

27608

TC  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN  
MORAXELLA CATARRHALİS'İN  
İZOLASYONU VE İDENTİFİKASYONU**

TEZ YÖNETİCİSİ  
Prof. Dr. Şir Ahmet FAZLI

Dr. A. Nedret KOÇ  
UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ  
1993

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON BİRİMİ

## İÇİNDEKİLER

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| TABLO LİSTESİ .....              | i  |
| GİRİŞ ve AMAÇ.....               | 1  |
| GENEL BİLGİLER .....             | 2  |
| GEREÇ VE YÖNTEM .....            | 13 |
| Kullanılan özel besiyerleri..... | 19 |
| BULGULAR .....                   | 22 |
| TARTIŞMA .....                   | 29 |
| SONUÇ .....                      | 35 |
| ÖZET .....                       | 36 |
| SUMMARY (İNGİLİZCE ÖZET) .....   | 37 |
| KAYNAKLAR .....                  | 39 |

## TABLO LİSTESİ

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tablo I:    | Neisseriaceae familyasının genuserarını ayırt edici özellikler.   | 3  |
| Tablo II:   | M. catarrhalis'in özellikleri ve diğer Neisseria türlerinden farkları.  | 4  |
| Tablo III:  | M. catarrhalis'de BRO-1 ve BRO-2 enzimlerinin karşılaştırılması.  | 10 |
| Tablo IV:   | BRO beta-laktamazlarını ve TEM-1'i M. catarrhalis'e konjugasyon yoluyla aktarmada başarı oranları.                                    | 10 |
| Tablo V:    | Klinik örneklerden izole edilen Gram negatif, oksidaz ve katalaz pozitif kokların dağılımı.   | 22 |
| Tablo VI:   | M. catarrhalis'in identifikasyonunda uygulanan testler.   | 23 |
| Tablo VII:  | 33 M. catarrhalis'in klinik örnekler arasında dağılımı.   | 24 |
| Tablo VIII: | Balgamlarında M. catarrhalis izole edilen 15 hastanın analizi.  | 25 |
| Tablo IX:   | M. catarrhalis izole edilen nazofarenks kültürlerinin dağılımı.   | 25 |
| Tablo X:    | Kontrol grubu ile akut otitis medialis çocukların nazofarenks kültürlerinde M. catarrhalis izolasyonunun karşılaştırılması.           | 26 |
| Tablo XI:   | Kontrol grubu ile 10 günden fazla öksürüğü olan çocukların nazofarenks kültürlerinden M. catarrhalis izolasyonunun karşılaştırılması. | 27 |
| Tablo XII:  | Kontrol grubu ile sinüzitli çocukların nazofarenks kültürlerinden M. catarrhalis'in izolasyonunun karşılaştırılması.                  | 27 |
| Tablo XIII: | İzole edilen M. catarrhalis suşlarının beta-laktamaz aktiviteleri.  | 28 |

## GİRİŞ ve AMAÇ

**Moraxella catarrhalis** Neisseriaceae ailesinden Gram negatif diplokoktur. Mikroorganizma ilk olarak 1896 yılında tanımlanmış ve ilk 50 yıl içinde üst solunum yollarının komensali olarak düşünölmüştür. Ancak son 10-15 yıldır hastalık etkeni olarak değeriendirilip önemsenmiştir (48). 1980'li yılların başlarında enfekte sinüslerin iğne aspirasyonlarından (69) ve otitis medialı çocuklarda orta kulak aspirasyon sıvılarının kültürlerinde (34) izole edildiği zaman önemli bir patojen olarak kavranmaya başlandı. Bu gün **Moraxella catarrhalis**, çocukların sinüzit, otitis media, çocukların ve büyüklerin alt solunum yolları hastalıklarında; *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae*'den sonra üçüncü en yaygın patojen olarak kabul edilmektedir (6,76).

Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi klinik ve polikliniklerine değişik şikayetlerle başvuran hastaların klinik örneklerinden bakteriyolojik yöntemlerle **Moraxella catarrhalis**'in izolasyonunu ve identifikasyonunu amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

**Moraxella catarrhalis**'i ilk olarak 1896 yılında R. Pfeiffer, bronkopnömoni çocukların bronşiyollerinden ve alveollerinden izole edildiğinde *Micrococcus catarrhalis* olarak tanımladı (31). Neisseriaceae'lerle morfolojik benzerliklerinden ve sitokrom oksidaz aktivitelerinden dolayı, 1960 yıllarında *Neisseria catarrhalis* olarak tekrar isimlendirildi (76). 1970'de Catlin (13), nükleik asit hibridizasyon çalışmaları, guanin-sitozin toplam miktarı ve genetik transformasyon çalışmaları sonucunda bu mikroorganizmayı farklı bir genusa transfer etti. *Neisseria*'ların tanımlanmasında ve isimlendirilmesinde öncülük eden seçkin Amerika'lı mikrobiyolog Sarah Branham'ın ismine itafeten **Branhamella catarrhalis** olarak isimlendirildi (13,71). Bovre (10), 1974'de *Branhamella* ile *Moraxella* genusunun türleri ile fizyolojik ve genetik ilişkiyi gösteren çalışmalarına dayanarak *Branhamella*yı *Moraxella*'nın bir subgenusu olmasını savundu. Bundan dolayı şimdi tam ismi **Moraxella (Branhamella) catarrhalis**dir. Sarah Branham'ın onuruna verilen *Branhamella* orjinal ismi atılamamış, orta isim olarak kullanılmaktadır. Buna rağmen bir çok yazar halen **B. catarrhalis** olarak kullanmaktadır (18).

**M. catarrhalis**'in içinde bulunduğu Neisseriaceae familyası içinde dört cins bakteri *Neisseria*, *Moraxella*, *Acinetobacter* ve *Kingella* yer almaktadır. Eskiden

aynı familyada ayrı bir cins olarak yer alan Branhamella cinsi, Moraxella cinsinin bir alt genusu olarak yerleştirilmiş, bu suretle Moraxella cinsinin birisi subgenus Moraxella ve diğeri subgenus Branhamella olmak üzere 2 alt genusa ayrılmıştır (Tablo I), (75).

Tablo I: Neisseriaceae familyasının genuslarını ayırt edici özellikler (75).

| Genus                  | morfoloji          | glikoza etkileri | oksidaz | katalaz | G+C (% oranı) |
|------------------------|--------------------|------------------|---------|---------|---------------|
| Neisseria <sup>a</sup> | Gram negatif kok   | +                | +       | +       | 46.5-53.5     |
| Moraxella              |                    |                  |         |         |               |
| Subgenus Moraxella     | Gram negatif basil | -                | +       | +       | 40-47.5       |
| Subgenus Branhamella   | Gram negatif kok   | -                | +       | +       | 40-47.5       |
| Acinetobacter          | Gram negatif basil | ±                | -       | +       | 38-47         |
| Kingella               | Gram negatif basil | +                | +       | -       | 47-55         |

<sup>a</sup> Türleri: N. gonorrhoeae, N. Meningitidis, N. lactamica, N. sicca, N. subflava, N. mucosa, N. flavescens, N. sine-rea, N. elongata, N. canis, N. dentrificans.

Branhamella genusu **M. catarrhalis**'e ek olarak B. caviae, B. ovis, B. cuniculi'den oluşan üç tür daha içerir. Bu türlerin çeşitli hayvanlarda (örneğin koyu, koyun, tavşan) kolonize olduğu bilinmekte olup insanlarla ilişkileri yoktur (31).

### **Moraxella catarrhalis'in morfoloji, kültür ve biokimyasal özellikleri:**

Moraxella catarrhalis Gram negatif koktur. Gram yöntemi ile boyamalarda bazen alkolle renksizleştirme işlemine direnç gösterir ve Gram pozitif boyanır (7). Etil alkol ve asetonu bire eşit oranda karıştırarak 20 saniyede yapılan renksizleştirme işleminin uygun olduğu gösterilmiştir (1). Mikroskopik olarak böbrek veya kahve çekirdeği görünümünde diplokoklar şeklindedir. Hücreler dik açı yaparak ikiye bölünüp çoğaldıklarından bazen tetrad görünümü verebilirler. Tek bir hücrenin büyüklüğü izolatların kaynağı (klinik örnek veya kültür) ve kültür yaşına göre 0,6 ile 1.5 µm (mikrometre) arasında değişmektedir. Endosporu yoktur ve hareketsizdirler (48). Aerop ve fakültatif anaerob olup basit besi yerlerinde kolayca ürerler (7). Moraxella catarrhalis'in kültürü için, örneklerden %5 koyun kanlı agar

veya çikolata besi yerine veya her ikisine de ekim yapılır ve 35°C de hem normal atmosferik ortamda, hemde %5-7 CO<sub>2</sub> li ortamda inkübe edilir. Bir gece inkübasyonu takiben *Moraxella catarrhalis* yaklaşık 3-5 mm çapında, yuvarlak, non-hemolitik, beyazımsı gri renkte koloniler oluşturur. Koloniler agara yapışık değildir ve öze ile vasatın üzerinden bozulmadan kayar. Bu özelliğe "*Hockey puck*" özelliği denir. **M. catarrhalis**, *N. gonorrhoea* ve *N. meningitidis* için hazırlanmış selektif besiyerlerinde rahatlıkla üreyebilir (48). Bu mikroorganizmalar da oksidaz ve katalaz testleri olumludur. Oksidaz pozitif diğer Gram negatif koklardan ayıran özellikleri; glikoz, maltoz, sukroz, fruktoz ve laktozu fermente edememeleri, oda ısısında nutrient agarda üremeleri, nitrat ve nitriti redükte etmeleri, DNase ve butirat esteraz üretmeleridir (28,31,48), (Tablo II).

Tablo II: *M. catarrhalis*'in özellikleri ve diğer *Neisseria* türlerinden farkları (48).

| Türler                  | Koloni morfolojisi                               | Kültürde üreme           |               | Asit üretimi |        |        |        |         | reduksiyonu     |                 |       |
|-------------------------|--|--------------------------|---------------|--------------|--------|--------|--------|---------|-----------------|-----------------|-------|
|                         |  | 22°C da                  | 35°C da       | Glikoz       | Maltoz | Laktoz | Sukroz | Fruktoz | NO <sub>3</sub> | NO <sub>2</sub> | DNase |
|                         |  | Çukolata veya kanlı agar | Nütrient agar |              |        |        |        |         |                 |                 |       |
| <i>N.gonorrhoeae</i>    | Griden-beyaza, düz                               | 0                        | 0             | +            | 0      | 0      | 0      | 0       | 0               | 0               | 0     |
| <i>N. Meningitidis</i>  | Pigmentsiz, veya griden beyaza, düz, transparant | 0                        | 0             | +            | +      | 0      | 0      | 0       | 0               | D               | 0     |
| <i>N. lactamica</i>     | Pigmentsiz, veya yeşilimsi düz, transparant      | D                        | +             | +            | +      | +      | 0      | 0       | 0               | D               | 0     |
| <i>N. sicca</i>         | Pigmentsiz, kuru yapışkan                        | +                        | +             | +            | +      | 0      | +      | +       | 0               | +               | 0     |
| <i>N.subflava</i>       | Yeşilimsi, sarı, düz sıklıkla yapışkan           | +                        | +             | +            | +      | 0      | D      | D       | 0               | +               | 0     |
| <i>N. mucosa</i>        | Bazen sarımsı mukoid                             | +                        | +             | +            | +      | 0      | +      | +       | +               | +               | 0     |
| <i>N. flavescens</i>    | Sarı, opak, düz                                  | +                        | +             | 0            | 0      | 0      | 0      | 0       | 0               | +               | 0     |
| <i>N. sinerea</i>       | Gri beyaz  | 0                        | +             | 0            | 0      | 0      | 0      | 0       | 0               | +               | 0     |
| <i>N. polysaccharea</i> | Pigmentsiz veya sarımsı                          | 0                        | +             | +            | +      | 0      | 0      | 0       | 0               | D               | 0     |
| <i>N. elongata</i>      | Griimsi beyaz, düz kuru                          | +                        | +             | 0            | 0      | 0      | 0      | 0       | 0               | +               | 0     |
| <i>M. catarrhalis</i>   | Pigmentsiz veya gri, opak, düz                   | D                        | +             | 0            | 0      | 0      | 0      | 0       | +               | +               | +     |

+: Çoğunlukla pozitif, -: Çoğunlukla negatif, D: Değişken

**M. catarrhalis** ve *B. ovis* haricinde diğer neisserialar butirat esteraz üretmezler (31). **M. catarrhalis**,  $\beta$  galaktosidaz,  $\delta$ -glutamilaminopeptidaz ve hidrok-siprolilaminopeptidaz enzimlerini oluşturmazlar (48).

