

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Akut Alevlenmelerinde *Moraxella catarrhalis* İnsidansı

Nalan Ünel¹, Nuray Oltan¹, Öznur Ak¹, Gülşen Saraç², Serdar Özer¹

Özet: Bu çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olup, klinik olarak akut alevlenmeyi düşündüren semptomları olan 100 hastanın balgam örneklerinde *Moraxella catarrhalis*'in insidansı, Vanechoutte ve arkadaşları'nın önerdiği selektif besiyeri kullanılarak araştırılmıştır. Selektif besiyerinde üreyen kolonilerden yapılan Gram boyamasında Gram-negatif diplokok görünümünde olan, katalaz ve oksidaz-olumlu, karbonhidratlardan asid oluşturmeyen, nitratı redükte eden, DNaz oluşturan ve Tween 80 hidroliz reaksiyonu pozitif olan suşlar *M.catarrhalis* olarak tanımlanmıştır. 100 balgam örneğinin 12'sinde (%12) *M. catarrhalis* izole edilmiştir. Ürettiğimiz 12 *M.catarrhalis* suşunun 11'inde (%92) β-laktamaz aktivitesi tespit edilip, bunlardan 10'unda antibiyotik duyarlılık testi ile penisilin ve ampisilin direnci saptanmıştır. Bu sonuçlar, *M. catarrhalis*'in KOAH akut alevlenmelerinde majör etkenler arasında yer aldığını ve saptanan yüksek β-laktamaz aktivitesi ile bağlantılı olarak artan penisilin ve ampisilin direncinin özellikle ampirik tedavi yaklaşımında dikkate alınması gerektiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Sözcükler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi, *Moraxella catarrhalis*.

Summary: Incidence of *Moraxella catarrhalis* in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A hundred sputum specimens obtained from patients who have chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with acute exacerbations were examined to determine the incidence of *Moraxella catarrhalis* by using selective medium suggested by Vanechoutte et al. Gram-negative, catalase and oxidase-positive, carbohydrate-nonfermenting, nitrate-reducing diplococci producing deoxyribonuclease and hydrolysing Tween 80 were identified as *M. catarrhalis*. 12 *M. catarrhalis* strains were isolated from 100 specimens (%12). Eleven of strains produced β-lactamase and ten of them were resistant to penicillin and ampicillin. This study demonstrated that *M. catarrhalis* is a major etiologic agent in acute exacerbations of COPD. Since these organisms frequently produce β-lactamase resulting in penicillin and ampicillin resistance, empiric antimicrobial therapy should include agents other than the penicillins.

Key Words: Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *Moraxella catarrhalis*.

Giriş

Yakın zamana kadar üst solunum yolunun normal flora üyesi olarak kabul edilen *Moraxella catarrhalis* bugün endokardit, menenjit, akut otitis media, akut sinüzit ve bronkopulmoner infeksiyonlar gibi birçok infeksiyonda önemli patojen olarak izole edilmektedir (1-4). Bu bakterinin sebep olduğu infeksiyonlarda altta yatan immün yetmezlik, nötrojeni, çeşitli cerrahi girişimler, malignite, alkolizm, diabetes mellitus, sigara içimi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), mekanik ventilasyon, intübasyon, grip, RSV, VZV, gibi solunum epiteline zarar veren viral infeksiyonlar, 60 yaş sonrası azalan IgG ve IgM nedeni ile yaşlılık, steroid tedavisi vb. en önemlilerindedir (5-8). Birçok gelişmiş ülke ve ülkemizde yapılan çalışmalar, *M.catarrhalis*'in alt solunum yolu infeksiyonu patojeni olarak özellikle KOAH'lı hastalarda giderek artan oranda tespit edildiğini ve bu bakterilerin KOAH akut alevlenmelerinde etken olan majör patojenlerden biri olduğunu göstermiştir. Yine bu çalışmalarla, β-laktamaz üreten *M.catarrhalis* suşlarının orandaki hızlı artışa ve bununla bağlantılı olarak artan penisilin ve ampisilin direncine dikkat çekilmiştir.

