

MORAXELLA CATARRHALIS'İN ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDAKİ YERİ

IMPORTANCE OF MORAXELLA CATARRHALIS IN LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS' AETIOLOGY

Haluk GÜRİZ*, Tercan BOLATLI*

Özet: Çalışmamızda Nisan 1993-Ocak 1994 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 325 balgam örneğinin 73'ünde (% 22.5) patojen mikroorganizma izole edilmiştir. Moraxella catarrhalis 15 (% 20.6) olgu ile mayalardan sonra en sık izole edilen mikroorganizma olmuştur. Tüm balgam örneklerinden izole edilen M.catarrhalis oranı ise % 4.6'dır. İzole edilen suşların penisilin G ve ampisilin direnci % 73.4 olarak tespit edilmiştir.

Summary: In this study 73 (22.5%) pathogen microorganisms were isolated of 325 sputum samples that were sent to the Microbiology laboratory in Medical Faculty of Osmangazi University between April 1993 and January 1994. M.catarrhalis was the second frequent microorganism following the yeasts. The ratio of M.catarrhalis that isolated from all sputum samples was found to be 4.6%. Penicillin G and ampicillin resistance of isolated strains was found to be 73.4%.

G İ R İ Ş

1980'li yıllara kadar klinik örneklerden izole edildiğinde hastalık etkeni olmayan bir mikroorganizma olarak değerlendirilen Moraxella catarrhalis, son araştırmaların ışığında birçok hastalıktan sorumlu tutulmaya başlanmıştır. M.catarrhalis nazofarinks ve burunda saprofit olarak bulunabilen bir mikroorganizmadır. Aynı zamanda pnömoni, akut bronşit, kronik bronşitin alevlenmesi ve trakeit gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Ayrıca bu mikroorganizma otit ve sinüzitlerde de sık görülen etkenlerden biri olmakta ve nadiren keratit, menenjit, endokardite yol açmaktadır (1). Bu çalışma, alt solunum yolu enfeksiyonlarında M.catarrhalis'in etiyolojideki yerini saptamak amacıyla yapılmıştır.

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Nisan 1993 ile Ocak 1994 tarihleri arasında kalan bahar, yaz ve kış aylarını kapsayan yaklaşık bir yıllık sürede Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen alt solunum yolu enfeksiyonu ön tanılı hastalardan alınan 325 balgam örneği *M.catarrhalis* yönünden incelenmiştir. Bu örneklerin 250 (% 77)'si hastanede yatan hastalara aittir. Uygun koşullarda alınan ekspektorasyon balgam örneklerinin hücresel kriterlere uygunluğu araştırılmıştır. 100'lük büyütmede her sahada 10'un altında epitel hücresi, 25'in üzerinde lökosit bulunan balgam örnekleri uygun balgam olarak değerlendirilerek ekim yapılmıştır. Balgam örnekleri Kanlı agar, EMB (Eozin metilen blue) agar, SDA (Sabouraud Dextrose Agar) ve seçici besiyeri olan vankomisin, trimethoprim, amfoterisin B ve sodyum asetozolamid içeren % 5 insan kanlı *Brucella* agar (Oxoid)'a ekilmiştir (2). Normal atmosfer koşullarında 37 °C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Seçici besiyerinde üreyen, hemoliz yapmayan, gri-beyaz koloniler Gram boyama yöntemine göre boyanmıştır. Gram olumsuz diplokok olduğu belirlenenler katalaz ve oksidaz testlerine alınmıştır. Her iki testi de pozitif olan suşlara yapılan karbonhidrat hızlı fermentasyon testiyle glukoz, sükröz, maltoz, laktoz gibi şekerlere etki etmedikleri saptanan (3), nitrat redüksiyonu yapan (4) ve DNaz pozitif olanları *M.catarrhalis* olarak değerlendirilerek Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır.