**M. catarrhalis**'in %5 sukrozdan iodin reaksiyonu ile polisakkarit üretememesi, onun diğer kommensal neisserialardan ayrılmasına yardımcı olabilir (75).

**M. catarrhalis**'in identifikasyonunda DNase ve butirat esteraz üretimi oldukça önemlidir. Butirat esteraz aktivitesi metilum heliferil butirat substrat olarak kullanıldığında fluorometrik veya tributirin substrat olarak kullanıldığında kolorimetrik olarak gösterilir (16,30). DNase ve tributirin hidroliz testlere alternatif olarak tween 80 hidroliz testi önerilmektedir (74).

**M. catarrhalis**'in yüzey maddelerinin antijenik analizlerinde P-protein olarak isimlendirilen türe spesifik protein varlığı gösterilmiştir. Normal insan serumunun %69'unda bu protein için presipitan antikorlar belirlenmiştir (31). **M. catarrhalis**'in neden olduğu alt solunum yolu infeksiyonu olan hastaların serumlarında, bu proteine karşı oluşan antikor düzeylerinde kontrol grubu serumlarına göre önemli derecede artış bildirilmiştir (14).

**M. catarrhalis**'in virulans faktörlerini ve infeksiyonlardaki immun cevabını anlamak için dış membran proteinlerinden (DMP) faydalanılmaya çalışılmış. Sekiz majör dış membran proteini (A'dan H'a kadar) identifiye edilmiştir. Çeşitli klinik örneklerden elde edilen **M. catarrhalis** suşlarının DMP'leri ileri derecede benzerlik göstermektedir. **M. catarrhalis**'in DMP'lerinden ikisi (DMP-E,G) bakteri yüzeyinde antijenik determinant özelliğindedir. Bu özellik gelecekte aşılarda geliştirilmesi konusunda önemli olabilir (3,49).

**M. catarrhalis** suşlarının hücre yüzey lipopolisakkaritleri antijenik olarak benzer olduğundan dolayı antijenik ayırımı faydalı olamaz. Ancak serolojik olarak **M. catarrhalis**'e bağlı hastalığı araştırırken kullanılabilir (18). Fenotipik, elektromikroskopik ve hibridizasyon verilerinin hepsi **M. catarrhalis**'de tip 4 pilus



(Fimbria) var olabileceğini göstermiştir. Buna ek olarak tip 4 sınıfına girmeyen bir pilusun da varlığı belirlenmiştir. Bu iki farklı tip pilusun, **M. catarrhalis**'in mukozal epitel hücrelerine yapışmasında, orada kolonize olup gelişmesinde rolü olabileceği savunulmaktadır (40). **M. catarrhalis**'in *in vitro* bir B hücresi stimülatörü olduğu gözlenmiştir (24).

### **M. catarrhalis'in patogenezi ve klinik önemi:**

**M. catarrhalis**, sağlıklı insanların üst solunum yolunda normal bakteri florasında bulunabilir. Akut endokardit ve menenjit gibi sistemik, hayatı tehdit eden hastalıklarla, akut otitis media, sinüzit ve bronkopulmoner hastalıklar gibi lokalize infeksiyonlara da neden olan bir patojendir (24).

**M. catarrhalis**, akut bakteriel otitis media etkenleri arasında *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*'dan sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Bu olguların %10-15'inden sorumludur (6,65). Akut otitis mediada, **M. catarrhalis**'in patojenik rolü tam anlaşılammıştır. Bir solunum sistemi virüsünün nazofarenks yoluyla alınmasını takip eden iki hafta içinde bakteriyel orta kulak infeksiyonu riski arttığından dolayı daha önceki viral infeksiyon önemli bir predispozan sebep olarak görülmektedir. Viral infeksiyon östaki borusu fonksiyonunu ve konak savunmasını değiştirir. Bu faktörler, nazofarenks bakterilerinin östaki borusuna çıkmasını sağlayarak orta kulak iltihabına sebep olabilir. **M. catarrhalis** bir enflamatuar eksudanın varlığında, genellikle saf kültür halinde, orta kulak eksudasından izole edilmektedir (34). **M. catarrhalis**'in neden olduğu orta kulak infeksiyonlarında **M. catarrhalis**'e karşı oluşan antikor düzeylerinin yükseldiğini göstererek patojenite hakkında daha önceden deliller sağlanabilir. Bu diğer patojenlerin neden olduğu otitis mediada gösterilememiştir (38). **M. catarrhalis**'e bağlı otitis mediada uygun antibakterial tedavi uygulanmazsa orta kulak eksudasında **M. catarrhalis** kalıcı olur (39). **M. catarrhalis**'e bağlı otitis mediadaki semptomlar *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*'a benzer semptomlar oluşturur. Ancak serum CRP konsantrasyonları bu etkilere göre daha düşük düzeydedir. Bu durum **M. catarrhalis**'in sistemik antienflamatuar cevabı daha az uyardığını göstermektedir (35).

Akut otitis mediaya neden olan **M. catarrhalis** suşları %70-80 oranında beta-laktamaz üretirler. Son 20 yılda beta-laktamaz üreten suşlarda hızlı bir artış olduğu gözlenmektedir (57).

**M. catarrhalis** bakteriel orjinli maksiller sinüzitte yine *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*'dan sonra ikinci veya üçüncü sıklıkta önemli patojendir. **M. catarrhalis**'in neden olduğu maksiller sinüzitlerde kompleman titreleri erken dönemde yükselir. Bu hastalık hakkında ön bilgi verebilir (39,68).

**M. catarrhalis** çocuklarda bakteriyel trakeitin bir nedeni olarak gösterilmiştir (2,9). **M. catarrhalis**'e bağlı bakteriyel trakeitin hastalara uygulanan entübasyona bağlı gelişebileceğine veya Respiratory syncytial virüs ile ko-infeksiyon olabileceğine ait yayınlar olmasına rağmen (2), diğer birçok çalışmalarda predispozan faktörler bulunamamıştır (9).

Çocuk ve yetişkinlerin bakteriyel solunum yolu infeksiyonlarında **M. catarrhalis** ikinci veya üçüncü sıklıkta görülmektedir (39,52). Asemptomatik infant ve çocuklarda **M. catarrhalis**'in kolonizasyon oranı %10-36 iken, uzun süre öksürüğü olan ve akut otitis medianın tekrarlandığı çocuklarda nazofarenks kolonizasyon oranı yükselir (23). On günden fazla öksürüğü olan çocuklarda **M. catarrhalis**'in nazofarinksten izolasyon oranı %66 dolaylarında iken, aynı mevsimde kontrol grubunu oluşturan çocuklarda bu oran %28 bulunmuştur. Çocuk ve yetişkin popülasyonlarında **M. catarrhalis**'in solunum yolu kolonizasyonu veya infeksiyonu için viral tetik mekanizmasının sorumlu olabileceği düşünülmektedir (62). **M. catarrhalis** alt solunum yolu infeksiyonlarında yalnız veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), immün sistemi azaltan kardiopulmoner, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, akciğer veya diğer organ kanserleri ve serebral infarkt gibi hastalıklarla birlikte bulunabilmektedir (15,45).

Ayrıca **M. catarrhalis** bu yüzyılın başlarından beri, immün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi, yaşamı tehdit eden; sepsis, menenjit ve endokardit gibi infeksiyonlara yol açabilen fırsatçı bir patojen olarak bilinmektedir. Akut lenfoblastik

lösemi, lenfoma ve immünogloblin G yetmezlik sendromu gibi hastalıklarda konak defansı değiştiği zaman **M. catarrhalis**'e bağlı sepsis geliştiği bildirilmiştir (12,41,61).

Daha önce sağlıklı olan çocuklarda ortaya çıkan **M. catarrhalis** menenjitlerinin yanısıra, otolaringolojik cerrahi sonrasında da **M. catarrhalis** menenjiti meydana gelmiştir (50). Ayrıca bir olguda **M. catarrhalis**, serebrosipinal sıvı shunt kateteri etrafındaki selülitte izole edilmiştir (33).

**M. catarrhalis** prostetik kapağı olan veya konjenital kalp hastalığı olan hastalarda endokarditten sorumlu bulunmuştur (21,27).

Nadir olarak **M. catarrhalis**'e bağlı septik artrit, vertebral osteomyelit, yetişkinlerde üretrit, çocuklarda üriner sistem infeksiyonlarda etken olarak gösterilmiştir (39,56).

**M. catarrhalis**'in oftalmia neonatoruma, çocuklarda ve yetişkinlerde konjunktivit ve keratite de neden olduğu bildirilmiştir (39,64).

### **Epidemiyoloji ve kolonizasyon:**

**M. catarrhalis** üst solunum yolunun normal flora üyesi olarak bulunabilmektedir. İkinci veya üçüncü sıklıkta patojen olarak bulunduğu, akut otitis media, sinüzit, bronkopulmoner infeksiyonlara bu bölgeden direkt yayılır (57,63). Solunum yolundaki kolonizasyonu, yetişkinlere göre çocuklarda daha sıktır (75). Sık sık solunum yolu infeksiyonu olan, tekrarlayan otitis mediaya eğilimli çocuklarda kontrol grubuna göre kolonizasyon sıklığı daha fazladır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, viral infeksiyonun mukozadaki hasarının **M. catarrhalis**'in kolonizasyonuna ve infeksiyona yol açtığı ileri sürülmektedir. Bir başka deyişle viral infeksiyonlar **M. catarrhalis**'in infeksiyonu ve kolonizasyonu için tetik çeken bir mekanizmadır. Okul gibi kalabalık yerlerdeki çocuklarda mikroorganizmanın görülme sıklığı artar. Solunum yolu örneklerinden mikroorganizma, %50-60 oranda saf kültür olarak izole edildiği gibi *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* ile birlikte

bulunabilmektedir (11,23,32,62).

Akut otitis medialis çocuklarda **M. catarrhalis**'in elde edilme oranı yağışlı kış günlerinde, ilkbahar ve yaz günlerine göre daha fazladır. Akut otitis media epizotlarında nazofarenks örneklerinde **M. catarrhalis** sıklıkla izole edilen patojendir (66).

**M. catarrhalis**'in nozokomiyal yaygınlığı sınırlı endonükleaz analizi (Restriction Endonuclease Analysis) ile ilk olarak 1988'de gösterilmiştir. Mikroorganizma artık nozokomiyal patojenler arasında yerini almıştır (5,53).

