

İnvaziv H. İnfluenzae Tip B Enfeksiyonları; Klinik ve Tedavi

Mustafa Hacimustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Prof.Dr.

Menenjit, pnömoni, sepsis/bakteriyemi, epiglottit, selülit, septik artrit, osteomyelit, perikardit gibi klinik tablolar invaziv enfeksiyon olarak nitelendirilir. Uygun tedavi yapılmadığı takdirde hayatı tehlike doğurur, sekel bırakma oranı da yüksektir. İnvaziv hastalık tanısı, kan, BOS, sinovial sıvı gibi normalde steril olan vücut bölgelerinden Haemophilus influenzae (Hi) izolasyonu ile konulur.

Kapsülsüz (non-tipabl; tiplendirilemeyen) H influenzae formları (nt-Hi) tipik olarak otitis media, bronşit, konjonktivit, sinusit gibi mukozal hastalık yapar. Ancak yaşlılarda, immunsuprese veya immün yetmezlikli hastalarda, malnutrisyonlu veya prematurelerde invaziv hastalığa da neden olabilir.

İnvaziv hastalık özellikle kapsüllü olan H. influenzae tip b (Hib) ile oluşturulur. Dünyada farklı ülke ve bölgelere göre değişmekle birlikte Hib hastalık insidansı yılda yaklaşık 20-200/100.000 arasında değişir (1). Toplum çalışmaları, Hib'in bütün invaziv Hi enfeksiyonlarının yaklaşık % 95'inden sorumlu olduğunu göstermiştir (2, 3). Kalanların çoğu nt-Hi grubunda olup, çok az kısmı kapsüllü tip f dir. Hib konjuge aşısı yapılan çocuklarda Hib hastalığı geçirme riski anlamlı olarak düşer. Hib enfeksiyonlarının azalması ile non-tip b (non-hib) enfeksiyon hastalıkları rölatif olarak daha sık görülmektedir. Aslında konjuge aşıyla mutlak nt-b invaziv hastalık insidansında artma olmamıştır (1). Kapsülsüz veya tiplendirilemeyen H. influenzae (nt-Hi) aslında sinüsit ve otitis media gibi daha hafif seyirli üst solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar, bazı durumlarda bakteriyemi, pnömoni, menenjit veya yenidoğan sepsisine yol açabilir. H. influenzae akut bakteriyel konjonktivitin en sık nedenidir. Çoğu nt-Hi özellikle H. aegyptius neden olur. Nt-Hi ayrıca konjonktivit-akut otitis media sendromunun da en önemli etkenlerindedir. Hib konjonktivite nadiren yol açar ama Hib'e bağlı preseptal selülit gelişen olgularda öyküde konjonktivit varlığı %17 oranında bildirilmiştir (4, 5).

Hib ve non-Hib ajanların oluşturduğu invaziv klinik tablolarda bazı özellikler vardır. Hib; ağırlıklı olarak menenjit ve epiglottit ve daha az pnömoni ve bakteriyemi ile birlikte. Epiglottit özellikle Hib'e spesifik bir klinik tablo olarak gelişir. Non-Hib; özellikle bakteriyemi ve pnömoni, daha az olarak menenjitte seyredir. Non-Hib'ler; kapsüllü ve kapsülsüz (nt-Hi) olarak ikiye ayrıldığında ise, kapsüllü tipler (esas olarak Hif); daha çok küçük çocuklarda ve menenjit ve bakteriyemi ağırlıklı, kapsülsüz tipler (nt-Hi) ise; özellikle pnömoni ağırlıklı olarak seyredir (6).

İngiltere'de yapılmış bir çalışmada rutin Hib aşısının uygulanmasından sonraki 6 yıl içinde (1992-98) 147 invaziv non-Hib (%78'i

nt-Hi, %16'sı Hif, %5'i Hie, bir adet Hia ve Hic) saptanmıştır. Ayrıca tam aşılı olmalarına rağmen 106 Hib (aşı başarısızlığı) olgusu dikkati çekmiştir. İnvaziv enfeksiyonlar dikkate alındığında nt-Hi; özellikle bakteriyemi (%54), pnömoni (%19) ve menenjit (%18) klinik tablosu şeklinde görülmüştür. Hif enfeksiyonları ise menenjit (%58), bakteriyemi (%26) oluşturmaya meyletmiştir (6).