Yöntemler

Bu çalışmada Şubat 1997-Mayıs 1997 tarihleri arasında Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, antibiyotik kullanmayan, KOAH'lı olup, klinik olarak akut alevlenmeyi düşündüren semptomları olan 100 hastanın balgam örnekleri alındı. Direkt Gram boyamasında 100'lük büyütmede her alanda 10'dan az sayıda epitel hücresi ve 25 veya daha fazla lökosit bulunanlar uygun materyal olarak kabul edildi. Bu balgam örnekleri, kanlı agara, çikolatamsı agara, EMB agarına ve Vanechoutte ve arkadaşları (9)'nın önerdiği gibi *Brucella* agarı (Oxoid)'na, %5 oranında koyun kanı, vankomisin (10 mg/lit), trimetoprim (5 mg/lit), asetazolamid (10 mg/lit), amfoterisin B (2 mg/lit) ilavesi ile hazırlanan *M.catarrhalis* için selektif besiyerine ekildi. 24-48 saat, 35-37°C'de inkübe edildi. Selektif besiyerinde üreyen kolonilerden önce Gram boyaması yapıp, boyamada Gram-negatif diplokok olduğu belirlenenlere, idantifikasyon amacıyla katalaz, oksidaz, nitrat redüksiyonu, deoksiribonükleaz, karbonhidret fermentasyon ve Tween 80 hidroliz deneyleri yapıldı. Katalaz ve oksidazı pozitif olan, karbonhidratlara (glikoz, maltoz, laktoz, früktoz ve sükroza) etkisi olmayan, DNaz-pozitif, nitratı redükte eden ve Tween 80 ayırıcı ile yapılan hidroliz reaksiyonu pozitif olan bakteriler *M.catarrhalis* olarak kabul edildi.

M.catarrhalis olarak idantifiye edilen suşların, β-lakta-

(1) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Cevizli-İstanbul

(2) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Servisi, Cevizli-İstanbul

Tablo 1. KOAH'ın Akut Alevlenmesi Olan 100 Hastanın Balgamında Üreyen Patojenlerin Dağılımı

Etken	%
<i>Haemophilus influenzae</i>	14
<i>Moraxella catarrhalis</i>	12
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6
<i>Pseudomonas</i> spp.	4
<i>Klebsiella</i> spp.	2
<i>Escherichia coli</i>	1

maz aktiviteyi nitrosefin çubukları (Oxoid) ile kolorimetrik yöntemle kalitatif olarak tayin edildi. Daha sonra bu suşların antibiyotik duyarlılıkları NCCLS M2A5 standardına uygun olarak yapılan disk difüzyon yöntemi ile tespit edildi.

Sonuçlar

Çalışma grubumuzdaki 100 KOAH'lı hastanın 58 tanesi erkek, 42 tanesi kadın hasta olup, hastaların yaşları 27-76 arasında idi. Bu hastaların balgam kültürlerinde izole edilen patojenlerin dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

M.catarrhalis ürettiğimiz 12 KOAH'lı hastanın hepsinde KOAH akut alevlenmelerini düşündüren semptomlardan; sıklığı ve şiddeti artmış öksürük, daha fazla balgam çıkarımı ve balgamın pürülan karakterinde artma, (sarı veya yeşil renkli balgam) ve bazılarında ilaveten artmış nefes darlığı şikayeti olup, hastaların bir tanesi hariç hepsinde sigara içimi öyküsü vardı. Fizik muayenede, hastaların hiçbirinde ateş yoktu, solunum sistemi muayenesinde genellikle ekspiriyum uzaması, bilateral kaba ronküsler ve azalmış solunum sesleri tespit edildi. Laboratuvar bulgularında, hastaların ikisi hariç (lökositoz) hepsinin lökosit sayıları normal idi. Röntgen bulguları ise genellikle normaldi veya bilateral bronkovasküler arborizasyon artışı görüldü.

M.catarrhalis olarak idantifiye ettiğimiz 12 suşun 11'inde β-laktamaz (%92) aktivitesi bulundu. Bunlardan 10'u penisilin ve ampisiline dirençli, sadece 1'i β-laktamaz pozitif olmasına karşın, penisilin ve ampisiline duyarlı bulundu (Tablo 2). Bu suşlar, ampisilin-sulbaktam, sefuroksim, seftriakson, eritromisin, tetrasiklin, kloramfenikol, TMP-SMX, kinolon ve aminoglikozidlere duyarlı bulundu.

İrdeleme

Alt solunum yolu infeksiyonu etkeni olarak, özellikle KOAH'lı hastalarda *M.catarrhalis*, ülkemiz ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda giderek artan oranda tespit edilmiştir.

