

T.C  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**AŞILI VE AŞISIZ ÇOCUKLARDA HEMOFİLUS İNFLUENZA  
TİP B SEROPREVALANSI**

**Dr. Harun TEPELİ**

**UZMANLIK TEZİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Ahmet Rifat ÖRMECİ**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1786-Tu-09  
Proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ISPARTA – 2011**

## ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Rifat Örmeci, Prof. Dr. Ali Ayata, Prof. Dr. Duran Canatan, Doç. Dr. Bumin Nuri Dünder, Doç. Dr. Faruk Öktem, Doç. Dr. Mustafa Akçam, Doç. Dr. Metehan Özen ve Yrd. Doç. Dr. Nihal Dünder'a bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgmeden, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam Prof. Dr. Ahmet R. Örmeci'ye teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım bütün klinik arkadaşlarıma, özellikle asistanlık eğitimine beraber başladığım Dr. Gürol Güleçol, Dr. Özlem Özsoy ve Dr. Elvan Erdoğan'a, klinik hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Beni yetiştirerek bu günlere gelmemi sağlayan babam Necati Tepeli, annem Duran Tepeli ve kardeşlerime şükran borçluyum.

Bu çalışma sırasında ve asistanlık eğitimim boyunca yardımlarını benden esirgemeyen sevgili eşim Dr. Gönül Tepeli'ye, asistanlığımın ilk yıllarında dünyaya gelerek hayatıma neşe katan ve mesleğimi dahada sevmemi sağlayan sevgili kızım Berra Ceren'e şükran borçluyum.

Çalışmam sırasında bana destek olan ELISA tetkiklerinin ve boğaz kültürlerinin çalışılmasında yardımlarını benden esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Selçuk Kaya ve Dr. Osman Kılınç ve tezimin istatistik çalışmasında emeği geçen Dr. Erman Zengin'e teşekkür ederim.

**Dr. Harun TEPELİ**

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ.....</b>	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>v</b>
<b>TABLO DİZİNİ.....</b>	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>ix</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ .....</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1. Amaçlar .....	3
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
2.1. Morfoloji, Antijenik Yapı ve Metabolizma.....	4
2.2. Tarihçe.....	4
2.3. Epidemiyoloji .....	6
2.3.1. Morbidite ve Mortalite Verileri .....	6
2.3.2. Ekonomik Kayıplar.....	8
2.3.3. Risk Faktörleri .....	8
2.4. Patogenez.....	10
2.5. Nazofaringeal Taşıyıcılık .....	11
2.6. Klinik Tablolar .....	11
2.7. Komplikasyonlar .....	13
2.8. Tanı.....	14
2.9. Ayırıcı Tanı .....	14
2.10. Tedavi ve Antibiyotik Direnci.....	16
2.11. Kemoprofilaksi .....	17
2.12. Bağışıklık ve Hib Aşıları .....	17
2.12.1. Hib Hastalığı, Bağışıklık ve Adjuvan.....	18
2.12.2. Bir Aşı Antijeni Olarak Polisakkarit.....	19
2.13. Hemofilus İnfluenza Tip B Aşıları .....	19
2.14. Hib Aşılarının Hazırlanması Uygulama Yeri ve Uygulama Şeması.....	22
2.15. Türkiye’de Hib Aşıları .....	23
2.16. Hib Aşılarının Yan Etkileri .....	23

2.17. Aşılama Çalışmalarının Sonuçları .....	24
<b>3. MATERYAL ve METOT .....</b>	<b>25</b>
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması .....	25
3.2. Örneklerin Toplanması .....	26
3.3. Serum Örnekleri .....	26
3.4. Hib anti – PRP ELISA .....	26
3.5. Sonuçların Değerlendirilmesi .....	26
3.6. Boğaz Kültürü .....	27
3.7. İstatistiksel Analiz .....	27
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>28</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>45</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>52</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>53</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>54</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>55</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>63</b>

## KISALTMALAR

<b>AAP</b>	: Amerikan Academy of Pediatrics (Amerikan Pediatri Akademisi)
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>APC</b>	: Antigen presenting cells
<b>BCG</b>	: Bacille Calmette-Guerin Aşısı
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>DBT</b>	: Difteri, Boğmaca, Tetanoz
<b>DTaB</b>	: Difteri, Tetanos, Asellüler boğmaca,
<b>DaBT-İPA-Hib</b>	: Difteri, Asellüler Boğmaca, İnaktif Polio, Tetanoz, Hemofilus İnfluenza Tip b Aşısı (Beşli karma aşı)
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immunassay
<b>GBP</b>	: Genişletilmiş Bağışıklama Programı
<b>HBOC</b>	: Hib Poliribozil Ribitol Fosfat- Oligosakkarit CPM 197 mutant C. difteri toksoidi
<b>Hep-B</b>	: Hepatit B Aşısı
<b>Hib</b>	: Haemophilus Influenza Tip B
<b>IPV</b>	: İnaktif Polio Virüs
<b>IgG</b>	: İmmünglobulin G
<b>KKK</b>	: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı
<b>KPA</b>	: Yedi Bileşenli Konjuge Pnömonokok Aşısı
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>NAD</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
<b>NADP</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>OMP</b>	: Dış Membran Proteini (outer mebrane protein)
<b>OPV</b>	: Oral Polio Vaccine
<b>OPA</b>	: Oral Polio Aşısı
<b>PAMPS</b>	: Pathogen Associated Moleculer Patterns
<b>PRP</b>	: Poliribozil Ribitol Fosfat
<b>PRP-D</b>	: Poliribozil Ribitol Fosfat-Difteri toksoidi
<b>PRP-OPM</b>	: Poliribozil Ribitol Fosfat-Meningokok dış membran proteini
<b>PRP-T</b>	: Poliribozil Ribitol Fosfat-Tetanoz toksoidi

<b>PRR</b>	: Class-Specific Pattern Recognition Receptors
<b>SDÜ</b>	: Süleyman Demirel Üniversitesi
<b>R</b>	: Rapel (Pekiştirme)
<b>Td</b>	: Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı

## TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Avrupa’da Hib aşılama öncesi dönemde en yüksek ve en düşük insidanslara sahip ülkeler. ....	6
Tablo 2. Türkiye’de invaziv Hib ile ilgili veriler. ....	8
Tablo 3. Menenjitte BOS bulguları. ....	15
Tablo 4. Konjuge Hib Aşılarının Özellikleri. ....	19
Tablo 5. Ulusal Sağlık Bakanlığı Çocukluk Çağı Aşı Takvimi, 2010. ....	24
Tablo 6. Çalışmaya alınan çocukların aşılama durumu ve yaş grubuna göre dağılımı ....	25
Tablo 7. Çocuk yaş gruplarının cinsiyete göre dağılımlarının karşılaştırılması ..... 28	28
Tablo 8. Araştırmaya alınan çocukların sosyal güvence durumlarının dağılımı ..... 29	29
Tablo 9. Araştırmaya katılan çocukların anne mesleklerinin dağılımı ..... 29	29
Tablo 10. Çocukların baba mesleklerine göre dağılımı ..... 30	30
Tablo 11. Hanede yaşayan toplam çocuk sayısı dağılımı ..... 31	31
Tablo 12. Araştırmamızda ki çocukların ailelerinin aylık gelir düzeyi dağılımı ..... 31	31
Tablo 13. Çocukların son bir ayda geçirdikleri olası Hib etkenli hastalıklara göre dağılımı ..... 32	32
Tablo 14. Çocuklarda ölçülen anti-PRP antikor düzeylerine göre bağışıklanma durumlarının dağılımı ..... 33	33
Tablo 15. Çocukların aşılama durumuna göre bağışıklık durumlarının dağılımı .... 33	33
Tablo 16. Çocukların aşılama durumları ile anti-PRP düzeylerinin karşılaştırılması ..... 34	34
Tablo 17. Araştırma grubunun yaş, doğum ağırlığı ve aylık gelir düzeylerinin Hib bağışıklığına göre dağılımı..... 35	35
Tablo 18. Cinsiyete göre Hib bağışıklığının karşılaştırılması..... 36	36
Tablo 19. Anne ve babanın sağlık çalışanı olma durumunun Hib bağışıklığına göre dağılımı ..... 37	37
Tablo 20. Araştırmaya katılan çocukların ailesinin oturdukları ev ve ısınma durumuna göre Hib bağışıklığının karşılaştırılması ..... 37	37
Tablo 21. Çocukların sosyal güvence durumuna göre Hib bağışıklığının karşılaştırılması ..... 38	38
Tablo 22. Çocukların annelerinin gelir getiren bir işte çalışma durumlarının Hib bağışıklığı ile karşılaştırılması ..... 38	38
Tablo 23. Çocukların kreşe gitme ve okula giden kardeş durumlarına göre Hib bağışıklığının karşılaştırılması ..... 39	39

Tablo 24. Son 1 ay içerisinde hastalık geçirme durumu ile Hib bağışıklığının karşılaştırılması .....	39
Tablo 25. Yaşadığı evde sigara içilen çocukların Hib bağışıklık durumuna göre karşılaştırılması .....	40
Tablo 26. Araştırmada incelenen çocukların Hib bağışıklık durumları ile bazı değişkenler arasında ki ilişkinin karşılaştırılması .....	40
Tablo 27. Çocukların aşılama durumuna göre, boğaz kültüründe Hib üreyenlerin dağılımı .....	41
Tablo 28. Çocukların boğaz kültürü sonucuna göre, Hib taşıyıcılığı ile aşılama durumu arasındaki ilişkinin karşılaştırılması .....	41
Tablo 29. Kültüründe Hib olanların, cinsiyete göre dağılımı .....	42
Tablo 30. Kültüründe Hib olanların, kreşe gitme durumuna göre dağılımı.....	43
Tablo 31. Kültüründe Hib olanların, son 1 ay içerisinde hastalık geçirme durumuna göre dağılımı .....	43
Tablo 32. Kültüründe Hib olanların, ailede sigara içme durumuna göre dağılımı ....	43
Tablo 33. Kültüründe Hib olanların, okula giden kardeş durumuna göre dağılımı ...	44
Tablo 34. Kültüründe Hib olanların, ailenin gelir düzeyi durumuna göre dağılımı ..	44



**ŞEKİLLER DİZİNİ**

Şekil 1. PRP konjuge aşıların moleküler yapıları . . . . .	21
--	----

## GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Çocukların aşılama durumlarına göre anti-PRP antikor düzeylerinin dağılımı .....	35
Grafik 2. Bağışıklık gelişme durumunun yaşa göre dağılımı .....	36
Grafik 3. Çocukların boğaz kültürü sonucuna göre Hib taşıyıcılığı ile aşılama durumlarının karşılaştırılması .....	42

## 1. GİRİŞ

Bağışıklama, bebekleri, çocukları ve erişkin bireyleri aşılarken hastalıklardan korumak amacıyla yürütülen çok önemli temel sağlık hizmetidir. Aşılama çalışmaları hastalıkların, sakatlıkların ve ölümlerin önlenmesinde önemli bir yer tutar. Bu hizmetler sağlık alanında yapılan önemli yatırımlardan biridir. Son yıllarda gelişen teknoloji sayesinde çocuklara önerilen aşıların sayısı hızla artmıştır. Bir ziyarette çocukların alması gereken enjeksiyon sayısının artması sağlık personeli ve aile üzerinde kaygı uyandırırken, ek ziyaretlerin eklenmesi de giderleri arttırmaktadır. Oysa karma aşıların kullanılması ile aşı şemasının tamamlanması için gerekli enjeksiyon ve sağlık kuruluşu ziyareti sayısı azalacak, aşı programları basitleşecek, aşıya uyum, tam aşılanma oranları ve enfeksiyon hastalıklarının kontrolü artacak, aşılama ve depolama giderleri azalacaktır. Bunun dışında daha az enjektör ve iğne gerektiği için aşılama güvenilirliği artacaktır. Bu nedenle karma aşılar tercih nedeni olmaktadır. DaBTIPV ve Hib aşılarının yaygın kullanımı bu aşıların karma biçiminin öncelikle geliştirilmesine neden olmuştur (1-3).

Son dört yıl içinde Türkiye’de çocukluk çağı aşı takviminde değişiklikler olmuştur. Difteri, tetanoz, boğmaca ve poliomiyelite karşı aşılama programları 1968’den başlayarak 2006 yılı sonuna dek DTB ve OPV aşıları ile yapılmaktaydı. 2006 Ekim ayında şemaya Hib aşısı eklenmiş, DTB ve OPV ile eş zamanlı olarak ancak ayrı yerlerden 2, 3, 4. ve 18. aylarda uygulanmaya başlanmıştır. 2008 yılında enjeksiyon sayısını azaltmak amacıyla bu aşılar yerine DTaB-Hib-IPV karma aşısı kullanıma girmiştir. DTaB-Hib-IPV karma aşısının pekiştirme dozu, bu aşıda bulunan her bir antijen için yeterli yanıt oluşturmaktadır. (1-3).

Tüm dünyada beş yaş altı çocuklarda en fazla morbidite nedeni olan hastalık akut solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Beş yaşın altındaki çocuklarda en sık rastlanan etkenlerden bir tanesi Haemophilus influenzae type b’ dir (Hib). Hib, menenjit, otitis media, epiglottit, sinüzit, pnömoni, bakteriyemi, septik artrit gibi çeşitli enfeksiyon hastalıklarına neden olabilen bir bakteridir (4).

Bakterinin çeşitli yüzey yapılarının organizmanın patojenitesi için önemli olduğu düşünülmektedir. Birçok diğer patojende de olduğu gibi, Hib’ in en dış

yapısını polisakkarit kapsül oluşturur. Bu kapsülün antijenik yapısına göre a'dan f'e kadar 6 tipe ayrılır, aynı zamanda kapsülsüz suşları vardır (5).

Hib vakalarının çoğunluğu (%85) beş yaş altı çocuklarda ortaya çıkmakta, diğer %15 vaka ise çoğunlukla yaşlı hastalarda ve malign tümör, alkolizm, kronik bronşit gibi hastalıklar zemininde gelişmektedir (6).

Afrika ve Asya'daki ülkelerin çoğu, bağışıklama programlarına Hib konjuge aşısını katmamıştır. Hib'nin halâ dünyada yıllık yaklaşık 3 milyon ciddi enfeksiyona ve 400.000 ile 700.000 çocukluk çağı ölümüne neden olmakta olduğu bildirilmektedir (7).

Hib enfeksiyonları önemli maddi kayıplara da neden olmaktadır. ABD'de 1985 yılında yapılan bir değerlendirme sonucunda sadece Hib menenjit için maliyet 425 milyon dolar olarak hesaplanmıştır. Hib'e bağlı enfeksiyonların tedavisinde ampisilin ve amoksilin kullanılırken son zamanlarda antibiyotik direnci tedaviyi güçleştirmekte ve maliyeti artırmaktadır. Yapılan çalışmalar beta laktamaz pozitif izolatların %3 kadarında amoksilin direnci tespit edilmiştir (8).

Hib'e bağlı hastalıkların oluşmasında başlıca risk faktörleri yaş, kreşe gitme durumu kalabalık yaşam koşulları, evde çok sayıda kardeş olması, sosyoekonomik düşük olması, Hib enfeksiyonu ile hastalarla yakın temas olarak bildirilmiştir (9,10).

Hib aşısının invazif hastalığını önlemedeki maliyet etkinliğini gösteren Şili'deki çalışmada aşılama sonrası dönemlerde, hastane kayıtlarının değerlendirilmesiyle pnömonide %22'lik düşüş olduğu gösterilmiştir (11).

Hib hastalık yükünü saptamaya yönelik sörveyans çalışmalarının sonuçlarına göre özellikle gelişmiş ülkelerde Hib aşısı rutin aşılama programına dahil edilmiştir. Aşının uygulamaya girmesiyle birlikte gelişmiş ülkelerde Hib menenjit ve Hib hastalıkları insidansında belirgin azalmalar gözlenmiştir. Hib'e bağlı hastalık oranlarının bilinmediği ve rutin aşılamanın yapılmadığı gelişmekte olan ülkelerde en önemli bakteriyel menenjit etkeni olma durumunu sürdürmektedir (8,11).

### **1.1. Amaçlar**

Bu araştırmanın amacı 2 ay-10 yaş arasındaki tek aşı, iki aşı, üç aşı, dört aşı ve aşısız çocuklardaki anti-PRP antikor yanıtlarını saptamaktır. Bazı sosyodemografik ve sosyoekonomik özelliklerin (anne baba öğrenim durumu, kişi başına düşen yıllık gelir, evde yaşayan sayısı konut tipi vb) bağışıklık oranına etkisi, aşılamaya ile taşıyıcılık arasındaki ilişki ve Hib taşıyıcılığına etki eden risk faktörlerini araştırmak hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Morfoloji, Antijenik Yapı ve Metabolizma

Hib, küçük, gram negatif, hareketsiz, sporsuz, kokobasil şeklinde bir bakteridir. Mikroskopik olarak ikili zincirler, kümeler oluşturan şekillerde veya plemorfik görülürler. Üreyebilmeleri için eritrositler içinde bulunan X ve V faktörü olarak adlandırılan maddelere gereksinim duyarlar. Bunlardan X (hematin) faktörü aerobik büyümeyi sağlayan ve demir içeren bir protoporfindir. V (nikotinamid adenin dinükleotidi) faktörü ise NAD' nin oluşturduğu bir koenzimdir. X ve V faktörü eritrositler içerisinde bulunurlar. Bakterinin kapsülsüz suşlarına, tiplendirilemeyen suşlar denilmektedir. Kapsüllü suşlar, a, b, c, d, e, f olarak altı tipe ayrılmıştır.

