

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ AKUT ALEVLENMELERİNDE BALGAMDAN İZOLE EDİLEN MORAXELLA CATARRHALIS SIKLIĞI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI

Nevin İNCE¹, Fatma SIRMATEL²

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE
²İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BOLU

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), morbidite ve mortaliteye neden olan progresif, kronik seyirli ve akut alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır. Çalışmamızda KOAH alevlenmelerinde sık görülen etkenlerden olan Moraxella catarrhalis'in izolasyon oranı, beta-laktamaz aktivitesi ve antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. Çalışmaya, Ekim 2009-Mart 2010 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi ve İzzet Baysal Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Bölümü'ne başvuran, KOAH alevlenmesi tanısı alan 124 gönüllü hasta alınmıştır. Hastalardan alınan balgam örneklerinde üreyen bakteriler konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler ve API NH test kiti ile tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri için agar dilüsyon testi ve E-test yöntemi, beta-laktamaz aktivitesi için nitrosefin testi kullanılmıştır. Kültürü yapılan 98 balgam örneğinin 50'sinde patojen kabul edilen 51 mikroorganizma üremiştir. Bu bakterilerin % 15'i Streptococcus pneumoniae (n:15), % 11.2'si Pseudomonas aeruginosa (n:11), % 10.2'si Moraxella catarrhalis (n:10), % 6.1'i Haemophilus influenzae (n:6), % 3'ü Escherichia coli (n:3), % 3'ü Klebsiellae pneumoniae (n:3) ve, % 3'ü Haemophilus parainfluenzae (n:3) olarak bulunmuştur. Bir hastanın balgam kültüründe patojen olarak bilinen iki bakteri (M.catarrhalis ve H.influenzae) birlikte üretilmiştir. İzole edilen on M.catarrhalis suşlarının dokuzunda beta-laktamaz testi pozitif olarak saptanmıştır. Eritromisin, tetrasiklin, siprofloksasin, sefuroksim ve seftriaksona karşı direnç görülmemiştir. Trimetoprim- sülfametoksazol direnci % 10, ampisilin direnci % 90 olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar dünya ve ülkemiz verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, beta-laktamaz, KOAH alevlenmesi, Moraxella catarrhalis

SUMMARY

Frequency and Antibiotic Susceptibility of Moraxella catarrhalis Isolated from Sputum in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive chronic disease that can lead to morbidity and mortality which also can have acute exacerbations. In our study, the isolation rate, beta lactamase activity and antibiotic susceptibility of Moraxella catarrhalis, one of the most common agents causing COPD exacerbations, is assessed. A hundred and twenty-four voluntary COPD patients diagnosed with acute exacerbation who were referred to Pulmonary Disease and Tuberculosis Department of İzzet Baysal Research Hospital and Abant İzzet Baysal University Medical Faculty during the time period of October 2009 to March 2010 were included the study. Bacteria isolated from sputum cultures were identified by conventional microbiological methods and API NH test kit. Agar dilution test and E-test method were used for antibiotic susceptibility testing and nitrocephin test was used for testing beta-lactamase production. In 50 of the 98 cultured sputum specimens, 51 pathogenic microorganisms were detected. Fifteen percent % of these bacteria were Streptococcus pneumoniae (n:15), 11.2 % were Pseudomonas aeruginosa (n:11), 10.2 % were Moraxella catarrhalis (n:10), 6.1 % were Haemophilus influenzae (n:6), 3 % were Escherichia coli (n:3) 3 % were Klebsiella pneumoniae (n:3) and 3 % were Haemophilus parainfluenzae (n:3). In one patient's sputum culture, two pathogenic bacteria were isolated (M.catarrhalis and H.influenzae). Beta-lactamase test was positive in nine of the 10 M.catarrhalis strains. No resistance was detected against erythromycin, tetracycline, ciprofloxacin, cefuroxime and ceftriaxone. Resistance against trimethoprim-sulfamethoxazole was 10 % and the resistance against ampicillin was 90 %. Results obtained were in correlation with the data reported from the world and Turkey.