Kapsüllü H. İnfluenzae'lar arasında en fazla invaziv enfeksiyona yol açan serotip f dir (7). Tip f çocukların nasofarenkslerinden nadiren (bütün Hi şuşlarının yaklaşık %1'i) izole edilir (8). Erişkinlerde invaziv Hif enfeksiyonlarının %78'inde immün yetmezlik gibi altta yatan ciddi hastalık saptanmıştır (7). Serotip a pnömoni ve menenjitin nadir nedenlerindedir (9). Çocuklarda literatürde değerlendirilen 15 invaziv Hif hastalığının yaklaşık %25'inde immün yetmezlik (IgG, A veya G1, G2 subgrup yetmezliği), %25'inde sadece sepsis, %66'sında menenjit (sepsisle birlikte veya değil) saptanmıştır (10). Hif'in humoral immün yetmezlikle birlikte olabilmesi rekürren hastalık veya büyük çocuklardaki Hif hastalığında immunolojik araştırmanın uygun olacağını düşündürür (10). Hif erişkinlerde ise esas olarak bakteriyemili pnömoniyle birlikte bulunmuştur (10,11). Serotip c, serotip d ve serotip e invaziv hastalık olarak nadir vaka takdimleri şeklinde sunulmuştur (6,12,13)

Klinik Bulgular

Hib sadece insanlarda enfeksiyon yapar. En sık görülen invaziv Hib klinik tabloları yukarıda belirtilmiştir. Bunların dışında nadiren ventriküloperitoneal şant menenjit, karaciğer apsesi, hemorajik konjonktivit (14-16) yapabilir. Hib ile aşılanmış çocuklarda invaziv Hib enfeksiyonu gelişmesi beklenmese de bazı durumlarda değişik nedenlere bağlı olabilen aşı başarısızlığı nedeniyle Hib enfeksiyonu gelişebilir.

Menenjit: Hib aşısı öncesi dönemlerde Hib menenjitini tüm yaş gruplarında bütün menenjitlerin yarıya yakını tek başına oluştururdu (15). Gelişmekte olan ülkelerde H. İnfluenzae'nın her yıl yaklaşık 200.000 menenjit ve 37.000 ölüme yol açtığı ve bunların %97'sinden fazlası Hib'e bağlı olduğu düşünülmektedir (3, 17). Hib menenjit insidansı; 5 yaş altı çocuklarda yıllık ülkelere göre insidansın daha yüksek olduğu bazı bölgeler dışında, genellikle 8-60/100.000 olarak bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde menenjit tüm invaziv Hi enfeksiyonlarının %40-60'ını oluşturur (17).

Hib menenjitinin klinik ve laboratuvar bulguları genelde diğer bakteriyel menenjitlerden farklı değildir. Hib menenjitinde %20 olguda şok olabilir, koagulopati ve purpura ile gelişebilir. Hib me-

nenjitinde anemi özellikle olabilir (bunda kapsuler antijenin kırımı küreye bağlanması ve sonrasında immun yolla gelişen hemolizin de rolü vardır) (18). Diğer etkenlere göre daha fazla subdural efüzyona yol açar ve bu efüzyonun düzelmesi zaman alabilir. Bazan subdural ampiyem gelişebilir ve cerrahi drenaj gerekebilir. Uygun antibiyotik, uygun doz antibiyotik yanında seri CT ile takibi yapılır. Tanısal ponksiyon (subdural tap) sonrası tedaviye yanıt ve klinik bulgular dikkate alınarak tekrarlanan taplar veya ampiyemde cerrahi drenaj ve ampiyem bölgesinin cerrahi temizlenmesi (evakuasyon) yapılabilir.