McLead ve arkadaşları (10) 1983 Kasım ve 1984 Ni-

san arasında %52'si KOAH'lı olan 63 hastada yaptıkları çalışmada, *M.catarrhalis*'in özellikle kış aylarında KOAH akut alevlenmelerinde önemli patojen hale geldiği sonucuna varmışlardır. Davies ve Maesen (11) 1977-1986 yılları arasındaki 10 yıllık çalışmalarında alt solunum yollarında infeksiyon etkeni olarak *M.catarrhalis* insidansının %5'ten %26'ya artış gösterdiğine dikkat çekmişlerdir. Pollard ve arkadaşları (12), balgam kültürü örneklerinde, *M.catarrhalis*'i %5.3 oranında izole ederek, dördüncü sıklıkta en yaygın patojen olarak tanımlamışlardır. Ninane ve arkadaşları (13), Belçika'da yaptıkları bir çalışmada, KOAH akut alevlenmelerinde *M.catarrhalis*'i, *H.influenzae*, *S.pneumoniae*'den sonra en yaygın üçüncü ajan olarak bulmuşlardır.

Sarubbi ve arkadaşları (4) ise Ocak 1986-Haziran 1989 arasındaki periyotta yaptıkları çalışmada majör respiratuar patojenler arasında *M.catarrhalis*'i ikinci en yaygın ajan olarak bildirmişlerdir. Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi'nde 1991-1993 yılları arasında, %26'sı KOAH'lı olan 200 hastanın balgam örneklerinde *M.catarrhalis* insidansı %10.2 bulunmuştur (14).

Biz, sadece KOAH'lı hastaları kapsayan çalışmamızda *M.catarrhalis*'in insidansını %12 olarak bulduk. Tespit ettiğimiz patojenler arasında ikinci majör ajandı. Saptadığımız bu yüksek insidansın en önemli sebeplerinden birisi çalışmamızda *M.catarrhalis* izolasyonu için selektif besiyeri kullanmamız olabilir. Florali ortamda bulunabilen *Neisseria* cinsi bakterileri inhibe eden asetazolamid ilaveli selektif besiyeri ile *M.catarrhalis* izolasyonunun daha başarılı olduğunu Kocabeyoğlu ve arkadaşları (15) da göstermişlerdir. Ayrıca *M.catarrhalis*'e bağlı solunum yolu infeksiyonlarının mevsimsel özellik gösterip, kış ve erken bahar periyodunda görülüyor olması, bizim de çalışmamızı bu döneme uyan Şubat-Mayıs ayları arasında yapmamız, *M.catarrhalis* insidansını daha yüksek bulmamıza sebep olmuş olabilir. Bir başka neden ise, *M.catarrhalis*'in infeksiyonlarında altta yatan çeşitli predispozan faktörlerden KOAH'ın en önemlilerinden birisi olması ve bizim çalışma grubumuzdaki hastaların hepsinin KOAH'lı olması olabilir. Hager ve Verghese (16)'nin yaptığı bir çalışmada *M.catarrhalis*'in sebep olduğu solunum sistemi infeksiyonlarında en sık altta yatan sebep KOAH (%53) olarak rapor edilmiştir.

Toplumlarda *M.catarrhalis* insidansı giderek artarken, β-laktamaz üreten suşların oranı da hızla artış göstermektedir. Erciyes Üniversitesi'nde 1991-1993 yıllarında üretilen 15 *M.catarrhalis* suşunda β-laktamaz aktivitesi %73.3 (14), 1996'da Güneri ve arkadaşları (17)'nin yaptığı çalışmada *M.catarrhalis*'in β-laktamaz aktivitesi sağlıklı ve hasta grupta sırasıyla %81 ve %80 olarak bulunmuştur.

Biz bu çalışmada *M.catarrhalis*'in β-laktamaz aktivitesini 12 suşun 11'inde (%92) bulduk. β-laktamaz oluşturan 11 suştan 10'u penisilin ve ampisiline hassastı. Bu sonuç, *M.catarrhalis* β-laktamazlarının az miktarlarda yapıp, hücreye sıkıca bağlı olmaları nedeniyle, yapılan duyarlılık testlerinde penisilin ve ampisilin için yalnızca duyarlılık zonlarının oluşması ile açıklanabilir (18). Daha önceki yıllarda in vitro olarak penisiline duyarlılık saptanmış artan oranda penisilin ve türevleri ile tedavi başarısızlığının görüldüğü vakalar nedeni ile günümüzde NCCLS, β-laktamaz oluşturan *M.catarrhalis* suşları ile oluşan tüm infeksiyonların, duyarlılık

Tablo 2. *M.catarrhalis* Suşlarının β-laktamaz Aktiviteyi, Penisilin ve Ampisilin Duyarlılıkları

Suş No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
β-laktamaz	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Ampisilin	D	D	D	D	H	D	D	D	D	D	H	D
Penisilin-G	D	D	D	D	H	D	D	D	D	D	H	D

H: hassas D: dirençli

testleri ve MIC sonuçlarına bakılmaksızın penisilin, ampisilin ve amoksisiline dirençli kabul edilmesini önermektedir (9).

