

Moraxella (Branhamella) Catarrhalis: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonlarındaki Rolü, Ampirik Tedavisinde Ampisilin ile Ampisilin-Sulbaktam Kombinasyonunun Karşılaştırıldığı Randomize Klinik Bir Çalışma

MORAXELLA (BRANHAMELLA) CATARRHALIS: THE ROLE ON UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, A RANDOMIZED TRIAL WITH THE COMPARISON OF AMPICILLIN AND AMPICILLIN-SULBACTAM COMBINATION IN THE AMPIRICAL TREATMENT OF THE DISEASE

Dilara İÇAĞASIOĞLU*, Esra BASKIN*, Gülden KAFALI*, Funda KOÇOĞLU**, Hayn B.TOKSOY*. Fatoş TANZER***

* Yard.Doç.Dr.Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

** Dr.Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD,

*** Prof.Dr.Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, SİVAS

ÖZET

Bu çalışma, çocukluk çağı üst solunum yolu enfeksiyonlarında, Moraxella (Branhamella) catarrhalis'in sıklığını belirlemek, mevsimsel dağılımını incelemek ve neden olduğu enfeksiyonun ampirik tedavisinde ampisiline karşı β laktamaz inhibitörlü p laktamların etkinliğini araştırmak amacı ile yapıldı.

Üst solunum yolu enfeksiyonu şikayeti ile polikliniğimize müracaat eden, yaşları 3-16 yıl arasında değişen 686 çocuğun, nazofarenks sürüntü örnekleri alındı. Randomize olarak 5 gün süreyle 346 hastaya ampisilin (200 mg/kg/gün 4xpo), 340 hastaya ampisilin-sulbaktam (100 mg/kg/gün 2xpo) tedavisi uygulandı. 137 hasta 5.gün kontrole gelmediği için çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kapsamında kalan hastaların %16.2'sinin nazofarenks sürüntü kültürlerinde M.catarrhalis tespit edildi. Kültürlerinde M.catarrhalis üreyen hastaların 39'u ampisilin, 50'si ampisilin-sulbaktam alan grubu oluşturuyordu. İki grup tedaviye verdikleri cevap yönünden karşılaştırıldı. Sonuçta, tedaviye cevabın ampisilin-sulbaktam alan grupta diğer gruba göre anlamlı şekilde belirgin olduğu gözlemlendi (p<0.0001).

Anahtar Kelimeler: Moraxella catarrhalis, enfeksiyonlar, Ampisilin, Ampisilin-Sulbaktam

T Klin Tıp Bilimleri 1995, 15: 244-247

Tanımlandığı ilk yıllarda Neisseria catarrhalis olarak isimlendirilen Moraxella (Branhamella) catarrhalis (M.catarrhalis), çocuk ve erişkinlerde üst solunum yol-

Oelir Tarihi: 18.05.1995

Yazıfma Adresi: Dilara İÇAĞASIOĞLU
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
SİVAS

SUMMARY

This study was performed to find out the incidence of moraxella (Branhamella) catarrhalis in upper respiratory tract infections in childhood and to evaluate periodicity of dissemination. We also aimed to investigate the efficacy of Ampicillin and Ampicillin-Sulbactam combination on the treatment of its infections.

Nasopharyngeal cultures were taken from 686 children aging between 3-16 years in the polyclinics. Ampicillin was given to 346 patients (200 mg/kg/day 4xpo) and ampicillin-sulbactam was given to 340 patients (100 mg/kg/day 2xpo) during 5 days. Of 137 patients were excluded from this study because of not coming to control on the fifth day. M. Catarrhalis was found on the nasopharynx cultures with %16.2 incidences on 39 patients from ampicillin group and 50 patients from ampicillin-sulbactam group. The response of the treatment was superior in ampicillin-sulbactam group than Ampicillin group (p<0.0001).

Key Words: Moraxella catarrhalis, Infections, Ampicillin, Ampicillin-Sulbactam

T Klin J Med Sci 1995, 15: 244-247

larının normal flora bakterileri arasında sayılırken, 1960'lı yıllarda pediatri literatürlerinde akut otitis media etkenleri içerisinde yer aldığı bildirilmiştir (1-3). 1980'li yılların başlarında ise, çocukların üst solunum yolu enfeksiyonlarında Streptokok ve Haemophilus influenzae kadar önemli olmaya başladığı rapor edilmiştir (4,5). Daha sonraki yıllarda klinik önemi giderek artan bu mikroorganizma, çocuk ve yaşlılarda, immun sistemi baskılanmış kişilerde çeşitli enfeksiyonlardan sorumlu

utulmuştur. Keratit, konjoktivit, sinüzit gibi enfeksiyonların yanısıra endokardit, menenjit, peritonit, osteomyelit ve septik şok gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlara da neden olabileceği bildirilmiştir (5-7).