Bakterinin oluşturduğu enfeksiyon hastalığının çeşitliliği kapsül yapısına göre farklılık gösterir. Kapsülsüz bakteriler otitis media, idrar yolu enfeksiyonu, sinüzit, konjunktivitten sorumlu iken invaziv hastalıkların %95'inden tip b sorumludur. Hemofilus influenza polisakkarit kapsülü önemli bir virülans faktörüdür. Hib kapsülü, tekrar eden beş karbonlu şeker, riboz ve ribitol fosfat birimlerinden poliribozil ribitol fosfat (PRP) oluşmaktadır. PRP immunojeniktir ve gram pozitifin bakteri duvarının teikoik yapısı ile pnömokok ve enterekok polisakkaritleriyle benzerlik gösterir. Bakterinin diğer önemli yapıları ise, hücre zarfı lipooligosakkarid (LOS) ve dış zar proteinlerini (OMP) içermektedir. Pili veya fimbrin dış zardan çıkmaktadır. Pili ve fimbriane Hib'nin epitelyum hücrelerine tutunmasını sağlamaktadır ve kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır (8,12-15).

### 2.2. Tarihçe

Hib tarihçesi identifiye edildiği 1892 yılından itibaren şöyle özetlenebilir.

1892: Pfeiffer, İnfluenza pandemisi sırasında hastaların akciğerinde etken olarak Hemofilus İnfluenza'yı identifiye etmiştir.

1930: Margaret Pittmann, kapsüllü hemofilus influenza'yı kapsüler polisakkaritlerindeki antijen farklılıklarına göre 6 serotip (a'dan f'ye) olarak tanımlamıştır.

1935: Fothergill ve Wright, hemofilus influenza tip b' ye karşı bakterisidal antikorların serum düzeyi ve hemofilus influenza tip b hastalığının görülme yaşı arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır.

1944: Alexander, tavşanların Hib inoküle edildiğinde menenjit gelişimine karşı hiperimmün cevap ile korunduğunu göstermiştir.

1950: Kloramfenikol kullanımı Hib enfeksiyonlarına bağlı mortaliteyi azaltmıştır.

1970: Schneerson, aşılar da polisakkarit kullanımı başladıktan sonra, Hib polisakkarit kapsül komponenti olarak PRP'ı aşı immunojeni olarak kullanmaya başlamıştır.

1985: PRP aşısı ABD'de iki yaşından büyük çocuklara verilmek üzere lisanslandırılmıştır.

1980'ler: 18 aydan küçük çocuklarda immünojenitesinin artırılması için çeşitli proteinlerle konjuge edilmiştir.

1985-1987: Finlandiya'da 6-12 aylık çocuklara PRP-D uygulanan kontrollü bir çalışmada aşının koruyucu olduğu gösterilmiştir.

1987: PRP-D 18 aya ulaşmış çocuklarda kullanımı için ABD'de lisanslandırılmıştır.

1990: HboC ve PRP-OMP 2 aya kadar küçük çocuklarda kullanımı için lisanslandırılmıştır.

1993: PRP-T ve DTP-HboC kombinasyonu aşılar ABD'de lisanslandırılmıştır.

1995: Değerlendirmeler sonucunda, ABD'de Hib hastalıklarının önceki görülme düzeyinin %5-10'una varan azalma olduğu gösterilmiştir.

1996: Alaska Eskimo'larında Hib enfeksiyonlarında artma tespit edilmiştir.

1998-1999: Utah'ta Hib'e benzer virülans faktörleri taşıyan H. Influenzae tip a bulunmuştur (12).

### 2.3. Epidemiyoloji

Hib solunum yolu ile yayılır. Bilinen tek konak insandır. Bulaşma damlacık yoluyla veya doğrudan temas yoluyla olmaktadır. Enfeksiyonun kolonize olduğu yeri, tipik olarak orafarenks ve nazofarenkstir. Konjuge aşı ile aşılama öncesi okul çağı öncesi sağlıklı çocukların %2-10'unun farenksinde izole edilmiştir. Bebeklerde ve erişkinlerde ise daha düşük oranlar görülmektedir (16).

#### 2.3.1. Morbidite ve Mortalite Verileri

Hib, gelişmekte olan ülkelerde bebek ve çocuk morbiditesine yol açan menenjit, pnömoni ve diğer invaziv hastalıkların (ampiyem, artrit, perikardit, epiglottit, osteomyelit, bakteriyemi) en yaygın nedenlerinden birisidir. Dünyada Hib kaynaklı her yıl yaklaşık üç milyon ciddi enfeksiyona ve dörtüzbün ile yediyüzbin çocukluk çağı ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir (17).

Bazı Avrupa ülkelerinde aşılama öncesi dönemde 0-4 yaş arası çocuklarda genel menenjit insidansı 100.000'de 23, tüm Hib hastalıklarının bileşik insidansı 100.000'de 41 olarak hesaplanmıştır. Tablo 1'de Hib aşılama öncesi dönemde Avrupa'daki en yüksek ve en düşük değerlere sahip ülkeler görülmektedir (18).

İngiltere'de 5 yaşında küçük çocuklarda menenjitin en önemli nedeni olarak Hib'in gösterilmesinin ardından, 1992 yılının ekim ayından itibaren rutin aşılama programına alınmasına karar verilmiştir (19).

**Tablo 1.** Avrupa'da Hib aşılama öncesi dönemde en yüksek ve en düşük insidanslara sahip ülkeler (18).

Ülke	Hib menenjit yıllık insidansı (100.000'de)	Tüm Hib hastalıkları için yıllık insidans (100.000'de)
İzlanda	43	
Hollanda	40	80
Yunanistan	8	17
İtalya	10	
İsviçre		107
Slovenya		17



İki ya da üç primer doz aşılama ve daha sonra rapel doz aşılama ile, invaziv Hib hastalığının azaldığı ortaya konmuştur. ABD’de ve Kanada’da bir dizi çalışmalarla hastalığın yükü ortaya konmuş ve invaziv Hib enfeksiyon hızının 5 yaş altındaki çocuklarda 100.000’de 40-100 vaka olduğu, ayrıca hastalıkların %60-70’inin 18 aylıktan küçük çocuklarda olduğu saptanmıştır (20).

Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) Afrika ülkeleri Hib insidansı değerlendirmesinde Gana’da 100.000’de 72, Uganda’da ise 100.000’de 59 saptanmıştır (21).

Brezilya’da aşılama programına 1999 yılında geçilmiştir. Aşılama öncesi dönemde invaziv hastalık insidansı diğer Latin Amerika ülkelerine benzer olarak bulunmuş ve aşılama sonrası azalmıştır (22,23).

Japonya’da hastane kayıtlarına dayalı bir çalışmada bakteriyel menenjit vakalarının %43 ile en önemli oranını Hib oluşturmakta ve vakaların %80’inden fazlasını 3 yaş altı çocukların oluşturduğu tahmin edilmektedir (19,24).

Çin’de çocukluk çağı menenjitlerinin %52’sinde etken Hib olarak saptanmıştır. Hib menenjit insidansı 5 yaş altı çocuklarda 100.000’de 10,04 olarak tahmin edilmektedir (25).

Malezya’da insidans 100.000’de 77’dir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) kültüründe %50 Hib izole edilmiştir (26).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, 1995-1998 yılları arasındaki bakteriyel menenjitli 125 hastanın 40’ında (%32) Streptokok pnömoni, 29’unda (%23) Neisseria meningitidis, 25’inde (%20) Hib tespit edilmiş. 31 (%25) hastada etken tespit edilememiştir (27).

Türkiye’de yapılan 2005-2006 yılları arasındaki 1 ay-17 yaş arasındaki bir diğer çalışmada, 243 bakteriyel menenjitli olgunun 138’i (%56,5) Neisseria meningitidis, 55’i (%22,5) Streptokok pnömoni, 50’sinde (%20,5) Hib tespit edilmiştir (28).

Ankara Üniversitesi’nde 2000- 2008 yılları arasında menenjit nedeniyle yatan 1 ay-13 yaş arasındaki 124 hastanın, 72’sinde aseptik menenjit (%58), 50’sinde bakteriyel menenjit (%40,4) ve 2’sinde tüberküloz menenjit (%1,6) tanısı konmuştur. Bakteriyel menenjitli olguların 6 tanesi hastane kaynaklı, 44 hastanın 12’sinde

(%27,3) *Streptococcus pneumoniae*, 5'inde (%11,4) Hib, 5'inde (%11,4) *Neisseria meningitis*, 1'er hastada (%2,2) Staphylococcus, grup B *Streptococcus* ve *Haemophilus influenzae* type a tespit edilmiştir. 19 hastada etken saptanmamıştır. Hib tespit edilen hastaların 3'ü (%60) 1 yaşın altında bulunmuştur (29).

**Tablo 2.** Türkiye'de invaziv Hib ile ilgili veriler (30).

Yıl	Toplam Vaka	Hib
1987 Ü. Öneş (Ankem)	13	BOS lateks 3 pozitif vaka (%23), 8'i (%61,5) Hib
1991 A. Küçükaslan (İnfeksiyon Dergisi)	802	%25 Hib
1991 F. Yarkın (C.Ü. Tıp F.)	110	%22,2 Hib
1992 M. Mamal	100	%37 Hib
1993 A. Yücel (İnfeksiyon Dergisi)	35	% 97 Hib
1995 H. Çokuğraş (Türk Mikrobiyoloji Cemiyet Yayını)	165 menenjit	% 5,45 kültür pozitifliği Hib
1996 N. Akçakaya (Türk J. Pediatri)	168	%51,5 taşıyıcılık
1996 G. Kanra (Türk J. Pediatri)	59	%10 Hib
1999 H. Yener (Ankem Kongresi)	5	%60 Hib
2001 M. Ada (Ankem Kongresi)	46	13 kültür pozitifliği %55 Hib %27 S. Pnömoniae %9 Stafilokok aureus
2002 M. Bakır (Pediatri International)	1400 çocuk 0-10 yaş arası	%7 Hib taşıyıcılık

### 2.3.2. Ekonomik Kayıplar

DSÖ tahminlerine göre, Hib enfeksiyonlarının %70'inin ortalama 6,68 dolar maliyetle ayaktan tedavi, %25 vakanın ise yatarak 141,8 dolar maliyetle hastanede yatarak gördüğü varsayılmıştır. ABD'de 1985 yılında yapılan bir değerlendirmede sadece Hib menenjitine bağlı yıllık maliyet 425 milyon dolar olarak hesaplanmıştır. Antibiyotik direncinin giderek artması nedeniyle maliyetlerin de giderek artmakta olduğu tespit edilmiştir (8,10).

### 2.3.3. Risk Faktörleri

Bakteriyle karşılaşma ve hastalığa yakalanmada etkili olduğu belirtilen risk faktörleri aşağıda incelenmiştir.

**Yaş:** Yenidoğanlarda anneden bebeğe transplesantal yolla geçen antikorlar nedeniyle ilk aylarda Hib seroprevelansı ve antikorların ortalama serum titreleri yüksek kalır. Zamanında doğan bebekler annelerindekine benzer serum antikor düzeylerine sahiptir. Yaşamın ilk 3-6 ayında Hib hastalıklarına yakalanma insidansı düşüktür. Preterm yenidoğanlarda anneden olasılıkla daha az antikor geçişi nedeniyle, enfeksiyon riski daha fazladır (8,31).

Bebekler 3-6 aylık olduğunda antikor titreleri en düşük düzeye ulaşır ve Hib ile doğal yollardan maruz kalındığında tekrar artışa geçer. Hib hastalıkları en sık olarak 3 ay- 5 yaş arasında görülür. Hastalık görülme sıklığı epiglottit dışındaki hastalıklarda, antikor titreleri arttıkça azalan bir seyir izler ve daha küçük yaşlarda görülür (32).

**Cinsiyet:** Çoğu araştırmada Hib hastalığı hızının erkek ve kız çocuklarda eşit olduğu bildirilmiş iken az sayıda araştırmada, erkek çocuklarda insidansın %30-50 daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (8,10,12).

**Genetik:** Bazı bilinmeyen genetik nedenler bazı hastalıklara yakalanma riskini artırabilir. Bazı ırklara özgü hastalıklar sık görülmektedir. Alaskalılar, Kızıldereliler ve siyahlarda Hib hastalık insidansı fazladır. Bu durumun sadece genetiğe dayandırılmasından ziyade kalabalık yaşam, kötü hijyenede bağlı olabilmektedir (33,34).

Siyah Amerika'lılarda tespit edilen Km1 immuglobulin allotip eksikliğinin, Hib hastalık insidansını artırdığı belirlenmektedir (8,12).

İrlanda'da 0-4 yaş arasında Down sendromu olan çocuklarda Hib hastalığının insidansı 18 kat fazla bulunmuştur; fakat bu sonuca küçük bir grupta yapılan çalışmayla varılmıştır (19).

**Hematolojik ve İmmun Sisteme Ait Hastalıklar:** Orak hücreli anemi, aspleni, immün yetmezliği bulunanlar, kompleman eksikliği bulunanlar ve kanser hastaları gibi immün sistemi etkileyen hastalarda invaziv Hib hastalığı riski artar. HIV hastalığı bulunan ülkelerde insidans daha fazladır (9,35,36).

**Astım ve Allerjik Hastalıklar:** Solunum yolu sekresyonları artışı ve inflamasyon Hib hastalığına zemin hazırlar. İsviçre'de astım ve allerjik hastalık öyküsü ile Hib'e bağlı epiglottit arasında ilişki saptanırken menenjit ile riskin artmadığı tespit edilmiştir.

**Kalabalık Faktörü:** Hib enfeksiyonu asemptomatik taşıyıcılığı ya da invaziv Hib hastalığı olan kişiyle yakın temas sonucu bulaşır. İnvaziv Hib hastalığı olan kişilere kıyasla çok daha fazla sayıda taşıyıcı olduğu için, bulaşma çoğunlukla taşıyıcı ile yakın temas sonucu olur. Yapılan çalışmalar kalabalık faktörünün invaziv hastalık riskini artırdığını göstermiştir (9,35,37).

**Anne Sütü:** Anne sütü ile beslenme, 6 aylıktan küçük çocuklarda anneden geçen antikotlarla birlikte anne sütünde bulunan antikor ve immunglobulinin etkisi ile %90'nın üzerinde koruma sağladığı tespit edilmiştir (9,10).

**Sigara:** Sigara dumanı ve solunum yolunu tahriş eden diğer maddelere maruz kalmak, solunum yolunda Hib'in nazofarinkste koloniler oluşturmasını kolaylaştırarak invaziv Hib hastalığı riskini artırır (10).

**Sosyoekonomik Düzey:** Sosyoekonomik düzeyin düşüklüğünün Hib sıklığını artırdığı düşünülmektedir. ABD'de beş ayrı bölgede yürütülen çalışmada annenin öğrenim düzeyi, ailesinin gelir düzeyi düşük olan çocuklarda invaziv Hib hastalığına yakalama riskinin arttığı gösterilmiştir (37).

**Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları:** Viral üst solunum yolu enfeksiyonları, solunum sekresyonlarının yapımını ve yayılımını artırarak, Hib gelişimine zemin hazırlar.

Finlandiya'da yürütülen bir çalışmada invaziv Hib hastalığı geçirenlerde, solunum yolu enfeksiyonu semptomlarının sıklığı ve serolojik olarak tanı konmuş viral enfeksiyonlu hastalık öyküsü, invaziv Hib hastalığı için risk faktörü olarak saptanmıştır (9,10,35,38).

#### 2.4. Patogenez

Kapsülsüz ve tip b dışındaki kapsüllü Hemofilus influenza, kolonizasyon yapmalarına rağmen, invaziv hastalığa genellikle yol açmazlar. Hib'in PRP içeren kapsülü fagositoza direnç göstermesi nedeniyle önemli bir virulans faktörüdür.

Bazı durumlarda (viral enfeksiyon varlığı, sigara vb) Hib kolonizasyonu kolaylaşır. Kolonizasyonu, fimbria, lipopolisakkarit (LPS), IgA1 proteaz ve silitoksin sağlar. Eğer vücudun savunma mekanizmaları yeterli ise herhangi bir hastalık ortaya çıkmadan bakteri uzun süre taşınabilir. Noninvaziv enfeksiyonlar solunum yollarını

kolonize eden organizmaların direkt yayılımı ile gerçekleşir. Akut sinüzit, otitis media ve kronik bronşitin akut alevlenmesi, genellikle viral enfeksiyonu takiben gelişir. Bu enfeksiyonların alevlenmesinden Hemofilus influenza sorumludur. Dış membran proteini olan P2, kapsülsüz Hemofilus İnfluenza'nın önemli virülans faktörüdür. IgA1 proteaz ve silitoksin, pnömoni patogeneğinde önemli bir yer tutmaktadır. Hib, invazyon ve kan yoluyla meninks ve epiglottise ulaşarak sistemik enfeksiyonlara neden olur. Başlıca virülans faktörü, organizmayı fagositoz ve kompleman-aracılıklı lizisten koruyan PRP kapsülüdür. Hib enfeksiyonlarından korunmada kapsüle karşı gelişen antikorların önemi büyüktür. Yaşamın ilk aylarında bebeklerin anneden geçen antikorları azalır ve çocuklar anti-PRP antikorları üretinceye kadar Hib enfeksiyonlarına duyarlı olurlar. Antikorların düşük seviyede olduğu 6 ay- 2 yıl arası Hib enfeksiyonlarının en sık görüldüğü dönemdir. Anti-PRP antikorları aşılama ve Hib ile çapraz reaksiyon gösteren bazı antijenlerle (Escherichia coli K100 gibi) temas sonrasında gelişir. Koruyucu antikor miktarına bağlı olarak Hib enfeksiyonları 6 yaştan sonra nadir görülür (8,39-42).

### 2.5. Nazofaringeal Taşıyıcılık

Hib insan üst solunum yolunda yaygın olarak bulunan bir organizmadır ve insandaki hastalıkların önemli bir nedenidir. Faringeal taşıyıcılar, invaziv hastalığın tek rezervuarı ve bulaş vektörüdür. Yapılan çalışmalar taşıyıcılık oranının %2-20 arasında değişmekte olduğunu göstermiştir.