Sonuç olarak, *M.catarrhalis* KOAH akut alevlenmelerinde majör etkenler arasındadır. Ayrıca saptanan yüksek β -laktamaz aktivitesi ile bağlantılı olarak artan penisilin ve ampisilin direnci nedeni ile üretilen tüm *M.catarrhalis* suşlarının öncelikle β -laktamaz aktivitesi yönünden test edilmesi gerektiği ve bu hasta grubunda ampirik tedaviye artık penisilin, ampisilin gibi ajanlar yerine β -laktamaz inhibitörü içeren kombinasyonlarla (ampisilin-sulbaktam gibi) başlanmasının doğru olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Gröschel DHM. Moraxella catarrhalis and other gram-negative cocci. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1926-34
2. Knapp JS, Riche RJ. Neisseria and Branhamella. In: Murray PR, Baron EJO, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995:324-40
3. Murphy TF. Miscellaneous gram-negative cocci: other Neisseria, Branhamella, Moraxella, Kingella. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1458-61
4. Sarubbi FA, Myers JW, Williams JJ, Shell CC. Respiratory infections caused by Branhamella catarrhalis. Selected epidemiologic features. *Am J Med* 1990; 88 (Suppl 5A): 9-14
5. Berk SL. From Micrococcus to Moraxella the reemergence of Branhamella catarrhalis. *Arch Intern Med* 1990;150:2254
6. Cattin BW. Branhamella catarrhalis an organism gaining respect a pathogen. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3:293
7. Ioannidis PAJ, Warthington M, Griffiths JK, Sndman DR. Spectrum and significance of bacteremia due to Moraxella catarrhalis. *Clin Infect Dis* 1995; 21:390-7
8. Boyle FM, Georgiou PR, Tilse MH, Mc Corneek JG. Branhamella (Moraxella) catarrhalis pathogenic significance in respiratory infections. *Med J Austr* 1991; 154: 592
9. Vaneechoutte M, Verschraegen G, Claeys G, Abeele AM. Selective medium for Branhamella catarrhalis with acetazolamide as a specific inhibitor of Neisseria spp. *J Clin Microbiol* 1988;26:2544-8
10. McLead DT, Ahmad F, Capewell S, Croughone MJ, Calder AM, Seaton A. Increase in bronchopulmonary infection due to Branhamella catarrhalis. *Br Med J* 1986; 292:1103-5
11. Davies BI, Maesen FP. The epidemiology of respiratory tract pathogens in southern Netherlands. *Eur Respir J* 1988; 1:415-20
12. Pollard JA, Wallace RJ, Nash DR, et al. Incidence of Branhamella catarrhalis in the sputa of patients with chronic lung disease. *Drugs* 1986; 31(Suppl 3): 103
13. Ninane G, Joly J, Kraytman M. Bronchopulmonary infection due to Branhamella catarrhalis: 11 cases assessed by transtracheal puncture. *Br Med J* 1978; 1:276
14. Koç AN, Sümerkan B, Fazlı ŞA, Aydın N. M.catarrhalis'in erişkinlerin alt solunum yolları enfeksiyonlarında izolasyon oranı ve beta laktamaz aktivitesi. *İnfeks Derg* 1995; 9:37-40
15. Kocabeyoğlu Ö, Birinci İ, Koşan E. Karbonik anhidraz enzim inhibitörü olan asetazolamid'in floral ortamlardan Branhamella (Moraxella) catarrhalis izolasyonu üzerine etkisi [Özet]. In: Ağaçfıdan A, Külekçi G, Badur S, eds. *XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (7-10 Mayıs 1996, Antalya) Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti ve Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1996:138
16. Hager H, Verghese A. Branhamella catarrhalis respiratory infections. *Rev Infect Dis* 1987; 9:1140-9
17. Güneri S, Özbakkaloğlu B, Kayalı A. Çocukluk çağında Moraxella catarrhalis'in farengal sürüntülerden izolasyon oranı ve beta laktamaz aktivitesi [Özet]. In: Ağaçfıdan A, Külekçi G, Badur S, eds. *XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (7-10 Mayıs 1996, Antalya) Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti ve Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1996: 219
18. Luman I, Wilson RW, Wallace RJ, Nash DR. Disc diffusion susceptibility of Branhamella catarrhalis in and relationship of beta-lactam zone size to beta-lactamase production. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 774