#### **Antibiyotik hassasiyeti ve beta-laktamaz üretimi:**

1970 li yılların başlarında **M. catarrhalis** izolatları penisilinler ve tetrasiklinler dahil olmak üzere, solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan bütün antibiyotiklere hassastır. Bu gün, çeşitli antibiyotiklere karşı görülen direnç **M. catarrhalis**'e bağlı infeksiyonlar için tedavi seçiminde zorluk oluşturmaktadır. Penisilin, amoksisilin ve ampisilin'in ampirik kullanımı tavsiye edilmemekte ve eritromisin, tetrasiklin gibi ajanlar için hassasiyet testi gerekmektedir. **M. catarrhalis** izolatlarındaki en önemli direnç problemi BRO beta-laktamazlarının varlığıdır (72). Beta-laktamaz enzimi üreten **M. catarrhalis** suşu ilk defa 1977 de Avrupa'da ortaya çıkmıştır (54). **M. catarrhalis** suşları arasında beta-laktamaz yaygınlığı giderek artmış, 1970 yılında bu oran %40 iken, 1988 de %84'e ulaşmıştır. **M. catarrhalis** izolatlarının çocuk veya erişkinden alınması, hastalığın varlığı veya yokluğu, mikroorganizmanın elde edildiği anatomik bölge dikkate alınmaksızın beta-laktamaz üretme insidansı benzerdir (44,72).

**M. catarrhalis**'in beta-laktamazları BRO-1 ve BRO-2 olarak tanımlanan, fenotipi benzer iki enzimden oluşmuştur. Bu enzimlerin orjinal ismi Ravasio ve 1908 dir. BRO-1 **M. catarrhalis**'in beta-laktamaz üreten suşların yaklaşık %90'ında, BRO-2 de %10'unda bulunur. BRO-1'in, BRO-2'ye göre iki-üç kat daha fazla üretildiği gösterilmiştir. Enzim üretimi düzenli kontrol altındadır. BRO-1 içeren suşlar BRO-2'lilere göre daha güçlü bir enzim kapasitesine sahiptir. Böylece

BRO-1 içeren izolatlar, BRO-2'lilere göre daha yüksek MIC değerlerine sahiptir (Tablo III), (72).

Tablo III: *M. catarrhalis*'de BRO-1 ve BRO-2 enzimlerinin karşılaştırılması.

- 
- \*BRO-1 (Ravasio) *M. catarrhalis*'in beta-laktamaz üreten suşların %90'ında bulunur
  - \*BRO-2 (1908) suşların %10'unda bulunur
  - \*Her iki enzim de aynı substrat ve inhibitör profiline sahiptir
  - \*BRO-1 BRO-2 miktarlarından iki-üç kat fazla üretilir
  - \*BRO-1 sentezleyen izolatlar, BRO-2 sentezliyenlere göre daha yüksek MIC değerlerine sahiptir.
- 

**M. catarrhalis**'in tek bir suşunda TEM-1 beta-laktamaz rapor edilmiştir. Bu izolat iki aminoglikozid fosforilaz enzim de ihtiva eder. TEM-1 ve aminoglikozid fosforilaz enzimi konjugasyon ile *Neisseria subflava* ve transformasyon ile *E. coli* K12'ye transfer olabilmektedir. Bu enzimlerin transferi 32 mega dalton büyüklükteki plasmid ile olmaktadır (59). **M. catarrhalis**'in BRO içeren izolatlarının plasmid çalışmalarında, ekstrakromozomal DNA'yı, suşların yalnız %10 unda 12,2 kb (kilobaz) plasmid gösterilmiştir. Fakat plasmidlerin beta-laktamazla ilişkisi kurulamamıştır (4). BRO enzimleri ihtiva eden bir konjugal transpozonun **M. catarrhalis**'de beta-laktamaz transferini oluşturduğu gösterilmiş, diğer beta-laktamazlarla ilişkisi (örneğin TEM-1) kabul edilmemiştir (Tablo IV), (72).

Tablo IV: BRO beta-laktamazlarını ve TEM-1'i *M. catarrhalis*'e konjugasyon yoluyla aktarmada başarı oranları.

| Eşleşen mikroorganizmalar                         | Beta-laktamaz  | başarı oranı |
|---|----------------|--------------|
| <i>M. catarrhalis</i> - <i>M. catarrhalis</i>     | BRO-1 ve BRO-2 | >%90         |
| <i>M. lacunata</i> - <i>M. catarrhalis</i>        | BRO-1          | %100         |
| <i>M. nonliquefaciens</i> - <i>M. catarrhalis</i> | BRO-1ve BRO-2  | >%90         |
| <i>M. catarrhalis</i> - <i>M. nonliquefaciens</i> | BRO-1          | %0           |
| <i>N. gonorrhoeae</i> - <i>M. catarrhalis</i>     | TEM-1          | %0           |

BRO enzimleri, penisilin, ampisilin, metisilin ve sefakloru yaklaşık olarak aynı oranlarda inaktive ederler (73). Bu enzimlerin çeşitli ilaçlarda MİC üzerine etkisi, penisilin ve ampisilinde en yüksek düzeyde (Enzim üreten suşlarda MİC değerinde ortalama 256 kat artış) ve ikinci jenerasyon oral (örneğin sefuroksim, sefaklor) ve üçüncü jenerasyon parenteral sefalosporinlerde düşük düzeydedir (enzim ihtiva eden suşlarda MİC değerinde ortalama 2-4 kat artış olur). BRO beta-laktamazlar *in vitro* klavulanik asit ve sulbaktama yüksek oranda hassastır. Penisilin ile bu beta-laktamaz inhibitörlerinin kombinasyonu beta-laktamaz üreten suşlara karşı yüksek aktivite sağlar (19).

BRO-1 üreten **M. catarrhalis** suşları penisilinlere karşı BRO-2 üretenlere göre daha dirençlidir. Penisilin alınmadığında beta-laktamaz üreten suşlar ile beta-laktamaz üretmeyen suşlar arasında konaktaki kolonizasyon oranı eşittir. Fakat penisilin varlığında, beta-laktamaz üretimi muhtemelen daha fazladır (22). Beta-laktamazlar sefalosporinlere göre penisiline karşı daha aktiftirler (24). Beta-laktamaz pozitif **M. catarrhalis**'in beta-laktamaz negatif suşlarına göre oral sefalosporinlere karşı MİC değerleri daha fazladır. Hassasiyetleri değerlendirildiğinde, seftriakson oral sefalosporinlere göre daha hassastır. Diğer sefalosporinlerin hassasiyetleri karşılaştırıldığında; Sefepime > sefiksim = seftibuten > sefuroksim = sefaklor = karbasefem > sefprozil olarak sıralanabilir (20).

Beta-laktamaz üreten bakterilerle oluşan infeksiyonlar oral beta-laktam antibiyotiklerin kullanılması, hastalarda artan miktarda kalıcı taşıyıcılık riskine neden olmaktadır. Bu olay, **M. catarrhalis**'in beta-laktamaz üretimine aracı genetik determinantların kendi genusu içinde konjugasyon yolu ile transfer olabilmesiyle açıklanabilir (22).

**M. catarrhalis**'in beta-laktamaz enzim aracı ile ilaçlara dirençliliğinden başka vankomisin, trimetoprim ve klindamisine de dirençliliği söz konusudur. Fakat mekanizması bilinmemektedir. İzolatlar trimetoprime dirençli olmasına rağmen trimetoprim ve sulfametoksazol ile kombinasyonuna hassastır (72). Son zamanlar-

da bu kombinasyona dirençli suşlar bildirilmiştir (59).

**M. catarrhalis**'in eritromisin, tetrasiklin ve analoglarına 1983'de dirençlilik saptanmış olmasına rağmen, dirençliliğin mekanizması ve izolatlar arasındaki yaygınlığı bilinmemektedir (72).

**M. catarrhalis**'de özellikle streptomisinde belirlenen aminoglikosid direnci görülmüştür (59).

Alt solunum yolu infeksiyonlarında **M. catarrhalis** %2-5 oranında etken olup bunlarda ampirik seçilecek ilaç ikinci jenerasyon sefalosporinler, amoksisilin/klavulanik asit veya trimetoprim-sulfametoksazol olabilir (37).

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Ekim 1991- Mayıs 1993 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

### **Kullanılan gereçler ve besiyerleri:**

#### **Kullanılan gereçler:**

- 1-Platin öze
- 2-Telli ve tahta eküvyon çubuk
- 3-Otoklav
- 4-Pastör fırını
- 5-Etöv
- 6-Benmari
- 7- -20°C'lik derin dondurucu
- 8-Işık mikroskopu
- 9-Mumlu cam kavanöz
- 10-0.22µm lik membran filtresi
- 11-Steril süzgeç kağıdı
- 12-Lam, pipet, pastör pipeti
- 13-90-100mm lik petri kutuları
- 14-10X100mm lik serolojik, 16X160mm lik deney, Durham tüpleri
- 15-Gram boyama seti



**Kullanılan besiyerleri:**

- 1-Buyyon
- 2-%5 defibrine koyun kanlı agar
- 3-Çikolata besiyeri
- 4-Selektif besiyeri
- 5-Nütrient agar
- 6-Nitrat besiyeri
- 7-Nitrit besiyeri
- 8-DNase besiyeri

**Ekim örnekleri:**

- 1-Balgam
- 2-Nazofarenks sürüntüsü
- 3-Maksiller sinüs sürüntüsü veya sekresyonu
- 4-Dışkulak yolu sürüntüsü
- 5-Korneal sürüntü

**Örneklerin alınması:**

Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi klinik ve polikliniklerinde kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) akut ekzazervasyonlarında, kalp yetmezliği, diabetes mellitus, tüberküloz, malign hastalıklar gibi immun sistemi baskılayan hastalıklarla birlikte alt solunum yolu hastalığı olanlardan balgam; akut otitis medialis çocukların dış kulak yolundan, 10 günden fazla öksürüğü olan bakteriyel pnömoni, larenjit, trakeit ve sinüzit ön tanılı çocuklarda nazofarenksden, akut sinüzitli yetişkinlerden maksiller sinüs sürüntüsü alındı. Hiç bir hastalığı olmayan 100 çocuğa ait nazofarenks kültürü ile kontrol grubu oluşturuldu. Alınan örnekler bekletilmeden laboratuvara getirilerek incelemeye alındı. Ayrıca Merkez Laboratuvarda çeşitli klinik örneklerden (BOS, kan, kornea ülseri gibi) izole edilen Gram negatif diplokoklar çalışmaya dahil edildi.

Balgam, steril petri kutusu, tüp veya plastik kutulara alınarak bekletilmeden incelendi. Direkt Gram boyamada, 100 büyütme ile her sahada 25 veya daha fazla lokosit ve her sahada 10 veya daha az sayıda epitel hücresi bulunan hücre-

sel kriterlerine uygun örnekler çalışmaya alındı (76). Kulak örnekleri düz, nazofarenks örnekleri ise 45-50 derece açı yapacak şekilde eğrilen tel eküvyonla, maksiller sinüs sürüntü örnekleri hastalara sinoskopi yapılarak tel eküvyonla alındı. Eküvyonla alınan örnekler steril buyyon bulunan taşıma vasatı ile laboratuvara ulaştırıldı.

Balgam örneği alınan hastaların cins, yaş ve alışkanlıkları göz önünde bulunduruldu.

### **Örneklerin bakteriyel kültürü:**

Tüm örnekler çikolata agara, %5'lik koyun kanlı agara, nütrient agara ve selektif vasata ekildi. Çikolata agar %5-10 CO<sub>2</sub> ortam sağlayan mumlu cam kavanoza konarak 35-37°C, %5'lik koyun kanlı agar 22°C de, nütrient agar ve selektif vasat 35-37°C de 24-48 saat inkübe edildi.

### **Kültürlerin değerlendirilmesi:**

Her kültür makroskopik ve Gram yöntemi ile boyanıp mikroskopik olarak incelendi. Gram yöntemi ile belirlenen Gram negatif diplokokların kolonilerinden kanlı agara subkültürleri yapıldı.