Aşılama ile taşıyıcılığın önlenmesine rağmen, az gelişmiş ülkelerde göreceli olarak yüksek aşı maliyeti nedeniyle, aşı uygulanması kısıtlıdır (43-45).

### 2.6. Klinik Tablolar

Hib, aşağıda en önemlilerinden bahsedilen çok sayıda farklı klinik tabloya neden olabilmektedir.

**Menenjit:** Hib özellikle 3 ay-3 yaş arasında bakteriyel menenjit etkeni olan en önemli üç ajandan biridir. Hib menenjitinin kliniği diğer menenjit etkenlerinden klinik olarak ayırtedilemez. Hib menenjitinin prognozu başvurma yaşına ve uygun antibiyotik verilmeden önce geçen süreyle ilişkilidir. Kohlea ve labirent enfeksiyonuna bağlı olarak Hib menenjitli olgularda %6 kadarında bir miktar işitme

kaybı olur. Dekametazon (0,6 mg/kg/gün, 6 saatte bir bölünmüş dozlarda 2 gün) kullanımı iştihayı kaybı sıklığını azaltır (46,47).

**Selülit:** Hib selüliti olan çocuklarda, sıklıkla öncesinde, üst solunum yolu enfeksiyonu vardır. Sıklıkla baş, boyun özellikle yanak ve preseptal bölgelerde sık görülür. Orbital selülitli olgularda tanı bilgisayarlı tomografi ile konulmaktadır. Antibiyotik tedavisi paranteral 14 güne tamamlanmalıdır (12).

**Epiglottit:** Epiglottit larenks girişindeki dokuların selüliti anlamına gelmektedir. Hib kandan ve farinks yüzeyinden kültür ile üretilebilir. Tanı için radyografik olarak üst hava yolunda “baş parmak” bulgusu görülebilir. Laringoskopi ile büyük ödemli epiglottisin “kiraz kırmızısı” görülmesi tanı koydurur. Solunum desteği (solunum sıkıntısının derecesine bakılmaksızın entübasyon) ve antibiyoterapiye çok hızlı yanıt alınmaktadır.

Tedavide antibiyoterapiye 7-10 gün devam edilmelidir. Steroid ve adrenalin de tedavide gerekebilir. Evde 48 aylıktan küçük ve aşılama serisini tamamlamamış veya immun sistemi baskılanmış bir çocuk varsa tüm ev halkına rifampin profilaksisi (20 mg/kg oral günde bir kez 4 gün; maksimum 600 mg) uygulanmalıdır (12,48,49).

**Pnömoni:** Hib pnömoni insidansı tam olarak bilinmemektedir. Pnömoni tanısı için spesifik, özgül testlerin olmaması nedeniyle kesin tanı zorlaşmaktadır. Çoğu hasta üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile antibiyotik tedavisi ile farkına varılmadan iyileşmektedir. Hib pnömonili hastaların %90’ında plevral reaksiyon ve efüzyon gelişmektedir (11,12).

**Septik Artrit:** Hib küçük çocuklarda septik artrite yol açabilmektedir. Stafilokok aureus’un neden olduğu septik artrit klinik olarak ayırt edilemez. Alınan eklem sıvısında latex aglütinasyon testinin pozitifliği anlamlıdır. Daha küçük çocuklarda ise eş zamanlı osteomyelit de akla gelmelidir (8).

**Perikardit:** Sık görülmemekle birlikte ani başlangıçlıdır ve klinik bulgu geç vermesi nedeniyle tanı gecikebilir. Tanının gecikmesine bağlı olarak mortalitesi yüksektir. (12).

**Bakteriyemi:** Klinik olarak toksik görünümlüdür. Enfeksiyon odağı olmaksızın bakteriyemi gelişebilir. Pozitif kan kültürü ile teşhis edilir. Beş yaş altındaki çocuklarda akut bronşit, akut sinüzit ve otitis media tablolarda Hib mutlaka etken olarak akılda tutulmalıdır (12).

**Yenidoğan döneminde invaziv enfeksiyon:** İnvaziv hemofiluz influenza enfeksiyonu nadir görülmekle birlikte, tiplendirilemeyen suşlar, tib b'den daha sık görülmektedir. Maternal koryoamniyonit, erken membran rüptürü ve annenin genital traktus yolundan bulaş suçlanmıştır. Tiplendirilemeyen hemofilus influenza suşları maternal genital yolda nadirde olsa kolonize halde bulunabilir (%1'inden az). Vaginal yoldan normal olarak doğan, yenidoğanlarda, sepsis, bakteriyemi, pnömoni, respiratuar distres sendromu, konjunktivit, menenjit nadir olarak skalp apsesi ve konjenital veziküler erüpsiyona neden olabileceği bildirilmiştir (49).

**Otitis media:** Akut otitis media çocukluk çağında görülen en sık enfeksiyon hastalıklarından biridir. Nazofarinkteki bakterilerin östaki borusu yoluyla orta kulağa yayılmasından kaynaklanmaktadır. En sık etkenler Streptokok pnömonia H. İnfluenza ve moraxella catarrhalis'tir. H. İnfluenza izolatlarının çoğu tiplendirilemez (49).

**Sinüzit:** H. İnfluenza, Streptokok Pnömonia'dan sonra ikinci sıklıkla etkendir. Bir yıldan uzun süren kronik sinüzit veya hastaneye yatmayı gerektiren ağır sinüzitlerde bakteriyel etkenler en sık olarak stafilokok aureus, peptococcus bacteroides gibi anaeroblar ve hemofilus influenza etkendir (49).

## 2.7. Komplikasyonlar

Hib menenjitinde %5-10 ölüm riski, tedavi olanlarda ise %40' lara varan işitme kaybı başta olmak üzere, konuşma bozuklukları, mental retardasyon, öğrenme güçlüğü, motor bozukluklar gibi nörolojik sekeller görülebilir. Hib menenjitli hastalarda komplikasyonlara, yaşla ters orantılı olarak, küçüklerde daha sık rastlanır. Beş yaş altındaki çocuklarda daha ölümcül seyredir. Hastalık ilerlemeden hem anne babaların, hem de hekimlerin menenjite karşı uyanık olması çok önemlidir (8,12).

**Subdural efüzyon:** Subdural efüzyon Hib menenjiti ile birlikte sık görülür. Bu efüzyonlar bazen cerrahi drenaj gerektirebilir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) kültür negatif dahi olsa antijen testleri aylarca pozitif kalabilir (8,12).

**İşitme Kaybı:** Hib menenjitinin en sık görülen sekeleridir. Menenjitli olguların %15-20' sinde görülmekte az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bu oran %50'ye çıkmaktadır. Hib menenjitinde 6 haftadan büyük çocuklarda ilk antibiyotik tedavisinden önce veya aynı zamanda başlamak üzere 2 gün verilen steroidin işitme

kaybını azalttığını göstermektedir. Diğer menenjitlerde ise etkinliği kesin değildir (29,50).

**Nörolojik Sekeller:** Hib menenjitisi sonrası % 10-20 arası nörolojik sekeller görülebilir. Tedaviye başladıktan sonra konvülsiyon gelişenlerde ve tedavi öncesi komada olan hastaların uzun süreli sekel olma riski yüksektir. Diğer nörolojik sekeller ise konvülsif hastalıklar, entelektüel fonksiyonlarda bozulma, kişilik değişiklikleri, baş dönmesi, yürüme bozuklukları, körlük, parezi, paralizidir (50).

**Eklem deformiteleri:** Septik artrit geçiren hastaların yarıya yakınında görülmektedir (12).

**Hipoksik beyin zedelenmesi:** Hib epiglottiti sonrası beyindeki hipoksiye bağlı kalıcı hasar görülebilir (8,12).

Türkiye’de bakteriyel menenjit ve komplikasyonları ile ilgili yapılan bir çalışmada %25 oranında akut komplikasyon gelişmiş ve uzun dönemde sekel oranı %15,9 olarak saptanmıştır (29).

## 2.8. Tanı

Bütün klinik tablolarda klinik ile uyumlu steril bölgeden alınan kültürlerde Hib üremesi tanıyı kesinleştirir. Fakat Hib zor üreyen bir organizma olduğu için örnekler kültür ortamına hızla taşınmalı ve bekletilmeden ekilmelidir. İnvaziv Hib hastalığı varsa kan kültürü çoğu olguda pozitif beklenir. Kültürde BOS’ un optimal sonuç vermesi için 1 ml’den fazla olması yararlıdır. Normal BOS’ da 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 50 bin’den daha az bakteri varlığında gram boyamada pozitif sonuç alma olasılığı ileri düzeyde düşer (15).

Hib menenjitinde %70 olguda BOS gram boyama pozitif sonuç verebilir. Vücut sıvı örneklerinde (BOS, serum, eklem, plevra, perikard, idrar) hızlı lateks antijen yöntemleriyle bakılan bakteriyel antijenler erken tanıda kullanılabilir (12,51).

## 2.9. Ayırıcı Tanı

Hib bakteriyemisi, Hib’in kandan izolasyonu ile tanı konur. Hib menenjitinde klinik ortaya çıkmadan önce çoğu hasta antibiyotik kullanmaktadır. Hastanın kliniği



menenjit düşündürüyorsa ve lateks testleri pozitif bulunursa Hib menenjiti olarak kabul edilir. BOS bulguları pozitif, lateks negatif, idrar antijen testleri pozitif olsa bile BOS kültüründe üreme olmazsa Hib menenjiti kabul edilmez.

BOS kültüründe Hib üremesi olmuş fakat diğer BOS bulguları negatif olsa bile hasta Hib menenjiti olarak kabul edilmeli ve hastalığın erken döneminde yakalandığı düşünülmelidir. Hastanın BOS bulguları pozitif, kültür negatif olsa dahi 3 ay ile 3 yaş arası çocuklarda Hib düşünülmelidir (50,52).

**Tablo 3.** Menenjitte BOS bulguları (30).

BOS bulgusu	Viral	Bakteriyel	Kısmen tedavi edilmiş bakteriyel	Mantar	Tüberküloz
Lökosit/mm <sup>3</sup>	<1000	>1000	>1000	<500	<500
PMNL oranı	%20-40	>%85-90	>%80	<%10-20	<%10-20
Protein (mg/dl)	N veya <100	>100-150	60-100	>100-200	>200-300
Glukoz (mg/dl)	N*	<40	<40	<40	<40
BOS/kan glukoz oranı	N	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4
Pozitif kültür	Nadir	>%95	<%90	>%30	<%30

\*Kabakulak virüsü veya herpes viruslarla meydana gelen menenjitte glukoz konsantrasyonları düşük olabilir.

Selülitli hastada, Hib tanısı zordur, klinisyen tarafından inflame dokunun aspire edilmesi çok tercih edilen yöntem değildir. Kan kültürü Hib üremesi olursa ve idrar lateks testi pozitifse teşhisin doğru olduğu varsayılabilir. Test sonuçları negatifse Stafilocok aureus'a etkili antibiotik tedavisi önerilmelidir.

Septik artrit vakalarında eğer aspirasyon yapılırsa sebep olan bakteriyi izole etme şansı yüksektir. İzole edilemeyen vakalarda pozitif kan kültürü ve pozitif idrar lateks testine göre davranılmalıdır. Etyolojik ajan kesin izole edilemeyen vakalarda Stafilocok aureusa etkili olacak antibiotik kullanılmalıdır.

Perikardit vakalarında drenaj her zaman gerekmektedir. Erken dönemde yapılan drenajdan ya da kandan Hib izolasyon şansı yüksektir. Hasta antibiotik kullanmakta ve kültürler negatif ise perikardiyal sıvı lateks aglutinasyon testi ve idrar lateks aglutinasyon testlerinin pozitif olması anlamlıdır.

Pnömoni tüm enfeksiyonlar içinde bakterinin izole edilmesi en zor olanıdır. Plevral sıvı lateks aglutinasyon testlerinin pozitifliği anlamlı olabilir. Kan kültürü pozitifliği anlamlıdır (50,52).

Epiglottit vakaları üst solunum yolu obstruksiyonu bulguları ve toksik görünümde başvurabilir. Klinik epiglottit ile uyumlu değil fakat entübasyon ihtiyacı varsa viral ajanlar için kültür alınmalıdır. Viral ajanlarda benzer klinik tabloya yol açar fakat ek olarak diğer solunum sistemi bulguları (öksürük, boğaz ağrısı, konjunktivit gibi) iyileşme süreci daha uzundur. Gilbert GL ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 123 epiglottitli hastaların 114'ünde (%93) Hib üremiştir. Bakteriyolojik olarak tanı konamayan olgularda uygun şartlarda kültür alınmadığı düşünülmelidir (53).

**Laboratuvar testleri:** Gram boyama ve kültür tercih edilen değerli tanı yöntemleridir. Antibiyotik kullanıyor olmak kültür sonuçlarını etkilemektedir. Oral antibiyotik kullanımından BOS kültürleri daha az etkilenir ve pozitif bulunabilir. Lokalize enfeksiyonlar daha az bakteriyemiye neden olmaktadır eğer yeterli miktarda kan kültürüne ekim yapılmazsa kültür negatif çıkabilir

Antijen varlığını gösteren pek çok test antibiyotik kullanımında da pozitif sonuç verebilmektedir. En yaygın sensitif olanı lateks aglütinasyon testidir

Bu test PRP antijen varlığında çöken lateks parçacıkları üzerindeki anti PRP antikorlarını kullanarak çalışmaktadır. Antijen fazlalığı veya azlığında negatif sonuç verebilmektedir. Escherichia coli, Streptokok pnömonia, Stafilokok auerus ve Neisseria menenjitis ile çapraz reaksiyon vererek yanlış pozitif çıkabilmektedir (12).

## 2.10. Tedavi ve Antibiyotik Direnci

Hemofilus influenza enfeksiyonlarının tedavisinde hastalığın türüne, kliniğine göre 1980'li yıllara kadar ilk tercih olarak ampisilin ve ampisiline allerjik olan çocuklarda ise kloramfenikol kullanılmaktaydı. 1980'li yıllardan sonra direnç gelişmesi nedeniyle tedavi tercihi değişmiştir. En az kombine tedavi kadar etkili olan 3. kuşak sefalosporinler tedavide kullanılmaktadır.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin kombinasyon tedavisine göre avantajları;

1. Serum klaromfenikol monitorizasyonu ihtiyacının ortadan kalkması,
2. Kloramfenikolün toksik etkilerin önlenmesi,
3. Günlük antibiyotik doz sayısında azalma,

4. Beta-laktamaz üretimi nedeni ile ampisilin dirençli hale gelen Hib kolonizasyonunda artış, kloramfenikol asetiltransferaz üretimi nedeni ile klaromfenikol direncinin ortaya çıkışı ile tedavinin etkisiz hale gelmesi,
5. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin daha hızlı BOS sterilazasyonu sağlaması (54,55).

Türkiye’de 1987 2002 yıllarında yapılan çalışmalarda beta-laktamaz aktivitesi ve ampisilin direnci için %0 ile %37, trimetoprim-sulfametksazol direnci için %14 ile %98, kloramfenikol direnci için %0 ile %22,7, sefaklor direnci için %0 ile %19, tetrasiklin direnci için %3 ile %66 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (56).

### **2.11. Kemoprofilaksi**

Hib indeks bir vakaya maruz kalan 48 aydan küçük çocuklar artmış invaziv enfeksiyon riski taşır. Sekonder hastalık riski 3 aydan büyük çocuklar için yaşla ters orantılıdır. Duyarlı ev içi temaslarda sekonder hastalık, vakaların yaklaşık yarısında, 1 hafta sonra görülür. Profilaksinin amacı yakın temaslardaki kolonizasyonu ortadan kaldırarak duyarlı çocuğun Hib’e yakalanmasını önlemektir. Bir veya daha fazla 48 aydan küçük çocuk aşılanmamışsa yakın temas grubundaki tüm çocuklara rifampin profilaksisi verilmelidir. Kemoprofilaksi için (0-1 aylık çocuklara 10 mg/kg/doz, 1 aydan büyük çocuklara 20 mg/kg/doz, maksimum 600 mg) 4 gün boyunca günde bir doz verilmelidir. Erişkin dozu günde bir kez 600 mg’dır. Gebelere profilaksi önerilmez (57,58).

### **2.12. Bağışıklık ve Hib Aşıları**

Hib enfeksiyonuna karşı direnç farklı konak defans mekanizmalarının bir arada çalışması ile gerçekleşir.

1. Mukozal faktörler: Solunum yoluna yapışmayı ve penetrasyonu önler,
2. Oponizasyon, alternatif kompleman sistemi, klasik kompleman sistemi,
3. Mukozal ve humoral antikorlar,
4. Makrofaj ve PMNL,
5. Hücrel İmmunité.

### 2.12.1. Hib Hastalığı, Bağışıklık ve Adjuvan

İmmün sistem doğal ve adaptif sistemden oluşur. Doğal immünte, patojeni hızla fark eden ve tanıyan, patojene özel savunma mekanizmalarını hızla etkinleştiren ilk savunma hattını oluşturur.

