

# HAEMOPHILUS INFLUENZAE KÖKENLERİNİN SEROTİPLERİ, BETA-LAKTAMAZ SALGILAMA ÖZELLİKLERİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Candan SAYDAM<sup>1</sup>, Alper TÜNGER<sup>2</sup>, Mehmet Ali ÖZİNEL<sup>2</sup>,  
Ayhan TOKBAŞ<sup>2</sup>

## ÖZET

Balgam ve kulak akıntısı örneklerinden etken olarak soyutlanan 54 *H.influenzae* kökeninde beta-laktamaz aktiviteleri ve antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. Altı tip b kökeninden ikisi, 48 tiplendirilemeyen kökenden de biri beta-laktamaz olumlu ve ampisiline dirençli bulunmuştur. Tiplendirilemeyen yedi kökende ko-trimoksazole direnç saptanmıştır. Kloramfenikol, sefuroksim, eritromisin, tetrasiklin ve rifamsine karşı direnç gözlenmemiştir.

## SUMMARY

*Serotypes, beta-lactamase activities and antibiotic sensitivities of Haemophilus influenzae strains.*

Fifty-four *H.influenzae* strains from sputum and middle ear specimens were examined for beta-lactamase activity and antibiotic susceptibility. Two of six type b and one of 48 non-typeable strains were found to be beta-lactamase positive and ampicillin resistant. Seven non-typeable strains were resistant to co-trimoxazole. Resistance were not detected against chloramphenicol, cefuroxime, erythromycin, tetracycline and rifampin.

## GİRİŞ

*Haemophilus influenzae*, sağlıklı kişilerin üst solunum yolu floralarında bulunabilen küçük, Gram negatif, fakültatif anaerob basil-kokobasil şeklinde bakterilerdir. Üst solunum yollarında kolonize olanların çoğunun polisakkarit kapsülü yoktur ve bunlar tiplendirilemeyen kökenler olarak adlandırılır (1,8,9,13). *H.influenzae*'nin etken olduğu otitis media, konjunktivit, sinüzit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi gibi klinik tablolardan bu kökenler sorumlu tutulmaktadır (9,10,12). Kapsüllü *H.influenzae* kökenleri ise kapsül polisakkaritlerine göre altı serotipe ayrılır. Bunlardan *H.influenzae* tip b sağlıklı kişilerin %3-5'inin üst solunum yollarından soyutlanabilir ve menenjit, bakteremi gibi sistemik invaziv hastalıklardan da bu kökenlerin sorumlu olduğu bildirilmektedir (2,9,13).

Son yıllarda *H.influenzae* kökenlerinde bildirilen başta ampisilin olmak üzere birçok antibiyotige karşı direnç gelişimi tedavide önemli sorunlar oluşturmaktadır (2,7,10). Beta-laktam antibiyotiklere direnç büyük oranda mikroorganizmanın beta-laktamaz salgılamasına bağlıdır (1,10,14). Bununla birlikte penisilin bağlayan proteinlerdeki (PBP) değişikliklere bağlı dirençten de söz edilmektedir (3,10).

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1- Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,  
2- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir.

Sunulan bu çalışmada, balgam ve kulak akıntısı örneklerinden etken olarak soyutlanan *H.influenzae* kökenlerinin serotipleri, beta-laktamaz salgılama özellikleri ve yedi antibiyotiğe duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 1994-Mart 1995 arasında incelenen kulak akıntısı ve Murray-Washington (6)'un önerdiği kriterler kullanılarak grup 5'e (bir küçük büyütme alanında 10'dan az epitel hücresi ve 25'den fazla lökosit) uyan balgam örnekleri çalışmaya alınmıştır. Örnekler %5 kanlı agar ve çukulatamsı agar besiyerine ekilerek %5-10 CO<sub>2</sub>'li ortamda 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen bakterilerden koloni ve Gram boyanma özellikleri ile *Haemophilus* cinsine ait olduğu düşünülenlerin Mueller-Hinton agarda (MHA) X, V, X+V faktörlerine olan gereksinimleri araştırılmıştır. *H.influenzae* olduğu belirlenen bakterilerin tanımlanması API-NH (bioMérieux) yöntemi ile doğrulanmıştır. Sonuçta 38'i balgam ve 16'sı da kulak akıntularından olmak üzere toplam 54 adet *H.influenzae* kökeni etken olarak kabul edilmiş ve incelemeye alınmıştır.

*H.influenzae* kökenlerinin serotiplendirilmesinde polivalan a, b, c, d, e ve f tip antiserumları (Difco) kullanılarak lam aglütinasyon yöntemi uygulanmıştır. Bakterilerin beta-laktamaz salgılama özellikleri de nitrosetin disk (Oxoid) yöntemi ile incelenmiştir. Soyutlanan *H.influenzae* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde *Haemophilus* Test Medium (HTM-Oxoid) kullanılarak ampisilin, kloramfenikol, sefuroksim, eritromisin, tetrasiklin, rifampin ve ko-trimoksazole duyarlılıkları modifiye Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi (11) ile araştırılmıştır.

## BULGULAR

İncelenen *H.influenzae* kökenlerinin soyutlandığı örnekler, serotipleri ve beta-laktamaz salgılama özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Beta-laktamaz salgılayan ve ampisilin direnci olan üç kökenin biri tiplendirilemeyen, diğer ikisi ise *H.influenzae* tip b olarak belirlenmiştir. Tiplendirilemeyen yedi kökende ko-trimoksazole direnç saptanmıştır. Test edilen diğer antibiyotiklere direnç gözlenmemiştir.