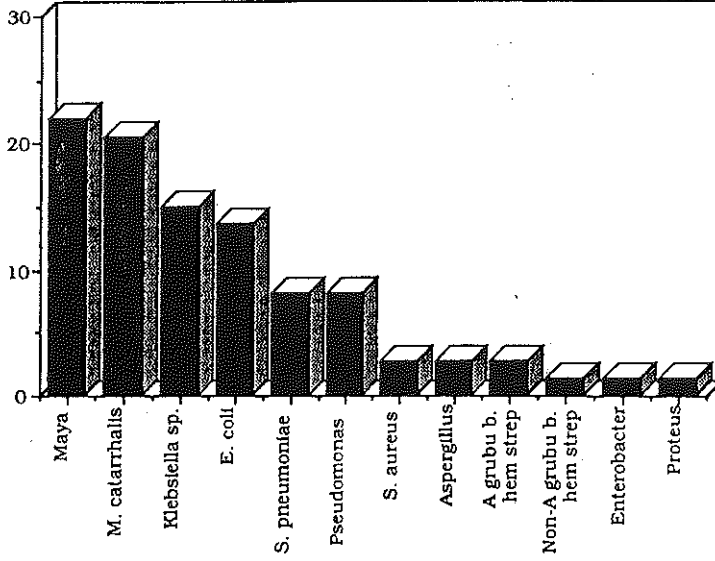
BULGULAR

Üçyüzyirmibeş balgam örneğinin 73'ünden (% 22.5) patojen mikroorganizma izole edilmiştir. Bunların 15'i (% 20.6) *M.catarrhalis*'tir. İzole edilen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 1 ve Şekil 1'de görülmektedir.

Tablo 1

Balgam Örneklerinde Patojen Mikroorganizmaların Dağılımı

Mikroorganizmalar	n (Sayı)	Yüzde
Maya	16	21.9
<i>M.catarrhalis</i>	15	20.6
<i>Klebsiella</i> sp.	11	15.1
<i>E.coli</i>	10	13.7
<i>S.pneumoniae</i>	6	8.2
<i>Pseudomonas</i>	6	8.2
<i>S.aureus</i>	2	2.7
<i>Aspergillus</i>	2	2.7
A grubu β hem strep.	2	2.7
Non-A grubu β hem strep.	1	1.4
<i>Enterobacter</i>	1	1.4
<i>Proteus</i>	1	1.4
Toplam	73	100



Şekil 1

73 Balgam örneğinde patojen mikroorganizmaların dağılımı.

Balgam örneklerinden *M.catarrhalis* izole edilen olgular klinik olarak incelendiğinde 3 hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 3 hastada diabetes mellitus, 5 hastada malignensi, 1 hastada bronşektazi olduğu tespit edilmiştir. 3 hastada ise alta yatan herhangi bir hastalık söz konusu değildir. Balgamdan *M.catarrhalis* izole edilen olguların yaş ortalaması 55'tir. Hastaların 11'i (% 73.3) erkek, 4'ü (% 26.7) ise kadındır. Hastaların tümünde öksürük, balgam şikayetleri söz konusu iken ancak 6'sında (% 40) hastanın P.A akciğer grafisi normal iken, 9'unda (% 60) temel hastalıkla ilgili bulgu vardı. Malignensi tablosu olan 4'ünde *M.catarrhalis* ile birlikte maya üremesi saptandı. Balgam örneklerinden izole edilen *M.catarrhalis* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2

Balgam Örneklerinden İzole Edilen 15 *M.catarrhalis* Suşunun Antibiyotik Duyarlılıkları

Antibiyotikler	Duyarlı	Dirençli
Penisilin G	4	11
Ampisilin	4	11
Amoksisilin-KI. asit	15	0
Amp-Sulbaktam	15	0
Ofloksasin	15	0
Klaritromisin	15	0
Eritromisin	13	2
Sefoksitin	15	0
Sefotaksim	15	0

T A R T I Ő M A

M.catarrhalis alt solunum yolu enfeksiyonları ve otitis media'da S.pneumoniae ve H.influenzae'dan sonra üçüncü sıklıkla enfeksiyon etkeni olan bir mikroorganizmadır. Moraxella cinsi içinde sınıflandırılmasına karşın morfolojik ve biyokimyasal özelliklerinin benzediği Neisseria cinsinden ayrımı önem taşımaktadır. Bu ayrımda özellikle karbonhidrat fermentasyon testleri, nitrat redüksiyon testi ve DNaz testi önemlidir. DNaz testine alternatif olarak tributrin hidroliz, 4-Methylumbelliferyl butyrate ve indoxyl butyrate testleri önerilmektedir (6, 7).