Doğal immünte ile adaptif immünte arasındaki ilişkiyi sağlayan temel mekanizma, doğal immüntenin patojene özgü moleküler yapıları pathogen associated molecular patterns (PAMPs) tanıma becerisidir. Bu tanıma doğal immün sistemde varolan grup-özgün yapıları tanıma reseptörleri class-specific pattern recognition receptors (PRR) yoluyla olmaktadır. Doğal immüntede var olan en önemli PRR, “toll-like reseptörü” dür (TLR). Dolaşımda bulunan ve immün sistemin gözcüleri olan “antijen sunan hücreler” antigen presenting cells (APC) patojenle ilk karşılaşan ve onun yabancı olduğunu tanımlayan hücre grubudur. Antijen sunan hücreler yabancı olduğunu tanımladıkları antijenle birlikte en yakın lenf noduna gelerek antijeni T hücrelerine sunar. Aktive olan T hücreleri stokinleri salgılatır. Bu stokinler aracılığı ile T lenfositleri olgunlaşır ve yardımcı T lenfositlerine dönüşürler. Yardımcı T lenfositleri Th1 ve Th2 olarak farklılık gösterir. Th 1, interferon gama, interlökin-2 (IL-2) üretir. Th2 lenfositler ise IL-4-5-10 üretir. Enfeksiyondan korunmada istenilen Th1 yanlı bir immüntedir. Alüminyum içeren adjuvanlar ise immün yanıtı Th2 (hümorale immünte) yönlendirerek IgA, IgE dahil olmak üzere antikor yapımını stimüle eder (30,59).

İnvaziv hastalıkta polisakkarit kapsülün mukozal immün cevaptan kurtulmayı ve kurumayı azaltarak hastalar arasında bulaşmayı sağlar. Anti-PRP antikorların yaşa özgü profilleri karakteristik bir patern izler. Transplental yol ile geçen maternal antikorlar hayatın ilk aylarında azalır 6. ayda çok düşük düzeye iner. İki yaşından itibaren antikorlar tekrar yükselmeye başlar, bu olay nazofarinkteki Hib maruziyeti ve çapraz reaksiyon gösteren antijenlere maruziyeti sonucudur. İnvaziv hastalığın insidansı anti-PRP antikorların titresiyle ters orantılıdır. Aşılammamış bir toplumda en yüksek hastalık insidansı, maternal antikorların kaybı ile çocuğun kendi B hücreleri ve antikorlarının oluşumu arasında geçen sürede olur. Gelişmekte olan ülkelerde hastalığın büyük bir kısmı daha erken dönemde, infant döneminde meydana gelir (60).

### 2.12.2. Bir Aşı Antijeni Olarak Polisakkarit

İnvaziv hastalığın %95'in üzerinde tip b ile oluşması ve anti-PRP antikorların doğal bağışıklıkta önemli olmasından dolayı, polisakkarit kapsülü aşı antijeni olarak ilgi çekmiştir. Anti-PRP antikorlarının, hastalıktan korumak için riskli gruba (2 yaş altı çocuklar) sunulması aşı gelişimindeki amaç olmuştur (61).

PRP'nin bir protein taşıyıcısına kovalen olarak bağlandığında daha çok immunolojik olduğu ve T bağımlı hafızanın özelliği olarak destekleyici cevap sağladığı gösterilmiştir. Çeşitli proteinlerle konjuge edilen PRP, tek başına PRP'den daha immunojeniktir ve tüm yaşlarda PRP cevabını başlatabilir (62,63)

### 2.13. Hemofilus İnfluenza Tip B Aşları

**PRP aşısı:** İki yaşından büyük çocuklarda oldukça immünojenik ve koruyucu olduğu gösterilmiştir. 2 yaşın altında aşılanan çocukların önemli bir bölümünde antikor düzeyi 1,5 yıl sonra koruyucu değerin altına inmektedir. Hib enfeksiyonlarının 2 yaş altında görülmesi, bu yaş grubunda mortalite, morbiditesinin yüksek olması ve küçük çocuklarda etkili olan konjuge aşılarnın geliştirilmesi sonucu PRP aşısı kullanılmamaktadır (8,12,18,64).

**PRP konjuge aşıları:** PRP aşısının küçük çocuklarda immünojenitesinin yetersiz olması ve bunun polisakkarit antijene bağlanması nedeniyle, birçok araştırmacı antijenik yapıda değişiklik yapmak için çalışmalara başlamıştır. Taşıyıcı-hapten prensibi kullanılarak elde edilen aşılar aşılama konusunda yeni bir çağın açılmasına neden olmuştur.

**Tablo 4.** Konjuge Hib Aşılarnın Özellikleri (65).

Aşı	Piyasa Adı	Polisakkarit Molekül Ağırlığı	Bağlantı	Protein Taşıyıcısı	İnfant İçin Lisans
PRP-OMP	Pedvax HIB	Orta	Tioter	Meningokok dış mebran proteini	+
HbOC	HibTITER	Küçük	-	CRM 197 mutant C. Diphteria toksini	+
PRP-T	ACtHIB OmniHIB	Büyük	6-karbon	Tetanoz toksoidi	+
PRP-D		Orta	6-karbon	Difteri toksoidi	-

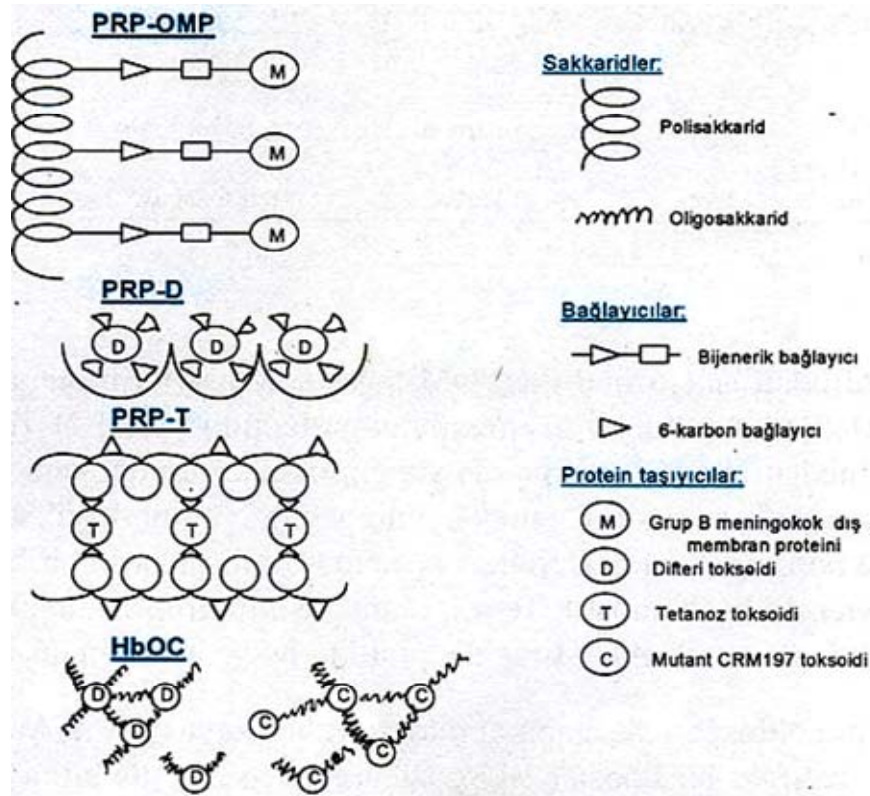
**PRP-OMP:** Taşıyıcı protein, grup B meningokokun 40 kilodaltonluk bir dış mebran proteinidir. Bu proteinin seçilmesinin nedeni, küçük çocuklarda yaygın olarak immünojenik olmasıdır. Erken dönemde meningokok enfeksiyonu geçirilmesi beklenmediği için booster etkisi beklenmez. Protein ve polisakkarit birbirine bijenerik bir bağlayıcı ile bağlanmıştır. Aşı ilk dozdan sonra yüksek bir antikor cevabı ortaya çıkarır. Tekrarlanan dozlarda antikor titresinde yükselme gösterilememiştir. 2 ile 6 ay arasındaki bebeklerde %75 serokonversiyon gelişirken, ikinci dozda antikor düzeyi ancak hafif bir artış göstermiştir. Endodoksin içeriği nedeniyle %25 oranında lokal yan etkiler, aliminyum hidroksitle absorbe edilerek %8' in altına indirilmiştir (4,8,18).

**PRP-D:** İlk olarak Connaught laboratuvarlarında Lance Gordon tarafından geliştirilen bu aşıda PRP difteri toksoidi ile konjuge edilmiştir. Protein – polisakkarid konjugasyonu 6 karbon bağlayıcı ile sağlanmaktadır. 16 aylıktan sonra ve yetişkinlerde tek doz aşılamadan sonra uzun dönem koruyucu (1,5 mikrogram/ml) antikor cevabı oluşturmaktadır. 9 ile 15 aylık çocuklarda ise en az iki doz aşılama gerekir. İlk 6 aylık çocuklarda yapılan araştırmalarda 2 aylık aralarla tekrarlanan aşılamadan sonra %80 oranında serokonversiyon cevabı gözlenmektedir. 3 doz aşılamadan sonra ortaya çıkan antikor yanıtının düşük düzeyde olması ve IgM yapısında olmasından dolayı 18 ay altındaki çocuklara aşılanması önerilmemektedir. 18 aydan büyüklere ise tek doz önerilmektedir (4,8,18).

**HbOC:** İlk olarak Rochester Üniversitesi'nde Anderson ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Protein ve polisakkarid olmadan direk bağlanır. Konjuge edilen protein hem Korinebakteri difteri ve mutant CRM197 Korinebakteri difteri toksoidinden oluşur. Aşının 6 aydan küçük çocuklara 1-2 ay aralarla 3 doz uygulanması ve 4. rapel dozdan sonra %95 serokonversiyon ve oldukça yüksek antikor yanıtı elde edilir. Rutin uygulamada önerilen, 2. aydan itibaren 1-2 ay aralarla 3 doz aşılama, son dozdan 1 yıl sonra da rapel yapılmasıdır (4,8,18).

**PRP-T:** PRP-T aşısı ilk olarak, Schneerson ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Taşıyıcı protein tetanoz toksoididir ve PRP polisakkaridine 6 karbon bağlayıcı ile bağlanır. İlk doz uygulamadan sonra iyi antikor yanıtı alınır. 6 aydan küçük çocuklara 3 doz ve 1 yıl sonra rapel uygulanması ile yüksek antikor yanıtı elde edilir.

Ülkemizde Ekim 2006 yılından itibaren kombine aşı uygulaması ile rutin aşılamaya başlamıştır. Şili’de yapılan çok merkezli bir çalışmada 38.380 çocuğu kapsayan çalışmada tüm Hib enfeksiyonlarında % 91,7 pnömoni ve ampiyem vakalarında % 80 koruyucu olduğu gösterilmiştir (4,8,18,66).



Şekil 1. PRP konjuge aşılarnın moleküler yapıları (66).

### Kombine Aşı Uygulamaları

Konjuge PRP aşılarnı rutin infant aşılamalarında, DTB, polio, hepatit B aşılarnına benzer aşılamaya şeması ile aşılandığında aşılamaya maliyetinde azalma, aşılamaya uyumda artmaya neden olur. Bu nedenle bu aşılarnın tek enjektör içinde verilmesinin aşılarnın etkinliğinin azaltıp azaltmadığı konusunda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Amerika’da yapılan araştırmalar neticesinde kombine DaBT/IPV/Hib uygulanmasının asellüler boğmaca aşısı kullanıldığı için küçük yaşlardaki uygulamalarda Hib yanıtını azalttığı tespit edilmiştir (1).

Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada adjuvan olarak aliminyum hidroksit yerine aliminyum fosfat kullanımı sonucunda anti PRP antikorlarının tekli uygulama ile aynı düzeyde antikör yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (66).

#### **2.14. Hib Aşılarının Hazırlanması Uygulama Yeri ve Uygulama Şeması**

##### **Hazırlanışı**

Beşli aşı, DaBT-İPV içeren sıvı kullanıma hazır enjektör ve flakon içerisinde liyofilize halde Hib ile aynı pakettedir. Liyofilize halde flakon halde bulunan Hib, sıvı haldeki DaBT-İPV ile tamamen sulandırılıp aynı enjektör ile 0,5 ml çekip uygulanmalıdır (67).

##### **Uygulanması**

İlk 12 aya kadar üst ekstremitte aşının absorpsiyonu için uygun olmadığı için kullanılmaz. Bebeklerde intramuskuler aşılama için uyluğun orta veya üst 1/3 kısmında, vastus lateralis kasının ön yan bölümü uygulanır. 12. aydan sonra, kolun üst kısmına deltoid kas içine yapılır. Kol dirsekten, bacak dizden 45° içe bükülür ve enjektör 90° dik açıyla cilde girerek, kas içine uygulanır (67).

##### **PRP-T, HbOC, PRP-OMP Aşılarının Uygulama Şeması**

- 2-6 aylık çocuklara 4-8 hafta arayla 3 doz, 3. dozdan 1 yıl sonra rapel,
- 6-12 aylık çocuklara 4-8 hafta arayla 2 doz, 2. dozdan 1 yıl sonra rapel,
- 1-5 yaş arasındaki çocuklara tek enjeksiyon şeklinde uygulanır,
- 5 yaşın üstünde aşı önerilmez,
- 24 ay altında Hib'e bağlı hastalık geçirenler de yaşına uygun olarak aşılanmalıdır (uzun dönem immunolojik hafıza yok),
- 5 yaş üstünde riskli gruba (orak hücreli anemi, immun yetmezlikli vb) tek doz yapılmalıdır.

##### **PRP-D Aşısının Uygulama Şeması**

Onsekiz aylıktan büyük çocuklara tek doz uygulanır (67).



### 2.15. Türkiye’de Hib Aşıları

Türkiye’de rutin aşılamaya programına dahil olmadan önce özel aşı olarak 1997 yılından itibaren ithalatına izin verilmiştir. Ülkemizde Hib aşısı 25 Ekim 2006 yılından sonra doğan 2 ayını doldurmuş çocuklara 2, 3, 4. aylarda ve rapelide 18. ayda yapılmak üzere başlanmıştır. Ocak 2008’den itibaren DaBT-İPA-HİB şeklinde kombine uygulama şekline geçilmiştir. Bu uygulama ile ilk dozunu Hib şeklinde yapılanlar daha sonraki dozları yeni takvime uygun olarak 2-4-6. ay ve rapelide 18. ayda uygulanmaya başlanmıştır. Üçüncü Avrupa Aşı Haftası 21 – 27 Nisan 2008 tarihlerinde düzenlenmiştir. Bu aşı haftasında Ocak 2005 – Temmuz 2006 tarihleri arasında doğan çocuklara yakalama aşısı ile tek doz Hib aşısı uygulama başlatılmıştır (67).

### 2.16. Hib Aşılarının Yan Etkileri

Konjuge Hib aşıları genelde iyi tolere edilirler.

Aşı uygulanan kişilerde hafif yan etkiler:

- lokal yan etkiler %5-30 arasında (eritem, endürasyon, lokal hassasiyet),
- 38 dereceyi geçen ateş %3-5,
- Kırgınlık ve huzursuzluk sistemik belirtiler %20-40 arasında görülebilir.

Nadir görülen, ciddi yan etkiler (Ağırlıklı olarak DaBT bağlı):

- İlk 24 saatte görülebilen 3 saaten fazla süren çılgık tarzında ağlama,
- İlk 72 saatte görülebilen konvülsiyon,
- İlk 24 saatte görülebilen hipotonik hiporesponsif atak,
- İlk 1 saate görülebilen anaflaksi,
- İlk 7 gün görülebilen ensefalopati,

Prematür bebeklerde apne, bradikardi görülebilir.

Konjuge olmayan Hib aşılarında ise ilk 1-2 hafta Hib hastalığı riski artar (67,68).

### Aşı Kesin Kontraendikasyonları

Aşıların yapılmaması gereken durumlar çok nadirdir. Kesin kontrendikasyon durumlarında ilgili aşı uygulanmaz. Kesin kontrendikasyon ve önlem alınarak aşı yapılacak durumlarda aşı takviminin ne şekilde tamamlanacağına, takip eden hekim tarafından karar verilir (67,68).

### Ulusal Sağlık Bakanlığı Çocukluk Çağı Aşı Takvimi, 2010

**Tablo 5.** Ulusal Sağlık Bakanlığı Çocukluk Çağı Aşı Takvimi, 2010 (69).

	Doğumda	1. ay sonu	2. ay sonu	4. ay sonu	6. ay sonu	12. ay	18-24. ay	İlk öğretim 1.Sınıf	İlk öğretim 8.Sınıf
Hep- B	I	II			III				
BCG			I						
DaBT-İPA-HİB			I	II	III		R		
KPA			I	II	III	R			
KKK						I		R	
OPA					√		√	√	
Td								√	√

### 2.17. Aşılamaya Çalışmalarının Sonuçları

Aşılamanın Hib epidemiyolojisine yaptığı ilk etki Finlandiya ve İzlanda'da görülmüştür. Son 15-20 yıldır Hib aşısının kullanımına girmesiyle gelişmiş ülkelerde bakteriyel menenjit oranlarında dramatik azalma olmuştur. (70).

### 3. MATERYAL ve METOT

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 04 Şubat 2009 tarih ve B. 30.2.S.D.Ü.0.20.05.04/35-510 sayısı ile verilen olur kararından sonra Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak tüm çocukların ailelerinden onam formu alınarak gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Rutin aşılama programı 25 Ekim 2006 yılından sonra doğan çocuklara 2. aydan itibaren 2,3,4. aylarda ve rapeli 18. ayda olmak üzere başlanmıştır. Ocak 2008 tarihinden itibaren DaBT-İPA-Hib karma aşı şeklinde 2,4,6. aylarda, rapeli ise 18. ayda olarak aşı takvimine geçilmiştir. Üçüncü Avrupa Aşı Haftası ile birlikte Ocak 2005 ve Temmuz 2006'dan sonra doğan çocuklara yakalama aşıları yapılmıştır. Bu çalışma Eylül 2009 Nisan 2010 arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (S.D.Ü.T.F) Sağlam Çocuk Polikliniği'ne başvuran çocuklar üzerinde yapılmıştır. Çalışmadaki hedef gruplarımız, 1, 2, 3 ve 4 kez aşılı ve aşısız gruplardır. Çocukların aşılama durumu ve yaş grupları tablo 6'da gösterilmiştir.