Keywords: antibiotic susceptibility, beta-lactamase, COPD exacerbation, Moraxella catarrhalis

İletişim adresi: Nevin İnce. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE
Tel: (0380) 542 13 90, GSM: (0505) 350 58 39
e-posta: drnevince@hotmail.com
Alındığı tarih: 03.04.2014, Yayına kabul: 09.07.2014

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), önemli morbidite ve mortaliteye neden olan, yaşam kalitesini bozan kronik seyirli ve akut alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır⁽⁸⁾. Önemli bir halk sağlığı sorunu olan KOAH, Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre dünya genelinde ölüm ve sakatlığa neden olan hastalıklar arasında yedinci sıradadır ve 2020 yılında beşinci sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir⁽²⁾. Ülkemizde de 2.5-3 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir. 2003 yılında yapılan ulusal hastalık yükü çalışması sonuçlarına göre ölüm nedenleri arasında üçüncü sıradadır ve her yıl 26 bin kişinin ölümüne neden olmaktadır^(23,25). Yılda 1-4 kez görülen akut alevlenme; dispne artışı, öksürük ve balgamın pürülan hale gelmesi ve miktarının artması ile karakterizedir. KOAH'ta alevlenmeye neden olan en önemli faktör, bakteriyel ve viral infeksiyonlardır^(8,22,24). Bu alevlenmelerde bazı solunum yolu patojeni bakteriyel etkenler (en sık *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) % 40-50, virüsler (Rhinovirus, influenza virus, parainfluenza virus ve coronavirus) % 30 ve atipik pnömoni etkeni bazı bakteriler (*Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydophila pneumoniae*) % 5-10 oranında sorumludur^(22,24). Şiddetli ataklarda, sık hastaneye yatırılanlarda, sık antibiyotik kullanım öyküsü olanlarda ve bronşektazinin eşlik ettiği KOAH'lı hastalarda *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gram negatif bakteriler de alevlenmeye neden olabilmektedir⁽²⁴⁾.

M.catarrhalis; uzun süre boğaz kommensali olarak kabul edilen fakat 1980'lerin başından itibaren önemli bir insan patojeni olduğu anlaşılan Gram negatif boyanan diplokok bir mikroorganizmadır. Bu mikroorganizmanın en sık neden olduğu en yaygın infeksiyonlar otitis media, sinüzit, akut bronşit ve KOAH alevlenmesidir. *M.catarrhalis* solunum sistemindeki patojenitesini pili, dış membran proteini, beta-laktamaz enzim üretimi gibi çeşitli virülans faktörleri ile oluşturmaktadır⁽²⁷⁾.

Toplumda *M.catarrhalis* insidansı giderek artarken, beta-laktamaz üreten suşların oranı da hızla artış göstermektedir. Beta-laktamaz pozitif

olan suşlarla alevlenme gösteren KOAH hastalarında antibiyotik tedavisi seçiminde dikkatli olunması gerekmektedir. Çalışmamızda KOAH hastalarının akut alevlenme dönemlerinde bölgemizde *M.catarrhalis*'in izolasyon oranı, beta-laktamaz pozitifliği ve üretilen suşların antibiyotik duyarlılıkları saptanarak hastalara en uygun yaklaşımın belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ekim 2009-Mart 2010 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Bölümü ile İzzet Baysal Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Bölümü'ne KOAH alevlenmesi ile başvuran, son bir hafta içinde herhangi bir nedenle antibiyotik tedavisi almamış ve yazılı onamları alınmış 124 erişkin KOAH hastası (14 kadın, 110 erkek) ile yapılmıştır. Hastaların balgam örnekleri Murray-Washington sınıflamasına göre değerlendirilerek kaliteli balgam olarak kabul edilen (Grup 4 ve 5) 98 balgam örneği incelemeye alınmıştır⁽²¹⁾. Balgam örneklerinden koyun kanlı agar, çikolata agar, EMB (Eosin methylene blue) agar ve *M.catarrhalis* için selektif besiyeri olarak % 5 insan kanlı Brucella agara ekim yapılmıştır. İnkübasyon sonrası besiyerinde gri-beyaz renkte üreyen ve agar üzerinde öze ile itildiğinde buz hokeyindeki gibi kayan kolonilerden Gram boyama yapılmıştır. Gram negatif diplokok olduğu belirlenen kolonilere sırasıyla katalaz, oksidaz ve DNaz testleri uygulanmıştır. Bu testlerin pozitif bulunduğu kolonilere API NH test kiti (BioMerieux, SA/ABD) ile tanımlama yapılmıştır. İşlemler sonrasında tanımlanan *M.catarrhalis* suşlarının antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi için agar dilüsyon yöntemi ve E-test metodu, beta-laktamaz aktivitesinin gösterilmesi için de nitrosefin testi kullanılmıştır. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin incelenmesi CLSI önerilerine göre yapılmıştır^(3,4).

