al: Clinical Studies of a New Latex Particle Agglutination Test for Detection of *Haemophilus influenzae* Type b Polyribose Phosphate Antigen in Serum, Cerebrospinal Fluid and Urine. *J Clin Microbiol* 15:1153, 1982.
- 53- Soto-Hernandez JL, Nunley D, Holtschlaw Berk S, Berk SL: Selective Medium with DNase Test Agar and Modified Toluidine Blue O Technique for Primary Isolation of *Branhamella catarrhalis* in Sputum. *J Clin Microbiol* 26:405, 1988.
- 54- Soto-Hernandez LL, Holtschlaw-Berk S, Harvill LM, Berk SL: Phenotypic Characteristics of *Branhamella catarrhalis* Strains. *J Clin Microbiol* 27:903, 1989.
- 55- Sørensen CM, et al: Nasopharyngeal Bacteriology and Secretory Otitis Media in Young Children. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 105:126, 1988.
- 56- Söderström M, et al: Quantification of Nasopharyngeal Bacteria for Diagnosis of Respiratory Tract Infection in Children. *Scand J Infect Dis* 22:333, 1990.
- 57- Spinola SM, et al: Epidemiology of colonization by Nontypable *Haemophilus influenzae* in Children: A Longitudinal Study. *J Infect Dis* 154:100, 1986.
- 58- Stephenson WP, et al: Pharyngeal carriage rates of *Haemophilus influenzae* type b and non-b, and prevalence of ampicillin - resistant *Haemophilus influenzae* among healthy day-care in Central Massachusetts. *Am J Epidemiol* 122:868, 1985.

- 59- Takala AK, Clements DA: Socieconomic Risk Factros for Invasive Haemophilus influenzae Type b Disease. J Infect Dis 165 (Suppl 1): 11, 1992.
- 60- Trottier S, Stenberg K, Suanborg-Eden C: Turnover of Nonytypable Haemophilus influenzae in the Nasopharynges of Healthy Children. J Clin Microbiol 27:2175, 1989.
- 61- Turk DC: Nasopharyngeal Carriage of Haemophilus influenzae Type B. J Hyg Camb 61:247, 1963.
- 62- Unat EK: Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi İnsanda Hastalık Yapan Bakteriler Virüsler ve Bunlarla Oluşan İnfeksiyon Hastalıkları, 2.nci baskı, İstanbul Dergâh Yayınevi, 1986, 75, 100, 104-107, 121-125, 197, 511,645-651.
- 63- Unat EK: Temel Mikrobiyoloji. II. Baskı. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak Yayınlarından, 1993, 91-95, 224-225.
- 64- Vaneechoutte M, Vershragen G, Claeys G, Flamen P: Rapid Identification of Branhamella catarrhalis with 4-Methylumbelliferyl Butyrate. J Clin Microbiol 26:1227, 1988.
- 65- Vaneechoutte M, et al: Selective Medium for Branhamella catarrhalis with Acetazolamide as a Spescific Inhibitor of Neisseria spp. J Clin Microbiol 26:2544, 1988.
- 66- Vaneechoutte M, et al: Respiratory Tract Carrier Rates of Moraxella (Branhamella) catarrhalis in Adults and Children and Interpretation of the Isolation of M.catarrhalis from Sputum. J Clin Microbiol 28:2674, 1990.
- 67- Van Ham SM, Van Alphen L, Mooi FR: Fimbria-Mediated Adherence and Hemagglütination of Haemophilus influenzae. J Infect Dis 165 (Suppl 1):97, 1992.

- 68- Vural S: Pratik Doktor (Journal Mensuel de Medicine Pratique T: XXII-No:5) İstanbul, 1952.
- 69- Ward JI, et al: Rapid Diagnosis of Haemophilus influenzae type b infections by latex particle agglutination and counterimmun electrophoresis. J Pediatr 93:37, 1978.
- 70- Weiner M, Penha PD: Evaluation of Bacto TB Hydrolysis Reagent (Tween 80) for the Identification of Branhamella catarrhalis. J Clin Microbiol 28:126, 1990.
- 71- Yücel A, Mamal M, Saraç A: Haemophilus influenzae Serovar b, Biovar V ile oluşan bir dakriyosistit vakası. Türk Mikrobiol Cem Derg 17(3-4):227, 1987.
- 72- Yücel A, Mamal Torun M, Ergin S, Sevme R: Muhittin Üstündağ İlkokulu Arasınıf Öğrencilerinde Haemophilus influenzae tip b ile oluşan rinit salgını. Enfeksiyon Derg 7(1-2):27, 1993.
- 73- Yogeu R, Melick C, Kabat K: Nasopharyngeal carriage of Haemophilus influenzae Type b: Attempted Eradication by cefaclor or Rifampin. Pediatrics 67:430, 1981.