1. Grup: 2-4 aylık arası, 1 aşılı çocuklardan 30 çocuk,
2. Grup: 4-6 aylık arası, 2 aşılı çocuklardan 30 çocuk,
3. Grup: 6-18 aylık arası, 3 aşılı çocuklardan 30 çocuk,
4. Grup: 18 ay-5 yaş arası, 4 aşılı çocuklardan 30 çocuk,
5. Grup: 5-10 yaş arası, aşısız çocuklardan 30 çocuk olarak oluşturulmuştur.

**Tablo 6.** Çalışmaya alınan çocukların aşılama durumu ve yaş grubuna göre dağılımı

Aşılama durumu	Yaş	Sayı
AŞISIZ	5-10 yaş	30
1 aşılı	2-4 ay	30
2 aşılı	4-6 ay	30
3 aşılı	6-18 ay	30
4 aşılı	18 ay-5 yaş	30

Hematolojik bir hastalığı olan, immun yetmezliği olan, kronik hastalığı olan, splenektomili çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir.

### **3.2. Örneklerin Toplanması**

Gerekli izinler alındıktan sonra ebeveynlere aile bilgilendirme ve onam formu verilip doldurulması istendi. “Aile bilgilendirme formunda” Hib hastalığı ve yapılacak çalışma hakkında bilgi verildikten sonra onaylanması istendi.

“Anket formu” ise olgunun cinsiyet, doğum ağırlığı, gündüz bakım evine gitme, gündüz bakım evine giden kardeş, ailede sigara içen varlığı, anne baba meslekleri gibi sosyodemografik özellikleri inceleyen sorular yanında sosyoekonomik düzeyi belirleyen soruları içeriyordu. Anket serbest görüşme metodu yöntemi ile yapıldı.

### **3.3. Serum Örnekleri**

Katılımcılardan 4 cc venöz kan, asepsi ve antisepsi kurallarına uyarak EDTA'lı tüplere alındı. Çıkan tıbbi atıklar uygun tıbbi atık kutularına kondu. Alınan kanlar Süleyman Demirel Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvar'larında santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Serumlar kullanılabildiği kadar -80 derecede saklandı.

### **3.4. Hib anti – PRP ELISA**

Anti – PRP IgG antikor konsantrasyonları S.D.Ü Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvar'ında IBL Haemophilus Influenzae B IgG testkit RE56351® (Germany) ile standart Hib ELISA kullanılarak ölçüldü.

### **3.5. Sonuçların Değerlendirilmesi**

Klavuz önerilerine uygun olarak Anti- PRP antikor düzeyi 0,15 µg/mL altındaki değerler negatif, 0,15 ile 1 µg/mL arası değerler pozitif (bağışık), 1 µg/mL'nin üzerindeki değerler kuvvetli pozitif (optimal koruyucu) olarak değerlendirildi.

### **3.6. Boğaz Kültürü**

Sürüntü örnekleri posterior orafarinks, tonsiller ve alt nazofarinksten pamuklu tahta çubukla uvulayı 10 – 15 mm yukarı kaldırarak elde edilmiştir. Örnekler zaman kaybetmeden poliklinik şartlarında çukolata ve kanlı agar besiyerine kültür ekimi yapılmıştır. Hib'in seçici izolasyonu için 260 micro gr/ml bacitrasin eklenmiştir. Kapların inkübasyonu 35 derece ısıda, 48 saat süresince %5 CO<sub>2</sub> içeren ortamda gerçekleşmiştir. Tipik morfoloji gösteren, katalaz pozitif, gram negatif organizmalar X ve V faktör gereksinimine göre hemofilus influenza olarak tanımlanmıştır. Hib tespiti lam aglütinasyon metoduyla (hemofilus influenza serumu) yapıldı.

### **3.7. İstatistiksel Analiz**

Veriler, SPSS 15.0 paket programında tanımlayıcı istatistik, ki-kare, Mann-Whitney-U testi, Oneway ANOVA, Pearson ve Spearman's korelasyon testleri ile analiz edildi. Veri sunumu; sayı, yüzde değerler, ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük değerler kullanılarak yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 93'ü (%62,0) erkek, 57'si (%38,0) kız olmak üzere, yaş ortalaması erkeklerde  $22,2 \pm 27,5$  ay (en küçük: 2, en yüksek: 114 ay), kızlarda  $35,5 \pm 37,1$  ay (en küçük: 2, en yüksek: 111 ay), genel yaş ortalaması  $27,3 \pm 32,0$  ay (en küçük: 2, en yüksek: 114 ay).olan, her bir grupta 30 çocuk olmak üzere aşısız, bir-iki-üç ve dört aşıli toplam 150 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımları tablo 7'de belirtilmiştir.

**Tablo 7.** Çocuk yaş gruplarının cinsiyete göre dağılımlarının karşılaştırılması

Yaş Grubu (Ay)	Cinsiyet				Toplam	
	Erkek		Kız			
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%**
2-12	52	66,7	26	33,3	78	52,0
13-24	16	66,7	8	33,3	24	16,0
25-36	8	80,0	2	20,0	10	6,7
37-48	4	66,7	2	33,3	6	4,0
49-60	4	66,7	2	33,3	6	4,0
61-72	2	25,0	6	75,0	8	5,3
73-84	3	42,9	4	57,1	7	4,7
85-96	-	-	3	100,0	3	2,0
97-108	2	40,0	3	60,0	5	3,3
109-120	2	66,7	1	33,3	3	2,0
<b>Toplam</b>	<b>93</b>	<b>62,0</b>	<b>57</b>	<b>38,0</b>	<b>150</b>	<b>100,0</b>

Ki- kare: 14.116

p: 0.118

\*: Satır yüzdesi.

\*\* : Sütun yüzdesi.

Tabloda da görüldüğü gibi en yüksek oranda 2-12 ay (%52,0) yaş grubu çocuk çalışmaya dahil edilmiş, yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p: 0,118).

**Tablo 8.** Araştırmaya alınan çocukların sosyal güvence durumlarının dağılımı

<b>Sosyal Güvence Durumu</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Emekli Sandığı	39	26,5
Bağ-Kur	27	18,4
SSK*	67	45,6
Yeşil Kart	8	5,4
Yok	6	4,1
<b>Toplam</b>	<b>147</b>	<b>100,0</b>

\*: Sosyal Sigortalar Kurumu.

Sağlık güvencesi olan çocukların 67'si (%45,6) Sosyal Sigortalar Kurumu'na, 39'u (%26,5) Emekli Sandığı'na, 27'si (%18,4) Bağ-Kur'a bağlı olup, 8'i (%5,4) yeşil kart sahibi ve 6'sının (%4,1) ise herhangi bir sosyal güvenlik kurumuna bağlı olmadığı görülmüştür. Üç çocuğun anne ve babaları ise sosyal güvencesi ile ilgili ankette yer alan soruyu cevaplamamıştır.

Çocukların ailelerinin meslek gruplarına göre dağılımına bakıldığında; çocukların 5'inin (%3,3) annesi sağlık çalışanı iken, 4'ünün (%2,7) ise babası sağlık çalışanıydı. Araştırma grubunun anne ve babalarının meslek gruplarına göre dağılımı tablo 9 ve 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Araştırmaya katılan çocukların anne mesleklerinin dağılımı

<b>Anne Mesleği</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Ev Hanımı	89	80,2
Günelik İş-İşçi	6	5,4
Memur	16	14,4
<b>Toplam</b>	<b>111</b>	<b>100,0</b>

Annelerin meslek dağılımına bakıldığında; 89'u (%80,2) ev hanımı iken, çalışan 16 (%14,4) annenin memur, 6'sının (%5,4) ise işçi ya da geçici işlerde

çalıştığı tespit edilmiştir. 39 çocuğun velisi ise ankette yer alan anne mesleği ile ilgili soruyu yanıtlamadıkları görülmektedir.

**Tablo 10.** Çocukların baba mesleklerine göre dağılımı

<b>Baba Mesleği</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Serbest Meslek	25	17,9
Memur	40	28,6
İşçi	57	40,7
Esnaf-Tüccar	16	11,4
Günelik İşçi-İşsiz	1	0,7
Emekli	1	0,7
<b>Toplam</b>	<b>140</b>	<b>100,0</b>

Çocukların babalarının 57'si (%40,7) işçi olarak çalışırken, 40'ı (%28,6) memur, 25'i (%17,9) serbest meslek ve 16'sı (%11,4) esnaf tüccar olarak çalışmaktaydı. Çok az bir kısmının (%1,4) ise işsiz-günelik işçi ya da emekli olduğu saptanmıştır. 10 çocuğun anne ve babaları, baba mesleği ile ilgili soruya cevap vermedikleri görülmektedir.

Çocukların doğum ağırlıklarına bakıldığında; erkeklerde  $2973,1 \pm 675,4$  gr. (en küçük: 1220, en yüksek: 4700 gr.), kızlarda  $3043,9 \pm 677,9$  gr. (en küçük: 1500, en yüksek: 4500 gr.) ve genel doğum ağırlığı ortalaması ise  $2999,7 \pm 674,8$  gr. (en küçük: 1220, en yüksek: 4700 gr.) olarak bulundu.

Çocuğun kreşe gidip gitmemesi, okula giden olup olmaması ve kardeş sayısı gibi olası etkenle karşılaşma riski açısından sorgulandığında; hanede devamlı yaşayan toplam çocuk sayısı 2 olan 68 (%54,8), 1 olan 30 (%24,2), 3 olan 23 (%18,5), 4 olan 3 (%2,4) çocuk olduğu tespit edildi (Tablo 11). Çocukların okula giden kardeş sayısının 58 (%38,7) kişi olduğu, 11 çocuğun (%7,3) ise kreşe gittiği görüldü.



**Tablo 11.** Hanede yaşayan toplam çocuk sayısı dağılımı

<b>Çocuk Sayısı</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
1	30	24,2
2	68	54,8
3	23	18,5
4	3	2,4
<b>Toplam</b>	<b>124</b>	<b>100,0</b>

Çocuk ailelerinin aylık toplam gelirleri ortalaması  $1.240,7 \pm 876,0$  T.L. (en küçük: 200, en yüksek: 5000 T.L.) bulundu. 2010 yılı aylık asgari ücrete göre belirlenen (620 T.L) sınıflandırmaya göre ailelerin 61'i (%41,5) yüksek gelir düzeyine sahipti (Tablo 12).

**Tablo 12.** Araştırmamızda ki çocukların ailelerinin aylık gelir düzeyi dağılımı

<b>Aylık Gelir Düzeyi (T.L.)</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Düşük ( $\leq 620$ )	46	31,3
Orta (621-1200)	40	27,2
Yüksek ( $\geq 1201$ )	61	41,5
<b>Toplam</b>	<b>147</b>	<b>100,0</b>

Not: Üç çocuk ailesi aylık geliriniz sorusuna cevap vermek istemediği için 147 cevap alınmıştır.

Araştırmada incelenen çocukların 72'sinin (%48,0) son bir ay içerisinde hastalandığı tespit edildi. Olası Hib etkenli enfeksiyon hastalıklarını geçiren çocukların hastalıkları dağılımına göre en yüksek oranda (62 çocuk (%41,3) üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdikleri bulunmuştur (Tablo 13).

**Tablo 13.** Çocukların son bir ayda geçirdikleri olası Hib etkenli hastalıklara göre dağılımı

Son 1 Ay Hastalık Öyküsü		Sayı	%
ÜSYE*	Evet	62	41,3
	Hayır	88	58,7
Otitis Media	Evet	4	2,7
	Hayır	146	97,3
Pnömoni	Evet	3	2,0
	Hayır	147	98,0
Bronşit	Evet	1	0,7
	Hayır	149	99,3
İshalli Hastalık	Evet	1	0,7
	Hayır	149	99,3

\* Üst solunum yolu enfeksiyonu.

Araştırma grubunun ailelerinin oturdukları evin durumu incelendiğinde, 80 çocuğun (%55,2) ailesinin oturdukları ev kendisine ait iken, 65'inin (%44,8) kirada oturdukları tespit edildi. Oturdukları evin ısınma durumu sorgulandığında ise, 92'sinin (%61,3) soba, 57'sinin (%38,0) merkezi ısınma sistemi ve 1'inin (%0,7) doğalgaz ile ısındığı görüldü.

Çocukların yaşadıkları evde sigara içilme durumlarına bakıldığında, 79 çocuğun (%53,0) ailesinde sigara içildiği bulunmuştur.

Çocuklara yapılan boğaz kültürü sonucuna göre, 8 çocuğun (%5,3) boğaz kültürü sonucu Hib pozitif tespit edilmiştir. Çocuklarda ölçülen anti-PRP antikor düzeyleri ortalaması  $4,02 \pm 4,3$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  (en küçük: 0,01, en yüksek: 13,12  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) olarak bulundu. Anti-PRP antikor düzeyleri 0,15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ve üzeri olan çocukların Hib'e karşı bağışık olduğu kabul edilmiştir. Optimal koruyucu antikor düzeyi olan 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ve üzeri antikor pozitifliği 94 (%62,7) çocukta saptanmıştır. Çocukların bağışıklık durumları tablo 14'de gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Çocuklarda ölçülen anti-PRP antikor düzeylerine göre bağışıklanma durumlarının dağılımı

Bağışıklık Durumu	Sayı	%
Bağışiksiz	20	13,3
Bağışık	36	24,0
Optimal Koruyucu	94	62,7
<b>Toplam</b>	<b>150</b>	<b>100,0</b>

Tabloda da görüldüğü gibi çocukların 20'sinde (%13,3) bağışıklık olmadığı, 130 (%86.7) gibi yüksek sayıda çocukta ise bağışıklık geliştiği saptanmıştır.

**Tablo 15.** Çocukların aşılama durumuna göre bağışıklık durumlarının dağılımı

AŞI DURUMU	ANTİKOR TİTRESİ						Toplam	
	<0,15 µg/mL (Bağışık değil)		0,15-1,0 µg/mL (Koruyucu)		>1 µg/mL (Uzun dönem koruyucu)			
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%**
AŞISIZ	4	13,3	10	33,3	16	53,4	30	20,0
Bir Aşılı	8	26,7	12	40,0	10	33,3	30	20,0
İki Aşılı	5	16,7	10	33,3	15	50,0	30	20,0
Üç Aşılı	3	10,0	3	10,0	24	80,0	30	20,0
Dört Aşılı	-	-	1	3,3	29	96,7	30	20,0
<b>Toplam</b>	<b>20</b>	<b>13,3</b>	<b>36</b>	<b>24,0</b>	<b>94</b>	<b>62,7</b>	<b>150</b>	<b>100,0</b>

\* Satır yüzdesi.

\*\* Sütun yüzdesi.

Aşı durumlarına göre anti PRP antikor titreleri dağılımı değerlendirildiğinde bir aşılı grupta bağışık olmayan 8 çocuk (%26,7), koruyucu düzeyde antikor olan 12 çocuk (%33,0), uzun dönem koruyucu antikora sahip olan 10 çocuk (%33,3) tespit edilmiştir. İki aşılı grupta ise 5 çocuk (%16,7) bağışık değil, koruyucu düzeyde antikor olan 10 çocuk (%33,3), uzun dönem koruyucu antikora sahip olan 15 çocuk

(%50,0) tespit edilmiştir. Üç aşıli grupta bağışık olmayan 3 çocuk (%10,0), koruyucu düzeyde antikoru olan 3 çocuk (%10,0), uzun dönem koruyucu antikora sahip olan 24 çocuk (%80,0) tespit edilmiştir. Dört aşıli grupta ise bağışık olmayan çocuk yok, koruyucu düzeyde antikoru olan 1 çocuk (%3,3), uzun dönem koruyucu düzeyde antikoru olan 29 hasta (%96,7) tespit edilmiştir. Aşısız grupta ise 4 çocuk (%13,3) bağışık değil, 10 çocuk (%33,3) bağışık, 16 çocukta (%53,3) uzun dönem koruyucu düzeyde antikora sahip olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 16.** Çocukların aşılama durumları ile anti-PRP düzeylerinin karşılaştırılması

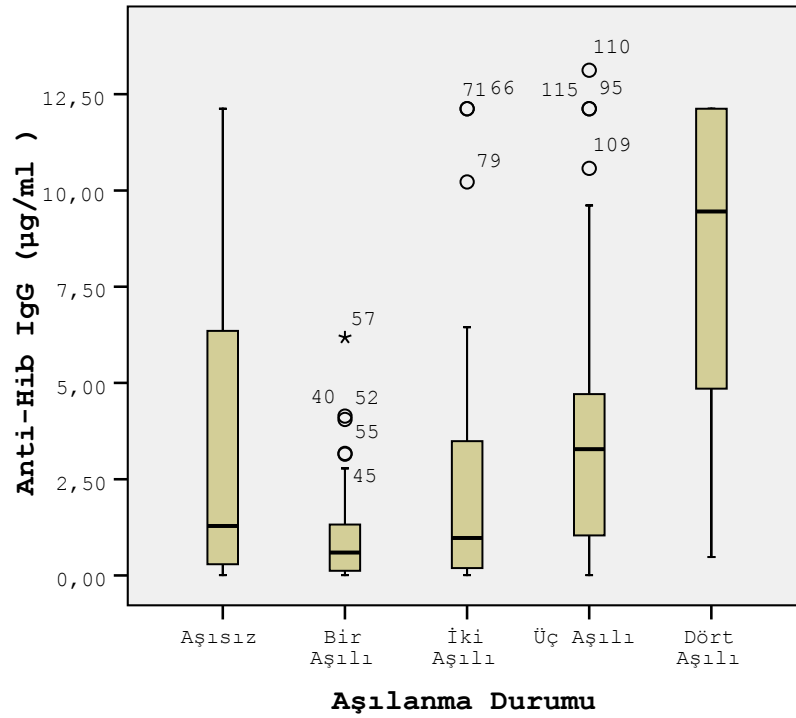
Aşı Durumu	Anti- PRP Antikor Düzeyleri Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Anlamlılık Testi
Aşısız (n: 30)	3,8 $\pm$ 4,5 $\mu$ g/mL	p: 0,000*
Bir Aşıli (n: 30)	1,2 $\pm$ 1,5 $\mu$ g/mL	
İki Aşıli (n: 30)	2,5 $\pm$ 3,6 $\mu$ g/mL	
Üç Aşıli (n: 30)	4,2 $\pm$ 3,9 $\mu$ g/mL	
Dört Aşıli (n: 30)	8,3 $\pm$ 4,1 $\mu$ g/mL	

\* Oneway ANOVA testi.