M.catarrhalis enfeksiyonları ile ilgili en önemli sorun, mikroorganizmanın gittikçe artan sıklıkla β-laktamaz aktivitesi göstermesi ve buna bağlı olarak ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişmesidir (8).

Çalışmamız, çocukluk çağı üst solunum yolu enfeksiyonlarında, M.catarrhalis'in sıklığını belirlemek, mevsimsel dağılımını incelemek ve neden olduğu enfeksiyonun tedavisinde ampisiline karşı p-laktamaz inhibitörlü β laktamların etkinliğini araştırmak amacı ile yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Cumhuriyet Üniversitesi Pediatri Polikliniğine, Şubat 1992-Ocak 1993 tarihleri arasında; ateş, öksürük, burun akıntısı ve boğaz ağrısı yakınmaları ile müracaat eden, klinik muayene, radyolojik ve laboratuvar incelemeleri sonucu, bakteriyel akut üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan 686 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 3-16 yıl arasında olup 336'sı (%49) kız, 350'si (%51) erkekti. Çalışma kapsamına alınan vakaların nazofarenks sürüntü örnekleri %5 koyun kanı içeren beyin kalp infüzyon agar besiyerine ekildi. Uygun şartlar altında bekletildikten sonra numuneler değerlendirilmeye alındı. Neisseria spp ya da Moraxella (Branhamella) catarrhalis spp olduğu düşünülen kolonilerden gram boyaması, oksidaz ve katalaz testleri yapıldı. Neisseria spp veya Moraxella (Branhamella) catarrhalis spp olduğu düşünülen bu bakteriler biyokimyasal testlerin (glikoz, maltoz, fruktoz, sukroz, laktoz vb.) yanısıra, nitrat testine de alındı. Hiç bir karbon hidrati fermente etmeyen ancak nitrat ve nitritten gaz oluşturmadan redükte eden bu suşlar M. (Branhamella) catarrhalis olarak değerlendirildi (9). Nazofarenks sürüntü örnekleri alındıktan sonra, randomize olarak 5 gün süreyle 346 hastaya ampisilin (200 mg/kg/gün 4xpo), 340 hastaya ampisilin-sulbaktam (100 mg/kg/gün 2xpo) tedavisi verildi. Hastalar 5'inci günün sonunda kontrole çağrıldı. Kontrole gelmeyen 137 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kapsamında kalan 549 hastanın 89'unun (%16.2) kültürlerinde M.catarrhalis tespit edildi. Bu hastaların 39'u ampisilin, 50'si ampisilin-sulbaktam alan grubu oluşturuyordu. Kültürlerinde M.catarrhalis üreyen hastalar (89) tedavinin bitiminde klinik muayene ve laboratuvar bulguları yönünden yeniden değerlendirildi. Beyaz küre sayısında düşme, yüksek ateşin normale dönmesi, sedimentasyon hızının azalması tedaviye cevap kriteri olarak kabul edildi. Veriler Epi-info 5.0 istatistik programında değerlendirildi.

BULGULAR

Nazofarenks sürüntü kültürlerinde M.catarrhalis üretilen ve ampisilin-sulbaktam tedavisi alan hastaların %54'ü erkek, %46'sı kız, ampisilin tedavisi alan hastaların ise %59'u erkek %41'i kızdı. İki grup arasında cins ve yaş yönünden istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$).

Kültürlerinde M.catarrhalis üretilen olguların yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı Tablo 1'de, mevsimlere göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Her iki grubun ateş, beyaz küre ve sedimentasyon değerleri arasında, tedavi öncesinde anlamlı fark yoktu ($p>0.001$). Tedavi sonrasında ise bu değerler 2 grupta da anlamlı şekilde azalmıştı ($p<0.001$). Tedavi sonrasında her biri grup ateş, beyaz küre sayısı ve sedimentasyon değerleri açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında, ampisilin-sulbaktam alan grupta bu değerlerin ampisilin alan gruba göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü ($p<0.0001$).

Her iki grubun ateş, beyaz küre sayısı ve sedimentasyon hızı değerlerinin ortalamaları Tablo 3 ve 4'de görülmektedir.

