

# Hemophilus influenzae İnfeksiyonları

Ülker Öneş

*H. influenzae* Gram-negatif bir kokobasildir. Bu basil delta aminolevülinik asidden hemine bağlı protoporfirinleri sentez edememektedir. Mutlak nikotinamid dinükleotid (NAD<sup>+</sup>)'e gereksinim göstermektedir. Aerob ve fakültatif anaeroptur. Üreyebilmesi için çevrede karbondioksit gereksinim göstermez. Glikoz, ksiloz, galaktoz ve desoksiriboz kaynak olarak kullanılır. Son yıllarda epidemiyolojik işaretleyici olarak kullanılabilen A, B, C, D, E karbonhidrat fermentasyon belirteçleri bulunmuştur.

*H. influenzae* olarak kabul edilen tüm mikroorganizmalar nitratı nitrit haline redüklemekte, indol yapmakta, üreaz, oksidaz ve alkali fosfataz aktivitesine sahip olmaktadır. Bu özelliklere göre sekiz biotip bulunmuştur. Menenjitli vakalardan izole edilenler biotip I'dir, b kapsülasyonu da biotip I'de yer alır. Genitoüriner traktüsten ise biotip IV izole edilir. Çocuklarda daha ziyade 2-5 biotipleri, erişkinlerde sadece biotip I izole edilebilir. Antibiyotiklere direnç biotip I ve II'de mevcuttur. Long ve ark. ampisiline direncin tip I'de daha az olduğunu belirtmişlerdir (1).

## Bağışıklık

### Yaşa Bağlı Duyarlılık

*H. influenzae* hastalığının en belirgin özelliği yaşa bağlı duyarlılığıdır. Kanın bakterisidal aktivitesinin eksikliğine bağlıdır. 1 ml kan 18 saat süre ile *H. influenzae* ile inkübe edilerek öldürülen bakteri sayısı hesaplanır. Antikorlar poliribosorbitol fosfata karşı oluşur, pürifiye IgG<sub>1</sub>'in uygun test koşullarında opsonizasyon yapabildiği ve bakterisidal olduğu gösterilmiştir.

### Antikapsüler Antikorlar

Antikapsüler antikorlar da yaşa göre değişir. Bu antikorların tabii yapımı ile ilgili bilgiler eksiktir. Bu antikorlar T hücrelerine bağımlı değildir (2).

### Mukoza Antikapsüler Antikorlar

Laktasyon esnasında IgA'nın selektif olarak arttığı gösterilmiştir. Serum IgA'sı ile korelasyon vermektedir.

### Antisomatik Antikorlar

Suşa özgül, kapsüle bağlı olmayan protein antijenlerine karşı oluşan antikorlardır. Normal erişkinlerin ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerin serumunda yüksek titrede saptanmaktadır.

## Dış Zar Protein Antikorları

Bunlar protektif olmayan antikorlardır.

## Lipopolisakkarid Antikorlar (LPS)

*H. influenzae* tip b hastalığında virülansı tayin eden antijenlere karşı oluşur. Shenep ve ark. 12 *H. influenzae* tip b enfeksiyonu gösteren hastadan 6'sında LPS antikorlarının (IgM, IgG) nekahat devresinde serumda 4 misli arttığını göstermişlerdir (1).

## Hücre Bağışıklık

*H. influenzae* menenjitlerinde T hücre sayısının düştüğü gösterilmiştir. Pürifiye kapsüller tip b karbonhidratı T hücreleri için kuvvetli bir mitojendir. Ancak T lenfositin esas rolü *H. influenzae* tip b enfeksiyonunda gösterilememiştir.

## Genetik Predispozisyon

% 52 invazif enfeksiyon gösteren çocukta HLA-B 12 pozitifliği gösterilmiştir, invazif hastalık göstermeyenlerde bu oran % 16'dır, HLA-BW 40'de invazif olmayan enfeksiyonlularda % 24 oranında bulunurken, invazif hastalık gösterenlerde oran 0'dır; menenjitli ve epiglottitli hastalar arasında HLA yönünden fark bulunmamıştır (1).

## Eritrosit Antijenleri

Menenjitli vakalarda MNSs fenotipinin epiglottitlilere oranla düşük olduğu gösterilmiştir. NNSs fenotipinin ise epiglottitlilerde menenjitlilere oranla yüksek olduğu gösterilmiştir.