Hib menenjitinde %3-5 kadar mortalite (gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek), yaşayanlarda %5-15 kalıcı işitme kaybı, %5-30 önemli intellektüel ve diğer nörolojik bozukluklar gelişebilir. Eğer hafif nörolojik bozukluklar da dahil edilirse sekel oranı %50'ye çıkabilir. Özellikle işitme kaybına yönelik sekelleri azaltmak için tedavide antibiyotik tedavisine ek olarak erken dönemde deksametazon verilebilir. Deksametazonun ilk dozu antibiyotikten 15-30 dakika olmak üzere, 0.6 mg/kg/g 4 doza bölerek (DB), iv, 2 gün süreyle verilir.

Pnömoni: Gerçek insidans tam olarak bilinmemekle birlikte özellikle iki yaşından küçük çocuklarda pnömoninin en sık nedenlerinden biri olduğu kabul edilir. Pnömoni etyolojisinin lobar pnömonide akciğer ponksiyonu kültürü ile konulduğu olgularda tüm H. influenzae pnömonilerinin ortalama %35'i (%16-63) Hib tarafından oluşturulur. Ama kan kültürü üremeleri ile etyolojinin saptandığı çalışmalarda Hib oranı %71'e (29-100) çıkar. Bu durum Hib'in non-Hib etkenlere göre daha yüksek oranda bakteriyemi ile birlikte olduğunu düşündürür (17). Gambia'da yapılmış bir çalışmada aşı yapılan çocuklarda radyolojik olarak kanıtlanmış pnömoni insidansında %20'den fazla azalma saptanmıştır. Bu durum ciddi pnömoni etyolojisinde Hib'in 1/5 olgudan fazlasında sorumlu olduğunu düşündürmektedir (1).

Hib pnömonisi, sıklıkla 4 ay-4 yaş arasında ve kışın veya ilkbaharda gözlenir. Klinik olarak Hib pnömonisini diğer etkenlerden ayırmak mümkün olmasa da Hib'i destekler bazı klinik özellikler söz konusu olabilir. Hib pnömonisi genellikle lobar pnömoni yapmaya meyyleder, stafilokok ve pnömokoktan farklı olarak seyir daha yavaş ve daha az gürültülüdür. Kavitasyon nadirdir. Küçük bebeklerde lobar pnömoni rölatif olarak daha az görülür ve fizik muayenede matite duyulması plevral efüzyonu destekler bir bulgu olarak kabul edilir. Sıklıkla penisilin veya amoksisilin alırken hastalık ilerlemeye devam eder. Pnömoniye yüksek oranda parapnömonik efüzyon (%40-90) eşlik eder. Kan kültürü diğer pnömoni etkenlerine (ve non-Hib ajanlara) göre daha yüksek oranda pozitifdir. Olguların %10-30'unda eşlik eden akut otitis media, menenjit, septik artrit gibi diğer fokal enfeksiyon odağı bulunabilir (19). Hi pnömonilerinde yaklaşık %1 olguda bronşektazi ve reaktif hava yolu hastalığı başta olmak üzere sekeller gelişebilir (17).

Epiglottit: Epiglot ciddi ve sıklıkla yatış gerektiren acil bir klinik tablodur. Epiglot, akut olarak gelişen bir şekilde eritematöz ve ödemlidir, aşırı şişerek havayolunu tıkayabilir. Bu nedenle entübasyon veya trakeostomi endikasyonu gündeme gelebilir. Hızlı gelişim (4-6 saat olabilir) olayda eşlik eden bir allerjik komponentin olduğunu düşündürebilir. Epiglottit yaş grubu (2-7 yaş) menenjite göre daha yüksektir. Semptomlar ani başlar; yüksek ateş, boğaz ağrısı, stridor, dispne, disfaji, ağızda tükürük birikimi olabilir. Krup sendromlarından farklı olarak havlar tarzda öksürük ve ses kısıklığı beklenmez, ama 2 yaş altı çocuklarda bu şe-