Çalışmada anti- PRP antikor düzeylerini değerlendirirken 0,15  $\mu$ g/mL' nin altındaki değerler negatif, 0,15 ile 1  $\mu$ g/mL arası bağışık, 1  $\mu$ g/mL ve üzerindeki değerler optimal koruyucu olarak kabul edilmiştir.

Tablo 16'da görüldüğü gibi aşılama durumları ile, anti-PRP antikor düzeyleri ortalaması karşılaştırıldığında; aralarında istatistiksel anlamda fark saptanmıştır (p:0,000). Farkın hangi aşılama düzeyinden kaynaklandığını tespit edebilmek için Bonferroni düzeltmesi ile yapılan Post Hoc ikili karşılaştırmalarda, dört aşıli olan çocuklardaki anti-PRP antikor düzeyleri ortalamasının tüm aşı gruplarından yüksek ve istatistiksel olarak ta çok anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p: 0.000).

Aşılama durumlarına göre anti- PRP antikor düzeylerinin dağılımı grafik 1'de gösterilmiştir.



**Grafik 1.** Çocukların aşılanma durumlarına göre anti-PRP antikor düzeylerinin dağılımı

**Tablo 17.** Araştırma grubunun yaş, doğum ağırlığı ve aylık gelir düzeylerinin Hib bağışıklığına göre dağılımı

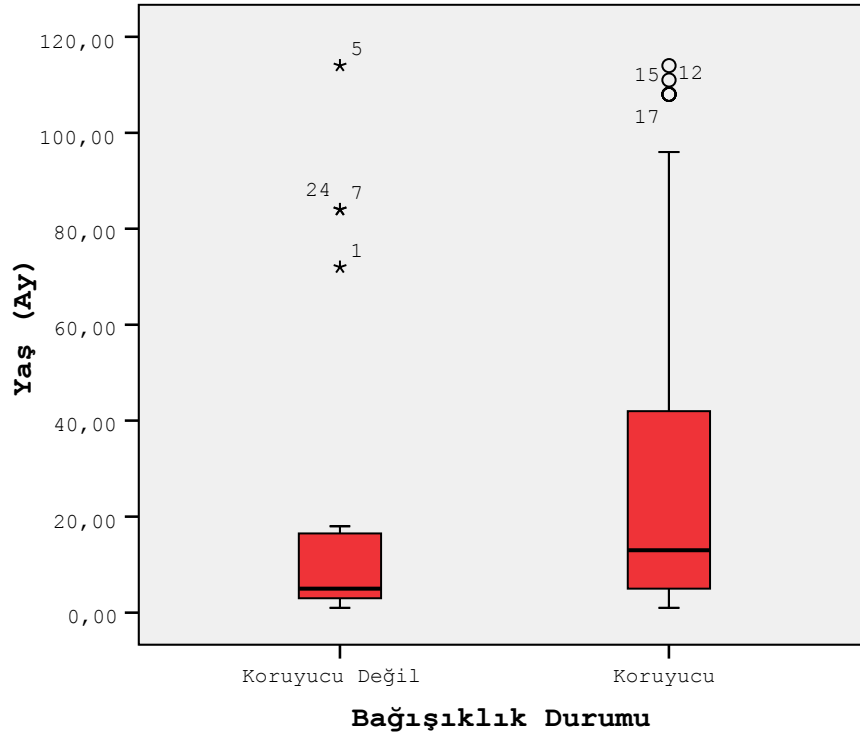
Değişkenler	Bağışıklık Durumu		Anlamlılık Testi*
	Koruyucu	Koruyucu Değil	
	Ortalama ± S. Sapma	Ortalama ± S. Sapma	
Yaş (Ay) (n: 150)	28,1 ± 31,6	22,1 ± 35,1	p: 0,028
Doğum Ağırlığı (Gr.) (n: 144)	3017,3 ± 690,5	2883,7 ± 563,4	p: 0,294
Aylık Gelir (T.L) (n: 147)	1237,4 ± 865,7	1263,2 ± 967,8	p: 0,690

\* Mann-Whitney U testi

Hib bağışıklık durumu ile yaş, doğum ağırlığı ve aylık gelir düzeylerini karşılaştırdığımızda, tabloda da görüldüğü gibi bağışıklık gelişen çocukların yaş ortalaması, bağışıklık gelişmeyenlere göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,028). Hib bağışıklığı olan çocukların doğum ağırlıkları ortalaması, bağışıklık olmayan çocuklara göre yüksek ancak anlamlı değildi (p: 0,294).

Bağışıklık gelişmeyenlerin aylık gelir ortalaması, bağışıklığı olanlara göre daha yüksek bulundu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi (p: 0,690).

Hib'e karşı bağışıklık gelişme durumunun yaşa göre dağılımı grafik 2'de belirtilmiştir.



**Grafik 2.** Bağışıklık gelişme durumunun yaşa göre dağılımı

**Tablo 18.** Cinsiyete göre Hib bağışıklığının karşılaştırılması

Cinsiyet	Bağışıklık Durumu				Toplam	
	Koruyucu		Koruyucu Değil			
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%**
Erkek	82	88,2	11	11,8	93	62,0
Kız	48	84,2	9	15,8	57	38,0
<b>Toplam</b>	130	86,7	20	13,3	150	100,0

Ki- kare= 0.480

p: 0,488

\* Satır yüzdesi.

\*\* Sütun yüzdesi.

Erkek çocuklarda (%88,2), kız çocuklarına (%84,2) göre bağışık olma oranı yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,488).

Anne ve babanın sağlık çalışanı olma durumlarına göre Hib bağışıklığı gelişme oranları tablo 19’da gösterilmiştir.

**Tablo 19.** Anne ve babanın sağlık çalışanı olma durumunun Hib bağışıklığına göre dağılımı

Sağlık Çalışanı	Bağışıklık Durumu				Anlamlılık Testi
	Koruyucu		Koruyucu Değil		
	Sayı	%	Sayı	%	
Anne Evet Hayır	5	100,0	-	-	Ki-kare: 0,796 p: 0,372
	125	86,2	20	13,8	
Baba Evet Hayır	4	100,0	-	-	Ki-kare: 0,632 p: 0,427
	126	86,3	20	13,7	

Tabloya göre anne ve babanın sağlık çalışanı olup olmama durumları ile Hib’e karşı bağışıklık gelişme oranlarını karşılaştırdığımızda; annesi sağlık çalışanı olan (%100,0) çocuklarda Hib bağışık olma oranı, annesi sağlık çalışanı olmayan (%86,2) çocuklara göre yüksek bulundu. Aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0,372).

Babası sağlık çalışanı olan çocukların bağışıklık oranı, babası sağlık çalışanı olmayan çocuklara göre yüksek, ancak anlamlı tespit edilmedi (p: 0,427).

**Tablo 20.** Araştırmaya katılan çocukların ailesinin oturdukları ev ve ısınma durumuna göre Hib bağışıklığının karşılaştırılması

Ev ve Isınma Durumu	Bağışıklık Durumu				Anlamlılık Testi	
	Koruyucu		Koruyucu Değil			
	Sayı	%	Sayı	%		
Ev Kendisinin Kira	66	82,5	14	17,5	Ki-kare: 2,062 p: 0,151	
	59	90,8	6	9,2		
Isınma Merkezi Isıtma Doğalgaz	Soba	81	88,0	11	12,0	Ki-kare: 0,602 p: 0,740
		48	84,2	9	15,8	
		1	100,0	-	-	

Kirada oturan ailelerin çocuklarındaki Hib bağışıklık oranı (%90,8), kendisine ait evde oturan ailelerin çocuklarına göre (%82,5) yüksek oranda bulunmuş ise de istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,151). Doğalgazla ısınan ailelerin

çocuklarının Hib bağışıklık oranı, soba ve merkezi ısıtma sistemi ile ısınan ailelerin çocuklarına göre yüksek oranda bulunmuş ancak anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,740).

**Tablo 21.** Çocukların sosyal güvence durumuna göre Hib bağışıklığının karşılaştırılması

Sosyal Güvence Durumu	Bağışıklık Durumu				Anlamlılık Testi
	Koruyucu		Koruyucu Değil		
	Sayı	%	Sayı	%	
Var	124	87,9	17	12,1	Ki-kare: 2,315 p: 0,128
Yok	4	66,7	2	33,3	

Sosyal güvence tablosuna göre Hib bağışıklığı incelendiğinde, sosyal güvencesi olan çocuklarda (%87,9) Hib bağışıklık oranı, herhangi bir sosyal güvencesi olmayan çocuklara göre (%66,7) yüksek bulundu. Aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,128).

**Tablo 22.** Çocukların annelerinin gelir getiren bir işte çalışma durumlarının Hib bağışıklığı ile karşılaştırılması

Anne Çalışma Durumu	Bağışıklık Durumu				Anlamlılık Testi
	Koruyucu		Koruyucu Değil		
	Sayı	%	Sayı	%	
Çalışan	18	81,8	4	18,2	Ki-kare: 0,316 p: 0,574
Ev Hanımı	77	86,5	12	13,5	

Ev hanımı olan annelerin çocuklarında (%86,5) Hib bağışıklık oranı, çalışan anne çocuklarına göre (%81,8) yüksek bulunurken, istatistiksel fark bulunmamıştır (p: 0,574). Baba mesleğine göre çocukların Hib bağışıklık oranları incelendiğinde ise, meslek grupları bakımından bağışıklanma oranlarında istatistiksel fark saptanmamıştır (p: 0,988).

Araştırmada incelenen çocukların kreşe gidip gitmemesi ve okula giden kardeşi olup olmaması durumlarının Hib bağışıklığına göre karşılaştırılması tablo 22' de gösterilmiştir.



**Tablo 23.** Çocukların kreşe gitme ve okula giden kardeş durumlarına göre Hib bağışıklığının karşılaştırılması

Kreşe Gitme ve Okula Giden Kardeş Durumu	Bağışıklık Durumu				Anlamlılık Testi	
	Koruyucu		Koruyucu Değil			
	Sayı	%	Sayı	%		
Kreşe Gitme Durumu	Evet	10	90,9	1	9,1	Ki- kare: 0,185 p: 0,667
	Hayır	120	86,3	19	13,7	
Okula Giden Kardeş	Var	51	87,9	7	12,1	Ki- kare: 0,170 p: 0,680
	Yok	77	85,6	13	14,4	

Araştırmada çocukların kreşe gitme durumuna göre Hib bağışıklığı değerlendirildiğinde; kreşe giden çocuklarda Hib bağışıklık oranı (%90,9), kreşe gitmeyen çocuklara göre (%86,3) yüksek oranda tespit edilmiştir. Aralarında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (p: 0,667).

Araştırmada incelenen çocukların okula giden kardeş durumu ile Hib bağışıklığı karşılaştırıldığında; okula giden kardeşi bulunan çocukların Hib bağışıklık oranı (%87,9), kardeşi okula gitmeyen çocuklara göre (%85,6) yüksek fakat istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir (p: 0,680).

Son 1 ay içerisinde hastalık geçirme durumu ile Hib bağışıklık dağılımının karşılaştırılması tablo 24’de belirtilmiştir.

**Tablo 24.** Son 1 ay içerisinde hastalık geçirme durumu ile Hib bağışıklığının karşılaştırılması

Son 1 Ay İçinde Hastalık Geçirme Durumu	Bağışıklık Durumu				Anlamlılık Testi
	Koruyucu		Koruyucu Değil		
	Sayı	%	Sayı	%	
Evet	66	91,7	6	8,3	Ki-kare: 2,996 p: 0,083
Hayır	64	82,1	14	17,9	

Son 1 ayda hastalık geçiren çocukların Hib bağışık olma oranı (%91,7), hastalık geçirmeyen çocuklara göre (%82,1) yüksek tespit edildi. Aralarında istatistiksel fark saptanmadı (p: 0,083).

**Tablo 25.** Yaşadığı evde sigara içilen çocukların Hib bağışıklık durumuna göre karşılaştırılması

Evde Sigara İçilme Durumu	Bağışıklık Durumu				Anlamlılık Testi
	Koruyucu		Koruyucu Değil		
	Sayı	%	Sayı	%	
İçilen	68	86,1	11	13,9	Ki-kare: 0,036 p: 0,849
İçilmeyen	61	87,1	9	12,9	

Çocukların yaşadıkları evde sigara içilme durumlarının Hib bağışıklık durumuna göre karşılaştırıldığında; evinde sigara içilmeyen çocuklarda Hib bağışıklık oranı (%87,1), evinde sigara içilen çocuklara göre yüksek olarak saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark bulunmamıştır (p: 0,849).

**Tablo 26.** Araştırmada incelenen çocukların Hib bağışıklık durumları ile bazı değişkenler arasında ki ilişkinin karşılaştırılması

Hib Bağışıklık Durumu	Aşılma Durumu*	Aylık Gelir Düzeyi*	Evde Yaşayan Çocuk Sayısı**
Bağışıklık Var	r: 0,180	r: 0,020	r: 0,038
	p: 0,027	p: 0,809	p: 0,645

\* Spearman's korelasyon.

\*\* Pearson korelasyon.

Araştırmaya katılan çocukların Hib bağışıklık gelişme durumları ile aşılma durumu, aylık gelir düzeyi ve evde yaşayan çocuk sayıları arasındaki ilişkiyi karşılaştırdığımızda; çocukların aşılma durumları arttıkça (bir- iki- üç- dört aşılı olmak üzere) Hib bağışıklık olma durumları da artmaktaydı. Aralarındaki bu ilişki çok zayıf düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı bulundu (r: 0,180, p: 0,027).

Tablo 26'da görüldüğü gibi çocukların aylık gelir düzeyleri arttıkça (düşük- orta- yüksek) bağışıklık durumları da artmakta, aralarındaki ilişki çok zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (r: 0,020, p: 0,809).

Araştırma kapsamında incelenen çocukların evde yaşayan kardeş sayısı arttıkça Hib bağışıklık durumları da artmakta idi. Aralarındaki bu ilişki çok zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmamıştır (r: 0,038, p: 0,645).

### Boğaz kültüründe Hib kolonizasyonu ve risk faktörleri

Çocuklara yapılan boğaz kültüründe Hib üreyen çocuklar ile aşılama durumu arasındaki ilişkinin karşılaştırılması tablo 27’de gösterilmiştir.

**Tablo 27.** Çocukların aşılama durumuna göre, boğaz kültüründe Hib üreyenlerin dağılımı

Aşılama Durumu	Boğaz Kültüründe Üreme				Toplam	
	Var		Yok			
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%**
Aşısız	3	10	27	90	30	20
1 aşılı	3	10	27	90	30	20
2 aşılı	1	3,3	29	96,3	30	20
3 aşılı	1	3,3	29	96,3	30	20
4 aşılı	-	0	30	100	30	20
<b>Toplam</b>	<b>8</b>	<b>5,3</b>	<b>142</b>	<b>94,7</b>	<b>150</b>	<b>100</b>

\* Satır yüzdesi.

\*\* Sütun yüzdesi

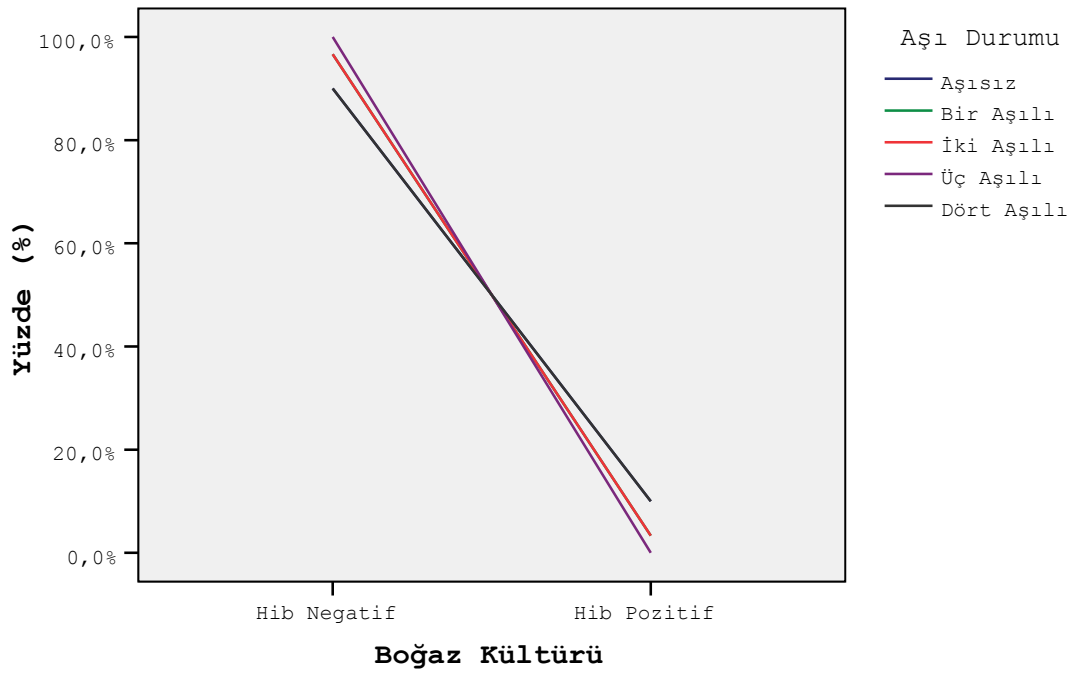
**Tablo 28.** Çocukların boğaz kültürü sonucuna göre, Hib taşıyıcılığı ile aşılama durumu arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Boğaz Kültürü Sonucu	Aşılama Durumu*
Hib Pozitifliği	r: -0,021
	p: 0,799

\* Spearman’s korelasyon.

