

Sağlıklı Kişilerde, *Moraxella Catarrhalis*'in Nazofaringial Taşıyıcılığı ve Antimikrobiyallere Duyarlılığı

İbrahim Halil Özerol*, Nergis Aşgın**, Bengül Durmaz*, M. Tayyar Kalcıoğlu***

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Malatya

** Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Malatya

*** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB AD, Malatya

Moraxella catarrhalis, üst solunum yollarında bulunabilen ve lokal veya sistemik enfeksiyonlara neden olan potansiyel patojen bir bakteridir. Suşların çoğu beta-laktamaz üretir ve β -laktam antibiyotiklere dirençlidir. Bu çalışmada 52'si erişkin, 56'sı çocuk, toplam 108 sağlıklı kişinin nazofarinksinde *M. catarrhalis* taşıyıcılık oranı araştırılarak, izole edilen suşların beta laktamaz aktiviteleriyle, antibiyotiklere duyarlılık durumları belirlendi. Yüz sekiz kişinin 22'sinde (%20.3) *M. catarrhalis* saptandı. Taşıyıcılık oranı çocuklarda %30.3, erişkinlerde %9.5 olarak bulundu. Yirmi iki *M. catarrhalis* suşunun 18'inde (%81.8) β -laktamaz aktivitesi pozitif. Kirby-Bauer disk difüzyon testiyle yapılan duyarlılık test sonuçlarına göre ampisilin'e %81, sefaklor'a %13.6, tetrasiklin'e %9 ve trimetoprim-sulfametoksazol'e %9 oranında direnç saptandı. Amoksisilin-klavulanik asit, eritromisin, azitromisin, sefuroksim, sefiksim, sefotaksim ve ofloksasin'e direnç saptanmadı. Bu sonuçlar; *M. catarrhalis* taşıyıcılığının ve β -laktamaz üretiminin yüksek oranda olduğunu ve tonsillit veya farinjit gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi sırasında dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *M. catarrhalis*, Beta Laktamaz, Üst Solunum Yolu İnfeksiyonu

Nasopharyngeal Carriage And Antimicrobial Sensitivity Of *M. Catarrhalis* From Healthy Subjects

Moraxella catarrhalis is a potential pathogenic bacteria, found in upper respiratory tract and can cause local or systemic infectious diseases. Most of the strain produce β -lactamase and resists to β -lactam antibiotics. This study was planned to investigate carriage rate of *M. catarrhalis* in nasopharynx of 108 healthy subjects (52 adults, 56 children), and detect β -lactamase activities and antimicrobial susceptibility patterns of the isolates. *M. catarrhalis* was detected in 22 (20.3%) of the 108 subjects. The carriage rates were 30.3% in children and 9.5% in adults. β -lactamase activity was positive in 18 (81.8%) of the 22 isolates. Using Kirby-Bauer disk diffusion test, the resistance was 81% for ampicillin, 13.6% for cefaclor, 9% for tetracycline, and 9% for trimethoprim-sulfamethoxazole. There was no resistance to amoxicillin-clavulanic acid, erythromycin, azithromycin, cefuroxime, cefixim, cefotaxime, and ofloxacin. These results indicate that the carriage of *M. catarrhalis* and the rate of β -lactamase activity of these strains in the community studied were high. Therefore these results should be taken into consideration during the treatment of upper respiratory infections such as tonsillitis or pharyngitis.

Key words: *M. catarrhalis*, Beta Lactamase, Upper Respiratory Infections

Önceki yıllarda insanların üst solunum yollarının normal flora elemanı olarak düşünülen *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, son yıllarda önemli bir patojen olarak kabul edilmektedir.^{1,2} *M. (B.) catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* gibi üst solunum yollarında bulunabilen ve hem lokal hem de sistemik enfeksiyonlara neden olan potansiyel patojen bir bakteridir.