BULGULAR

Murray ve Washington değerlendirmesine

Tablo 1. Patojen bakterilerin dağılımı [n (%)].

Bakteri	Sayı (%)
<i>S.pneumoniae</i>	15 (15.3)
<i>M.catarrhalis</i>	10 (10.2)
<i>H.influenzae</i>	6 (6.1)
<i>E.coli</i>	3 (3.06)
<i>K.pneumoniae</i>	3 (3.06)
<i>P.aeruginosa</i>	11 (11.2)
<i>H.parainfluenzae</i>	3 (3.06)

göre grup 4 ve 5'e girdiği belirlenen toplam 98 hastaya ait balgam örneklerinin kültürü yapılmıştır. Kültür sonucunda, 50 (% 51) hastada 51 adet patojen olarak kabul edilen mikroorganizma izole edilmiştir. Balgam kültüründe üretilen etkenlerin; 15'i *S.pneumoniae*, 11'i *P.aeruginosa*, 10'u *M.catarrhalis*, altısı *H.influenzae*, üçü *E.coli*, üçü *K.pneumoniae*, üçü *H.parainfluenzae* olarak tanımlanmıştır. Bir hastanın balgam kültüründe patojen olarak bilinen iki bakteri (*M.catarrhalis* ve *H.influenzae*) birlikte izole edilmiştir. İzole edilen 10 *M.catarrhalis* suşunun dokuzunda beta-laktamaz pozitif, birinde negatif olarak bulunmuştur (Tablo 1). Agar dilüsyon ve E-test yöntemiyle yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinde bir suşta trimetoprim-sülfametoksazol direnci saptanırken, eritromisin, tetrasiklin, siprofloksasin, sefuroksim ve seftriaksona karşı direnç görülmemiştir. İzole edilen suşlardan biri ampisiline duyarlı bulunmuştur. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarımız Tablo 2'de verilmiştir.

TARTIŞMA

KOAH alevlenmesi; başlangıçtaki dispne,

öksürük ve/veya balgam düzeyinde normal günlük farklılıkların ötesinde bir değişimle karakterize akut başlangıçlı ve olağan ilaç tedavisinde değişiklik gerektirebilen klinik durum olarak tanımlanır⁽⁸⁾. Ataklar sırasında en sık izole edilen patojenler *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis* ve *H.influenzae*'dir. Hava akımı sınırlaması şiddetli olan ve bronşektazinin eşlik ettiği KOAH'lı olgularda ataklar sırasında alınan örneklerde ise *E.coli* ya da *P.aeruginosa* gibi Gram negatif mikroorganizmalar izole edilmiştir⁽²⁴⁾.

KOAH alevlenmesi olan hastalarda bakteriyel etkenlerin dağılımı ile ilgili dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda *M.catarrhalis* sıklığı % 7 ve % 31.4 arasında saptanmıştır^(5,7,16). Larsen ve ark.'ın⁽¹⁸⁾ Danimarka'da 118 hastada yaptığı çalışmada, bizim çalışmamıza benzer biçimde *S.pneumoniae*'dan sonra ikinci sıklıkta *M.catarrhalis* izole edilmiştir. Ülkemizde de KOAH alevlenmesindeki etken sıklığı konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamıza benzer şekilde bulunmuştur. 2000 yılında Ünel ve ark.'nın⁽²⁶⁾ KOAH alevlenmesi olan 100 hastanın balgamlarını inceledikleri çalışmalarında *S.pneumoniae* % 6, *H.influenzae* % 14 ve *M.catarrhalis* % 12 oranında izole edilmiştir. Memikoğlu ve ark.'ın⁽¹⁹⁾ 2000 yılında 85 KOAH akut alevlenmesi olan hastanın balgam kültürünü incelediği çalışmada, *S.pneumoniae* % 16.5, *M.catarrhalis* % 9.4, *H.influenzae* % 5.8 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda değerlendirmeye alınan 98 balgam örneğinin 15'inde (% 15.3) *S.pneumoniae*, 10'unda (% 10.2) *M.catarrhalis*, altısında (% 6.1) *H.influenzae* izole edilmiştir. Literatürdeki diğer araştırmalar ile karşılaştırdığımızda *S.pneumoniae* ve

