

Çocuklarda İnvaziv *H. influenzae* Tip b Enfeksiyonları

Mustafa Hacimustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 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 olmadıkları takdirde hayati tehlike doğurur, sekel bırakma oranı da yüksektir. İnvaziv hastalık tanısı, normalde steril olan vücut bölgelerinden (kan, BOS, sinovial sıvı gibi) *Haemophilus influenzae* izolasyonu ile konulur.

Kapsülsüz (non-tipabl; tiplendirilmeyen) *H. influenzae* formları (nt-Hi) tipik olarak mukozal hastalık (otitis media, bronşit, konjonktivit, sinusit gibi) yapar. Ancak yaşlılarda, immunsuprese veya immun yetmezlikli hastalarda, malnutrisyonlu veya prematürelde 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 sinusit ve otitis media gibi daha hafif seyirli üst solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar, bazı durumlarda bakteriyemi, pnömoni, menenjite veya yeni doğan sepsisine yol açabilir. *H. influenzae* akut bakteriyel konjonktivit en sık nedendir. Çoğunda, 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 öncesinden 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 aşı 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. influenzae*'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 altta yatan ciddi hastalık (immun yetmezlik gibi) saptanmıştır (7). Serotip a pnömoni ve menenjitin nadir nedenlerindedir (9). Çocuklarda literatürde değerlendirilen 15 invaziv Hif hastalığının yaklaşık %25'inde immun yetmezlik (IgG, A veya G1, G2 subgrup yetmezliği), %25'inde sadece sepsis, %66'sında menenjit (sepsisle birlikte veya değil) saptanmıştır (10). Hif in humoral immun 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 (11,10). 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 aşılansız 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 menenjit tüm yaş gruplarında bütün menenjitlerin yarıya yakını tek başına oluşturmaya (15). Gelişmekte olan ülkelerde *H. Influenzae*'nin her yıl yaklaşık 200 000 menenjit ve 37 000 ölüme yol açtığı ve bunların >%97'sinin Hib'e bağlı olduğu düşünülmektedir (17,3,18). Hib menenjit insidansı <5 yaş çocuklarda yıllık ülkelere göre genel-

likle 8-60/100 000 (insidansın daha yüksek olduğu bazı bölgeler dışında) 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 menenjitinde anemi özellikle olabilir. Bunda kapsuler antijenin kırmızı küreye bağlanması ve sonrasında immun yolla gelişen hemolizin de rolü vardır (19). Diğer etkenlere göre daha fazla subdural efüzyona yol açar ve bu efüzyonun düzelmesi zaman alabilir. Bazen subdural ampiyem gelişebilir ve cerrahi drenaj gerekebilir. Uygun ve yüksek antibiyotik yanında seri CT ile takibi yapılır. Tanısal ponksiyon (subdural tap) sonrası tedaviye yanıt ve klinik bulgular dikkate alınarak tekrarlanan tapler veya ampiyemde cerrahi boşaltma ve ampiyem bölgesinin 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 (ilk dozu antibiyotikten 15-30 dakika önce olmak üzere, 0,6mg/kg/g. 4DB, iv, 2 gün süreyle) deksametazon verilir.

Pnömoni: Gerçek insidans tam olarak bilinmemekle birlikte özellikle <2yaş çocuklarda pnömoninin en sık nedenlerinden 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 meyleder, stafilokok ve pnömokoktan farklı olarak seyir daha yavaş ve daha az gürültülüdür. Kavitasyon nadirdir. Küçük bebeklerde lobar pnömoni rölaf olarak daha az görülür ve muayenede matite duyulması plevral efüzyonu destekler bir bulgu olarak kabul edilir. Sıklıkla penisilin veya amoksisilin alırken hastalık ilerlemeye devam eder. Pnömoniyeye 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 olguda eşlik eden akut otitis medya (AOM), menenjit, septik artirit gibi diğer fokal enfeksiyon odağı bulunabilir (20). Hi pnömonilerinde yaklaşık %1 olguda sekel (bronşektazi ve reaktif hava yolu hastalığı başta olmak üzere) gelişir (17).