### **Identifikasyon yöntemleri:**

Subkültürlerin makroskopik olarak tekrar koloni özellikleri ve mikroskopik olarak Gram boyanma özellikleri incelendi. Bunlara ilaveten identifikasyonda, katalaz, oksidaz, glikoz, maltoz, sukroz, fruktoz ve laktoza etkileri, nitrat ve nitrit reduksiyonu, DNase testlerinden yararlanıldı.

#### **a) Katalaz testi:**

**M. catarrhalis**'in agar üzerinde üreyen kolonileri öze ile alınarak temiz lam üzerinde serum fizyolojik içinde süspansiyonları yapıldı. Üzerine %3'lük hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) damlatıldı. Gaz kabarcıklarının görülmesi halinde test pozitif kabul edildi (25).

**b) Oksidaz testi:**

Solunumlarını oksidatif fosforilasyon yolu ile yapan bakterilerin sitokrom oksidaz enzimi vardır. Oksidaz deneyi bu enzimatik etkinliğinin saptanması temelinde dayanır. Sitokrom oksidaz enzimi olanlar tetrametil-p penilen diamin dihidrokloridi okside edilebilir ve mor renk oluşur. Tetrametil-p penilen diamin dihidroklorid saf sudaki %0.5-1'lik eriği her gün için taze hazırlanarak steril süzgeç kağıdına emdirildi. Test edilecek koloni bu süzgeç kağıdının üzerine sürüldü. 5-30 saniyede oksidaz olumlu bakteriler mor renk oluşturdu (8,25).

**c) Hızlı karbonhidrat fermantasyon deneyi:**

Gram negatif kokların karbonhidratları parçalayan enzimi olup olmadığı 4 saatlik süre içinde ortaya konulması temeline dayanır.

Test solusyonu için 4ml Karbonhidrat solüsyonu ile 30ml tampon eriği karıştırılarak 0.3 ml hacimde küçük tüplere dağıtıldı. Test edilecek bakterinin saf kültürlerinden, öze ile alınan koloniler son karışıma eklendi. Bu karışım ezilerek süspansiyon haline getirildi. Dört saat 35°C etüvde bekletildi. Rengin kırmızıdan limon sarısına dönüşümü pozitif, renk değişmemesi veya portakal sarısı renge dönüşüm negatif olarak kabul edildi (25,51).

**d) Nitrat ve nitrit redüksiyon deneyi:**

Test edilecek bakterilerin saf kültürlerinden hem nitrat hemde nitrit besiyelerine ekimleri yapılarak 35°C de 24 veya 48 saat inkübe edildi. Takiben üzerlerine üç damla A ve üç damla B ayırıcından eklendi. Beş dakika sonra, nitrat besiyerinde kırmızı renk oluştu. Bu ortamda nitritlerin varlığını, yani bakterilerin nitratı redükte etmiş olduğunu gösterir. Durham tüplerinde gaz oluşmuş ise parçalanmanın daha ileri safhalara kadar yürütülmüş, amonyak ve azot gazının oluştuğu belirlendi. Renk oluşmamış ise, besi yerine bir miktar çinko tozu eklendi. Çinko, nitratları nitritlere redükte ettiğinden tozun eklenmesi ile 30 saniye içinde kırmızı renk oluşması, bakterilerin nitratı redükte etmediğini, eklenen çinko tarafından redüklendiği anlaşıldı. Nitrat redüksiyon deneyi olumsuz olarak değerlendirildi. Çinko tozu eklenmesine karşın, yine renk oluşmaz ise, bu kez ortamda nitrat kal-

mamiş ve nitratların bakteriler tarafından nitritlerden daha ileri, amonyak, nitrat oksit (NO), nitratdioksit (NO<sub>2</sub>), azot (N<sub>2</sub>) gazlarına dönüşmüş olduğu anlaşıldı. Bu durumda nitrat redüksüyonu olumlu olarak değerlendirildi.

Nitrit besiyerinde kırmızı rengin oluşmaması nitrit redüksüyonu pozitif, kırmızı rengin oluşması negatif kabul edildi (8,51).

**e) DNase (Deoxyribonuclease) testi:**

Test edilecek bakteri plak besiyerinin ortasına çizgi ekim yapılarak 35°C de 24 saat inkübe edildi. Ekim çizgisinin etrafında, besiyerinin yeşil renginin açılmış olması DNase olumlu olduğunu gösterir (8,51).

**f) Selektif vasat:**

Mueller-Hinton besiyerine, trimetoprim (3µg/ml) ve vankomisin (3µg/ml) eklenerek hazırlandı. Bu besiyeri Gram pozitif mikroorganizmaların üremesine engel oldu. Gram negatif bakteriler kolayca üredi (66).

**g) Beta-laktamaz testi:**

**M. catarrhalis** suşlarının beta-laktamaz aktiviteleri nitrocefın (Oxoid) kullanılarak kromojenik sefalosporin yöntemi ile araştırıldı. Nitrocefın 500 µg/ml olacak şekilde 0.1 M fosfat tampon eriğı ile sulandırılarak mikroyaytlara konuldu. **M. catarrhalis**'in 24 saatlik %5 defibrine koyun kanlı agardaki kültürlerinden bol miktarda bu solüsyona eklendi. Kontrol olarak E. coli, S. aureus ve **M. catarrhalis** suşu test edildi. Sarı rekte olan nitrocefın solüsyonundaki renk değışikliği 10 ve 30 dakika ile 6 saat sonra değılendirildi. Kırmızı rengin oluşması durumunda test pozitif kabul edildi.

Bütün testlerimizde kontrol suşu olarak Kültür Koleksiyonları Enstitüsü'nden (KÜKENS-İstanbul) temin edilen ATCC 25923 nolu S. aureus, **M. catarrhalis** 1482 ve E.coli ATCC 25922 kullanıldı.

**Istatistiksel analiz:**

Bulguların istatistiksel analizinde Fisher Kesin ki-kare testi uygulandı.



**Kullanılan özel besiyerleri:****Nitrat veya nitrit besiyeri:**

|                      |    |
|----------------------|----|
| Potasyum nitrat      | 1g |
| veya potasyum nitrit |    |
| Nutrient broth       | 1l |
| pH 7.0               |    |

Otoklavda 121°C de 15 dakika sterillendikten sonra Durham tüplerine dağıtıldı.

**Selektif besiyeri:**

|                    |        |
|--------------------|--------|
| Sığır et suyu      | 300ml  |
| Casein hidrolisate | 17.5g  |
| Nişasta            | 1.5g   |
| Agar               | 10g    |
| Vankomisin         | 3µg/ml |
| Trimetoprim        | 3µg/ml |
| Saf su             | 1000ml |

Antibiyotikler dışında yukardaki karışım bir cam balon içinde otoklavda 121°C de 15 dakika steril edildikten sonra 50°C'ye kadar soğuyunca antibiyotikler eklenerek steril petri kutularına dağıtıldı.

**DNase besiyeri:**

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| Deoxyribonucleid asid | 2g     |
| Phytane               | 5g     |
| Trypticase            | 15g    |
| Sodyum klorid         | 5g     |
| Agar                  | 15g    |
| Methyl green          | 100ml  |
| Distile su            | 1000ml |
| pH:7.3                |        |

Otoklavda 121°C de 15 dakika steril edildikten sonra steril petri kutularına dağıtıldı.

### **Kullanılan ayraçlar:**

#### **Oksidaz ayırıcı:**

|  |       |
|--|-------|
| Tetrametil-p penilen diamin dihidro-klorid | 5ml   |
| Saf su                                     | 0.5cc |

Her kullanımdan önce yeni hazırlandı

#### **%20'lik şeker eriyiği:**

|  |      |
|--|------|
| Şekerler (glikoz, maltoz, sukroz, fruktoz, laktoz) | 8g   |
| Saf su   | 40ml |

Membran filtresi ile steril edildi. Kullanılana kadar -20°C'de derin dondurucuda saklandı.

#### **%1'lik fenol kırmızısı eriyiği:**

|                      |      |
|----------------------|------|
| Fenol kırmızısı      | 0.5g |
| Sodyum klorid (0.1N) | 10ml |
| Saf su               | 40ml |

#### **Tampon eriyiği:**

|                            |        |
|----------------------------|--------|
| Dipotasyum fosfat          | 0.4g   |
| Monopotasyum fosfat        | 0.1g   |
| Potasyum klorür            | 8g     |
| %1'lik fenol kırmızısı (b) | 3ml    |
| Saf su                     | 1000ml |

1l lik tampon eriyiği içerisinde %1 lik fenol kırmızısından 3ml ilave edilerek otoklavda 121°C 15 dakika steril edildi. Kullanılana kadar -20°C de derin dondu-

rucuda saklandı.

**A ayıracı:**

|                  |    |
|------------------|----|
| Sulfanilik asit  | 8g |
| Asetik asit (5N) | 1l |

**B ayıracı:**

|                              |    |
|------------------------------|----|
| N,N-Dimethyl-1-naphthylamine | 5g |
| Asetik asit (5N)             | 1l |

**C ayıracı:**

Çinko tozu

**Nitrocefin solüsyonu (oxid):**

|                              |          |
|------------------------------|----------|
| Nitrocefin                   | 500µg/ml |
| Fosfat tampon eriyiği (0.1M) | 2ml      |

Her seferinde yeni olarak hazırlandı.



## BULGULAR

Erciyes Ünüversitesi Gevher Nesibe Hastanesinin klinik ve polikliniklerinden gönderilen 500 değişik klinik örneklerin bakteriyolojik kültürleri yapıldı. Bu klinik örneklerden 315 Gram negatif, oksidaz, katalaz pozitif koklar ayırt edildi (Tablo V).

Tablo V: Klinik örneklerden izole edilen Gram negatif, oksidaz ve katalaz pozitif kokların dağılımı.

| Klinik örnek                           | sayı | Gram negatif, oksidaz, katalaz pozitif koklar |      |
|--|------|---|------|
|  |      | sayı  | %    |
| Balgam                                 | 200  | 147   | 73.5 |
| Kulak sürüntüsü                        | 62   | -   | -    |
| Maksiller sinüs sürüntüsü              | 21   | 4   | 1.9  |
| Nazofarenks sürüntüsü                  | 112  | 76  | 67.9 |
| BOS <sup>a</sup>                       | 3    | 3   | -    |
| Kan <sup>a</sup>                       | 1    | 1   | -    |
| Kornea ülserinden sürüntü <sup>a</sup> | 1    | 1   | -    |
| Toplam                                 | 400  | 232   | 58   |
| Kontrol nazofarenks sürüntüsü          | 100  | 83  | 83   |
| GENEL TOPLAM                           | 500  | 315   | 63   |

a: Gram negatif diplokoklar izole edildikten sonra çalışmaya alındı.

Toplam 200 balgam örneğinden 147 (%73.5), 112 hasta çocuğun nazofarenks kültürlerinden 76 (%67.9), 100 kontrol grubu çocukların nazofarenks kültürlerinden 83 (%83) Gram negatif, oksidaz ve katalaz pozitif koklar izole edildi. Maksiller sinüzit tanılı yetişkinlerden rinoskopi yapılarak alınan 21 maksiller sinüs sürüntü kültürlerinden 4 (%1.9) Gram negatif, oksidaz, katalaz pozitif koklar izole edildi. Akut otitis medialı kulak zarı perforasyonu olmuş 62 çocukta dış kulak yolu sürüntü kültürlerinden Gram negatif, oksidaz ve katalaz pozitif kok izole edilemedi. Rutin çalışmalardan elde edilen üç BOS, bir kan, bir korneal sürüntü örneklerinden izole edilen Gram negatif koklar identifikasyon için çalışmaya alındı.