## İmmünoglobulinler

İmmün yanıt genetik kontrol altındadır. Serum IgG<sub>2</sub> konsantrasyonu ile bakteriyel polisakkarid antijenleri (PRP) arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Km (# 1) allotipinin beyaz ırkta varlığı ile anti-PRP IgG cevabı arasında korelasyon vardır. Km (# 1) allo tipi zincilerde % 38 menenjitte, %81 epiglottitte, % 66 kontrollerde saptanmıştır. Zincilerde Km (# 1) allo tipinin varlığı menenjit riskini artırmaktadır. Antikorlara gereksinim vardır. *H. influenzae* enfeksiyonuna karşı özel duyarlılık C<sub>2</sub>, C<sub>36</sub> inaktivatör ve homozigot C<sub>3</sub> eksikliklerinde rastlanmaktadır. C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub> arası eksikliklerinde bu söz konusu değildir. Orak hücreli anemilerde veya IgG, IgG<sub>2</sub> ve IgG<sub>4</sub> eksikliklerinde de invazif *H. influenzae* tip b enfeksiyonuna eğilim vardır (3).

## İnvazif *H. influenzae* Hastalığının Patogenezi

Nazofarenks kültürlerinde b tipi organizma %5 oranında saptanır; taşıyıcılık oranı 1/100 dür. Bir çocuğun taşıyıcı, diğerinin hasta oluşunun nedeni bilinmemektedir. Bir hipoteze göre bakterinin kapsülüne karşı IgA cevabı (blokan anti-

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul  
Hemophilus İnfeksiyonları Semineri'nde (21 Mart 1990, İstanbul) bildirilmiştir.

kor) oluşur; IgA komplemanı fikse edemez veya opsonizasyonu uyandıramaz. Bu IgA *H. influenzae* tip b'nin kana geçişini önler. *E. coli* (KLOO) yi barsaklarında taşıyan çocuklarda invazif *H. influenzae* tip b infeksiyonu oluşur. Bu 2 bakterinin de kapsüllü immünolojik olarak idantiktir (1).

#### Nazal Mukozal Penetrasyonu

*H. influenzae*'ye bağlı kompleman fikse eden antikorlar % 64 oranında influenza virüsüne bağlı pnömoni geçirenlerde saptanmıştır. Influenza virüs infeksiyonu nötrofil kemotaksisi, bakteriyel öldürme, sistemik makrofaj fonksiyonu kanda dolaşan T hücreleri T blastogenezi ve derideki gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunu azaltır. Bakteri öldürülmesindeki azalma fagozom, lizozom füzyonundaki defekte bağlıdır. Viral infeksiyondan 5-7 gün sonra gelişir. Geçirilen viral infeksiyon *H. influenzae* tip b'nin nazal kolonizasyonunu kolaylaştırır (4).

#### Bakteriyemi

*H. influenzae* tip b suşlarının virulansı kapsül dışı yüzey yapılarına bağlıdır. İntranazal bakteri verildikten 12-24 saat sonra kanda saptanabilmektedir. Başlangıçta kandan 100 org/ml oranında saptanır, bu suretle  $10^7$ /ml'ye erişir. Sıçanda bakteriyemi inokulumun boyutuna bağlıdır.

#### In vivo Bakteri Çoğalması

Kompleman ve dalak çoğalmayı önleyen iki önemli faktördür. Alterne kompleman aktivitesi (opsonik antikor) önemli rol oynar. Bakteriyemi esnasında retikuloendotelial sistem devamlı temizleme görevini görür. Eğer bakteriyel klirens herhangi bir nedenle blokaja uğrarsa  $10^9$ /ml'nin üstüne çıkan bakteri sayısı ve salınan endotoksin sonucu ölüm gelişir.

#### Menenjit

Bakteriyemi menenjit haline dönebilir. *H. influenzae* merkez sinir sistemine koroid pleksusdan girer. Bunu kanıtlayan deliller vardır: 1) Merkezi sinir sistemindeki en erken histopatolojik lezyon koroid pleksus'dadır. 2) Kan dolaşımının fokusu koroid pleksus'dadır. 3) Erken devrede infeksiyonun bakteriyel yoğunluğu merkez sinir sisteminin diğer bölümlerinden daha çok lateral serebral ventriküllerdedir. Erken devrede bakteri yoğunluğu  $10^8$ /ml'dedir. Araknoid villus disfonksiyonu durumunda bu  $10^8$ /ml olur. İntrakraniyal artmış basınç ise çeşitli mekanizmalarla gelişir: 1) Araknoid villus disfonksiyonu, 2) Serebral kapillerlerinin artan akımı (vasojenik ödem), 3) Serebrokortikal hipoperfüzyon. Flebit mutad bir bulgudur, arterit ise daha az oranda gözlenir. Venöz ve arteriyel trombozlar pek sık değildir. Major serebral arteriyel oklüzyon nadirdir.