Nazofaringial *M. catarrhalis* kolonizasyonu ile otitis media arasında ilişki bulunmuştur. Sağlıklı çocuklara göre, nazofaringial *M. catarrhalis* kolonizasyonu otitis media adayı çocuklarda daha sıktır. Kolonizasyon, tekrarlayan otitis mediaya neden olmaktadır.³⁻⁵

M. catarrhalis infeksiyonlarının tedavisinde en önemli sorun, izolatların çoğunun β -laktamaz üretmesi ve β -laktam antibiyotiklere dirençli olmalarıdır. β -laktamaz üretimi gerek dünyada gerekse ülkemizde büyük oranlara ulaşmıştır. A.B.D.'de 1987/1988 yıllarında β -laktamaz üreten suşların oranı %84.1 olarak bildirilmiştir.² Daha sonra yapılan surveyans çalışmalarında 1992'de %92.1, 1993'te %93.8 ve 1994'te %96.5 oranlarında β -laktamaz pozitifliği bildirilmiştir.⁶ Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran %95 olarak bulunmuştur.⁷

Bu çalışmanın amacı, sağlıklı erişkin ve çocukların nazofarinksindeki *M. catarrhalis* taşıyıcılık oranlarını belirlemek ve izolatların β -laktamaz üretimi ile antimikrobiyal duyarlılık paternini tespit etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 1999-Şubat 2000 tarihleri arasında, sağlıklı 52 erişkin (27'si erkek, 25'i kadın) ve kreşe devam eden 56 çocuktan (36'sı erkek, 20'si kız) oluşan toplam 108 kişiden nazofaringial sürüntü örnekleri alındı. Alınan nazofarinks örnekleri *M. catarrhalis* selektif besiyerine ekilerek 35°C'de aerop şartlarda inkübe edildi.

İnkübasyon sonunda selektif besiyerinde tipik üreme gösteren, katalaz ve oksidaz testleri pozitif, karbonhidratları fermente etmeyen, DNase pozitif, nitrat redüksiyonu yapan, Tween-80 ve tribütirini hidrolize eden Gram negatif diplokoklar *M. catarrhalis* olarak değerlendirildi. BBL-Crystal NH identifikasyon sistemi ile konfirmasyonları yapıldı. *M. catarrhalis* olduğu belirlenen suşların β -laktamaz aktiviteleri nitrosefin emdirilmiş strippler (Oxoid) kullanılarak saptandı. Mueller-Hinton agar'da NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) standartlarına uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal duyarlılık testi yapıldı. Antimikrobiyal duyarlılık testinde, OXOID'in ampisilin (10 µg), amoksisilin-klavulanik asit (20/10 µg), sefaklor (30 µg), sefuroksim aksetil (30 µg), sefiksim (5 µg), sefotaksim (30 µg), eritromisin (15 µg), azitromisin (15 µg), tetrasiklin (30 µg), ofloksasin (5 µg) ve trimetoprim-sulfametoksazol (1.25/23.75 µg) diskleri kullanıldı. Sonuçlar NCCLS standartlarına göre değerlendirildi.

BULGULAR

Erişkinlerin 5'inde (%9.5), çocukların 17'sinde (%30.3) *M. catarrhalis* saptandı. Toplam 108 kişideki

taşıyıcılık oranı %20.3 idi. Suşların 18'inde (%81.8) β -laktamaz pozitif olup, erişkinlerden izole edilenlerde bu değer %60, çocuklardan izole edilenlerde %88.2 olarak saptandı.

Antimikrobiyal duyarlılık testi yapılan 22 *M. catarrhalis* suşunun 18'i (%81) ampisiline, 3'ü (%13.6) sefaklor, 2'si (%9) tetrasikline ve 2'si (%9) trimetoprim-sulfametoksazol'e dirençli bulundu. Amoksisilin-klavulanik asit, eritromisin, azitromisin, sefuroksim, sefiksim, sefotaksim ve ofloksasin'e direnç gözlenmedi.

TARTIŞMA

M. catarrhalis, üst solunum yollarında bulunabilmekle birlikte, lokal ve sistemik infeksiyonlara neden olabilen potansiyel patojen bir bakteridir.