Epiglottit: Epiglot ciddi ve sıklıkla yatış gerektiren acil bir klinik tablodur. Epiglot, akut olarak gelişen bir şekilde eritematöz ve ödemlidir ve 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. Semptomları 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 şekilde öksürük olabilir ve ateş daha az olabilir. Çocuk toksik tabloda 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 görünür. Farenks veya kan kültüründe etken üretilir. Tedavide uygun antibiyotik yanı sıra soğuk buhar (21-24° C) önerilir, çocuğu sakin tutmak (annenin yanında) yarar sağlar. Ciddi olgulara kısa süreli (2-3 gün) kortikosteroid verilebilir. Uygun tedavi ile ateş ve toksisite genellikle birkaç günde düzeler, entübe edilen olgular kısa sürede (<72 saat) ekstübe edilir (21).

Septik artrit ve osteomyelit: Hib küçük çocuklarda septik artrit ve osteomyelitin en önemli nedenleridir (<2yaşta en sık neden), *Staphylococcus aureus* ile oluşturulan hastalıktan klinik olarak ayrılmaz. 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. Bazen Hib menenjitisi esnasında kültür negatif ve eklemde immun kompleks birikimine bağlı reaktif artrit (septik artrit olmadan) gelişebilir, ve uygun tedavi ile olguların çoğu bir hafta bazan daha uzun sürede iyileşir. Septik artrit ve osteomyelit tedavisinde antibiyotik yanında cerrahi olarak drenaj esastır.

Selülit: Özellikle küçük çocuklarda ve bakteriyemi sonrası metastatik focus olarak gelişir. Ateş, yüzde; çene ve periorbital bölgede kızarıklık, ağrı, morumsu renk değişikliği ile karakterizedir. Bukal selülit özellikle emzik ve biberonla beslenmeye bağlı olarak <12 ay çocuklarda görülür. Yaş, lokalizasyon ve tipik renk etyolojiyi düşündürür. Travma sonrası gelişen selülitte Hib beklenmez. Etken kanda veya serum fizyolojikli aspirat kültüründe üreyebilir. %10 olguda 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 sub periostal abse ile karakterizedir. Orbital selülit acil bir klinik tablodur ve genellikle etmoid sinusit yayılımı ve komplikasyonu olarak gelişir. Orbital selülit düşünülen hastada orbital kontrastlı CT çekilmesi uygundur. CT'de proptozis, subperiostal veya retrobulbar kitle, apse veya flegmon varlığı (kontrastlı tetkikte daha iyi ayrılır), yumuşak dolu şişliği ve etmoid sinusit görülebilir. Yüksek doz ve intravenöz antibiyotik tedavisine (Hib, pnömokok, stafilokok ve streptokokları da dikkate alarak) ek olarak gerekirse cerrahi olarak 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 sonra tekrar CT çekilerek gerekirse cerrahi işlem uygulanmalıdır (Tablo 1) (22).

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 grafisinin 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. Invaziv 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 5×10^4'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 (23). BOS veya idrarda Hib kapsular antijen saptamaya yönelik hızlı testlerin sensitivite-leri (duyarlılık) değişmekle birlikte genellikle <math>< \%50</math> kadardır. Spesifiteleri 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'lere varan oranlarda bildirilen ampisilin direnci (genellikle beta lak-

tamaza bazan ve daha nadiren azalmış penisilin bağlayıcı proteinlere bağlı) nedeniyle ampirik tedavide ampisilin tercih edilecek ajan değildir. Türkiye'de ampisilin direnci oranı daha düşüktür (%3-3.5 bildirilmiştir) (21). Üreme olduysa kültür antibiogram 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 antibiyotikler 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. Sefuroksimin BOS geçişi arzu edilen düzeylerde bulunmadığından menenjit veya menenjit riskinde tercih edilmez. Sefuroksim; 100-200 mg/kg/g (iv, 4 doza bölerek), sefotaksim; 100-200 mg/kg/g (iv, 4 doza bölerek), seftriakson; 50-100mg/kg/g (iv, 2 doza bölerek) verilir. Sefalosporinlere allerjik olgularda, duyarlı ise kloramfenikol 50-100mg/kg/g (iv, 4 doza bölerek) verilebilir. Antibiyotik tedavisi yanında hastalık tipine uygun destek ve diğer adjuvan tedaviler uygulanmalıdır (menenjit için deksametazon, gibi). Septik artrit, osteomyelit, parapnömonik efüzyon, perikarditte uygun cerrahi konsültasyon ve drenaj gereklidir. Subdural efüzyonda subdural tep (tekrarlanabilir), ve/veya ampiyem ile cerrahi boşaltma ve temizleme (evakuasyon) gerekebilir.