#### *H. influenzae*'ye Bağlı İnfeksiyonlar

##### Epidemiyoloji

*H. influenzae* tip b % 95 invazif hastalıklardan sorumludur. Kapsülsüz *H. influenzae* pnömoneye sebep olabilmektedir. *H. influenzae* menenjitli hastalardan % 80'i 12 aylıktan küçüktür; kız ve erkekte eşit oranda görülür. Erkeklerde epiglottit daha sıktır, pnömone oranı ise 2:1'dir. Siyah ırkta insidens 3-4 misli yüksektir. Aile yapısı da infeksiyonu etki-

lemektedir. Çocuk sayısı ile orantılı olarak infeksiyon oranı artar. Bazı hastalarda invazif *H. influenzae* hastalığı riski yüksektir. Düşük kilo ağırlıklı bebekler, lösemi veya diğer habis hastalıklılar, splenektomililer, konjenital splenililer, orak hücreli anemililer, immün yetmezlikliler, MSS şantları olanlar ve kafatası defektleri olan 292 çocuk incelenmiş ve ABD Detroit'te yapılan bu çalışmada epiglottitin % 17.4, pnömoninin % 14.6, artrit % 7.6, sellülitin % 6, bakteriyeminin % 1.9 ve osteomyelitin ise % 1.6 oranında görüldüğü saptanmıştır. Buna karşılık doğuştan Alaskalı olanlarda *H. influenzae* tip b infeksiyonu görülmektedir, ama 1980'den bu yana 10 yıllık retrospektif incelemede epiglottit bildirilmemiştir; ancak yüksek insidenste artrit ve pnömone bildirilmiştir.

Menenjit tersine epiglottitli çocukların % 80'i 2 yaşın üstündedir; pnömone vakaların % 75'i ise 2 yaşın altındadır (ortalama 14 ay).

#### Spesifik Hastalık (5,6)

**Menenjit.** En mutad bulgular ateş, merkezi sinir sistemi disfonksiyonu, iritabilite, yorgunluk, kusma, konvülsiyonlar ve komadır. *H. influenzae* b tipinin fulminan bir gidişi vardır. Jacobs ve ark. 42 sepsis vakasını incelemişler, bu vakalarda koagülopati, purpura, sürrenal kanaması mevcut olup, 12'sinde etken *H. influenzae* bulunmuştur. Bu 12 vakanın 9'u ölmüş; buna karşılık meningokok menenjitinde 30 vakanın 5'inde ölüm saptanmıştır. ( $p > 0.005$ ). *H. influenzae*'de semptomların başlangıcından ölüme kadar geçen süre  $20.7 \pm 11.4$  saat, meningokoklarda  $120 \pm 74.4$  saattir. ( $p < 0.05$ ). Fulminan hastalık göstermeyen çocuklarda 8 önemli faktör: 1) Konvülsiyonlar 2) Koma 3) Hipertermi 4) Şok 5) 12 ayın altında olma 6) Hemoglobinin 11 g/dl'nin altında olması 7) Tedaviye başlama süresinin 3 günden uzun olması 8) Serebrospinal sıvıda lökositlerin 1000/mm<sup>3</sup>'den daha az olması, fatal hastalığa dönme ve sekel oluşturmada önemlidir. Cochill ve ark. *H. influenzae* tip b menenjitli hastaların % 72'sinde bilgisayarlı tomografi ile frontal loblarda bozukluk bulmuşlardır. %6 oranında sensorinöral devamlı işitme bozukluğu bildirilmiştir. İşitme kaybı ile serebrospinal glikoz seviyelerinin 20 mg/dl'nin altında olması ( $p < 0.01$ ) ve diğer nörolojik sekel ilişkisinde de ( $p < 0.01$ ) anlamlı fark bulunmuştur. Hemoliz parsiyel olarak eritrosit deformitesi ile ilgilidir. Uzun süren antijenemi esnasında PRP eritrosite bağlanmaktadır. Direkt bakteriyel antijenin eritrosite bağlanması harabiyete sebep olmaz, ama antikor ve komplemanla birlikte immün hemoliz gelişir. Hipoferemi de gözlenmiştir.