Tablo 1. Kültürlerinde M.catarrhalis üretilen hastaların cins ve yaşa göre dağılımları

| Yaş (Yıl) | Erkek | | Kız | |
|-----------|-------|------|------|------|
| | n=89 | % | n=89 | % |
| <10 | 30 | 33.7 | 26 | 29.2 |
| 10-16 | 17 | 19.1 | 16 | 17.9 |
| Toplam | 47 | 52.8 | 42 | 47.2 |

Tablo 2. Kültürlerinde M.catarrhalis üretilen hastaların mevsimsel dağılımı

| Mevsim | Hasta Sayısı | |
|--------------|--------------|-------|
| | n=89 | % |
| İlkbahar-Yaz | 35 | 39.3 |
| Sonbahar-Kış | 54 | 60.7 |
| Toplam | 89 | 100.0 |

Tablo 3. Kültürlerinde M.catarrhalis üretilen ve ampisilin tedavisi alan grupta tedavi öncesi ve sonrası ateş, beyaz küre, sedimentasyon değerleri ortalamaları

| | Ateş (C) n=39 SD | Beyaz küre sayısı (mm') n=39 SD | Sedimentasyon hızı mm/saat n=39 SD |
|----------------|---------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| Tedavi öncesi | 37±0.7 | 10110±2155 | 42±11.2 |
| Tedavi sonrası | 36.9±0.5 | 7624±1502 | 19±8.4 |

$p<0.001$

Tablo 4. Kültürlerinde *M.catarrhalis* üretilen ve ampisilin-sulbaktam tedavisi alan grupta tedavi öncesi ve sonrası ateş, beyaz küre, sedimentasyon değerleri ortalamaları

| | Ateş (C) n-50 SD | Beyaz küre sayısı (mm ³) n-50 SD | Sedimentasyon hızı mm/saat n-50 SD |
|----------------|------------------------|--|--|
| Tedavi öncesi | 37.8±0.7 | 9808±2208 | 41.8±17.1 |
| Tedavi sonrası | 36.6±0.4 | 5605±1091 | 14±6.2 |

p<0.0001

TARTIŞMA

M.catarrhalis sağlıklı kişilerin burun, nazofarenks ve boğaz florasında değişik oranlarda bulunur. Bu oran yaşa ve mevsime göre farklılıklar gösterir (3). Yapılan bir çalışmada, hasta grubunda bu oran %15.8, kontrol grubunda %6 olarak rapor edilmiştir (12). Böyle ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada nazofarenks sürüntü kültürlerinde *M.catarrhalis* üreyen hastaların %78'inin 10 yaşın altında olduğu bildirilmiştir (3). Çalışmamızda, bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan hastaların, nazofarenks sürüntü örneklerinde %16.2 oranında *M.catarrhalis*'in ürediği ve hastaların %69.7'sinin 10 yaşın altında olduğu gözlenmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuçlar literatürle uyumluluk göstermektedir.

Kuzey yarım küredeki bölgelerde, Kasım-Nisan aylarını kapsayan dönemde, solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan hastaların kültürlerinde yüksek oranda *M.catarrhalis* bulunmuştur (5). *M.catarrhalis*'in neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarında geç kış ve erken ilkbahar dönemlerinde anlamlı bir artış gözlenmektedir (13). Yapılan bir çalışmada, sonbahar ve kış aylarındaki taşıyıcılık oranları ilkbahar ve yaz aylarına göre daha yüksek bulunmuştur (14). Çalışmamızda sonbahar ve kış aylarını kapsayan dönemlerde bu oran %60.7, ilkbahar ve yaz aylarında %39.3 olarak tespit edildi.

1977 yılından önce, *M.catarrhalis*'in neden olduğu enfeksiyonların ampirik tedavisinde, penisilin ve ampisilin'in oldukça etkili olduğu görülmüştür (5). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda *M.catarrhalis* suşlarının %75-90 oranında p laktamaz aktivitesi gösterdiği, bu nedenle de penisilin, amoksisilin, ampisilin, sefaleksim ve 1.kuşak sefalosporinlere direnç geliştirdiği rapor edilmiştir (5,13,15). Suşların %10 oranında eritromisin ve trimetoprim-sulfametaksasole direnç geliştirdiği bildirilmiş olmasına rağmen tetrasiklin, eritromisin, trimetoprim-suffametaksasol, amoksisilin-klavulanik asit, 2 ve 3.kuşak sefalosporinlere duyarlı olduğu bildirilmiştir (5,15,16). Çalışmamızda, kültürlerinde *M.catarrhalis* üreyen ve ampisilin tedavisi alan hastaların kontrolünde sedimentasyon hızı beyaz küre sayısı ve ateşteki düşmenin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Fakat iki farklı tedavi grubundaki hastalar tedaviye verdikleri cevap yönünden karşılaştı-

rıldıklarında, ampisilin-sulbaktam tedavisinin daha etkili olduğu gözlenmiştir (p<0.0001).