Yapılan prospektif çalışmalarda hayatın ilk yılında çocukların %66'sının, ikinci yıl sonunda ise %77.5'inin *M. catarrhalis* ile kolonize olduğu³ ve akut otitis media (AOM)'lı çocukların nazofarinksinde sağlıklı olanlara oranla *M. catarrhalis*'in sayısı ve sıklığının arttığı gösterilmiştir. Sağlıklı dönemde kolonizasyon oranı %27.5 iken AOM atağı sırasında bu oranın %62.7 olduğu bildirilmiştir.^{3, 4} Kreşler, solunum yolu patojenlerinin geçişinde evlere göre daha büyük risk oluşturmaktadır. Kostarika'da yapılan bir çalışmada, 440 çocuk doğumdan itibaren bir yıl süre ile izlenerek *M. catarrhalis* ile nazofaringial kolonizasyon araştırılmış ve çocukların %95-100'ünün en az bir kez kolonize olduğu, kreşe giden kardeşi olan grupta kolonizasyon oranının anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur.⁸

M. catarrhalis ile kolonizasyon oranları yaş, mevsim, immün direnç ve coğrafi şartlara göre değişmektedir. Özellikle kış ve erken ilkbahar aylarında *M. catarrhalis*'e bağlı infeksiyonlarda artış olduğu tespit edilmiştir.⁹ Kolonizasyon çocuklarda ve yaşlılarda, erişkinlere göre daha sıktır. Belçika'da sağlıklı çocuklarda kolonizasyon %50.8, erişkinlerde %5.4 ve 60 yaşın üzeri grupta ise %26.5 olarak bildirilmiştir.² Yine astımlı çocuklarda (%70) aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklara göre (%33) daha yüksek kolonizasyon tespit edilmiştir.¹ Öksürük şikayeti olan 180 çocuğun %66.1'inde, 67 kişilik kontrol grubunun ise %28.3'ünde *M. catarrhalis* izole edilmiştir.² Ülkemizde yapılan bir çalışmada 6-7 yaşında sağlıklı çocukların %22'sinde ve 20-22 yaş genç erişkin grubunun %5'inde *M. catarrhalis* kolonizasyonu tespit edilmiştir.¹⁰ *M. catarrhalis* ile solunum yolu kolonizasyonunun dinamiği iki prospektif çalışmada araştırılmıştır. Faden ve ark.³ doğumdan iki yaşına kadar izlenen 120

çocuğu izlemiş, bu çocukların nazofarinks kültürlerinden elde edilen suşları genomik DNA'nın restriksiyon endonükleaz analizi ile incelemiş ve çocuklardan *M. catarrhalis* suşları elimine edildikten sonra yeni suşlarla tekrar kolonize olduklarını tespit etmişlerdir. Aynı çalışma grubunun birinci yıl sonunda %66'sının, ikinci yıl sonunda ise %77.5'inin *M. catarrhalis* ile kolonize olduğunu ve yüksek kolonizasyon oranlarının, artmış otitis media riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Klingman ve ark.¹¹ bronşektazili erişkinlerde prospektif olarak elde edilen suşları PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis) ile incelemiş ve aynı suş ile kolonizasyon süresinin yaklaşık 2.3 ay olduğunu göstermişlerdir. Farklı gruplarla yapılan çalışmalarda üst solunum yollarının *M. catarrhalis* ile kolonizasyonunun elimine edilebildiği, ancak yeni suşlarla tekrar kolonizasyonun oluştuğu görülmektedir.¹²

Liassine ve ark.¹³ 1765 sağlıklı çocuktan 73'ünde (%4.1) *M. catarrhalis* taşıyıcılığı tespit etmişlerdir. Principi ve ark.¹⁴ İtalya'daki 18 şehirde 1-7 yaş arası okula veya kreşe devam eden 1723 sağlıklı çocukta *M. catarrhalis* taşıyıcılığını %4.1 olarak bulmuşlar ve suşların %88.7'sinin β -laktamaz ürettiğini bildirmişlerdir.