**Pnömoni.** Gerçek sıklığı tam bilinmemektedir. *H. influenzae* bakteriyel pnömonilerin 1/3 ini oluşturur. Mortalite oranı % 5.8 dir. Vakaların yarısına ilave odaklar vardır: % 22 otitis edia, % 16 menenjit, % 5.8 epiglottit, % 2.6 perikardit. % 75 vaka 2 yaşın altındadır, ortalama görülme yaşı 14 aydır. Erkek/Kadın oranı 2:1 dir. % 80 vaka kış mevsiminden ilkbahara geçerken görülür. % 82 vakada üst solunum yolu infeksiyonu, % 98 vakada ateş, % 75 vakada öksürük vardır. Lökositoz genellikle saptanır. % 50 vakada plöral sıvı gözlenir. Röntgende % 68 oranında tek bir lob, % 26.4 oranında iki lob, % 5.7 oranında üç lob, % 35 segmental, % 35 segmental-lober tutulma görülür, % 15 vakada bronkopnömoni, % 2 vakada interstisyel tutulma vardır. Pnömotosel nadirdir. *H. influenzae* pnömonisinin *S. pneumoniae* pnömonisinden yegane farkı plevra reaksiyonunun ilkinde % 90, sonucunda % 10 olmasıdır. Akciğer aspirasyonu ile % 86, plöral sıvıda % 75 oranında etken saptanır. Plöral sıvı, serum ve idrarda kapsüller polisakkarid tayini tanıda en yardım-

cı yöntemdir. Persistan plöral reaksiyon 1/4 vakada saptanır, restriktif pulmoner fonksiyon 12-18 ay devam edebilir.

**Epiglottit.** Bu klinik tabloya daha geç yaşlarda rastlanır (ort. 38.5 ay) Erkeklerde daha siktur. Ateş, disfaji görülür. Sırt üstü yatamazlar. Lateral boyun grafileri tanıda yardımcıdır. Trakeostomi yapılması yerine, etkililiğinin kısa süreli oluşu ve az riskli olması nedeni ile nazotrakeal entübasyon tercih edilmelidir. % 25 vakada beraberinde pnömoni vardır. Diğer komplikasyonlar herpes simplex'in dissemine şekli ve uvulit'dir. Bakteriyel trakeit ve glossit'de birlikte görülebilir (7).

**Septik Artrit.** *H. influenzae*'ye bağlı artrit *Staphylococcus aureus*'a bağlı olandan ayırd etmek mümkün değildir. 2 yaşın altındaki çocuklarda septik artrit nedenleri arasında en sık ikinci etken *H. influenzae*'dir. Kalça ve omuz artritleri cerrahi drenaja gereksinim gösterir. Ekseri büyük eklem tutulur ve osteomyelit gelişebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda başlangıçta solunum yolu bulguları vardır. Eklem sıvısında kapsüller polisakkarid konsantrasyonu yüksektir.

**Selülit.** *H. influenzae* selüliti yüz, baş-boyunda erizipeloid şeklindedir. Bukal selülit biberonla beslenen 1 yaşın altındaki bebeklerde görülür. Kan kültürü menfi olmasına rağmen aspirasyon sıvısında etken saptanır.

### Mutad Dışı İnfeksiyonlar

**Osteomyelit.** Üst ekstremitelerde görülür.

**Perikardit.** Ateş, toksisite, solunum yetmezliği ve muayenede akciğer bulgusu olmamasıyla karakterizedir. Hasta antimikrobik tedavi alırken de gelişebilir. Pnömoni ve menenjitte birlikte olabilir. Ekokardiogram tanıda çok yardımcıdır. Perikardiyosentez de tanıda önemlidir. Sıvı steril olsa dahi inflamatuvar reaksiyon devam eder ve drenaj gerekebilir. Gerçek perikardiyosentez; gerekse perikardiyostomide yüksek oranda yetmezlik gelişebilir. Erken perikardektomi tercih edilmelidir.

**Orbital Selülit.** Etmoid sinüzitin bir komplikasyonudur. Cerrahi drenaj musabiyet derecesine bağlıdır.

**Epididimit.** Genito üriner infeksiyonlu hastalarda *H. influenzae* ender izole edilir. Bakteriyemi esnasında epididimorşit görülebilir.