Invaziv Hib enfeksiyonlarında tedavi süresi olarak; klinik açıdan düzelmeye giden hasta afebril olduktan sonra 3-5 gün daha devam etmek şeklindedir, toplam süre komplikasyonsuz olgularda 7-10 gün kadardır. Ancak endoftalmi, endokardit, osteomyelit, septik artritte daha uzun süre tedavi verilir.

Korunma

Korunma aşısı veya kemoproflaksi ile yapılabilir.

Aktif korunma: Aşısı ile yapılır. Daha önceleri 18. aydan sonra tek doz şeklinde yapılabilen polisakkarit aşısı varken bu aşısı artık terkedilmiş ve yerini 2. aydan itibaren yapılabilen konjuge aşısı devretmiştir. Konjuge aşısıyla hem daha iyi immunité sağlanmış, hem de Hib'in özellikle sık görüldüğü erken yaşlarda immunité sağlanabilir olmuştur. Aşısı sadece Hib'e karşı korunma sağlar non-Hib enfeksiyonlara etkisi yoktur.

Tablo 1. Orbital selülit evreleme ve tedavi önerisi (21)

Evre I:

Klinik: Preseptal (periorbital) selülit; Sinusit, göz kapakları şiş, Bazan ateş, CT; periorbital şişme dışında normal
Tedavi yaklaşımı: Antibiyotik (ayaktan olabilir)

Evre II:

Klinik (evre I'e ek olarak): Orbital bölgede ödem, kemosis, proptosis, ekstraoküler göz kas hareketlerinde kısıtlanma, ateş.
CT; subperiostal apse yok, mukozal ödem ve şişme olabilir
Tedavi yaklaşımı: Yatırarak iv antibiyotik, 24-48 saatte bir değerlendirir

Evre III:

Klinik (evre II'ye ek olarak): Bazan görme kaybı, Evre II'deki değişikliklerin progresyon göstermesi. CT; subperiostal apse, göz küresinin itilmesi, ekstraoküler göz kaslarının intrakonal tutulumu
Tedavi yaklaşımı: Yatırarak iv antibiyotik, cerrahi drenaj veya 24 saatte klinik düzelmeye olmazsa cerrahi drenaj

Evre IV:

Klinik (evre III'e ek olarak): Görme kaybıyla birlikte oftalmopleji. CT; proptosis, ekstra oküler kasları ve orbital yağ dokusunu tutan apse formasyonu, periostal ruptür
Tedavi yaklaşımı: Yatırarak iv antibiyotik ve cerrahi drenaj

Aşılı çocuklarda genellikle Hib hastalığı beklenmez, tam aşılı çocuklarda invaziv Hib hastalığından korunma genellikle >90'dır (6,17,1). Ama az da olsa aşılı çocuklarda da invaziv Hib hastalığı (aşı başarısızlığı) gözlemlenebilir.