De Lencastre ve ark.¹⁵ Lizbon'da Ocak-Mart 1996 tarihleri arasında kreşe devam eden 6 ay-6 yaş arası toplam 586 çocukta *M. catarrhalis*'in nazofaringial kolonizasyon oranının %54 olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada, *M. catarrhalis* suşlarının %96'sının penisiline dirençli olduğu gösterilmiştir.

Gunnarson ve ark.¹⁶ 1-7 yaş arası 159, 7-15 yaş arası 198 ve 16 yaş ve üzeri 261 sağlıklı erişkinden aldıkları nazofaringial sürüntülerde sırasıyla; *M. catarrhalis* insidansını %27, %4 ve %2 olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, daha önce yapılan araştırmaların sonuçlarına benzer olarak, çocuklardaki taşıyıcılık oranının (%30.3) erişkinlerde saptanan değerden (%9.5) oldukça yüksek olduğu görüldü. Yine mevcut verilere paralel olarak izolatların önemli bir kısmının (%81.8) β -laktamaz ürettikleri gözlemlendi. *M. catarrhalis* suşlarının büyük bir kısmı β -laktamaz üretir ve bu enzimin varlığında ampisilin, amoksisilin gibi β -laktam antibiyotikler hızla hidrolize olur. Penisilin ilk tercih olarak kullanıldığı durumlarda *M. catarrhalis*'in β -laktamaz enzimi penisilini parçalayarak indirekt patojenik etki gösterir. Bir hayvan modelinde, farelere intranasal *S. pneumoniae* ile beraber β -laktamaz üreten *M. catarrhalis* suşu verildiğinde oral penisilin tedavisine rağmen hayvanların %70'inin öldüğü, penisilin yerine

amoksisilin-klavulanik asit verildiğinde hepsinin yaşadığı gösterilmiştir.¹⁷ *M. catarrhalis* izolatları genellikle ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere, makrolidlere ve β -laktamaz inhibitörü içeren kombinasyonlara duyarlıdır. NCCLS raporları β -laktamaz üreten suş varlığında, *in vitro* β -laktam antibiyotiklere duyarlı bulunsu bile *in vivo* dirençli kabul edilmesini ve diğer grup antibiyotiklerin kullanılmasını önermektedir.^{1,18,19} Bu çalışmada nazofarinks sürüntülerinden elde edilen suşların 18'inde ampisilin (%81.8), 2'sinde (%9) tetrasiklin, 2'sinde trimetoprim-sulfametoksazol (%9) ve 3'ünde (%13.6) sefaklor direnci belirlenmiştir. Aslanimehr²⁰, sağlıklı çocukların boğaz sürüntü örneklerinden %48.3, erişkinlerden ise %23 oranında *M. catarrhalis* izole etmiş ve suşların %37.5'inde β -laktamaz aktivitesi tespit etmiştir. Şengül²¹, 150 sağlıklı kişinin boğaz sürüntülerinden 29 (%19.3) *M. catarrhalis* izole etmiş, yaş gruplarına göre 0-10 yaş grubunda %48.6, 11-60 yaş arasında %6.5 ve 61 yaşından büyüklerde %23.8 oranlarını elde ettiklerini ve suşların %34.4'ünün β -laktamaz ürettiğini bildirmiştir. Bolatlı ve ark.¹⁰, 0-18 yaş üst solunum yolu enfeksiyonu olan 200 çocuğun boğaz sürüntü örneklerinden %5, 6-7 yaş sağlıklı 100 çocukta %22, 20-22 yaş sağlıklı 100 kişiden ise %5 oranında *M. catarrhalis* izole etmişler ve ampisilin direncini hasta çocuk grubunda %20, sağlıklı çocuk grubunda %54.5 olarak bildirmişlerdir. Sağlıklı erişkinlerden izole edilen suşlarda ise direnç saptanmamıştır.