Tablo 2. *M.catarrhalis* suşlarının (n=10) çeşitli antibiyotiklere karşı MİK dağılımı (n) ve duyarlılık oranları (%).

Antibiyotikler	MİK (µg/ml)												S	
	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64		128
Ampisilin	1			1	1	2	1	4		1				10
Sefuroksim					4	1	3	1						100
Seftriakson	2	1	1	1	5									100
Eritromisin	9		1											100
Tetrasiklin		7		3										100
Trimetoprim-sülfametoksazol		2	3	1	3				1					90
Siprofloksasin		10												100

S: Duyarlı

M.catarrhalis izolasyon oranlarımız bu çalışmalar ile uyumlu iken *H.influenzae* izolasyon oranımız daha düşüktür.

Toplumda *M.catarrhalis* insidansı giderek artarken, beta-laktamaz üreten suşların oranı da hızla artış göstermektedir. Bu enzimin varlığında ampisilin, amoksisilin gibi beta-laktam antibiyotikler hızla hidrolize olmaktadır. Beta-laktamaz enzimi üreten *M.catarrhalis* suşların oranı son yıllarda nerdeyse % 100'e yakın bir sıklıkta saptanmaktadır. Khemiri ve ark.'nın⁽¹⁷⁾ 2008 yılında Fransa'da yaptıkları çalışmada çocuk hastaların çeşitli örneklerinden elde edilen 80 *M.catarrhalis* suşunda beta-laktamaz varlığını % 95 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da beta-laktamaz pozitifliğinin giderek arttığı görülmüştür. Eşel ve ark.'nın⁽⁶⁾ 2007 yılında Kayseri'de yaptıkları bir çalışmada 90 *M.catarrhalis* izolatının % 90'ında beta-laktamaz pozitifliği saptanmıştır. 2009 yılında Gönüllü ve ark.'nın⁽⁹⁾ 54 *M.catarrhalis* suşunda beta-laktamaz oranını % 88.9 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak 10 suşun dokuzunda (% 90) beta-laktamaz aktivitesi pozitif olarak saptanmıştır.

M.catarrhalis'in antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili dünyada ve ülkemizde günümüze dek çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Suşlar genelde rifampisin, gentamisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve eritromisin gibi beta-laktam olmayan antibiyotiklere karşı duyarlıdırlar⁽¹⁵⁾. Çok yüksek oranlarda olmamakla birlikte bu beta-laktam dışı antibiyotiklere de direnç saptanmaya başlanmıştır⁽²⁰⁾. Gupta ve ark.⁽¹⁰⁾, 2011 yılında 63 *M.catarrhalis* izolatında trimetoprim-sülfametoksazol direncini % 82.5, siprofloksasin direncini % 15.8, eritromisin direncini % 19.1 ve tetrasiklin direncini % 14.2 olarak saptamışlardır⁽¹⁰⁾. Bu çalışmadaki trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranının yüksekliği dikkat çekicidir. 2001 ve 2004 yılları arasında Tayvan'da 11 büyük tıp merkezinden toplanan 314 *M.catarrhalis* suşunun antibiyotik duyarlılıklarının incelendiği bir çalışmada sefuroksim direnci % 1.8, trimetoprim-sülfametoksazol direnci % 18.5 ve tetrasiklin direnci % 19.8 olarak bulunmuştur⁽¹⁴⁾. 2006 yılında Estonya'da yapılan bir çalışmada *M.catarrhalis*'te klaritromisin direnci % 12, trimetoprim-sülfametoksazol direnci % 12 bulunmuş,

siprofloksasine karşı direnç saptanmamıştır⁽¹⁾. Khemiri ve ark.⁽¹⁷⁾, 2008 yılında yaptıkları çalışmada eritromisin direncini % 3.75, tetrasiklin direncini % 1.25, trimetoprim-sülfametoksazol direncini % 12.5 saptamışlar; kloramfenikol, rifampisin ve siprofloksasine karşı hiç direnç bulmamışlardır. Çalışmamızdaki trimetoprim-sülfametoksazol direnci ise on suştan birinde saptanmış olup, siprofloksasin, eritromisin ve tetrasikline karşı direnç saptanmamıştır.