**Üriner Sistem İnfeksiyonları.** Primer mi yoksa sekonder mi geliştiği pek bilinmemektedir.

**Bakteriyemi.** Okült *H. influenzae* bakteriyemisi bildirilmiştir. 2 yaşın altında sık olmasına rağmen 10 yaşında bir vaka da bildirilmiştir. Kemoterapi olan kanserli hastalar veya remisyondakiler risk altındadır. Ateş ve peteşilerle kendini gösterir.

**Serebrospinal Şantlar.** Şanlı çocuklarda *H. influenzae* infeksiyonu siktur. Sistemik ve intraventriküler antibiyotik tedavisi ile düzelmeye gözlenir.

**Neonatal Sepsis.** *H. influenzae*, B grubu streptokok hastalığına taklit edebilir. Solunum yetmezliği tablosu yapabilir. Tip b veya c izole edilir. Her ne kadar 30 günlükten sonra *H. influenzae* infeksiyonu görülürse de % 9 oranında ilk ayda da rastlandığı bildirilmiştir. Antibiyotik tedavisi *H. influenzae*'nin yanı sıra B grubu streptokoklar, *Listeria*'lar ve *E. coli*'ye de yönelik olmalıdır. Ampisilin ve 3. kuşak bir sefalosporin birlikte kullanılmalıdır.

**Apseler.** Travmaya maruz kalan bölgelerde *H. influenzae* apselere yol açabilir. Ender olarak da peritonsiller apseler, periapandiküler apseler, akciğer apseleri, beyin apseleri olur (8).

**Endokardit.** Kalp hastalığı zemininden gelişmeyen endokarditler olabilir. Literatürde menenjitte birlikte endokardit

bildirilmiştir.

**Endoftalmit.** Tip b'ye bağlı endoftalmit bildirilmiştir. 6 vakanın 5'i menenjitte, 1'i ise göz infeksiyonu ile birlikte görülmüştür.

**Peritonit.** Primer veya sekonder (nefrotik sendromda) olabilir.

**Diğerleri.** Otitis media, sinüzit, konjunktivitinin major etyolojik bakterisi olabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (kronik bronşit, kistik fibroz, bronşektazi) ile birlikte görülebilir. Bronşiyal astımın krizlerine *H. influenzae*'ye bağlı hipersansitivite yol açabilir. Astımlı hastalarda *H. influenzae*'ye karşı oluşmuş IgE antikorları saptanmıştır (9).

### Tanı

Tanı için en iyi kriter *H. influenzae*'nin izole edilmesidir; kandan, serebrospinal sıvıdan, plevral sıvıdan izole edilebilir. Çikolata jeloza veya hem ve NAD içeren semisentezik besi yerine direkt ekilir. Bu maddelerin besi yerlerine eklenmesi ile kültürde geçen süreci 105 dakikadan 36 dakikaya imiştir. Tek bir hücre 18 saatte türbidite yapar; % 60 ilk 12 saatte üreme olur. Hipertonik kültür yerinde ilk 12 saatte, selektif vankomisin, basitrasin, klindamisin ilaveli ortamlarda daha kısa sürede üretilir. IV kloramfenikol veya ampisilin verilmesinden 44-68 saat sonra Gram boyamada saptama oranı düşer. Düşük miktarlardaki bakterilerde akridin oranı yardımcı olur. İmmünofluoresan boyama daha da hassas bir yöntemdir.

### Kapsüller Polisakkaridin Ortaya Çıkarılması

Tip b kapsüller polisakkarid (PRP) in vivo ve in vitro olarak *H. influenzae* tarafından salgılanır.

Bu yöntem için büyük titrelere spesifik antiseruma gereksinim vardır. Daha önce antibiyotik tedavisi verilmişlerde özellikle vücut sıvılarında etyolojiyi göstermede yardımcı olur. Serebrospinal sıvıdaki PRP konsantrasyon ve antijenemi süresi ile menenjitin ağırlığı ve morbiditesi doğru orantılıdır. Serebrospinal sıvı PRP konsantrasyonu 1 µg/ml'den daha yüksek olduğunda hastanede kalma süresi uzamakta ve subdural efüzyonlar oluşmaktadır. *E. coli*, *S. aureus* ve pnömonokoklarla çapraz reaksiyon görülebilir. Serebrospinal sıvı PRP konsantrasyonu 1,28 µg/ml'nin üstünde olduğunda nörolojik sekel oranı yükselmektedir (10).