Sonuç olarak sağlıklı insanlarda, özellikle çocuklarda, yaklaşık 1/3 oranında *M. catarrhalis*'in nazofaringial taşıyıcılığı belirlenmiş ve bu suşların β -laktamaz aktiviteilerinin yüksek olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. Neisseria Species and Moraxella Catarrhalis. Color Atlas Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. New York: Lippincott Company 1997;491-537.
2. Gröschel DHM. Moraxella catarrhalis and other Gram negative cocci. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Disease., 4th ed. New York: Churchill Livingstone 1995; 1926-34.
3. Faden H, Harabuchi Y, Hong JJ. Epidemiology of Moraxella catarrhalis in children during the first 2 years of life: relationship to otitis media. J Infect Dis 1994;169:1312-7.
4. Faden H, Duffy L, Wasielewski R, et al. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. Tonawanda/Williamsville Pediatrics. J Infect Dis 1997;175:1440-5.
5. Prellner K, Fogle-Hansson M, Jorgensen F, et al. Prevention of recurrent acute otitis media in otitis-prone children by intermittent prophylaxis with penicillin. Acta Otolaryngol 1994;114:182-7.
6. Washington JA. A multicenter study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract pathogens in the United States, 1992-1994. The Alexander Project. Diagn Microbiol Infect Dis 1996;25:183-90.
7. Aytuğ Ş, Tünger A, Çavuşoğlu C, Özkan F, Özinel MA. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Kongre Özet Kitabı 1998; poster no:12-171.
8. Vives M, Garcia ME, Saenz P, et al. Nasopharyngeal colonization in Costa Rican children during the first year of life. Pediatr Infect Dis J 1997;16:852-8.

9. Baldwin DR, Macfarlane JT. Community-Acquired Pneumonia. In: Armstrong D, Cohen J, Berkley SF, et al., eds. Infectious Diseases, 1st ed. St. Louis, USA: Mosby 1999; 27.1-10.
10. Bolatlı T, Güriz H. Moraxella catarrhalis'in sağlıklı kişilerde kolonizasyonu. İnfeksiyon Dergisi 1995;9:41-4.
11. Klingman KL, Pye A, Murphy TF, Hill SL. Dynamics of respiratory tract colonization by Branhamella catarrhalis in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1072-8.
12. Murphy TF. Lung infections. 2. Branhamella catarrhalis: epidemiological and clinical aspects of a human respiratory tract pathogen. Thorax 1998;53:124-8.
13. Liassine N, Gervais A, Hégi R, et al. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the oropharynx of healthy children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:217-20.
14. Principi N, Marchisio P, Schito GC, et al. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. Ascanius Project Collaborative Group. Pediatr Infect Dis J 1999;18:517-23.
15. De Lencastre H, Kristinsson KG, Brito-Avo A, et al. Carriage of respiratory tract pathogens and molecular epidemiology of Streptococcus pneumoniae colonization in healthy children attending day care centers in Lisbon, Portugal. Microb Drug Resist 1999;5:19-29.
16. Gunnarsson RK, Holm SE, Soderstrom M. The prevalence of potential pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from healthy children and adults. Scand J Prim Health Care 1998;16:13-7.
17. Hol C, Van Dijke EE, Verduin CM, et al. Experimental evidence for Moraxella-induced penicillin neutralization in pneumococcal pneumonia. J Infect Dis 1994;170:1613-6.
18. Köseoğlu Ö. Branhamella catarrhalis: Genel özellikleri, enfeksiyonları ve laboratuvar tanısı. Mikrobiyoloji Bülteni 1998;32:351-64.
19. Bal ZÇ. Solunum Sistemi Örneklerinde Moraxella (Branhamella) Catarrhalis Sıklığı (Uzmanlık Tezi), İstanbul. 1993.
20. Aslanimehr M. Alt Solunum Yolları Enfeksiyonlarında Moraxella Catarrhalis'in Prevalansı ve Beta Laktamaz Aktivitesinin Saptanması. (Yüksek Lisans Tezi), İzmir. 1993.
21. Şengül F. Çeşitli Klinik Örneklerden Moraxella (Branhamella) Catarrhalis İzolasyonu ve Beta Laktamaz Aktivitesinin Saptanması. (Yüksek Lisans Tezi), Bursa. 1996.

Yazışma Adresi:

Dr. İbrahim Halil ÖZEROL
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
44069 MALATYA
Tel: 422 341 0660/4803
Fax: 422 3410728