Ülkemizde de *M.catarrhalis*'in antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Güriz ve ark.⁽¹³⁾ 1995 yılında Osmangazi Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada 15 suşun 11'inde penisilin ve ampisilin direnci bulurken, eritromisine karşı iki izolatta direnç saptamışlardır. Amoksisilin-klavulanik asit, sefotaksim, sefoksitin, ampisilin-sulbaktam, klaritromisin ve ofloksasine karşı direnç görülmemiştir⁽¹³⁾. Memikoğlu ve ark.'nın⁽¹⁹⁾ 2000 yılında yaptığı çalışmada izole edilen sekiz suşun ikisinde trimetoprim-sülfametoksazol, birinde tetrasiklin ve yine birinde eritromisin direnci bulunmuştur. Güneş ve ark.⁽¹¹⁾ 2000 yılında yayınlanan çalışmalarında ampisilin direncini % 58 olarak belirtmişlerdir. Çalışmalarında trimetoprim-sülfametoksazole karşı % 87.5 oranında yüksek bir direnç saptanmış, ampisilin-sulbaktam ve seftriakson için ise sırasıyla % 93 ve % 100 oranında duyarlılık bulunmuştur⁽¹¹⁾. Ülkemizde Gür ve ark.'nın⁽¹²⁾ 2002 yılında yayınlanan çalışmalarında tüm suşlar ampisilin-sulbaktama, sefotaksime ve kloramfenikole duyarlı bulunmuş ancak suşların 33'ünde (% 18.4) trimetoprim-sülfametoksazol karşı direnç saptanmıştır. 2007 yılında Eşel ve ark.'nın⁽⁶⁾ yaptığı çalışmada tüm izolatların amoksisilin-klavulanat, sefuroksim ve levofloksasine duyarlı, klaritromisine % 1.1, tetrasikline % 2.2, trimetoprim-sülfametoksazole % 1.1 oranında dirençli olduğu bulunmuştur. 2009 yılında Gönüllü ve ark.'nın⁽⁹⁾ florokinolonlar ve tigesiklin duyarlılığını araştırdıkları çalışmada, hiçbir *M.catarrhalis* suşunda direnç saptanmamıştır.

KOAH alevlenmesinde bakteriyel etkenlerin rolü iyi bilinmektedir. Çalışmamız bu etkenlerden biri olan *M.catarrhalis*'in hem sıklık oranının belirlenmesini hem de antibiyotik duyarlılığının gözden geçirilmesini ve elde edilen sonuç-