Tablo 1. *H.influenzae* kökenlerinin serotipleri ve beta-laktamaz salgılama özellikleri.

<i>H.influenzae</i>	Beta-laktamaz		Toplam
	(+)	(-)	
Tip b	2	4	6
Tiplendirilemeyen	1	47	48
Toplam	3	51	54

## TARTIŞMA

Kapsüllü *H.influenzae* kökenleri, kapsül polisakaritlerine göre a, b, c, d, e ve f olmak üzere altı serotipe ayrılır. Kapsülsüz olmaları nedeniyle tiplendirilemeyen kökenler olarak adlandırılan *H.influenzae* kökenlerinin ise, sağlıklı bireylerin üst solunum yollarında taşıyıcılığının %50-80 arasında değiştiği bildirilmektedir (1,8,9). Bu kökenlerle sık olarak otitis media, sinüzit, konjunktivit ve KOAH alevlenmesi gibi invaziv olmayan, lokalize infeksiyonlar görülür ve bu klinik tablolarda sistemik yayılım olağan değildir (5,9,10,13). Günümüzde *H.influenzae*'nin tiplendirilemeyen kökenleri, erişkinlerin otitis media ve KOAH alevlenmesi gibi klinik tablolarında etken olarak ilk sırayı almaktadır (2,9,13). Kapsüllü tiplerle erişkinlerde infeksiyon oluşumunun nadir olmasına karşın, çocuklarda görülen menenjit ve bakteremi gibi sistemik ve invaziv seyreden hastalıklardan sıklıkla *H.influenzae* tip b sorumlu tutulmaktadır (4,9,10). Sunulan bu çalışmada tümü erişkinlerden elde edilen, 38 balgam ve 16 kulak akıntısı örneğinden etken olarak soyutlanan *H.influenzae* kökenlerinin 48'i tiplendirilemeyen, altısı da *H.influenzae* tip b olarak belirlenmiştir.

Son yıllarda *H.influenzae* kökenlerinde ampisiline karşı artan dirençlilik büyük oranda mikroorganizmanın beta-laktamaz salgılamasına bağlanmaktadır (3,5,9,10). Bununla birlikte penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik oluşması sonucunda da direnç gelişiminden söz edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ampisilin direnci farklılıklar göstermekte ve %20-50 oranları arasında değişmekte, diğer antibiyotiklere ise daha düşük oranlarda direnç bildirilmektedir (1,10,12). Bu çalışmada beta-laktamaz salgılayan üç kökende ampisilin direnci, tiplendirilemeyen yedi kökende de kotrimoksazol direnci saptanmış, diğer antibiyotiklere ise direnç gözlenmemiştir. Sonuç olarak, direnç oranları konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin nedeni olarak, mikroorganizmanın ampisilin direncinin bölgesel farklılıklar gösterdiği yorumu yapılmıştır.

## KAYNAKLAR

- 1- Brabender W, Hodges GR, Barnes WG: Clinical significance of serotype/ biotype, and beta-lactamase production of respiratory isolates of Haemophilus influenzae, *Am J Clin Pathol* 81: 85 (1984).
- 2- Granato PA, Jurek EA, Weiner LB: Biotypes of Haemophilus influenzae: Relationship to clinical source of isolation, serotype, and antibiotic susceptibility, *Am Clin Pathol* 79: 73 (1983).
- 3- Gür D: Antibiyotiklere direnç gelişmesi, "E Akalın (ed): *Klinik Uygulamalarda Antibiyotikler ve Diğer Antimikrobiyal İlaçlar*, 1. baskı" kitabında s.19, Ankara (1994).
- 4- Harabuchi Y, Faden H, Yamanaka N, Duffy L, Wolf J, Krystofik D: Nasopharyngeal colonization with nontypeable Haemophilus influenzae and recurrent otitis media, *J Infect Dis* 170: 862 (1994).
- 5- Hosker H, Cooke NJ, Hawkey P: Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease, *Br Med J* 308: 871 (1994).
- 6- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *Diagnostic Microbiology*, 4. baskı, JB Lippincott Co, Philadelphia (1992).
- 7- Long SS, Teter MJ, Gilligan PH: Biotype of Haemophilus influenzae: Correlation with virulence and ampicillin resistance, *J Infect Dis* 147: 800 (1983).

- 8- Mamal M: Haemophilus influenzae infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve patojenezi, *Klinik Gelişim* 2: 519 (1989).
- 9- Moxon ER: Haemophilus influenzae, "Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 4. baskı" kitabında s.2039, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 10- Murphy TF, Sethi S: Bacterial infectionin chronic obstructive pulmonary disease, *Am Rev Respir Dis* 146: 1067 (1992).
- 11- NCCLS: *Performance Standards for Antimicrobial DiskSusceptibility Tests*, 5. baskı, Document M2-A5, Villanova (1993).
- 12- Needham CA: Haemophilus influenzae: Antibiotic susceptibility, *Clin Microbiol Rev* 1: 218 (1988).
- 13- Wallace RJ, Musher DM, Martin RR: Haemophilus influenzae pneumonia in adults, *A m J Med* 64: 87 (1978).
- 14- Wallace RJ, Musher DM, Septimus EJ, McGovan JE, Quinanes FJ, WissK, Vance PH, Trior PA: Haemophilus influenzae infections in adults: Characterization of strains by serotypes, biotypes, and beta-lactamase production, *J Infect Dis* 144: 101 (1981).