Çalışmamızda laboratuvara gönderilen 325 balgam örneğinin 73 'ünde (% 22.5) patojen bakteri saptanmıştır. 325 kültürden 15'inde (% 4.6) M.catarrhalis izole edilmiştir. Patojen bakterilerin içindeki oranı ise % 20.6'dır ve mayalardan sonra 2. sıklıkta üretilen etken olmuştur. Verghese ve arkadaşları (8) bu oranı kronik bronşitli hastalarda % 30 olarak saptamışlardır. Nohynek ve arkadaşları (9), alt solunum yolu enfeksiyonlu çocukların balgam kültürlerinde % 7 oranında M.catarrhalis üretmişlerdir. Sarubbi ve arkadaşları (10), 16627 balgam kültüründen 457'sinde (% 2.7) M.catarrhalis izole ederken Boyle ve arkadaşları (11) ise, S.pneumoniae ve H.influenzae'nın ardından M.catarrhalis'i 3. sırada etken olarak tespit etmişlerdir. Wald ve arkadaşları (12) otitis media'da, Nicotra ve arkadaşları (13) ise bronkopulmoner enfeksiyonlarda, M.catarrhalis'i 3. sıklıkta görülen etken olarak bildirmişlerdir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında etiolojide yer alan Haemophilus influenzae'nın bu araştırmada saptanamaması bu bakteriye yönelik özel mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin kullanılmamış olması ile izah edilebilir.

Vanechoutte ve arkadaşları (14), 450 hastanın balgam örneğinin 31'inde (% 6.9) ve Pollard ve arkadaşları (15), 1921 balgam kültürünün 220'sinde (% 11.5) M.catarrhalis izole etmişlerdir. Elijertsen ve arkadaşları (16) 1986 yılında 756 örneğin 139'unda (% 18.4), 1989'da ise 723 örneğin 211'inde (% 29.2) M.catarrhalis izole etmişlerdir. Ülkemizde Aslani Mehr (17) tarafından yapılan çalışmada, etken kabul edilen 99 patojen mikroorganizmanın % 11.11'i M.catarrhalis olarak saptanmıştır. Çalışmamızda patojen mikroorganizma izole edilen 73 kültürün 15'inde (% 20.6) M.catarrhalis üretilmiştir.

Balgam örneklerinden M.catarrhalis izole edilen 3 hastada KOAH, 3 hastada Diabetes Mellitus, 5 hastada malignensi, 1 hastada bronşektazi tanımlanmıştır. Diğer 3 hastada ise alt solunum yolu enfeksiyonu ve sinüzit dışında hastalık bulunmamaktadır. M.catarrhalis izole edilen olguların yaş ortalaması 55'tir. M.catarrhalis ile oluşan alt solunum yolu enfeksiyonları daha çok ileri yaşlarda, immun sistemi baskılanmış kişilerde ve KOAH gibi hastalığı bulunanlarda görülmektedir (1, 18-20). M.catarrhalis izole edilen olguların 6'sında (% 40) radyolojik bulgu yok iken radyolojik bulgu olanların 3'ü (% 20) dışındakilerde temel hastalıkla ilgili bulguların varolduğu görülmektedir. Wright ve arkadaşları (18) yapılan çalışmada, M.catarrhalis ile oluşan pnömonileri tanımlayacak tipik radyolojik bulgu olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda M.catarrhalis izole edilen olguların tümünde öksürük, balgam şikayetleri varken, 6'sında (% 40) ateş mevcuttur.