lar ışığında bölgemizde KOAH alevlenmelerinde antibakteriyel tedavide yol gösterici olmayı amaçlayarak planlanmıştır. Çalışmamız sonucunda izole ettiğimiz suşların antibiyotik duyarlılık oranları literatür ile uyumlu olarak görünmektedir. Ancak elde ettiğimiz *M.catarrhalis* suşlarının sayısının az olması çalışmamızın en önemli kısıtlılığını oluşturmuştur. Daha fazla sayıda suş ile yapılacak olan antibiyotik duyarlılık çalışmalarının ülkemiz ve dünya verilerine önemli katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Altraja A, Naaber P, Tamm E, Meriste S, Kullamaa A, Leesik H. Antimicrobial susceptibility of common pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections in Estonia, *J Chemother* 2006;18(6):603-9.
<http://dx.doi.org/10.1179/joc.2006.18.6.603>
2. Chan-Yeung M, Ait-Khaled N, White N, Ip MS, Tan WC. The Burden and Impact of COPD in Asia and Africa, *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(1):2-14.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. Approved guideline M45-A. CLSI, Wayne, PA (2006).
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th informational supplement. M100-S18. CLSI, Wayne, PA(2009).
5. Domenech A, Puig C, Martí S et al. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients, *J Infect* 2013;67(6):516-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.003>
6. Esel D, Altıntop Y, Yagmur G, Gokahmetoglu S, Sumerkan B. Evaluation of susceptibility patterns and BRO beta-lactamase types among clinical isolates of *Moraxella catarrhalis*, *Clin Microbiol Infect* 2007;13(10):1023-5.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01776.x>
7. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis, *Am Rev Respir Dis* 1990;142(5):1004-8.
<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/142.5.1004>
8. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (Update 2014).
http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf
9. Gonullu N, Catal F, Kucukbasmaci O, Ozdemir S, Torun MM, Berkiten R. Comparison of in vitro activities of tigecycline with other antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in two university hospitals in Istanbul, Turkey, *Chemotherapy* 2009;55(3):161-7.
<http://dx.doi.org/10.1159/000214144>
10. Gupta N, Arora S, Kundra S. *Moraxella catarrhalis* as a respiratory pathogen, *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54(4):769-71.
11. Güneş Ş, Eriş FN. Akciğer enfeksiyonlarında *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae* suşlarının izolasyon oranları ve antibiyotiklere direnci, *Türk Toraks Derg* 2000;1(1):46-9.
12. Gür D, Ozalp M, Sümerkan B et al. Prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*: results of a multicentre study in Turkey, *Int J Antimicrob Agents* 2002;19(3):207-11.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(02\)00003-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00003-1)
13. Güriz H, Bolatlı T. *Moraxella catarrhalis*'in alt solunum yolu enfeksiyonlarındaki yeri, *Mikrobiyoloji Bult* 1995;29(2):142-8.
14. Hsu SF, Lin YT, Chen TL et al. Antimicrobial resistance of *Moraxella catarrhalis* isolates in Taiwan, *J Microbiol Immunol Infect* 2012;45(2):134-40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2011.09.004>
15. Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, Howell AW, Redding JS. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States, *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(11):2075-80.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.34.11.2075>
16. Kartal ED. KOAH akut atağında enfeksiyöz etkenler, Güncel Akciğer Hastalıkları Serisi, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2004).
17. Khemiri H, Smaoui H, Kechrid A. Antimicrobial susceptibility of 80 *Moraxella catarrhalis* strains isolated in the children's hospital of Tunis, *Pathol Biol (Paris)* 2008;56(3):158-61.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2007.09.021>
18. Larsen MV, Janner JH, Nielsen SD, Friis-Møller A, Ringbaek T, Lange P. Bacteriology in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted to hospital, *Scand J Infect Dis* 2009;41(1):26-32.
<http://dx.doi.org/10.1080/00365540802484828>

19. Memikoğlu KO, Azap A, Kurt Ö, Sözen TH, Tekeli ME. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesinde *Moraxella catarrhalis*, *S.pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* sıklığı, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005;58(2):57-60.
20. Mc Gregor K, Chang BJ, Mee BJ, Riley TV. *Moraxella catarrhalis*: Clinical significance, antimicrobial susceptibility and BRO beta-lactamases, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(4):219-34. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01699978>
21. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum, *Mayo Clin Proc* 1975;50(6): 339-44.
22. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations, *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1114-21. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200506-859OC>
23. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey 2003, Basic Findings. Ankara, Turkey (2006).
24. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis, *Chest* 2000;117(5):380-5. http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.5_suppl_2.380S
25. T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri. Türkiye kronik hava yolu hastalıkları (Astım-KOAH) önleme ve kontrol programı (2009-2013). Sağlık Bakanlığı Yayınları, Anıl Matbaacılık, (2009).
26. Ünel N, Oltan N, Ak Ö, Saraç G, Özer S. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmelerinde *Moraxella catarrhalis* insidansı, *Klinik Derg* 2000;13(2):51-3.
27. Verduin CM, Hol C, Fleer A, Dijk H, Belkum A. *Moraxella catarrhalis*: from emerging to established pathogen, *Clin Microbiol Rev* 2002;15(1):125-44. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.15.1.125-144.2002>