### Antijen Tayini için Kullanılan Yöntemler

Counter immunoelktroforez (CIE), lateks partikül aglütinasyonu (LPA) ve koaglütinasyon (COA)'dur. Yalancı pozitiflik sırası ile bu yöntemlerde 1/745, 2/459, 1/182'dir. Serumu hafifçe ısıtarak veya ditiotreital ile muamele ederek bu yalancı pozitiflikler önlenebilir. Yalancı negatiflikler ise antijen fazlalığına (prozon fenomeni) bağlıdır, dilüsyon ile düzelir. Genelde LPA, COA'dan daha sensitif bir testtir; LPA ve COA ise CIE'den daha sensitiftir. Ticari kitler serebrospinal sıvıda ortalama PRA konsantrasyonu CIE ile 19(6-40) ng/ml'dir; LPA yöntemi ile bu 0.3 (0.1-0.5) ng/ml; COA yöntemi ile de 1.5-10 ng/ml'dir. 10<sup>8</sup> *H. influenzae*/ml reaktif COA için; 10<sup>3</sup> *H. influenzae*/ml CIE için; 10<sup>2</sup> *H. influenzae*/ml LPA için gereklidir. LPA, CIE'den daha hassas bir testtir.

Son yıllarda enzime bağlı immunosorbent (ELISA) testler geliştirilmiştir. 1.7 ng/ml (0.1-4.0) antijen seviyesinde duyarlılığı vardır. LPA'ya üstünlüğü yoktur. Spesifik olmayan aglütinasyon reaksiyonları olur, bu nedenle *bloking* testiyle kanıtlanmalıdır (1,11).

## Antibiyotik Tedavisi

*H. influenzae* tip b'yi tedavi etmek için bazı özelliklere sahip bir antibiyotik seçilmelidir, bu özellikler şunlardır:

- 1) Kan beyin bariyerini geçebilmeli ve serebrospinal sıvıda etkili bir seviyeye erişebilmelidir.
- 2) Kanda uzun süre kalabilmelidir; primer ve sekonder odakları temizleyebilmelidir.

Ampisilin, kloramfenikol, veya her ikisine birlikte, trimetoprim-sulfametoksazol, rifampisin; bazı ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç bildirilmiştir (12,13). Ampisilin direnci giderek artmaktadır. Ağır invazif bir hastalıkta hiç bir zaman ampisilin tek başına kullanılmamalıdır. Beta-laktamaz deneyi ve disk duyarlılık testleri yapılmalıdır. Kloramfenikol MSS'ne iyi penetre olur ve bakterisidaldir; hem oral hem de IV yolun eşit etkili olduğu gösterilmiştir. 75 mg/kg gün etkili dozdur. Serum kloramfenikol düzeyleri kontrol edilmelidir. Ampisilin'in (200-300 mg/kg/gün) her 4 saatte bir olmak üzere 6 dozda ve beraberinde kloramfenikolün 100 mg/kg/gün 4 eşit dozda IV olarak verilmesi en tercih edilen tedavi yöntemidir. Eğer ampisilin ve kloramfenikole direnç söz konusu ise 2. ve 3. kuşak sefalosporinler kullanılır. Moksalaktam, sefotaksim ve sefuroksim kullanılabilir. Sefotaksim direnç suşlarının tedavisinde, sefuroksim ise menenjitin tedavisinde kullanılır. Seftriaksonda menenjitte çok etkili bulunmuştur. Yarı ömrü uzun olduğundan da tercih nedenidir. Diğerleri seftizoksim ve seftazidim de etkili antibiyotiklerdir. Her ne kadar trimetoprim-sulfametoksazol etkili ise de plazmide bağlı direnç ve tip b'ye tolerans nedeniyle tercih edilmez.

## İmmünoloji

Anti-PRP antikorları bakterisidaldir, opsoniktir ve koruyucudur. 0.15 µg/ml'de koruyucu serum seviyesi oluşturur. 1 µg/ml aşından 3 hafta sonra erişilen seviyedir ve bağışıklık pik seviyesini gösterir.