kilde öksürük olabilir ve ateş daha az olabilir. Çocuk toksik görülür, epiglot şiş ve ödemli olduğu için rahat nefes almak için tipik pozisyon olarak, baş önde ağız açık hava yolunu açık tutmaya çalışır. Yan boyun grafisinde şişmiş epiglottis başparmak arazi (thumb sign) şeklinde görülür. Farenks veya kan kültüründe etken üretilebilir. Tedavide uygun antibiyotik yanı sıra soğuk buhar (21-24 °C) önerilir, çocuğu annenin yanında sakin tutmak yarar sağlar. Ciddi olgulara kısa süreli (2-3 gün) kortikosteroid verilebilir. Uygun tedavi ile ateş ve toksisite genellikle birkaç günde düzelir, entübe edilen olgular kısa sürede (72 saatten az sürede) ekstübe edilir (7).

Septik artrit ve osteomyelit: Hib küçük çocuklarda septik artrit ve osteomyelitin en önemli nedenlerdendir (2yaş altında en sık neden), Staphylococcus aureus ile oluşturulan hastalıktan klinik olarak ayrılamaz. Özellikle ağırlık taşıyan büyük eklemler (kalça, diz gibi) tutulur, olguların %10-20'sinde osteomyelit eşlik eder. Sadece osteomyelitin bulunması beklenmez, genellikle septik artrit ile birlikte. Bazan Hib menenjiti esnasında kültür negatif ve eklemde immun kompleks birikimine bağlı reaktif artrit (septik artrit olmadan) gelişebilir ve uygun tedavi ile olguların çoğu bir haftada, bazan daha uzun sürede iyileşir. Septik artrit ve osteomyelit tedavisinde antibiyotik yanında cerrahi olarak drenaj esastır.

Selülit: Özellikle küçük çocuklarda ve bakteriyemi sonrası metastatik odak olarak gelişir. Ateş, yüzde; çene ve periorbital bölgede kızarıklık, ağrı, morumsu renk değişikliği ile karakterizedir. Bukkal selülit özellikle emzik ve biberonla beslenmeye bağlı olarak 12 ay altı çocuklarda görülür. Yaş, lokalizasyon ve tipik renk etyolojiyi düşündürür. Travma sonrası gelişen selülitte Hib beklenmez. Etken kanda veya serum fizyolojikli aspirat kültüründe üreyebilir. Olguların %10'unda menenjit gibi başka bir odakta enfeksiyon olabilir.

Yüzde periorbital bölgede selülit tablosunda gelen bir hastanın preseptal veya postseptal enfeksiyon olup olmadığının ayırt edilmesi önemlidir. Preseptal (periorbital) selülit genellikle daha hafif bir enfeksiyondur. Orbital (veya postseptal) selülit; göz kapak ve periorbital bölgede selülit kliniği ile birlikte sıklıkla orbital subperiosteal abse ile karakterizedir. Orbital selülit acil bir klinik tablodur ve genellikle etmoid sinüsit yayılımı ve komplikasyonu olarak gelişir. Orbital selülit düşünülen hastada orbital kontrastlı CT çekilmesi uygundur. CT'de proptozis, subperiosteal veya retrobulbar kitle, apse veya flegmon varlığı (kontrastlı tetkikte daha iyi ayrılır), yumuşak doku şişliği ve etmoid sinüsit görülebilir. Yüksek doz ve intravenöz antibiyotik tedavisine (Hib, pnömokok, stafilokok ve streptokokları da dikkate alarak) ek olarak gerekirse cerrahi (orbital dekompresyon) gerekir. Tedavi gecikirse göz kaybedilebilir veya kalıcı sekel gelişebilir. Başta cerrahi endikasyon konulmayan hastalar yakın izlenmeli, her gün görme ve göz hareketleri açısından ve göz hekimi ile birlikte izlenmeli, eğer antibiyotik tedavisine net bir yanıt yoksa 24-48 saat sonra tekrar CT çekilerek gerekirse cerrahi işlem uygulanmalıdır (Tablo 1) (21).