Klinik örneklerden Gram negatif, oksidaz ve katalaz pozitif koklar içinde, koloni morfolojisine, pigment oluşumuna, glikoz, maltoz, fruktoz, sukroz ve laktoz'u fermente etmemesine, nitrat ve nitrit'i gaz oluşturmadan redükte etmesine, 22°C de %5 defibrine koyun kanlı agarda, 35°Cde nütrient agarda üremesine, DNase pozitifliğine göre **M. catarrhalis** suşları identifiye edildi (Tablo VI).

Tablo VI: *M. catarrhalis*'in identifikasyonunda uygulanan testler.

| Gram boyanma özelliği        | Negatif                 |
|------------------------------|-------------------------|
| Koloni morfolojisi           | Pigmentsiz veya gri düz |
| 22°Cda koyun kanlıda üreme   | +                       |
| 35°Cda nütrient agarda üreme | +                       |
| Katalaz                      | +                       |
| Oksidaz                      | +                       |
| Asid üretimi:                |                         |
| Glikoz                       | -                       |
| Maltoz                       | -                       |
| Laktoz                       | -                       |
| Sukroz                       | -                       |
| Fruktoz                      | -                       |
| Nitrat redüksiyonu           | +                       |
| Nitrit redüksiyonu           | +                       |
| DNase                        | +                       |

Kontrol dahil toplam 500 klinik örnekten elde edilen 315 Gram negatif, oksidaz ve katalaz pozitif koklar arasından 33 (%10.5) **M. catarrhalis** identifiye edildi. Bunların 15 (%10.2)'i balgam kültürlerinden, 12 (%15.8)'si hasta çocukların nazo-

farenks kültürlerinden, 5 (%6)'i kontrol grubu çocukların nazofarenks kültürlerinden, biri korneal sürüntü kültüründen izole edildi (Tablo VII).

Tablo VII: 33 *M. catarrhalis*'in klinik örnekler arasında dağılımı.

| Kliniik örnekler                             | Gram negatif, katalaz ve oksidaz pozitif kokların sayısı | İzole edilen <i>M. catarrhalis</i> |             |
|--|--|------------------------------------|-------------|
|  |  | Sayı                               | %           |
| Balgam                                       | 147  | 15                                 | 10.2        |
| Maksiller sinüs sürüntüsü                    | 4  | -                                  | -           |
| Hasta çocukların nazofarenks kültürü         | 76   | 12                                 | 15.8        |
| BOS  | 3  | -                                  | -           |
| Kan  | 1  | -                                  | -           |
| Korneal sürüntü                              | 1  | 1                                  | -           |
| Kontrol grubu çocukların nazofarenks kültürü | 83   | 5                                  | 6           |
| <b>TOPLAM</b>                                | <b>315</b>   | <b>33</b>                          | <b>10.5</b> |

Toplam 200 balgam örneğinin kültürlerinde 147 (%73.5) Gram negatif, oksidaz ve katalaz pozitif koklar izole edildi. Bunlardan 15 (%10.2)'i *M. catarrhalis* olarak tanımlandı. Balgamında *M. catarrhalis* izole edilen olguların 10'u erkek, 5'i kadın olup hastaların yaşı 18-75, ortalama 45 yaş ve bunlarında %87'si 40-75 yaşları arasında idi. Öyküsünde sigara içme alışkanlığı 8'inde, klinik olarak 15 (%100)'ünde altta yatan başka bir hastalık vardı. *M. catarrhalis* izole edilen hastaların 11 (%73)'ünde tek başına veya diğer hastalıklarla beraber KOAH vardı. Altta yatan diğer hastalıklar; hipertansiyon, diabetes mellitus, miyokard infarktüsü, akciğer tüberkülozu, spontan pnömotoraks, dermatomiyozit + kortizon tedavisi, bronkojenik kanserdi (Tablo VIII).

Toplam 112 nazofarenks kültüründen izole edilen *M. catarrhalis*'in hastalıklara göre dağılımı Tablo IX da özetlendi. Nazofarenks kültürlerinin 42'si akut otitis media, 56'sı 10 günden fazla öksürüğü olan, 14'ü sinüzitli çocuklardan elde edildi.

Tablo VIII: Balgamlarında *M. catarrhalis* izole edilen 15 hastanın analizi.

| Hastalar                             | olgu sayısı | %    |
|--------------------------------------|-------------|------|
| Yaş grupları:                        |             |      |
| 18-39 yaş                            | 2           | 13   |
| 40-75                                | 13          | 87   |
| Cins:                                |             |      |
| Kadın                                | 5           | 33   |
| Erkek                                | 10          | 67   |
| Sigara alışkanlığı:                  |             |      |
| Var                                  | 8           | 53.3 |
| Yok                                  | 7           | 46.7 |
| Altta yatan hastalıklar:             |             |      |
| KOAH                                 | 4           | 26   |
| KOAH+Kor pulmonale                   | 3           | 20   |
| KOAH+Hipertansiyon                   | 1           | 6.7  |
| KOAH+Hipertansiyon+Diabetes Mellitus | 1           | 6.7  |
| KOAH+Miyokard infarktüsü             | 1           | 6.7  |
| KOAH+AC tbc+Kalb yetmezliği          | 1           | 6.7  |
| Astma bronşiyale+Spontan pnömotoraks | 1           | 6.7  |
| Dermatomyozit+Kortizon tedavisi      | 1           | 6.7  |
| Göğüs deformitesi                    | 1           | 6.7  |
| Bronkojenik anaplastik kanser        | 1           | 6.7  |
| Altta yatan hastalık olmaması        | -           | -    |

Tablo IX: *M. catarrhalis* izole edilen nazofarenks kültürlerinin dağılımı.

| Hasta çocuk grupları          | Olgu sayısı | Gram negatif, katalaz oksidaz pozitif kokların sayısı | İzole edilen <i>M. catarrhalis</i> |      |
|-------------------------------|-------------|---|------------------------------------|------|
|                               |             |   | sayı                               | %    |
| Akut otitis medialis          | 42          | 25  | 4                                  | 16   |
| On günden fazla öksürüğü olan | 56          | 41  | 7                                  | 17.1 |
| Sinüzitli                     | 14          | 10  | 1                                  | 10   |
| TOPLAM                        | 112         | 76  | 12                                 | 15.8 |

Toplam 112 nazofarenks kültüründe 76'sında Gram negatif oksidaz, katalaz pozitif diplokok izole edildi. Bunların 12 (%15.8) sinde *M. catarrhalis* olarak identifiye edildi. Bunlardan 4 (%16)'ü akut otitis medialis, 7 (%17.1)'si 10 günden fazla öksürüğü olan, bir (%10)'i sinüzitli çocuklarda izole edildi.

Kontrol grubu ile akut otitis medialis çocukların nazofarenks kültürlerinde **M. catarrhalis** izole edilenlerin karşılaştırıldığında; hasta çocuk grubu nazofarenks kültürlerinde %16 oranında görülürken, kontrol grubunun nazofarenks kültürlerinden %6 oranında bulundu. **M. catarrhalis**'in akut otitis medialis çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek görülmesi istatistiksel olarak önemli bulunmadı (Tablo X).

Tablo X: Kontrol grubu ile akut otitis medialis çocukların nazofarenks kültürlerinde **M. catarrhalis** izolasyonunun karşılaştırılması.

| Örnek grupları   | Gram negatif, katalaz, oksidaz pozitif kokların sayısı | İzole edilen <b>M.catarrhalis</b> |     |
|--|--|-----------------------------------|-----|
|  |  | Sayı                              | %   |
| Akut otitis medialis çocukların nazofarenks kültürleri | 25   | 4                                 | 16  |
| Kontrol grubu çocukların nazofarenks kültürleri        | 83   | 5                                 | 6   |
| TOPLAM   | 108  | 9                                 | 8.3 |
| P>0.05   |  |                                   |     |

Kontrol grubu ile 10 günden fazla öksürüğü olan 56 çocuğun nazofarenks kültüründen **M. catarrhalis** izolasyonu karşılaştırıldığında; hasta çocuk grubu nazofarenks kültürlerinde %17.1 oranında izole edilirken, kontrol grubu nazofarenks kültürlerinden %6 oranında izole edildi. **M. catarrhalis**'in 10 günden fazla öksürüğü olan çocuklarda kontrol grubuna göre daha fazla görülmesi istatistiksel olarak önemli bulunmadı (Tablo XI).

Kontrol grubu ile sinüzit tanılı 14 çocuğun nazofarenks kültürlerinde **M. catarrhalis** izolasyonu karşılaştırıldığında, hasta çocuk grubu nazofarenks kültürlerinde %10 oranında izole edilirken, kontrol grubunun nazofarenks kültürlerinden %6 oranında izole edildi. **M. catarrhalis**'in sinüzitli çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo XII).

Tablo XI: Kontrol grubu ile 10 günden fazla öksürüğü olan çocukların nazofarenks kültürlerinden *M. catarrhalis* izolasyonunun karşılaştırılması.

| Örnek grupları  | Gram negatif, katalaz, oksidaz pozitif kokların sayısı | İzole edilen <i>M.catarrhalis</i> |      |
|---|--|-----------------------------------|------|
|   |  | Sayı                              | %    |
| On günden fazla öksürüğü olan çocukların nazofarenks kültürleri | 41   | 7                                 | 17.1 |
| Kontrol grubu çocukların nazofarenks kültürleri                 | 83   | 5                                 | 6    |
| TOPLAM  | 124  | 12                                | 9.7  |

P>0.05

Tablo XII: Kontrol grubu ile sinüzitli çocukların nazofarenks kültürlerinden *M. catarrhalis*'in izolasyonunun karşılaştırılması.

| Örnek grupları                                  | Gram negatif katalaz, oksidaz pozitif kokların sayısı | İzole edilen <i>M.catarrhalis</i> |     |
|---|---|-----------------------------------|-----|
|   |   | Sayı                              | %   |
| Sinüzit'li çocukların nazofarenks kültürleri    | 10  | 1                                 | 10  |
| Kontrol grubu çocukların nazofarenks kültürleri | 83  | 5                                 | 6   |
| TOPLAM  | 93  | 6                                 | 6.5 |

P>0.05

Çalışmada izole edilen 33 *M. catarrhalis* suşunun beta-laktamaz aktiviteyi %81.8 olarak saptandı. Bunların klinik örneklerle göre dağılımı; balgamda %73.3, 10 günden fazla öksürüğü olan çocuklarda %85.7, akut otitis medialis, sinüzitli ve kontrol grubu çocuklarda %100 olarak belirlendi. Korneal ülserli çocukdan izole edilen *M. catarrhalis* suşunda beta-laktamaz aktivitesi saptanmadı (Tablo XIII).