## Bağışıklama

**Yeni Doğanlar.** Anti-PRP hiperimmün globülin verilebilir.

**Süt Çocuğu (24 Aylıktan ufak).** Diğer aşılarla birlikte 18 aylıkta aşılama uygundur. 18 aylıkta ve 24 aylıkta 2 aşılama daha iyi bağışıklık verir. Bu aşırı pertusis veya difteri ile veya DPT ile kombine ederek yapmak adjuvan tesiri göstermektedir. Bir çok çalışmada 2,4,6 aylarda 3 aşı DPT ile birlikte yapılmasının % 92 olumlu antikor yanıt verdiği gösterilmiştir. T hücrelerine bağımlı antijenler olan difteri ve tetanoz süt çocuklarında etkili immunojenlerdir (poliribosil ribitol fosfat). PRP'nin kovalan olarak T hücreye bağımlı antijenlere bağlanması bellek tipi cevapları indüklemektedir. İki tip aşı 1) Difteri toksini (PRP-CRM-197) ve 2) Difteri toksidi (PRP-D) ile bağlanmış olarak denetlenmektedir. 2,4,6 aylarda 3 doz halinde yapılır. 3 dozdan sonra >1 µg/dl antikor saptanır (14).

**2 Yaşın Üstündeki Çocuklar.** PRP aşısı 24-60 ay arası aşılama çocuklarda % 90 koruyucudur. Epiglottit 2 yaşın üstündeki çocuklarda görüldüğünden bu yaşta çocuklara aşı uygulanmalıdır.

**Mukoza Aşılar:** Salgısal antikorların *H. influenzae* tip b'deki rolleri iyi bilinmemektedir. 2 ayrı çalışma yapılmıştır. Süt çocuklarına 3 doz halinde öldürülmüş  $10^{10}$  CFU/ml'de *H. influenzae* içeren bu aşı verilmiş ve serum IgA'sında yükselme olmadan tükrük IgA'sında yükselme gözlenmiştir.

**Kemoprofilaksi:** 4 yaşın altındaki çocuklarda atak oranı % 2'dir. 2 yaşın altındakilerde bu oran % 3.8'dir. Tip b taşıyıcılığını önlemede sefaklor, eritromisin, sülfisakzazol, ampisilin, kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol gibi antimikrobikler etkisizdir. En etkili yöntemin 4 gün süre ile 20 mg/kg/gün dozunda rifampisin olduğu ve % 90 kolonizasyona engel olduğu gösterilmiştir (15). Erişkinlerde rifampisin günde 2 kez 600 mg olmak üzere 4 gün verilmelidir.

## Kaynaklar

1. Mendelman PM, Smith AL. Haemophilus Influenzae In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia. W. B. Saunders, 1987, .s. 1142
2. Anderson P. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae type. *J Infect Dis* 1984; 149:1034
3. Oxelius VA. Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG<sub>2</sub> and IgG<sub>4</sub>. *Clin Exp Immunol* 1974; 17: 19
4. Coudh RB. The effecty of influenzae on host defense *J Infect Dis* 1981; 44: 284
5. Dajani AS, Asmar BI, Thirumoorhi MC. Systemic Haemophilus influenzae disease: An overview. *J Pediatr*. 1979; 94: 355
6. Leman SJ. Systemic Haemophilus influenzae infection. A study of risk factors, *Clin Pediatr*. 1982; 21: 360
7. Koloff KL, Wald ER. Uvulitis in children. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2: 292
8. Mc Carthy LG. Haemophilus influenzae associated with periapical abscess. *Am J Gastroenterol* 1981; 76: 157
9. Pauwels R, Verschraegen G, Van Der Straeten M. IgE antibodies to bacteria in patients with bronchial asthma. *Allergy* 1980; 157: 665
10. McGraw TP, Bruckner DA. Sensitivity of commercial agglutination and counter immunoelectrophoresis methods for the detection of Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide. *Am J Clin Pathol*. 1983; 80: 703
11. Tilton RC, Dias F, Ryn RW. Comparative evaluation of three commercial producty and counter immunoelectrophoresis for the detection of antigens in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 231
12. Compos J, Garcia-Tornel S, Sanfelin I. Susceptibility studies of multiply resistant Haemophilus influenzae isolated from pediatric patients and contacts. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 706
13. Smith AL. Antibiotic resistance in Haemophilus influenzae. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2: 352
14. Granoff DM, Osterholm MJ, Murphy TV. H influenzae type b vaccine. *N Eng J Med* 1985; 312: 54
15. Osterholm MT, Murphy TV. Does rifampin prophylaxis prevent disease caused by Haemophilus influenzae typ b. *JAMA* 1984; 251: 2408