Periorbital (veya preseptal) selülitte; orbitanın önünde, üst ve alt göz kapağı ve komşu organlarda tutulum vardır, ama göz hareketleri etkilenmemiştir, gözde ağrı beklenmez, göz kan akımı etkilenmemiştir. Orbital selülitte göre daha hafif bir klinik tablodur ve antibiyotik tedavisiyle düzelir.

Perikardit: Nadir ancak ciddi bir klinik tablodur. Toksik görünen bir çocukta solunum sıkıntısına rağmen akciğer grafisininin

normal olması, kalp gölgesinin büyük olması uyarıcı olabilir. Çocukta ayrıca pnömoni veya menenjit olması Hib perikarditini düşündürülebilir. Ekokardiografi tanıda önemlidir, ekokardiografi desteklediği takdirde perikardiosentez gerekir. Tedavide antibiyotik tedavisi, perikardial tüp drenajı yapılır. Tedavi başladıktan sonra genellikle koyu perikardial eksüda günlerce devam eder.

Tanı

Bütün klinik tablolarda klinik ile uyumlu steril bölgeden alınan kültürlerde Hib üremesi tanıyı kesinleştirir. İnvaziv Hib hastalığı varsa kan kültürü çoğu vakada pozitif beklenir. Kültürde BOS'un optimal sonuç vermesi için >1ml olması yararlıdır. Diğer açılardan normal BOS'ta Hib üremesi hastalığın erken döneminde olduğunu destekler. Uygun doku sıvısı örneğinde gram boyama her durumda yapılmalıdır ve gram negatif pleomorfik bakteriler Hib'i destekler. Bir vücut sıvı örneğinde 5X10⁴'ten daha az bakteri varlığında Gram boyamada pozitif sonuç alma şansı ileri düzeyde düşer. Hib menenjitinde % 70 olguda BOS gram boyama pozitif sonuç verir. Vücut sıvı örneklerinde (BOS, serum, eklem, plevra, perikard, idrar) hızlı lateks antijen yöntemleriyle bakılan bakteriyel antijenler erken tanıda kullanılabilir ama yanlış negatif ve pozitif sonuçlar değerini azaltmıştır (22). BOS veya idrarda Hib kapsüller antijen saptamaya yönelik hızlı testlerin sensitivite-leri değişmekle birlikte genellikle %50'den azdır. Spesifite-leri ise üst solunum yollarındaki Hib taşıyıcılığına (idrarda antijen i pozitif yapabilir) bağlı olarak azalabilir(17). Serolojik yöntemlerin tanıda yeri bugün için anlamlı değildir.

Tedavi: Hib'te ülkelere ve bölgelere göre değişen ve %50'le- re varan oranlarda bildirilen ampisilin direnci (genellikle beta laktamaza bazen ve daha nadiren azalmış penisilin bağlayıcı proteinlere bağlı) nedeniyle ampirik tedavide ampisilin tercih edilecek ajan değildir. Türkiye'de ampisilin direnci daha düşüktür ve %3-3.5 olarak bildirilmiştir (20). Üreme olduysa kültür anti-biogram sonucuna göre ampisilin verilebilir, ancak bazı hastalarda hem ampisilin duyarlı hem ampisilin dirençli suşlar aynı hastada üreyebilir, ciddi hastalarda bu durum da dikkate alınmalıdır. Bugün için invaziv Hib enfeksiyonunda tercih edilecek anti-biyotikler üçüncü kuşak (sefotaksim, seftriakson) ve ikinci kuşak (sefuroksim) sefalosporinlerdir. Sefotaksim ve seftriakson hem