M.catarrhalis ile oluşan pnömonilerin diğer bakteriyel pnömonilere benzerlik gösterdiği ve immun düşkün hastalar dışında iyi seyirli olduğu bildirilmiştir (1). Ayrıca aynı çalışmada M.catarrhalis ile oluşan alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık 64 ± 15.2 yaş grubunda görüldüğü 45 yaşından önce görülmesinin ise nadir olduğu bildirilmiştir (1). Vaneechoute ve arkadaşları (14) 450 hastanın balgam örneklerinden 31'inde (% 6.9) M.catarrhalis izole ettiklerini ve bu oranın 10 yaşın altı ile 10-60 yaş arasındaki hastalarda % 5.6, 60 yaşın üstündeki hastalarda ise % 8.1 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda izole edilen 15 olgunun 3'ü (% 20) yaz aylarında, 4'ü (% 26.7) sonbaharda, 8'i (% 53.3) ise kış aylarında izole edilmiştir. Yapılan çalışmalarda alt solunum yolu enfeksiyonlu hastalarda en yüksek izolasyonun kış aylarında, en düşük izolasyonun ise yaz aylarında olduğu bildirilmiştir (11, 18, 19).

Balgam örneklerinde lökositlerde hücre içi yerleşimi, akut ve konvelesan dönemde M.catarrhalis'e karşı oluşan antikorların gösterilmesi ve beta-laktamaz enzimi içeren suşlardaki hızlı artış M.catarrhalis'in patolojik rolünü destekleyici niteliktedir.

Balgam örneklerinden izole edilen M.catarrhalis suşlarının ise 15'inden 11'i (% 73.4) penisilin G ve ampisilin'e dirençli bulunmuştur. Beta laktamaz aktivitesi ile penisilin G ve ampisilin direnci eşdeğer kabul edilerek karşılaştırma yapılabilir. Yapılan çalışmalarda 1983'te Amerika'da M.catarrhalis suşlarının beta laktamaz üretme oranı % 75 iken, Avrupa ülkelerinde % 50 - % 75 arasında değişmektedir. Eljartsen ve arkadaşları (21) alt solunum yolu enfeksiyonlu hastalardan izole ettikleri M.catarrhalis'lerde beta laktamaz aktivitesinin 1986'da % 55.6 iken 1989'da % 80.1'e yükseldiğini bildirmişlerdir. Davles ve arkadaşları (22) 1977'de % 5, 1980'de % 7 olan beta laktamaz aktivitesine sahip suşların oranının 1986'da % 63'e ulaştığını bildirmektedir. Doern ve arkadaşları (23) 1987 yılında yaptıkları çalışmada bu oranı % 78.4 olarak saptamışlardır. Jorgensen ve arkadaşları (24) 1990 yılında yapılan çalışmada bu oran % 82 olarak tespit edilmiştir. Görüldüğü gibi penisilin G ve ampisilin'e dirençli yani beta laktamaz aktivitesine sahip suşların oranı son yıllarda yapılan çalışmalarda % 80 - % 85'lere ulaşmaktadır.