M.catarrhalis'in solunum yolları normal flora bakterileri arasında olmasına rağmen, çocuklarda *H.influenzae* ve *S.pneumoniae*'den sonra üçüncü sıklıkta solunum yolu enfeksiyonuna yol açtığı ve yine son yıllarda mikroorganizmanın nazokomiyal pnömoni etkenleri arasında sayıldığı gözönünde bulundurulmalıdır (5,17).

Sonuç olarak; *M.catarrhalis*'in etken olduğu enfeksiyonlarda, susun pratik olarak (5 laktamaz (+) olduğu ve enfeksiyonun ampirik tedavisinde bu durumun dikkate alınması gerektiği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Guthrie R, Bakenhaster K, Nelson R. *Branhamella catarrhalis* sepsis: A case report and review of the literature. *J Infect Dis* 1988; 158(4):907-8.
2. Catlin BW. *Branhamella catarrhalis*: An organism gaining respect as a pathogen. *Clin Mikrobiol Rev* 1990; 3(4):293-320.
3. Boyle FM, Georghlou PR, Tilse MH, Cormack JG. *Branhamella (Moraxella) catarrhalis*: Pathogenic significance in respiratory infections. *Med J Aust* 1991; 154(9):592-6.
4. Suzuki K, Baba S, Inagaki M, Kobayashi T. The antibiotic susceptibilities and beta-lactamase production of clinical isolated *Branhamella catarrhalis* from acute otitis media in children. *Auris Nasus Larynx* 1988; 15(2):105-11.
5. Wright PW, Wallace RJ. Pneumonia due to moraxella (*Branhamella*) *catarrhalis*. *Sem Resp Inf* 1989; 4:40-6.
6. Marchant CD. Spectrum of disease due to *Branhamella catarrhalis* in children with particular reference to acute otitis media. *Am J Med* 1990; 8(5A):158-98.
7. Cimolai N, Adderley RJ. *Branhamella catarrhalis* bacteremia in children. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78(3):465-8.
8. Ejlertsen T, Schonheyder HC, Thisted E. Betalactamase production in *Branhamella catarrhalis* isolated from lower respiratory tract secretions in Danish children: an increasing problem. *Infection* 1991; 19(5):328-30.
9. Balows A, Williams J, Hausler JR. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed 1991:258-76.
10. Vaneechoute M, Verschraegen G, Claeys G, Weise B. 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; 28(12):2674-80.
11. Korppi M, Katilla ML, Jaaskelainen LM. Role of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* as a respiratory pathogen in children. *Acta Paediatr* 1992; 81 (12):993-6.

12. Koç NA, Fazlı ŞA, Aydın N, Sümerkan B. Çocukların nazofarenks kültürlerinden moraxella catarrhalis'in izolasyonu ve Beta-laktamaz aktivitesi XXVI Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya 11-15 Nisan 1994. Kongre Kitabı Poster No:21.
13. Collazos J, de Miguel J, Ayarç R. Moraxella catarrhalis bacteriemia pneumonia in adults: Two cases and review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11 (3):237-40.
14. Van Hare GF, Shurin PA, Marchant CD et al. Acute otitis media caused by Branhamella catarrhalis: Biology and Therapy. Rev Infect Dis 1987; 9(1):16-27.
15. Bourgeois F, Lambert-Zechovsky N, Bingen E. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of Moraxella catarrhalis infection. Pathol Biol 1993; 41(6):555-61.
16. Darelid J, Lofgrens, Malmvall BE. Erythromycin treatment is beneficial for longstanding Moraxella catarrhalis associated cough in children. Scand J Infect Dis 1993; 25(3):323-9.
17. Ikram RB, Nikon M, Aitken J, Wells F. A prospective study of isolation of Moraxella catarrhalis ^ a hospital during the winter months. J Hosp Infect 1993; 25(1):7-14.