beta laktamaz üreten suşlara, hem de azalmış penisilin bağlayıcı proteinlere bağlı dirençte etkilidir. Sefuroksim BOS geçişi arzu edilen düzeylerde bulunmadığından menenjit veya menen-jit riskinde tercih edilmez. Sefuroksim; 100-200 mg/kg/g (iv, 4DB), sefotaksim; 100-200 mg/kg/g (iv), 4DB), seftriakson; 50-100 mg/kg/g (iv), 2DB) verilir. Sefalosporinlere allerjik olgularda du-yarlı ise kloramfenikol 50-100mg/kg/g (iv, 4 DB) verilebilir. Anti-biyotik tedavisi yanında hastalık tipine uygun destek ve diğer ad-juvan tedaviler uygulanmalıdır (menenjit için deksametazon gi-bi). Septik artrit, osteomyelit, parapnömonik efüzyon, perikardit-te uygun cerrahi konsültasyon ve drenaj gereklidir. Subdural efüzyonda subdural tap, ve/veya ampiyem ile cerrahi boşaltma ve temizleme gerekebilir.

İnvaziv Hib enfeksiyonlarında tedavi süresi olarak; klinik açı-dan düzelmeye giden hasta afebril olduktan sonra 3-5 gün daha devam etmek şeklindedir, toplam süre komplikasyonsuz olgular-da 7-10 gün kadardır. Ancak endoftalmi, endokardit, osteomye-lit, septik artritte daha uzun süre tedavi verilir.

Korunma

Korunma aşısı veya kemoprofilaksi ile yapılabilir.

Aktif korunma: Aşısı ile yapılır. Daha önceleri 18 aydan sonra tek doz şeklinde yapılabilen polisakkarit aşısı varken artık terke-dilmiş ve yerini 2. aydan itibaren yapılabilen konjuge aşısıya dev-retmiştir. Konjuge aşısıyla hem daha iyi immünite sağlanmış, hem de Hib'in özellikle sık görüldüğü erken yaşlarda immünite sağla-nabilir olmuştur. Aşısı sadece Hib'e karşı korunma sağlar non-Hib enfeksiyonlara etkisi yoktur.

Aşılı çocuklarda genellikle Hib hastalığı beklenmez, tam aşılı çocuklarda invaziv Hib hastalığından korunma genellikle >%90'dır (1, 6, 17). Ama az da olsa aşılı çocuklarda da aşısı başa-rısızlığına bağlı invaziv Hib hastalığı gözlemlenir

Hib konjuge aşısı rutin aşısı içinde olup, 2. aydan itiba- ren bütün çocuklara toplam 4 doz (2-4-6. aylardaki ilk 3 dozdan sonra 12-18 aylarda ortalama 15. ayda 4. doz), im uygulanır. Da- ha önce aşılanmamış bebek, 7-11 aylar arasında gelirse 2 ay arayla 2 doz yapılır ve 3. ve son doz ortalama 15. ayda yapılır. Be-bek 12 aydan sonra (12-14 ay) geldiyse bir doz yapılır ve en az 2 ay geçtikten sonra 15. ay ve sonrasında 2. ve son doz yapılır. 15-

Tablo 1: Orbital selülit evreleme ve tedavi önerisi (Kaynak 21'den değiştirerek).

<p>Evre I: <i>Klinik:</i> Preseptal (periorbital) selülit; Sinüsit, göz kapakları şiş, Bazan ateş, CT; periorbital ödem dışında normal <i>Tedavi yaklaşımı:</i> Antibiyotik (ayaktan olabilir)</p>
<p>Evre II: <i>Klinik (evre I'e ek olarak):</i> Orbital bölgede ödem, kemosis, proptosis, ekstraoküler göz kas hareketlerinde kısıtlanma, ateş. CT; subperiostal apse yok, mukozal ödem ve şişme olabilir <i>Tedavi yaklaşımı:</i> Yatırarak iv antibiyotik, 24-48 saatte bir değerlendir</p>
<p>Evre III: <i>Klinik (evre II'ye ek olarak):</i> Bazan görme kaybı, Evre II'deki değişikliklerin progresyon göstermesi. CT; subperiostal apse, göz küresinin itilmesi, ekstraokuler göz kaslarının tutulumu <i>Tedavi yaklaşımı:</i> Yatırarak iv antibiyotik, cerrahi drenaj veya 24 saatte klinik düzelm olmazsa cerrahi drenaj</p>
<p>Evre IV: <i>Klinik (evre III'e ek olarak):</i> Görme kaybıyla birlikte oftalmopleji. CT; proptosis, ekstra okuler kasları ve orbital yağ dokusunu tutan apse for-masyonu, periostal rüptür <i>Tedavi yaklaşımı:</i> Yatırarak iv antibiyotik ve cerrahi drenaj.</p>