Tablo 28’e göre çocukların aşılama durumları ile boğaz kültürüne göre Hib taşıyıcılığı arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, aşılama durumu arttıkça boğaz kültürüne göre Hib taşıyıcılığı azalmaktaydı. Aralarındaki bu ilişki çok zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (r: -0,021, p: 0,799).

Boğaz kültüründe Hib pozitifliği ile aşılama durumunun karşılaştırılması grafik 3'te gösterilmiştir.



**Grafik 3.** Çocukların boğaz kültürü sonucuna göre Hib taşıyıcılığı ile aşılama durumlarının karşılaştırılması

**Tablo 29.** Kültüründe Hib olanların, cinsiyete göre dağılımı

KÜLTÜRDE Hib	CİNSİYET		Anlamlılık Testi*
	Kız Sayı-(%)	Erkek Sayı-(%)	
Var	2-(3,5)	6- (6,5)	p: 0,711
Yok	55- (96,5)	87- (93,5)	

\* Fisher's exact test.

Kültüründe Hib üreyen çocukların 2'si (%3,5) kız çocuğu, 6'sı (%6,5) erkek çocuğuydu. Erkek çocuklarda daha fazla olması rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p:0,711)

**Tablo 30.** Kültüründe Hib olanların, kreşe gitme durumuna göre dağılımı

<b>KÜLTÜRDE Hib</b>	<b>KREŞE GİTME DURUMU</b>		<b>Anlamlılık Testi*</b>
	Evet Sayı-( %)	Hayır Sayı-(%)	
Var	1- (9,9)	7- (5,0)	p: 0,465
Yok	10- (90,1)	132- ( 95,0)	

\* Fisher's exact test.

Kültüründe Hib üreyen çocukların 1 tanesi (%9,9) kreşe devam ederken, 7 çocuk (%5,0) kreşe devam etmiyordu. Kreşe gitmeyenlerde daha fazla üreme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p:0,465)

**Tablo 31.** Kültüründe Hib olanların, son 1 ay içerisinde hastalık geçirme durumuna göre dağılımı

<b>KÜLTÜRDE Hib</b>	<b>SON 1 AY İÇİNDE HASTALIK GEÇİRME</b>		<b>Anlamlılık Testi*</b>
	Evet Sayı-( %)	Hayır Sayı-(%)	
Var	4- (5,6)	4- (5,1)	p: 1,000
Yok	68- (94,4)	74- (94,9)	

\* Fisher's exact test.

Kültüründe üreme olan çocukların 4 tanesi (%5,6) son bir ay içinde hastalık geçirmiş, 4 tanesi (5,1) son bir ayda hastalık geçirmemiş olup istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p:1,000)

**Tablo 32.** Kültüründe Hib olanların, ailede sigara içme durumuna göre dağılımı

<b>KÜLTÜRDE Hib</b>	<b>AİLEDE SİGARA İÇİMİ</b>		<b>Anlamlılık Testi*</b>
	Evet Sayı-( %)	Hayır Sayı-(%)	
Var	5- (6,3)	3- (4,3)	p: 0,723
Yok	74- (93,7)	67- (95,7)	

\* Fisher's exact test.

Kültüründe üreme olan çocukların 5'inde (% 6,3) sigara içiliyordu. Diğer 3 çocuğun (%4,7) evinde sigara içilmiyordu. Sigara içilen ortamda yaşayanlarda daha fazla üreme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p:0,723)

**Tablo 33.** Kültüründe Hib olanların, okula giden kardeş durumuna göre dağılımı

<b>KÜLTÜRDE Hib</b>	<b>OKULA GİDEN KARDEŞ</b>		<b>Anlamlılık Testi*</b>
	Evet Sayı-(%)	Hayır Sayı-(%)	
Var	5- (8,6)	3- (3,3)	p: 0,263
Yok	53- (91,4)	87- (96,7)	

\* Fisher's exact test.

Kültüründe üreme olan çocuklardan 5 tanesinin (%8,6) okula giden kardeşi vardı. 3 çocuğun (%3,3) ise okula giden kardeşi yoktu. Okula giden kardeşlerde daha fazla üreme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p:0,263)

**Tablo 34.** Kültüründe Hib olanların, ailenin gelir düzeyi durumuna göre dağılımı

<b>KÜLTÜRDE Hib</b>	<b>AİLE GELİR DÜZEYİ</b>			<b>Anlamlılık Testi*</b>
	Düşük Sayı-(%)	Orta Sayı-(%)	Yüksek Say-(%)	
Var	4-(8,7)	2- (5,0)	2- (3,3)	p: 0,469
Yok	42-(91,3)	38-(95,0)	59- (96,7)	

\* Ki-kare testi

Kültüründe üreme olan çocuklardan 4 tanesinin (%8,7) aileleri düşük gelire sahip, 2 tanesinin (%5,0) aileleri orta gelir grubuna sahip, 2 tanesinin ise (%3,3) yüksek gelir düzeyine sahip iken bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p:0,469)

## 5. TARTIŞMA

Hib'in neden olduğu hastalıklar nedeniyle, beş yaş altı önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Hib'e bağlı hastalıklar insandan insana damlacık yoluyla bulaşarak olmaktadır. Hastalık geçirerek veya aşılansarak PRP'ye karşı IgG yapısında antikor gelişmektedir. PRP'ye karşı gelişen antikorlar koruyuculuğun belirlenmesinde kabul görmüş parametredir. Ülkemizde 25 Ekim 2006 yılından sonra Hib rutin aşılama programına alınmıştır. Bu çalışma bilgilerimize göre Isparta ve çevresinde aşılama sonrası Hib taşıyıcılığı, aşılanmanın hib taşıyıcılığına etkisini, Hib sıklığı ve Hib sıklığına etki eden risk faktörleri, aşılanmanın koruyuculuk üzerine etkisini ve Hib taşıyıcılığına etki eden risk faktörlerini araştıran ilk çalışmadır.

### **Araştırmaya katılan çocukların bağışıklamaya etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi**

Hib kolonizasyonu, invaziv hastalık geçirme ve bağışıklığın sağlanması, ev içi kalabalık, kardeş sayısı, pasif sigara içiciliği, anne sütünü almama, solunum yolu enfeksiyonu geçirme, cinsiyet, yaş ve düşük sosyoekonomik düzey risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (71,72).

Çalışmamızda Hib konjuge aşısının koruyucu düzeyde antikor değeri olarak anti-PRP değeri, 0,15-1 µg/mL arasındaki değerleri kabul edilmiştir. Uzun dönem koruma ise anti PRP'nin 1 µg/mL veya daha yüksek değerlerde olması olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaların çoğu, Hib'e bağlı invaziv hastalık gelişiminde cinsiyetin önemli olmadığı yönündedir (73). Çalışmamızda, 93'ü (%62,0) erkek, 57'si (%38,0) kız olmak üzere ise 150 çocuk dahil edilmiştir. Çalışmamız sonucunda, literatüre benzer olarak erkek çocuklarda %88,2, kız çocuklarında ise %84,2 oranında bağışıklık tespit edilmiş. Erkeklerde daha yüksek oranda tespit edilmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 18).

Sigaranın Hib kolonizasyonu ve invaziv hastalığa etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, sigaraya maruziyetin Hib kolonizasyonunu etkilemediğini bildirmiştir (74).

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak evinde sigara içilmeyen çocuklarda Hib bağışıklık oranı, evinde sigara içilen çocuklara göre daha yüksek saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede ise anlamlı bir fark bulunmamıştır (tablo 25).

Orak hücreli anemi, aspleni, konjenital ya da edinsel immun yetersizlik ve malignite öyküsü olanlarda invaziv hastalık riskinin arttığı bilinmektedir (75). Bizim çalışmamıza alınan çocukların hiçbirinde kronik hastalık hikayesi yoktu.

Tüm yayınlarda invaziv hastalık ve kolonizasyon sıklığının, kardeş sayısının artması ile korele olduğu bildirilmektedir (76). Polonya'da yapılan bir çalışmada Hib menenjitinde en büyük risk faktörü, bir veya daha fazla kardeşe sahip olmak olduğunu bildirilmiştir (72).

Çalışmamızda, evde yaşayan kardeş sayısı arttıkça doğru orantılı olarak Hib'e karşı gelişen bağışıklık oranının da artmakta olduğu bulunmuştur. Aralarındaki bu ilişki çok zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmamıştır. Bu durum, kardeşler ile çevredeki çocukların aşılama oranının artmasına ve bunun sonucunda toplum bağışıklığının artmasına bağlanabilir.

Çoğu çalışmada anne sütünün invaziv Hib hastalığından koruduğu bildirilmiştir (77,78). Bir diğer yayında ise anne sütünün bağışıklamaya etkisinin olmadığı bildirilmiştir (73). Bizim çalışmamızda ise anne sütü ile ilişki değerlendirilmemiş olup bu çalışmanın eksik tarafıdır.

Türkiye'de Hib' in aşılama programına alınmadan önce yapılan çalışmalarda doğal bağışıklık oranı İstanbul'da 0-6 yaş arası 234 çocukda %41,9 (79), Manisa' da ise %94,3 (80) bulunmuştur. Bu durum farklı sosyo- demografik özelliklerin etkisi olarak yorumlanabilir. Arvas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 19-36 ay arasındaki aşısız çocuklarda doğal bağışıklık oranını %68 olarak bulmuştur (81).

Ocaktan ve arkadaşları 5 yaş altı çocuklarda doğal bağışıklık oranını aşısız grupta %65,3 bulmuştur (82). Bir başka çalışmada Taştan ve arkadaşları 13 aylık çocuklarda doğal bağışıklık oranını %69,9 olarak saptamıştır (83). Türkiye'den bildirilen çalışmaların yapıldığı dönemde, rutin Hib aşılması yapılmamaktaydı. Bizim çalışmamız ise Hib'in rutin aşılama programına alınmasından sonra yapılan



ilk çalışma olmakla birlikte aşısız grupta doğal bağışıklık oranı %86,7 bulunmuştur (Tablo 15).

Batı Afrika ve Fransa'da yapılan çalışmada ise 4 yaş üstünde Hib'e karşı hiçbir çocukta doğal immunité olmadığı gösterilmiştir (84).

Hib'e karşı doğal immunité, asemptomatik enfeksiyon, geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu, anti PRP antikorlarının E coli K 100 antijenine ve diğer enterik bakterilere karşı gelişen antikorlarla çapraz reaksiyon vermesi ile oluştuğu düşünölmektedir (85,86).

Bizim çalışmamızda da son bir ayda olası Hib'nin neden olduğu hastalık geçiren çocukların Hib bağışık olma oranı %91,7, hastalık geçirmeyen çocuklarda ise %82,1 tespit edilmiştir. Son bir ayda hastalık geçirenlerde bağışıklık yüksek tespit edilmiştir. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 24).

Danimarka'da Hib konjuge aşuların yapılmaya başlanmasıyla, aşı etkinliğine benzer şekilde, aşılanmamış çocuklarda yaklaşık %94'lük koruyucu etki bildirilmiştir. Bu yüksek düzeydeki koruyuculuk, toplum bağışıklığına bağlanmıştır. Toplum bağışıklığı, toplumdaki düşük taşıyıcılık oranından (aşılama sonucu olarak) faydalanan aşılanmamış çocukların neticesidir ve böylece düşük Hib maruziyet riskine sahiptir (87).

Bizim çalışmamızda aşısız çocukların %86,7 oranında bağışık olduğu tespit edildi. Bağışıklık oranı 4 kez aşılı çocuklarda %100'e ulaşmaktaydı. Aşısız çocuklardaki yüksek bağışıklık oranı (%86,7) , aşılama ile geçirilmiş asemptomatik enfeksiyon sonucu toplum bağışıklığının artmasına bağlanmıştır.

Fernandez ve arkadaşları uzun dönem koruyuculuk ve invaziv hastalıktan korunmak için anti-PRP antikor titresinin 5 µg/ml ve üzerinde olması gerektiğini savunmuştur (86).

Bizim çalışmamızda da aşılama sayısı arttıkça (bir aşılıdan dört aşılıya doğru) uzun dönem koruyucu ortalama antikor titreleri doğru orantılı olarak artmaktadır. Özellikle rapel yapılan çocuklarda antikor titresini en yüksek oranda bulunmuştur. Bu

durum uzun dönem koruyuculuk için rapelin önemini ortaya çıkarmaktadır (Tablo 16).

İngiltere, Hib konjuge aşısına 1992 yılında rapelsiz olarak 2,3 ve 4. aylarda olmak üzere 3 doz olarak başlamıştır (88).

İngiltere’ de İnvaziv Hib hastalığının insidansı 5 yaş altı çocuklarda 1998 yılında aşılama öncesi 100.000’de 28,3’den 0,97’ye gerilemiş. 1999’dan 2003 yılının sonuna kadar invaziv hastalık gelişen tamamen immunize edilmiş çocuklarda yıllık insidansı artmış ve 100.000 çocukta 4’ü geçmiştir (89).

Bu artışı incelemek için Ramsay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3 doz (2, 3, 4. ay sonu) sonunda koruyuculuğu %57 olarak tespit edilmiş ve rapelin gerekli olduğu tespit edilmiştir (90).

2003 yılından sonra 6 ay- 4 yaş arası çocuklara ek doz uygulaması sonrası, hedef kitlede 12 ay içinde olgu sayısı azalmış. 1999-2003 yılındaki invaziv hastalık artışı rapel dozunun olmamasına bağlanmış ve rapelsiz aşılama uzun dönem koruma için yetersiz olduğu tespit edilmiş (91,92).

Primer immunizasyon için Hib aşılmasının yeterli olduğu ancak bazı çocuklarda uzun süreli korunmanın sağlanması için ek olarak bir rapelin gerektiği görülmüştür (91,92).

Bizim çalışmamızda da dört aşılı grupta koruyuculuk %100 ve uzun dönem koruyuculuk ise %96,7 tespit edilmiştir. Dört aşılı (rapel yapılan) çocuklarda uzun dönem koruyuculuk anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulundu (Tablo 15). Bu durum literatürlere paralel olarak rapelin uzun dönem koruyuculuğu sağladığı ve pekiştirdiğini göstermiştir.

### **Taşıyıcılığa etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi**

Hib üst solunum yolunda yaygın olarak bulunan bir organizmadır. Faringeal taşıyıcılar invaziv hastalığın tek rezervuarı ve bulaş vektörüdür (93).

Özkaya ve arkadaşlarının 5-7 yaş arası Hib taşıyıcılığında risk faktörlerini araştırmayı hedefleyen çalışmada cinsiyet ve kardeş sayısını risk faktörü olarak bulmuştur. Son 1 ay içinde solunum enfeksiyonu, pasif tütün maruziyeti, kreşe gitme ile Hib taşıyıcılığı arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmaya katılan 683 çocuktan

107'si (%15,6) hemofilus influenza taşıyıcısı bulunmuştur . Tüm hemofilus influenza taşıyıcıların tiplendirilmesinde, 29'unda (%27,1) ise Hib tespit edilmiştir. Hib taşıyıcılığı tüm çalışma grubunun %4,2' sini oluşturmuştur (94).

Çalışmaların çoğu, Hib'e bağlı invaziv hastalık gelişiminde cinsiyetin önemi olmadığı yönündedir (73). Çalışmamızda boğaz kültüründe Hib üreyen 8 çocuktan 2 tanesi kız, 6 tanesi erkek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 29).

Arvas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hib taşıyıcılığı ile geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu, kardeş sayısı, pasif sigara içiciliği, düşük sosyoekonomik düzey ile ilişki bulunamamıştır. Hib taşıyıcılığı ile erkek cinsiyet ve aşı arasında negatif ilişki bulunmuştur (81).

Çalışmamızda, Hib üreyen çocukların 5 tanesinin okula giden kardeşi vardı, 3 tanesinin ise kardeşi yoktu. Okula giden kardeşi olanlarda daha fazla üreme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum aşılama oranının artması ve doğal bağışıklığın artmasına bağlı daha az Hib maruziyetine kalmaya bağlanabilir.

Çalışmamızda kültüründe Hib üreyen 8 çocuğun, 5'inde pasif sigara maruziyeti varken 3 çocukta yoktu. Bu durum sayıca fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bizim çalışmamızda da Arvas ve ark yaptığı çalışmaya benzer olarak gelir düzeyi ile Hib kolonizasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Önlen ve ark üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda faringeal Hib kolonizasyonunun arttığını bildirmişlerdir (95).

Çalışmamızda son bir ay içinde olası Hib'nin neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerle ile geçirmeyenler arasında, Hib kolonizasyonu sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Kaynaklara göre aşılamanın kolonizasyonu azaltarak, toplum içinde Hib yayılımını engellediği düşünülmektedir (96).

Arvas ve ark yaptığı çalışmada Hib aşısı ile Hib kolonizasyonun azaldığı gösterilmiştir (81).

Çalışmamızda ise aşılama ile Hib kolonizasyonunun azaldığı, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterildi (Tablo 27, 28).

Bu durum aşılama ile birlikte, aşısız çocuklarda da toplum bağışıklığının artmasına bağlı olarak kolonizasyonun azalması ile açıklanabilir.

Türkiye’de rutin aşılama öncesi Hib kolonizasyon sıklığını araştıran Bakır ve arkadaşları, 2 yaş altındaki infantlarda %22,8’lik oranını bulmuştur (97). Kurtoğlu ve arkadaşları, 3 – 6 yaşları arasındaki çocuklarda Hib kolonizasyon sıklık oranını %18 bulmuştur (98).