Hib konjuge aşısı rutin aşı takvimi içinde olup, 2. aydan itibaren bütün çocuklara toplam 4 doz (2-4-6. aylardaki ilk 3 dozdan sonra 12-18 aylarda ortalama 15. ayda 4. doz), im uygulanır. Daha önce aşılanmamış bebek, 7-11 aylar arasında gelirse 2 ay arayla 2 doz yapılır ve 3. ve son doz ortalama 15. ayda yapılır. Bebek 12 aydan sonra (12-14ay) geldiyse bir doz yapılır ve en az 2 ay geçtikten sonra 15. ay ve sonrasında 2. ve son doz yapılır. 15-59 ay arasındaki çocuklara tek doz yapılır. Hib risk grubu geride kaldığından sağlıklı çocuklara >5 yaşında aşı önerilmez. Ancak risk grubunda bulunuyorlarsa (orak hücreli anemi, IgG2 subgrup yetmezliği, malignansi için kemoterapi alımı, kemik iliği transplantasyonu yapılması, lösemi, HIV enfeksiyonu, anatomik veya fonksiyonel aspleni gibi durumlar) >5 yaşta tek doz önerilir. 24 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 geçirseler bile ileride başka hib enfeksiyonlarına karşı korunmak için tekrar ve uygun biçimde aşılanmalıdırlar. Eskiden ve 18 ay üstü çocuklara tek doz olarak uygulanan polisakkarit aşısı artık uygulanmamaktadır. Konjuge aşılar, hem Hib'in özellikle risk oluşturduğu 18 ay üstü bebeklerde uygulanabilmesi hem de uzun süreli bellek yanıtı doğuran tipte bir aşı olması nedeniyle eski tip polisakkarit aşılarla üstündür. Konjuge aşı; tetanoz, difteri toksoidi, meningokok dış membranları 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 fonksiyonunun 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 (24). Bu antikorlar miktar ve kalitesi de daha yüksektir. Bu nedenle aşı başarısızlığı daha düşüktür ve konjuge aşılarla bağlı hib insidansında anlamlı düşüklük gözlenmiştir.

Kemoproflaksi: 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 10mg/kg/g verilir. Gebele-re verilmez). Ev içinde enfekte ve hasta çocukla teması olan, aşısız tüm bireyler (gebe olmayan), aşısız veya eksik aşılı tüm 4 yaş altı çocuklar, aşıdan bağımsız tüm 12 ay altı bebekler rifampisin proflaksisi almalıdır (25). Okul veya kreşteki temaslılar için rutin bir öneri yoktur, bireysel davranılabilir, yoğun temas varsa proflaksi 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; 17:5136-9.
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* 1989; 67:479-86.
4. Baker RC, Bausher JC. Meningitis complicating acute bacterial facial cellulitis. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 2:176-9.
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* vaccine era. The *H. influenzae* Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 22:1069-76.
8. Lerman SCJ, Kucera JC, Brunken JM. Nasopharyngeal carriage of antibiotic resistant *Haemophilus influenzae* in healthy children. *J Pediatr* 1979; 64:287-91.
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; 3:575-7.
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; 66:35-40.
12. Shishido H, Matsumoto K. Meningitis due to *H. influenzae* type e biotype 4. *J Clin Microbiol* 1979; 10:926-7.
13. Turc DC, Cruickshank JC. Significance of *H. influenzae* type-c. *Lancet* 1981; 2:536.
14. Alimohsen I, Borrett FF, English BK. *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. 2004: pp140-56.
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; 17:195-8.
18. Wenger JD, Pierce R, Deaver K, Franklin R, Bosley G, Pigott N, Browe W. Invasive *H. influenzae* disease: a population-based evaluation of the role of capsular polysaccharide serotype: *H. influenzae* Study Group. *J Infect Dis* 1992; 165(Suppl 1):534-5.
19. Geme JW. *H. influenzae*. In: *Pediatric Infectious Diseases*. Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds.). Churchill Livingstone, New York, 1997, pp 1019-29.
20. 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; s3-16.
21. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Krup sendromları ve Akut epiglottit); Üst solunum yolu enfeksiyonları çalışma grubu raporu. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları; İstanbul, 2002; s21-31.
22. Starkey CR, Stele RW. Medical management of orbital cellulitis. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1002-5.
23. Hacimustafoglu M, Koksall N, Okan M, Tarim O. False results of latex agglutination tests. *Indian J Pediatr* 2001; 68:99.
24. Lucas AH, Granoff DM. Imperfect memory and the development of *Haemophilus influenzae* tip b disease. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:235-9.
25. 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: pp 262-72.