Tablo XIII: İzole edilen *M. catarrhalis* suşlarının beta-laktamaz aktiviteleri.

| Örnek gruplar   | Gram negatif,<br>katalaz, oksidaz<br>pozitif kokların sayısı | <i>M. catarrhalis</i> |             | Beta-laktamaz(+) |             | Beta-laktamaz(-) |             |
|---|--|-----------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|
|   |  | sayı                  | %           | sayı             | %           | sayı             | %           |
| Balgam  | 147  | 15                    | 10.2        | 11               | 73.3        | 4                | 26.7        |
| Maksiller sinüs sürüntüsü   | 4  | -                     | -           | -                | -           | -                | -           |
| On günden fazla<br>öksürüğü olan çocuklardan<br>nazofarenks sürüntüsü | 41   | 7                     | 17.1        | 6                | 85.7        | 1                | 14.2        |
| A.otitis medialis çocukların<br>nazofarenks sürüntüsü                 | 25   | 4                     | 16          | 4                | 100         | -                | -           |
| Sinüzitli çocukların<br>nazofarenks sürüntüsü                         | 10   | 1                     | 10          | 1                | 100         | -                | -           |
| BOS   | 3  | -                     | -           | -                | -           | -                | -           |
| Kan   | 1  | -                     | -           | -                | -           | -                | -           |
| Korneal sürüntü   | 1  | 1                     | -           | -                | -           | 1                | 100         |
| Kontrol grubu çocukların<br>nazofarenks sürüntüsü                     | 100  | 5                     | 5           | 5                | 100         | -                | -           |
| <b>TOPLAM</b>   | <b>315</b>   | <b>33</b>             | <b>10.5</b> | <b>27</b>        | <b>81.8</b> | <b>6</b>         | <b>18.2</b> |

## TARTIŞMA

**M. catarrhalis** üst solunum yolunun kommensal flora bakterisidir. Son 20 yıldır çocuklarda; akut otitis media, akut sinüzit, alt solunum yolu infeksiyonunda, erişkinlerde; alt solunum yolu infeksiyonu başta olmak üzere endokardit, menenjit, sepsis, konjunktivit, üretrit gibi çeşitli infeksiyonlara neden olan patojen olarak gösterilmektedir (27,48). Son zamanlarda nozokomiyal patojenliği de ileri sürülmektedir (5,53).

Yetişkinlerde; yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı ve KOAH, kalp yetmezliği gibi altta yatan bir hastalığın olması, alt solunum yolları infeksiyonlarında **M. catarrhalis**'in sorumlu olması için hazırlayıcı faktörler olarak kabul edilmektedir. **M. catarrhalis** infeksiyon ve kolonizasyonda prevalans çalışmalarında yüksek ve düşük risk gruplarında bu faktörlerden faydalanılabilir (62). Bir çok araştırmacı **M. catarrhalis** izole edilen hastaları bu risk gruplarına göre incelemişlerdir.

Mehr ve arkadaşları (46), 251 balgam örneğinden 99 (%39.4)'unda patojen bakteri saf veya karışık üremiş bunlardan 11 (%11.1)'inde **M. catarrhalis** izole etmişler. **M. catarrhalis** izolatlarının 9 (%81.8)'ünde beta-laktamaz aktivitesi belirlenmiştir. **M. catarrhalis** izole edilen olguların 6'sı erkek, 5'i kadın olup yaş ortalamaları 51.5 dur. Bunların yaklaşık %73'ünde sigara içme alışkanlığı vardır.



Klinik olarak 9 (%81.8)'unda KOAH, birinde akciğer kanseri, birinde de kalp hastalığı saptanmıştır. McLeod ve arkadaşları (43), Kasım-Nisan aylarında 10.000 balgam örneğinden 81(%0.81) **M. catarrhalis** izole etmiş olup, hastalarda erkek/kadın oranı 3/2, yaş ortalamaları 67, sigara içme oranı %53 dür. Bu hastalarda klinik olarak %51.8 KOAH, %16 astma, %14.8 akciğer kanseri, %11.1 akciğer fibrozisi ve bronşektazi, %11.1 pnömoni saptanmıştır. İzole edilen suşların %64'ünde beta-laktamaz aktivitesi olduğunu bildirmişlerdir. Nicotra ve arkadaşları (52), Ekim-Haziran ayları arasında 618 balgam örneğinde %4.1 **M. catarrhalis** izole ederek hastalık etkenleri arasında üçüncü sırada en yaygın mikroorganizma olduğunu açıklamışlardır. **M. catarrhalis** izole ettikleri hastaların yaş ortalamaları 65'tir. Klinik olarak %83'ünde KOAH tanısı vardır. İzole edilen **M. catarrhalis** suşlarında %73 beta-laktamaz pozitifliği saptanmıştır. Hager ve arkadaşları (26), alt solunum yolu infeksiyonlarında **M. catarrhalis** izole edilen hastaların karakterlerini özetliyerek; hastaların yaş ortalamaları 64.8, sigara içme hikayesi %52, klinik olarak hastalarda %52 KOAH, %29 kanser saptanmıştır. İzole edilen **M. catarrhalis** suşlarının beta-laktamaz pozitifliği %67 olarak tespit etmişlerdir. DiGiovanni ve arkadaşları (17), solunum patojeni olarak balgam örneklerinden %1.3 oranında **M. catarrhalis** izole ederek beşinci sıklıkta en yaygın etken olarak bildirmişlerdir. Pollard ve arkadaşları (55), balgam kültürü örneklerinden **M. catarrhalis**'i %5.3 oranında izole ederek dördüncü sıklıkta en yaygın patojen olarak tanımlamışlardır. Sarubbi ve arkadaşları (62) balgam kültürlerinde **M. catarrhalis**'i %2.7 (10647 balgam kültüründe 557 **M. catarrhalis**) izole ederek ikinci sıklıkta patojen olduğunu açıklamışlardır.

Bu çalışmada, alt solunum yolu infeksiyonu olan 200 hastanın balgam örneğinde 147 (%73.5) Gram negatif katalaz, oksidaz pozitif koklar izole edildi. Bunların 15 (%10.2)'i **M. catarrhalis** olarak tanımlanan **M. catarrhalis**'lerin %73.3'ünde beta-laktamaz pozitifliği. **M. catarrhalis** izole edilen hastaların %87'si 40-75 yaşları arasındadır. Erkek/kadın oranı 2/1, sigara kullanma alışkanlığı %53.3 tür. Klinik olarak hastaların %73'ünde KOAH, %6.7'sinde akciğer kanseri, %6.7'sinde spontan pnömotoraks + astma bronşial, % 6.7'sinde dermatomiyozit + kortizon tedavisi, %6.7'sinde göğüs deformitesi saptanmıştır. Bu bulgular, ben-

zer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Bununla beraber fazla sayıda balgam inceleyen araştışıcılar düşük oranda **M. catarrhalis** izole etmişlerdir. Daha fazla olgu sayısıyla yapılacak çalışmalar daha rasyonel sonuç verebilecektir.

Bir çok araştışmacı **M. catarrhalis**'in çocuk yaş grubunda akut otitis media, akut sinüzit ve solunum yolu infeksiyonunda önemini vurgulamaktadır. Bu infeksiyonlara neden olan patojenlerin infeksiyon esnasında, nazofarenks ve üst solunum yollarında kolonizasyon oranı artmaktadır (11,23,32). Çalışmaların sonuçlarında, otitis mediada nazofarenks flora ve etyolojik ajanlar arasında bazı korelasyonlar gösterilmektedir (63). Prellner ve arkadaşları (58), **M. catarrhalis**'in otitis mediaya yatkın çocuklarda otitise yatkın olmayan çocuklara göre nazofarenks kolonizasyon riskinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. **M. catarrhalis**'in akut otitis media epizotlarında nazofarenks örneklerinden daha sık izole edilmiştir.

Ruuskanen ve arkadaşları (60), **M. catarrhalis**'in neden olduğu akut otitis media ve viral solunum yolu infeksiyonu arasındaki ilişkiyi açıkca göstermişlerdir. Yetişkin ve çocuk yaş grubunda **M. catarrhalis** ile alt solunum yolu infeksiyonu ve nazofarenks kolonizasyonu için bir viral tetik mekanizması tanımlamışlardır. Viral infeksiyonun oluşturduğu inflamasyon östaki borusu fonksiyonlarını ve konak defansını değişikliğe uğratarak nazofaringeal bakterilerin östaki borusu yolu ile orta kulağa ulaşmalarını kolaylaştırmaktadır (39,62).

Faden ve arkadaşları (23), otitis mediaya yatkın çocuklar ile sağlıklı çocukların nazofarenks kültürlerini karşılaştırmışlar; otitise yatkın çocuklarda akut otitis mediaya neden olan majör patojenlerin izolasyonunun sağlıklı çocuklara göre daha sık olduğunu saptamışlardır. Akut otitis mediaya yatkın çocuklarda nazofarenks kültürlerinden **M. catarrhalis** %21-37 oranında izole edilmişken, sağlıklı çocuklarda bu oran %10-15 arasındadır. Aynı çalışmada alt solunum yolu infeksiyonu olan çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre nazofarenks kültürlerinden **M. catarrhalis** izolasyon oranı daha yüksek bulmuşlardır. Ingvarson ve arkadaşları çalışmalarında **M. catarrhalis**'i çocukların nazofarenks kültürlerinde %20-40 oranında bulmuşlardır (29). Mehr ve arkadaşları (47), sağlıklı bireylerde **M. catarr-**

**halis** ile orofarinks kolonizasyon oranını, çocuklarda %48.3, yaşlılarda %23 olmak üzere toplam olarak %24 bulmuşlardır. İzole edilen **M. catarrhalis** izolatlarının %37.5'inde beta-laktamaz aktivitesi pozitifliği saptamışlardır. Benzer bir çalışmada Jorgensen ve arkadaşları (32), otitise yatkın çocukların nazofarenks kültürlerinde **M. catarrhalis**'i %42-49, seroz otitis medialis çocuklarda %56, sağlıklı kişilerde %35 oranında izole etmişlerdir. Van Hare ve arkadaşları (66), çocukların nazofarenks kültürlerinde **M. catarrhalis**'i %32-41 oranında izole etmişler, bu oranın mevsime göre değiştiğini, yağışlı kış mevsiminde daha fazla izole edildiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, çocukların orta kulak sıvısında **M. catarrhalis**'i %11 olarak izole etmişlerdir. Nazofarenks kültürlerinden izole edilen **M. catarrhalis** izolatların %73'ünde, orta kulak sıvısından izole edilenlerin ise %75'inde beta-laktamaz pozitif bulunmuştur. Kovatch ve arkadaşları (36), akut otitis medialis çocukların iğne aspirasyonla orta kulak sıvısından **M. catarrhalis**'i %19 olarak izole edilmiştir, bunların da %76'sında beta-laktamaz aktivitesini pozitif bulmuşlardır. Aynı çalışmada dış kulak yolundan alınan kulak sürüntüsü örneklerinden **M. catarrhalis** izole edememişlerdir.

Bu çalışmada, akut otitis medialis çocukların nazofarenks kültürlerinde %16, kontrol grubu çocuklarda %6 oranında **M. catarrhalis** izole edildi. İzole edilen **M. catarrhalis** suşlarının hepsinde beta-laktamaz aktivitesi saptandı. **M. catarrhalis**'in kontrol gruba göre daha fazla izole edilmesi istatistiksel olarak önemsiz bulundu. Akut otitis medialis çocukların dış kulak yolundan **M. catarrhalis** izole edilemedi. Dış kulak yolundan **M. catarrhalis** izole edilememesi yukardaki çalışmaya benzerlik göstermektedir.

Çocuklarda solunum yolu infeksiyonlarında **M. catarrhalis**'in etyolojik önemi artmaktadır. Bronkopulmoner hastalığı olan hastalarda **M. catarrhalis**'in nazofarenge kolonizasyon oranı sağlıklı gruba göre daha fazladır (23,29). Bundan dolayı infeksiyonu olan, balgam veremeyen küçük çocuklarda nazofarenks kültürleri yapılmaktadır (11). Uzun süre öksürüğü olan çocuklarda nazofarenks kültürlerinde **M. catarrhalis** araştıran Brorson ve arkadaşları (11), nazofarenks kültürlerinde **M. catarrhalis**'i %66.1, sağlıklı çocuklarda %28.3 olarak izole etmişlerdir.