59 ay arasında tek doz yapılır. Hib risk grubu geride kaldığından sağlıklı çocuklara 5 yaşından sonra rutin aşı önerilmez. Ancak orak hücreli anemi, IgG2 subgrup yetmezliği, malignansi için kemoterapi alımı, kemik iliği transplantasyonu yapılması, lösemi, HIV enfeksiyonu, anatomik veya fonksiyonel aspleni gibi risk grubu varsa 5 yaşüzerinde de tek doz önerilir. Yirmidört ayın altında geçirilen Hib enfeksiyonlarında (Hib antijeninin T-hücre bağımsız ve immunolojik bellek oluşturmayan polisakkarit niteliğinde bir antijen olması nedeniyle) ileriye yönelik koruyucu nitelikte immunolojik yanıt oluşmaz. Bu nedenle küçük bebekler Hib enfeksiyonu geçirirlerse bile ileride başka Hib enfeksiyonlarına karşı korunmak için tekrar ve uygun biçimde aşılanmalıdırlar. Eskiden ve 18ay üzeri çocuklara tek doz olarak uygulanan polisakkarit aşısı artık uygulanmamaktadır. Konjuge aşılar, hem Hib'in özellikle risk oluşturduğu 18 ay altı bebeklerde uygulanabilmesi hem de uzun süreli bellek yanıtı doğuran tipte bir aşı olması nedeniyle eski tip polisakkarit aşılarla üstündür. Konjuge aşı; tetanoz (T), difteri (difteri toksoidi; D, mutant difteri toksini; CRM), meningokok (N. meningitidis dış membran proteini; OMP) proteinlerine konjuge edilerek uygulanabilir. Neisseria meningitidis OMP ile konjuge aşıda ilk 3 doz yerine 2 doz yeterlidir ve toplam doz sayısı 3 olabilir. Ancak farklı konjuge aşılar aynı çocuğa uygulanacaksa toplam doz sayısı 4 olmalıdır. Konjuge Hib aşıları; eski tip polisakkarit aşılarının aksine T hücrelerinin devreye girdiği ve hafıza fonksiyonun bulunduğu (memory-type; recall) antikor yanıtını uyarır, ve daha sonra hasta tekrar Hib -polisakkarit antijenleriyle karşılaştığında anamnestic yanıt ile hızlı ve koruyucu tipte bir antikor yanıtı gelişir (23). Bu antikorların miktar ve kalitesi de daha yüksektir. Bu nedenle aşı başarısızlığı daha düşüktür ve konjuge aşılarla bağlı Hib insidansında anlamlı düşüklük gözlenmiştir.

Kemoprofilaksi: Hasta kişi ile yakın teması olan riskli kişileri olası bir Hib enfeksiyon ve hastalığından korumak için verilir. Bunun için rifampisin, 20mg/kg/g, oral, tek dozda 4 gün süreyle verilir (yenidoğanlara 10 mg/kg/g verilir, gebelere verilmez). Ev içinde enfekte ve hasta çocukla teması olan, aşısız tüm bireyler (gebe olmayan), aşısız veya eksik aşıllı tüm 4yaş altı çocuklar, aşıdan bağımsız tüm 12 ay altı bebekler rifampisin profilaksisi alınmalıdır (24). Okul veya kreşteki temaslılar için rutin bir öneri yoktur, bireysel davranılabilir, yoğun temas varsa profilaksi önerilebilir. Kemoproflaksi Hib için söz konusudur. Non-Hib invaziv Haemophilus influenzae hastalığı (örneğin Hib veya diğer kapsüllü tipler dahil) olan kişilerle teması olanlara önerilmez.