Balgamdan izole edilen M.catarrhalis suşlarından 2'sinin (% 13.3) eritromisin'e dirençli olduğu saptanmıştır. Son dönemde Amerika'da eritromisin ve tetrasiklin'e dirençli olan M.catarrhalis suşları ile ilgili yayınlar gözlenmektedir (25). Çalışmamızda balgam kültürlerinden izole edilen M.catarrhalis suşlarının tümü amoksisilin-klavulonik asit, ampisilin-sulbaktam, ofloksasin, klaritromisin, sefotaksim, sefoksitin'e duyarlı bulunmuştur. Beta laktamaz enzimi içeren suşların hızlı artışı eritromisin ve tetrasiklin'e dirençli olguların bildirilmesi, klinik olgulardan üretilen M.catarrhalis'lere antimikrobik duyarlılık testi yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Son yıllarda alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında gelişen mikrobiyolojik tanı yöntemleri, artan immun düşkün hastalar nedeniyle önem kazanan ve giderek artan izolasyon oranları M.catarrhalis'in normal üst solunum yolu floralarında bulunma sıklığının da araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Catlin BW: Branhamella catarrhalis: An organism gaining respect as a pathogen Clin Microbiol Rev, 1990, 3: 293-320.
2. Vaneechoutte M, et al: Selective medium for Branhamella catarrhalis with acetozalamide as a spesific inhibitor of Neisseria spp. J Clin Microbiol, 1988, 26: 2544-2548.
3. Finegold SM, Baron EJ: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology p.121, 7th Ed, The CV Mosby Co., St Louis.
4. Biilgehan H: Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 617-618, 1. Baskı. 1992, Barış Yayınları, İzmir.
5. Corkill JE, Makin T: A selective medium for non-pathogenic aerobic Gram-negative cocci from the respiratory tract: with special reference to Branhamella catarrhalis. Med Lab Sci, 1982, 39: 3-10.
6. Vaneechoutte M, Verschraegen G, Cleys G, Flamen P: Rapid identification of Branhamella catarrhalis with 4-Methylumbelliferyl Butyrate. J Clin Microbiol, 1988, 26: 1227-1228.
7. 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, 1990, 28: 2347-2348.
8. Verghese A, Roberson D, Kelbfleisch JH, et al: Randomized, comparative study of cefixime versus cephalexin in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Antimicrob Agents Chemother, 1990, 34: 1041-1044.
9. Nohynek H, Eskola J, Laine E, et al: The causes of hospital-treated acute lower respiratory tract infection in children. Am J Dis Child, 1991, 145: 618-622.
10. Sarubbi FA, et al: Respiratory infections caused by Branhamella catarrhalis. Am J Med, 1990, 88 (Supply 5 A): 9-14.
11. Boyle FM, Georghiou PR, Tilse MH, McCormack JG: Branhamella (Moraxella) catarrhalis: pathogenic significance in respiratory infections. The Medical Journal of Australia, 1991, 154: 592-596.
12. Wald ER, Milmoie GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salarion N, Bluestone CD: Acute maxillary sinusitis in children. N Engl J Med, 1981, 304: 749-754.
13. Nicotra B, Rivera M, Lumann JI, Wallace RJ Jr: Branhamella catarrhalis as a lower respiratory tract pathogen in patients with chronic lung disease. Arch Intern Med, 1986, 146: 890-893.
14. 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, 1990, 12: 2674-2680.
15. Pollard JA, et al: Incidence of Branhamella catarrhalis in the sputa of patients with chronic lung disease. Drug, 1986, 31 (Suppl. 3): 103-108.
16. Ejlertsen T, Schonheydes HC, Tisted E: Beta-Lactamase production in Branhamella catarrhalis isolated from lower respiratory tract secretions in Danish children: An increasing problem. Infection, 1991, 19: 328-330.
17. Aslanimehr M: Alt solunum yolları enfeksiyonlarında Moraxella catarrhalis'in prevalansı ve beta-laktamaz aktivitesinin saptanması. Yüksek Lisans Tezi, İzmir (1993).
18. Wright PW, Wallace RJ, Shepherd JR: A descriptive study of 42 cases of Branhamella catarrhalis pneumonia. Am J Med, 1990, 88 (Suppl 5 A): 2-8.
19. Verghese A, Berk SL: Moraxella (Branhamella) catarrhalis. Infect Dis Clin North Am, 1991, 5: 523-538.
20. Robledano L, Rivera MJ, Otal I, Gomez Lus R: Enzymatic modification of aminoglycoside antibiotics by Branhamella catarrhalis carrying an R factor drugs. Exptl Clin Res, 1987, 13: 137-143.
21. Ejlertsen T: Pharyngeal carriage of Moraxella (Branhamella) catarrhalis in healthy adults. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1991, 10: 89.
22. Davies BI, Maesen FP: The epidemiology of respiratory tract pathogens in Southern Netherlands. Eur Respir J, 1988, 1: 415-420.
23. Doern GV, Morse SA: Branhamella (Neisseria) catarrhalis: Criteria for laboratory identification. J Clin Microbiol, 1980, 11: 193-195.

24. Jorgensen JH, et al: Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34: 2075-2080.
25. Gröschel DHM: Other Gram-negative cocci. pp. 1632-1634. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3rd Ed. 1990. Churchill Livingstone Inc., New York.