Benzer olarak Van Hare ve arkadaşları (66), nazofarenks kültürlerinde **M. catarrhalis**'i %35, sağlıklı kişilerde %14 olarak tespit etmişlerdir. İzole edilen **M. catarrhalis** suşlarının beta-laktamaz pozitiflik oranı %73 olarak saptanmıştır. McLeod ve arkadaşları (42) uzun süre öksürüğü olan çocuklarda nazofarenks kültürlerinden **M. catarrhalis**'i %35 oranında izole ederken bu suşların beta-laktamaz aktiviteyi %50'sinde tespit edilmiştir. Vural ve arkadaşları (67), üst solunum yolu infeksiyon öntanılı çocuklarda **M. catarrhalis**'i %16.1 tespit edilmişken, yakınmasız ilkokul çocuklarında bu oranı %7.2 olarak bildirmişlerdir. Suşların beta-laktamaz aktivitesi hasta grubun %52.2'sinde, kontrol grubun %23'ünde saptanmıştır.

Bu çalışmada 10 günden fazla öksürüğü olan çocukların nazofarenks kültürlerinin %17.1'inde **M. catarrhalis** izole edilirken, kontrol grubun %6'sında bulundu. Beta-laktamaz aktivite %85.7'sinde görüldü. Bu bulgular, diğer araştırmacıların sonuçları ile uyum gösterdiği halde, beta-laktamaz üretimi oranında artış olduğu görülmektedir. Bu artışın nedeni ise; antibiyotik tedavisi ile beta-laktamaz negatif etkenlerin yok olması ve beta-laktamaz pozitif etkenlerin çoğalması veya primer olarak beta-laktamaz üreten suşların artması olabilir.

Akut sinüzitli çocuklarda **M. catarrhalis**, *Streptococcus pneumoniae*'den sonra ikinci sıklıkta, erişkinlerde 5. sıklıkta izole edilen patojendir (66,68). Çalışmalarda akut sinüzitte nazofarenks flora bakterileri ve patojenler arasında ilişki gösterilmektedir (66,68). Akut sinüzit infeksiyonuna neden olan patojenlerin nazofarenks ve üst solunum yollarında kolonizasyon oranı artmaktadır (11,23,32). Wald (68), çocuklarda akut sinüzitte sinüs aspirasyon sıvısında **M. catarrhalis**'i %15-20 oranda izole ederek, bu izolatların beta-laktamaz aktivitesi %75'inde saptamışlardır. Aynı araştırmacıların başka bir çalışmasında akut maksiller sinüzitli çocukların sinüs aspirasyon sıvısında **M. catarrhalis**'i aynı oranda izole ettiklerini bildirilmiştir (70).

Bu çalışmada, akut sinüzitli çocukların nazofarenks örneklerinden **M. catarrhalis** %10 oranında izole edilirken, kontrol grubunda bu oran %6 olarak bulunmuştur. Kontrol gruba göre, hasta grubunda izolasyon oranının artması is-

tatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Akut maksiller sinüzitli 20 erişkinin maksiller sinüsten alınan sürüntü örneklerinde, dört Gram negatif, oksidaz pozitif diplokok izole edilmesine rağmen **M. catarrhalis** olarak identifiye edilemedi.

**M. catarrhalis**, neonatal konjunktivit ve pürülan konjunktivitlerde etken patojen olarak kabul edilmektedir (27,42). Bu çalışmada oftalmik zona tanılı bir hastanın korneal ülser zemininden **M. catarrhalis** izole edildi. **M. catarrhalis**'in korneal ülserli hastaların ülser zemininden izole edildiğine ait verilere kaynaklarda rastlanamadı. Bununla beraber, böyle durumlarda etken izolasyonunda **M. catarrhalis**'in göz önünde bulundurulması yararlı olacaktır.

**M. catarrhalis** suşlarının çocuk ve erişkinden izole edilmesi, hastalığın varlığı veya yokluğu, izole edildiği örnek dikkate alınmaksızın beta-laktamaz üretme insidansında benzerlik vardır (73). Kontrol grubunda ve akut otitis medialis çocukların nazofarenkslerinden izole edilen **M. catarrhalis** suşlarında beta-laktamaz varlığı %100 oranında bulunması bu görüşü desteklemektedir.

**M. catarrhalis** bakterisi artık majör klinikal patojenler arasında yer almaktadır. Erişkinlerde **M. catarrhalis** neden olduğu alt solunum yolu infeksiyonlarında altta kardiyopulmoner hastalık, immün sistemin baskılandığı bir durum gibi olaylar olduğu takdirde, daha rahat yerleşmekte ve infeksiyon yapmaktadır. **M. catarrhalis** suşlarının beta-laktamaz üretim sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Klinikte antibiyotik tedavisi verilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. **M. catarrhalis**'i bu tip infeksiyonlarda majör patojen olarak düşünüp izolasyon ve antibiyotik hassasiyet testinin yapılması da gerekmektedir. Nozokomiyal patojen olarak da tanımlanan **M. catarrhalis**'in epidemiyolojik tiplendirmede, kolonizasyon veya infeksiyon için viral infeksiyonların tetik mekanizmalarının nasıl olduğunu ortaya çıkarmada ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Solunum yolu bakteriyel infeksiyonu ve predispozan faktörler bulunan hastalarda **Moraxella catarrhalis** kolonizasyonunun daha sık olduğu görüldü. **Moraxella catarrhalis** izolatlarında, beta-laktamaz üreten suşların sayısında artışlar gözlemlendi. Bu patojenin, çocukların otitis media, sinüzit, alt-üst solunum yolu ve kornea infeksiyonu ile erişkinlerin akciğer infeksiyonlarında önemi belirlendi.

## ÖZET

**M. catarrhalis** yakın zamanlara kadar üst solunum yolunun normal florası olarak kabul edilirken, son yıllarda bir çok infeksiyonda önemli patojen olarak izole edilmektedir.

**M. catarrhalis**'i çeşitli klinik örneklerden izole etmek için 400 klinik örnek (200 balgam; 62 dış kulak yolu sürüntüsü; 42 akut otitis medialis, 56 uzun süre öksürüğü olan ve 14 akut sinüzitli çocukların nazofarenks sürüntüsü; 3 BOS; 1 kan; 1 korneal sürüntü) ve 100 kontrol grubu çocukların nazofarenks sürüntüsü bakteriyolojik kültür yöntemi ile incelendi. Koloni morfolojisine, pigment oluşumuna, glikoz, maltoz, fruktoz, sukroz ve laktozu fermante etmemesine, nitrat ve nitriti gaz oluşturmadan redükte etmesine, 22°C de %5 defibrine koyun kanlıda, 35°C nütrient agarda üremesine, DNase pozitifliğine göre 33 **M. catarrhalis** identifiye edildi. İzole edilen 28 **M. catarrhalis**'in 5 (%53,6)'i balgam; 7 (%25)'si uzun süre öksürüğü olan, 4 (%14,3)'ü akut otitis medialis, 1 (%3,6)'i akut sinüzitli çocukların nazofarenks; 1 (%3,6)'i korneal sürüntüden izolasyonuna karşın 5 (%5)'i kontrol grubu çocukların nazofarenks sürüntülerinden izole edildi.

**M. catarrhalis** çeşitli enfeksiyonlarda önemli bir patojen olarak düşünülmelidir.

## SUMMARY

### Isolation and identification of *M. catarrhalis* from different clinical specimens

*M. catarrhalis* has isolated as an important human pathogen at the infections in the past few years, while it has been accepted as a normal pharyngeal and nasopharyngeal flora up to recent years. The clinical specimens were examined by bacteriological culture methods in order to isolation of *M. catarrhalis* in 400 clinical specimens (200 sputum; 62 external ear way swabs; 112 nasopharynx swabs from patients with acute otitis media, long standing cough and acute sinusitis; 3 CSF; 1 blood; 1 corneal swab) and 100 control group.

*M. catarrhalis* was identified as the following characteristics: colony morphology including lack of pigmentation; Gram-negative diplococci; oxidase production; lack of fermentation of glucose, maltose, lactose or sucrose; production of nitrate and nitrite; growth on 5% sheep blood agar at 22°C and nutrient agar at 35°C, and production of deoxyribonuclease.

*M. catarrhalis* were isolated in 28 (7%) of clinical specimens and in 5 (5%) of control group. All 5 strains of control group were isolated from nasopharyngeal swabs of children, whereas 28 isolated of suspected materials grouped as follow:



15 (53.6%) sputum; 7 (25%) long standing cough 4 (14.3%) acute otitis media, 1 (3.6%) acute sinusitis from nasopharyngeal swabs of children and 1 (3.6%) corneal swab. 81.8 % of the isolates were produced beta-lactamase.

It was considered that **M. catarrhalis** is a major pathogen in various infections.



## KAYNAKLAR

- 1- Ainsworth SM, Nagy SB, Morgan LA et al: Interpretation of Gram-stained sputa containing Moraxella (Branhamella) catarrhalis. *J Clin Microbiol* 28:2559-2560,1990.
- 2- Alligood GA, Kenny JF: Tracheitis and supraglottitis associated with Branhamella catarrhalis and respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 8:190-191,1989.
- 3- Bartos LC and Murphy TF: Comparison of the outer membrane proteins of 50 strains of Branhamella catarrhalis. *J Infect Dis* 158:761-765,1988.
- 4- Beaulieu D, Ouellette M, Bergeron MG, Roy PH: Characterization of a plasmid isolated from Branhamella catarrhalis and detection of plasmid sequences within the genome of a B. catarrhalis strain. *Plasmid* 20:158-162,1988.
- 5- Beaulieu D, Scriver S, Bergeron MG, et al: Epidemiological typing of Branhamella catarrhalis by using DNA probes. *J Clin Mikrobiol* 31:736-739,1993.
- 6- Berman S, Schmitt PD: Ear, Nose and Throat. In Hathaway WE, Grouthuis JR, Hay WW (eds): *Current Pediatric Diagnosis and Treatment*. Lange Medical Book, California 1991, pp 324-360.
- 7- Bilgehan H: Neisseriaceae. *Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri infeksiyonları*. Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi 1992, ss 245-266.
- 8- Bilgehan H: Besiyerleri Ayırıcılar ve Deneyler. *Klinik Mikrobiyoloji Tanı Şafak Matbaacılık*. İzmir 1992, ss 581-642.
- 9- Bogaerts J, Lepage P, Vande Weghe JP, Vandpitte J: Severe respiratory infection with Branhamella catarrhalis in an African child. *Eur J Pediatr* 143:303-

304,1985.

10- Bovre K: Proposal to divide the genus *Moraxella* Lwoff 1939 emend. Henriksen and Bovre 1968 into two subgenera, subgenus *Moraxella* (Lwoff 1939) Bovre 1979 and subgenus *Branhamella* (Catlin 1970) Bovre. *Int J Syst Bacteriol* 29:403-406,1979.

11- Brorson JE, Malmvall BE: *Branhamella catarrhalis* and other bacteria in the nasopharynx of children with long standing cough. *Scand J Infect Dis* 13:111-113,1981.

12- Bryant J: Fatal sepsis due to *Branhamella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* in a child with selective IgG deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 107:442,1983.

13- Catlin BM: Transfer of the organism named *Neisseria catarrhalis* to *Branhamella* Gen. *Nov Int J Syst Bacteriol* 20:155-159,1970.

14- Chi DS, Verghese A, Moore C, et al: Antibody response to P-Protein in patients with *Branhamella catarrhalis* infections. *Am J Med* 88 (suppl 5A):25-27,1990.

15- Collazos J, de Miguel J, Ayarza R: *Moraxella catarrhalis* bacteremic pneumonia in adults: Two cases and Review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11:237-240,1992.

16- Dealler SF, Abbott M, Croughan MJ, Hawkey PM: Identification of *Branhamella catarrhalis* in 2.5 min with an Indoxyl Butyrate strip Test. *J Clin Microbiol* 27:1390-1391,1989.