Kaynaklar

1. Salisbury DM. Summary Statement: The first International Conference on H. influenzae type b infection in Asia. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 93-5.
2. Booy R, Hodgson SA, Slack MP, Anderson EC, Mayon-White RT, Moxon

- ER. Invasive H. influenzae type b disease in the Oxford region (1985-91). *Arch Dis Child* 1993; 69: 225-8.
3. Wright PF. Approaches to prevent acute bacterial meningitis in developing countries. *Bull WHO* 1990; 67: 479-83.
4. Baker RC, Bausher JC. Meningitis complicating acute bacterial facial cellulitis. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 421-5.
5. Peake JE, Slaughter BD. Hemorrhagic conjunctivitis and invasive H. influenzae type b infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 230-1.
6. Heath PT, Booy R, Azzopardi, HJ, et al. Non-type b H. influenzae disease: clinical and epidemiologic characteristics in the H. influenzae tip b vaccine era. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 300-5.
7. Urwin G, Krohn JA, Deaver-Robinson K, Wenger JD, Farley MM. Invasive disease due to H. influenzae serotype f: clinical and epidemiologic characteristics in the H. influenzae serotype b vaccine era. The H. influenzae Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1069-75.
8. Lerman SCJ, Kucera JC, Brunken JM. Nasopharyngeal carriage of antibiotic resistant Haemophilus influenzae in healthy children. *J Pediatr* 1979; 64: 287-90.
9. Rutherford GW, Wilfert CM. Invasive H. influenzae type a infections: a report of two cases and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3: 575.
10. Nitta DM, Jackson MA, Burry VF, Olson LC. Invasive H. influenzae type f disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 157-60.
11. Goldstein E, Daly AK, Seamans C. H. influenzae as a cause of adult pneumonia. *Ann Intern Med* 1967; 66: 35-7.
12. Shishido H, Matsumoto K. Meningitis due to H. influenzae type e biotype 4. *J Clin Microbiol* 1979; 10: 926-5.
13. Turc DC, Cruickshank JC. Significance of H. influenzae type-c. *Lancet* 1981; 2: 536-7.
14. AIMohsen I. H. influenzae type b meningitis in a fully immunised child with a cerebrospinal fluid shunt. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 706-8.
15. Clement DA. H. influenzae type b. In: Krugman's Infectious Diseases in Children. Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). 10th ed. Mosby, St. Louis. 1998. p.140-156.
16. Hartwig NG, Sinaasappel M, Robben SGF, Groot R. Liver abscess caused by H. influenzae b in an infant. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 245-6.
17. Levine OS, Schwartz B, Pierce N, Kane M. Development, evaluation and implementation of H. influenzae type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 95.
18. Geme JW. H. influenzae. In: *Pediatric Infectious Diseases*. Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds.). Churchill Livingstone, New York, 1997. p. 1019-29.
19. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Çocuklarda Toplum Kaynaklı Pnömoniler: Değerlendirme ve Yönetim); Alt solunum yolu enfeksiyonları çalışma grubu raporu. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları; Bursa, 2001. s. 3-16.
20. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Krup sendromları ve Akut epiglottit); Üst solunum yolu enfeksiyonları çalışma grubu raporu. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları; İstanbul, 2002. s. 21-31.
21. Starkey CR, Stele RW. Medical management of orbital cellulitis. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1002.
22. Hacimustafoglu M, Koksak N, Okan M, Tarım O. False results of latex agglutination tests. *Indian J Pediatr* 2001; 68: 99-100.
23. Lucas AH, Granoff DM. Imperfect memory and the development of Haemophilus influenzae tip b disease. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 235-9.
24. American Academy of Pediatrics. Haemophilus influenzae infections. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000. p.262-72.