17- DiGiovanni C, Riley TV, Hoyne GF, et al: Respiratory tract infections due to *Branhamella catarrhalis*: epidemiological data from Western Australia. *Epidemiol Infect* 99:445-453,1987.

18- Doern GV: *Branhamella catarrhalis*: Phenotypic characteristics. *Am J Med* 88:33-35,1990.

19- Doern GV, Tubert TA: In vivo activities of 39 antimicrobial agents for *Branhamella catarrhalis* and comparison of results with different quantitative susceptibility test methods. *Antimicrob Agents Chemother* 32:259-261,1988.

20- Doern GV, Vautour R: In vitro activity of Cefprozil (BMY 28100) and Cefepime (BMY 28142) against *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, and *Haemophilus influenzae*, and provisional interpretive criteria for disk diffusion and dilution susceptibility tests with *Haemophilus influenzae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 15:633-640,1992.

21- Douer D, Danziger Y, Pinkhas J: *Neisseria catarrhalis* endocarditis (letter). *Ann Intern Med* 86:116-119,1977.

22- Eliasson I, Holst E, Mölsted S, Kamme C: Emergence and persistence of beta-lactamase-producing bacteria in the upper respiratory tract in children treated with beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 88 (suppl 5A):51-55,1990.

- 23- Faden H, Waz MJ, Bernstein JM, et al: Nasopharyngeal flora in the first three years of life in normal and otitis-prone children. *Ann Otol Laryngol* 100:612-615,1991.
- 24- Gröschel DMH: The Gram-negative cocci. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*. Churchill Livingstone, New York 1990, pp:1633-1636.
- 25- Gunn BA, Keiser JF, Almazon RD: Culture media, Test and Reagents in Bacteriology. In Howard BJ, Klass J (eds): *Clinical and Pathogenetic Microbiology*. The CV Mosby Company, St Louis 1987, pp 849-905.
- 26- Hager H, Verghese A, Alvarez S, Berk SL: Branhamella catarrhalis respiratory infections. *Rev infect Dis* 9:1140-1149,1987.
- 27- Herbert DA, Ruskin J: Are the "Nonpathogenic" Neisseriae pathogenic? *AJCP* 75:739-742,1980.
- 28- Howard BJ: Neisseria. In Howard BJ, Klass J (eds): *Clinical and Pathogenetic Microbiology*. The CV Mosby Company, St Louis 1987, ss 265-278.
- 29- Ingvarsson L, Lundgren K, Ursing J: The bacterial flora in the nasopharynx in healthy children. *Acta Otolaryngol (suppl 386)*:94-96,1982.
- 30- Janda WM, Ruther P: B.CAT CONFIRM, a Rapid test for confirmation of Branhamella catarrhalis. *J Clin Microbiol* 27:1130-1131,1989.
- 31- Jones DM, Jephcott AE: Neisseria, Branhamella, Moraxella and Kingella. In Parker MT, Collier LH (eds): *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*. Edward Arnold, London 1992, ss 304-315.
- 32- Jorgensen F, Andersson B, Larsson S, Nylén O: Nasopharyngeal bacterial flora in otitis prone children treated with immunoglobulin. *Acta Otolaryngol* 112:530-538,1992.
- 33- Kaufman BA, Likavec MJ: Branhamella catarrhalis cellulitis around a cerebrospinal fluid shunt: case report. *J Hosp Infect* 6:323-325,1985.
- 34- Kivatch AL, Wald ER, Michaels RH: Beta-lactamase-producing Branhamella catarrhalis causing otitis media in children. *J Pediatr* 102:261-264.
- 35- Komoroski EM, Van Hare G, Shurin PA. et al: Quantitative measurement of C-reactive protein in acute otitis media. *J Pediatr* 111:81-84,1987.
- 36- Kovatch AL, Wald ER, Michaels RH:  $\beta$ -lactamase-producing Branhamella catarrhalis causing otitis media in children. *J Pediatr* 102:261-264,1983.
- 37- LaForce FM: Antibacterial therapy for lower respiratory tract infections in adults: A Review. *Clin Infect Dis* 14 (suppl 2):233-237,1992.
- 38- Leinonen M, Luotonen J, Herva E, et, al: Preliminary serologic evidence for a pathogenic role of Branhamella catarrhalis. *J Infect Dis* 144:570-574,1981.
- 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):15-

19,1990.

40- Marrs CF, Weir S: Pili (fimbriae) of Branhamella species. *Am J Med* 88 (suppl 5A):36,38,1990.

41- Masatlı R, Odacılar M, Kaya B ve ark: Branhamella catarrhalis'in neden olduğu bir sepsis olgusu. *İnfeksiyon Dergisi* 4:407-410,1990.

42- McLeod DT, Ahmat F, Calder MA: Branhamella catarrhalis (beta-lactamase pozitive) ophtalmia neonatorum. *The Lancet* 11:647,1984.

43- McLeod DT, Ahmad F, Capewell S, et al: Increase in bronchopulmonary infection due to Branhamella catarrhalis. *Br Med J* 292:1103-1105,1986.

44- McLeod DT, Ahmad F, Croughan MJ, Calder MA: Bronchopulmonary infection due to B. catarrhalis clinical features and therapeutic response. *Drugs* 31 (suppl 3):109-112,1986.

45- McNeely DJ, Kitchens CS, Kluge RM: Fatal Neisseria (Branhamella) catarrhalis pneumonia in an immunodeficient host. *Am Rev Res Dis* 114:399-402,1976.

46- Mehr MA, Yüce A, Yuluğ N: Alt solunum yolu infeksiyonlarında Moraxella catarrhalis sıklığı ve beta-laktamaz aktivitelerinin saptanması, 4. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Tutanakları, 27-30 Nisan 1993 İzmir, s 85.

47- Mehr MA, Yüce A, Yuluğ N: Sağlıklı bireylerde Moraxella catarrhalis'in orofarenks kolonizasyon oranı ve beta-laktamaz aktivitesi, 4. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Tutanakları, 27-30 Nisan 1993 İzmir, s 86.

48- Morello JA, Jando WM, Doern GV: Neisseriae and Branhamella. In Bolows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds): *Manual of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology, Washington DC 1991, pp 258-276.

49- Murphy TF: Studies of the outer membrane proteins of Branhamella catarrhalis. *Am J Med* 88 (suppl 5A):41-45,1990.

50- Naqvi SH, Kilpatrick B, Bouhasin J: Branhamella catarrhalis meningitis following otolaryngologic surgery. *Apmis* 3 (suppl):74-75,1988.

51- Nash P, Krenz MM: Culture Media. In Bolows A, Hausler WJ (eds): *Manual of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology, Washington DC 1991, pp 238-257.

52- Nicotra B, Rivera M, Luman JI, Wallace RJ: Branhamella catarrhalis as a lower respiratory tract pathogen in patients with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 146:890-893,1986.

53- Patterson TF, Patterson JE, Masecar BL, et al: A nosocomial outbreak of Branhamella catarrhalis confirmed by Restriction Endonuclease analysis. *J Infect Dis* 157:996-1001,1988.

54- Percival A, Corkill JE, Rowlands J, Sykes RB: Pathogenicity of and beta-lac-

tamase production by *Branhamella* (*Neisseriae*) *catarrhalis*. *The Lancet* 11:1175,1977.

55- Pollard JA, Wallace RJ, Nash DR, et al: Incidence of *Branhamella catarrhalis* in the sputa of patients with chronic lung disease. *Drugs* 31 (suppl 3):103-108,1986.

56- Prallet B, Lucht F, Alexandre C: Vertebral osteomyelitis due to *Branhamella catarrhalis*. *Rev Infect Dis* 13:769,1991.

57- Prellner K: Is beta-lactamase-producing bacteria of major importance for unfavourable development of acute otitis media? *Acta Otolaryngol* (suppl 493):109-111,1992.

58- Prellner K, Christensen P, Hovellius B, Rosen C: Nasopharyngeal carriage of bacteria in otitis-prone and non-otitis-prone children in day-care centers. *Acta Otolaryng* 98:343-350,1984.

59- Robledano L, Rivera MJ, Otal I, Gomez-Lus R: Enzymatic modification of aminoglycoside antibiotics by *Branhamella catarrhalis* carrying an R factor. *Drugs Exp Clin Res* 13:137-143,1987.

60- Ruuskanen O, Arola M, Putto-Laurila A, et al: Acute otitis media and respiratory virus infections. *Pediatr Infect Dis J* 8:94-99,1989.

61- Saito H, Anaissie EJ, Khadori N, Bodey GP: *Branhamella catarrhalis* septicemia in patients with leukemia. *Cancer* 61:2315-2317,1988.

62- Sarubbi FA, Myers JW, Williams JJ, Sheil CG: Respiratory infections caused by *Branhamella catarrhalis*. *Am J Med* 88 (suppl 5A):9-14,1990.

63- Schward R, Rodriguez WJ, Mann R, et al: The nasopharyngeal culture in acute otitis media. *JAMA* 241:2170-2173,1979.

64- Spark RP, Dahlberg PW, Labelle JW: Pseudogonococcal ophthalmia neonatorum *Branhamella* (*Neisseria*) *catarrhalis* Conjunctivitis. *AJCP* 65:471-473,1979.

65- Stenfors LE, Raisanen S: Quantitative analysis of the bacterial findings in otitis media. *J Larynx and Otology* 104:749-757,1990.

66- Van Hare GF, Shurin PA, Marchant CD, et al: Acute otitis media caused by *Branhamella catarrhalis*: biology and therapy. *Rev Infect Dis* 9:16-27,1987.

67- Vural T, Pamukçu M, Çolak D: Boğaz sürüntülerinden *B. catarrhalis* izolasyon ve suşların beta-laktam aktiviteleri. 5. Ulusal Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi Özel Sayı, Antalya 1-4 Mayıs 1990, s 308.

68- Wald ER: Sinüsitis in infants and children. *Ann Otol Laryngol* 101:37-41,1992.

69- Wald ER, Milmoie GJ, Bowen A, et al: Acute Maxiller sinüsitis in children. *N Engl J Med* 304:749-754,1981.

70- Wald ER, Reilly JS, Casselbrant M, et al: Treatment of acute maxillary sinusitis in childhood: a comparative study of amoxicillin and cefaclor. *J Pediatr*

104:297-302,1984.

71- Wallace RJ, Musher DM: The realization of Branhamella catarrhalis as a respiratory pathogen. Review. Chest 90:447-450,1986.

72- Wallace RJ, Nash DR, Steingrube VA: Antibiotic susceptibilities and drug resistance in Moraxella (Branhamella) catarrhalis. Am J Med 88 (suppl 5A):46-50,1990.

73- Wallace RJ, Steingrube VA, Nash DR, et al: BRO  $\beta$ -lactamases of Branhamella catarrhalis and subgenus Moraxella, including evidence for chromosomal  $\beta$ -lactamase transfer by conjugation in B catarrhalis, M nonliquefaciens, and M. lacunata. Antimicrob Agents Chemother 33:1845-1854,1989.

74- Weiner M, Penha PD: Evaluation of Bacto TB hydrolysis reagent (Tween80) for the identification of Branhamella catarrhalis. J Clin Microbiol 28:126-127,1990.

75- Wilfert CM, Gutman LT: Neisseria. In Joklik WK, Willett HD, Amos DB Wilfert CM (eds): Zinsser Microbiology. Appleton and Lange 1992 ss 443-460.

76- Wright PW, Wallace RJ, Shephero JR: A descriptive study of 42 cases of Branhamella catarrhalis pneumonia. Am J Med 88 (suppl 5A):2-7,1990.