Çalışmamızda ise Hib kolonizasyon sıklığı %5,3 bulunmuştur (Tablo 27). Bakır ve Kurtoğlu’ nun çalışmalarına göre daha düşük kolonizasyon bulunmasının nedeni, aşılama ile Hib sıklığının azalması olabilir. Bizim çalışmamız rutin aşılama programına geçildikten sonra yapılan ilk çalışmadır. Rutin Hib aşılama sonuçlarını değerlendirmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hemofilus influenza taşıyıcılık oranı dünyanın dört bir tarafından gelen kayıtlara göre %11-54,8 aralığındadır (73,99-108).

Principi ve arkadaşları, İtalya’da yaptıkları çalışmada 1-7 yaş arası çocuklarda %11,9’luk bir oran bulmuştur (73).

Masuda ve arkadaşları, Japonya’da 1 ay ile 5 yaş arası çocuklarda %53,2’lik oran bulmuştur (100).

Hib taşıyıcılık oranı dünyanın dört bir yanından bildirilen çalışmalarda %0-7 arasında bildirilmiştir (109,110).

Sulikowska ve arkadaşları Polonya’da 6 ay – 5 yaş arasındaki çocuklarda Hib taşıyıcılık oranını %7,6 olarak tespit etmiştir (109).

Bakır ve arkadaşları Türkiye’de 7 – 12 yaşları arasındaki çocuklarda %7,8 oranını bulmuştur. Fontanals ve arkadaşları İspanya’da 3 yaşından okul öncesi döneme kadar olan çocuklarda %0,9’luk oran bulunmuştur. Berkovitch ve arkadaşları, İsrail’ de %2,8 oranını bulmuştur (110).

Debarnat ve arkadaşları Fransa’da yaptıkları çalışmada hiçbir Hib suşu bulunmadığı bildirilmiştir (105).

Bu çalışmalar yapıldığı dönemde Polonya ve Türkiye’de Hib aşısı rutin aşılama programında yer almamakta ancak Fransa, İspanya, İsrail’de ise rutin aşılama programında yer almaktadır. Bu farklılık aşılanmanın Hib kolonizasyonunu azalttığı şeklinde yorumlanabilir.

Bizim çalışmamızla benzer yaş grubu bulunan bir çalışma bulunmamakla birlikte, 8 (%5,3) hastada Hemofilus influenza üremiş tiplendirmede tümü Hib olarak tespit edilmiştir. Türkiye’de rutin aşılama öncesi yapılan çalışmalara göre Hib kolonizasyon sıklığının azaldığı görülmüştür. İngiltere de 4.368.200 infant üzerinde yapılan rutin hib aşılamasıyla hib hastalığı gelişme insidansı 100.000de 32 den 100.000 de 0.6 ya düştüğü, %98 etkili olduğu ve hib aşılamasıyla uzun dönem korunmanın sağlandığı görülmüştür (111).

Türkiye’de rutin aşılama sonrası Hib’e bağlı invaziv hastalıkların (menenjit, pnömoni, epiglotit gibi) azalıp azalmadığının araştırılması için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Dışarıdan kaynak alınmaksızın gerçekleştirilen Hib aşılamasıyla Endonezya’ daki çocuklarda hib hastalığı ve bunlara bağlı ölümlerin önemli ölçüde azaldığı görülmüş ve kazanç, maliyet oranı çok iyi sonuç vermiştir (112).

Son dönemde Hib’in neden olduğu hastalıklarda kullanılan antibiyotiklere karşı direnç artmaktadır. Bizim çalışmamızda ise antibiyotik direnci değerlendirilmemiştir. Antibiyotik direnci ve Türkiye’de rutin aşılama sonrası Hib’nin neden olduğu hastalıkların tedavi maliyetlerinin azalıp azalmadığı ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Toplamı 150 olan, 2-120 ay arası çocuk, çalışma evrenimizi oluşturdu. Herbiri 30'ar çocuktan beş çalışma grubu oluşturuldu: aşısız, 1-2-3 ve 4 aşılı grup.
2. Anti-PRP antikor düzeylerine göre, çalışma evrenin %13,3'ünde bağışıklık yok iken, %86,7'sinde bağışıklık mevcut idi.
3. Anti-PRP antikor düzeyleri, yaş ilerledikçe artmaktadır. Bağışıklık gelişen çocukların yaş ortalaması, bağışıklık gelişmeyenlere göre önemli derecede yüksektir.
4. Bağışıklık oluşma açısından şunların istatistiksel olarak önemi saptanmadı:
  - Cinsiyet
  - Ebeveynlerin sağlık çalışmanı olması
  - Doğum ağırlığı
  - Sosyoekonomik düzey
  - Kreşe gitme
  - Okula giden kardeş
  - Evde sigara içilmesi
  - Son bir ayda hastalık geçirmesi
1. Bağışıklık oluşturma açısından şunların istatistiksel olarak önemi saptandı:
  - Yaş
  - Aşılama sayısı: Dört aşılı çocuklarda anti-PRP düzey ortalaması, tüm diğer aşı gruplarından istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
2. Aşılama durumu arttıkça, çocukların boğaz kültüründe Hib taşıyıcılığı azalmaktaydı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

## ÖZET

### Aşılı ve Aşısız Çocuklarda Hemofilus İnfluenza Tip B Seroprevelansı

**Amaç:** İnvazif Hemofilus influenza tip b (Hib) enfeksiyonun çocuklarda mortalite ve morbiditesi yüksektir. Ülkemizde Hib'in ulusal aşı takvimine eklenmesi 26 Ekim 2006 tarihindedir. Bu çalışmada Hib aşılı ve aşısız çocuklarda Hib bağıışıklık düzey değişimlerini ve etkili olan faktörler araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Her biri 30 çocuktan oluşan, toplam 150 çocuk beş gruba ayrıldı: aşısız, bir-iki-üç ve dört kez Hib aşılı. Ailelerin sosyoekonomik ve sosyodemografik özellikleri anket aracılığı ile sorgulanmıştır. Çocukların anti-PRP antikor düzeyleri ELISA yöntemiyle değerlendirildi. Hib kolonizasyonunu değerlendirmek için, boğaz kültürü alındı. İstatik çalışmalar SPSS 15.0 paket programı ile gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen aşısız grupta doğal immünite oranı %86,7'dir. Ortalama anti-PRP düzeyi, bir-iki-üç ve dört kez aşılı çocuklarda sırasıyla 1,2 - 2,5 - 4,2 ve 8,3 µg/mL olarak bulunmuştur. Koruyucu düzey üzerinde Hib antikor varlığı aşılı çocuklarda aynı sırayla %73,3 - %83,3 - %90,0 ve %100,0 oranında bulunmuştur. Nazofaringeal Hib kolonizasyonun %5,3 olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuçlar:** Ülkemizde yapılan Hib aşılması immüniteyi sağlamaktadır, ancak %100 koruyuculuk sağlanması için rapel dozunun yapılması şarttır. Aşılama sayısı arttıkça Hib kolonizasyonu azalmaktadır. Aşılama sayısı ve yaş arttıkça, bağıışıklık artmaktadır. Bağıışıklık düzeyi ile cinsiyet, doğum ağırlığı, sosyoekonomik düzey ve kreşe gitme ile ilişki tespit edilememiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hib aşısı, bağıışıklanma, Hib kolonizasyonu, Sosyoekonomik düzey

## SUMMARY

### **The Seroprevalence of Haemophilus influenzae Type B among Vaccinated and Unvaccinated Children**

**Objective:** Invasive Haemophilus Influenzae type b (Hib) infection has a major morbidity and mortality in the childhood period. In our country, addition date of Hib vaccine to National Vaccine Schedule is 26 October 2006. In this study, we analyzed immunity level changes of Hib in vaccinated and unvaccinated children, and factors that effected immunity.

**Methods and Material:** 150 children were divided into 5 groups, each consisting of 30 children according to their Hib vaccination status: unvaccinated, vaccinated once, twice, thrice, and four times. Socioeconomic and sociodemographic data of their families were questioned with a questionnaire. Anti-PRP antibody levels of the children were evaluated via ELISA procedure. Nasopharyngeal cultures were obtained to investigate colonization of Hib. SPSS 15.0 program pack was used for statistical evaluation.

**Results:** 86.7% of the unvaccinated children were immune naturally. Average anti-PRP levels were 1.2 – 2.5 – 4.2 – 8.3 µg/mL ( once–twice–thrice and four times vaccinated children respectively). Hib antibody existences, above the protective level, of vaccinated children were 73.3% - 83.3% - 90% - 100%, in the same order. Nasopharyngeal colonization of Hib was found to be 5.3%.

**Conclusion:** Hib vaccination provides immunity. To obtain 100% immunity, booster injections are needed. When number of vaccinations increase, Hib colonization decreases. The level of immunity increases as the number of vaccinations and age increase. No relationship is established between immunity and gender or birth weight or socioeconomic level or day- care-center attending.

**Key Words:** Hib vaccination, immunization, Hib colonization, socioeconomic level



## KAYNAKLAR

1. Mallet E, Belohradsky BH, Lagos R, Gothefors L, Camier P, Kanra G, et al. Hexavalent Vaccine Trial Study Group. A liquid hexavalent combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, Haemophilus influenzae type B and hepatitis B: review of immunogenicity and safety. *Vaccine*. 2004; 22(11-12):1343-1357
2. Eskola J, Olander RM, Hovi T, Litmanen L, Peltola S, Kayhty H. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Lancet*. 1996; 348(9043):1688-92
3. American Academy of Pediatrics. Combination Vaccines for Childhood Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *Pediatrics*. 1999; 103:1064-7
4. Clement DA. H. Influenzae Type B. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, (eds) *Krugman's Infectious Diseases in Children*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998: 140-56
5. Daum RS, Granoff DM. A vaccine against Haemophilus influenzae type b. *Pediatr Infect Dis*. 1985; 4(4):355-7
6. American Academy of Pediatrics, Haemophilus Influenzae Infections, Pickering LK (ed), 2003 Red Book: Report of Committee on Infectious diseases. 26th edition. Elk Grove Village; 293-301
7. World Health Organization. Haemophilus Influenzae type b meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case fatality rates. Geneva: WHO, Department of vaccines and Biologicals, 2002
8. Ceyhan M. Hemofilus influenza tip b aşısı. *Pediatric Katkı Dergisi*, 2006; 28:5-6
9. Ward JI, Zangwill KM. Haemophilus Influenzae Vaccines, In: Plotkin WA, editor. *Vaccines*, Philadelphia: Saunders Company. 1999:183-221
10. Levine OS, Schwarts B, Pierce N, Kane M. Development, evaluation and implementation of Haemophilus influenzae type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1998; 17:95-113
11. Levine OS, Lagos R, Munoz A, Villaroel J, Alvares AM, Abrego P. Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccination against Haemophilus Influenzae type b. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18:1060-4
12. Clements DA. Haemophilus Influenzae type b, *Krugman's Infectious Disease of Children*, Eleven Edition: 140-146, 239-257
13. Aydın N. Hemofilus influenza: Mikrobiyoloji, patogenezi, tanı, epidemiyoloji ve Türkiye'deki Durumu, XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Kitabı Antalya 2000; 111-115

14. Galil K, Singleton R, Levine OS. Re-emergence of invasive Haemophilus influenzae type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 179:101-106
15. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji 8. Basım. İzmir. Barış Yayınları 1994; 120-6
16. Barbour ML. Conjugata vaccines and the carriage of Haemophilus Influenzae type b. *Emerg Infect Dis j.* 1996; 3:176-82
17. Watt JP, Levine OS, Santosham M. Global reduction of Hib disease: What are the next steps? In: Proceedings of the meeting Scottsdale, Arizona. *J Pediatr.* 2003; 143:163-87
18. Peltola H. Haemophilus influenzae type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17(9 ):126-32
19. Salisbury DM. The Introduction of Haemophilus Influenzae type b in to UK: Practical steps to assure Success, *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17:136-9
20. Wenger JD. Epidemiology of Haemophilus Influenzae Disease and Impact of Haemophilus Influenzae type b Conjugate Vaccines in the US and Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 19:123-9
21. Feikin DR, Nelson CB, Watt JP, Mohsni E, Wenger JD, Levine OS. Rapid assessment tool for Haemophilus influenzae type b disease in developing countries. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(7):1270-6
22. Weiss DP, Coplan P, Guess H. Epidemiology of bacterial meningitis among children in Brazil, 1997-1998. *Rev Saude Publica* 2000; 35(3):249-55
23. Simoes LL, Andrade AL, Laval CA, Oliveira RM, Silva SA, Martelli CM. Impact of Haemophilus Influenzae vaccination on meningitis in Central Brazil. *Rev Saude Publica* 2004; 38:664-70
24. Kamiya H, Uehara S, Kato T, Shiraki K, Togashi T, Morishima T, et al. Childhood bacterial meningitis in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17:183-5
25. Yang Y, Shen X, Jian Z, Liu X. Study on Haemophilus Influenza type b Diseases in Chine: The Past, Present and Future. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17:159-65
26. Hussain IH, Sofiah A, Ong LC, Choo KE, Musa MN, Teh KH, et al. Haemophilus influenzae meningitis in Malaysia. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17(9):189-90
27. Uysal G, Güven A, Köse G, Yüksel G, Yüksel S, Oskovi H. Çocukluk çağında akut bakteriyel menenjitlerde etyolojik ajanlar, klinik tablo ve prognoz. *Turkiye Klinikleri J Pediatr.* 2001; 10(2):93-8
28. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(7):1089-96
29. Özdemir H, Tapısız A, Çiftçi E, İnce E, Doğru Ü. Çocuklarda Akut Bakteriyel Menenjit. *J Pediatr Inf.* 2010; 4:9-14

30. Akçakaya N ve ark. Hemophilus influenza tip b aşısı. *J Pediatr Inf* . 2008; 2 (2):17-9
31. Nagao AT, Costa-Carvalho BT, Arslanian C, Sole D, Naspitz C, Carneiro-Sampaio MM. Placental transfer of IgG antibodies against Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide in Brazilian term and preterm newborns. *J Trop Pediatr*. 1999; 45(3):171-3
32. Takala AK, Meurman O, Kleemola M, Kela E, Rönberg PR, Eskola J, et al. Preceding respiratory infection predisposing for primary and secondary invasive Haemophilus influenzae type b disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12(3):189-95
33. Broome CV. Epidemiology of Haemophilus influenzae type b infections in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 1987; 6(8):779-82
34. Hall DB, Lum MK, Knutson LR, Heyward WL, Ward JI. Pharyngeal carriage and acquisition of anticapsular antibody to Haemophilus influenzae type b in a high-risk population in southwestern Alaska. *Am J Epidemiol*. 1987; 126(6):1190-7
35. Shapiro ED, Ward JI. The epidemiology and prevention of disease caused by Haemophilus influenzae type b. *Epidemiol Rev*. 1991; 13:113-42
36. Schneerson R, Rodrigues LP, Parke JC Jr, Robbins JB. Immunity to disease caused by Hemophilus influenzae type b. II. Specificity and some biologic characteristics of "natural," infection-acquired, and immunization-induced antibodies to the capsular polysaccharide of Hemophilus influenzae type b. *J Immunol*. 1971; 107(4):1081-9
37. Jafari HS, Adams WG, Robinson KA, Plikaytis BD, Wenger JD. Haemophilus influenzae study group, Efficacy of Haemophilus influenzae study group, Efficacy of Haemophilus Influenzae type b Conjugate Vaccines and Persistence of Disease in disavantages Populations, *American Journal of Public Health* 1999; 89(3):364-368
38. Mühleman K, Alexander ER, Weiss N, Pepe M, Schoopfer K. Haemophilus influenzae study group, risk factors for invasive Haemophilus influenzae disease among children 2-16 years of age in the vaccine era, Switzerland 1991-1993. *International Journal of Epidemiology* 1996; 25(6):1280-85
39. Lee CC, Middaugh NA, Howie SR, Ezzati M. Association of secondhand smoke exposure with pediatric invasive bacterial disease and bacterial carriage: a systematic review and meta-analysis. *PLOS Med*. 2010 Dec 7; 7(12):e1000374
40. Slack MPE. Haemophilus spp. In: Armstrong D, Cohen J. Editors *Infectious Diseases* 1st edition. London: Mosby Harcourt Publishers. 1999; 8-20
41. Mamal Torun M. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji* 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 1653-1658
42. Mace SE. Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin North America* 2008; 26(2):281-317
43. García-Rodríguez JA, Fresnadillo Martínez MJ. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 50:59-73

44. Masuda D. Prevalence of Haemophilus influenzae carriers in the Catalan preschool population. *Eur. J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000; 19:301-304
45. Oguzkaya-Artan M, Baykan Z, Artan C. Carriage rate of Haemophilus influenzae among preschool children in Turkey. *Jpn J Infect Dis.* 2007 Jul; 60(4):179-82
46. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med.* 1997; 37(14):970-6
47. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit 1: Etiyopatogenez, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46:57-66
48. Weber JE, Chudnofsky CR, Younger JG. A randomized comparison of helium-oxygen mixture (Heliox) and racemic epinephrine for the treatment of moderate to severe group. *Pediatrics* 2001; 107(6):96
49. Committee on Infectious Disease, American Academy of Pediatrics, Haemophilus Influenzae Infections. In Red Book 2000: Report of the Committee on Infectious Diseases, 25th ed Elk Grove Village. *American Academy of Pediatrics* 2000; 351-359
50. Prober CG: Central nervous system infections, "Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds): Nelson textbook of pediatrics. 18th edition," Philadelphia Saunders Elsevier 2007; 2512-24
51. Leiberman A, Dağan R, Leibovitz E, Yagupskyn P, Fliss DM. The bacteriology of the nasopharynx in childhood, international in childhood. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 1999; 49(1):151-153
52. İnce E. Bakteri menenjitinin ve komplikasyonlarının patogenezi. *Ankem Dergisi* 2008; 22(2):152-65
53. Gilbert GL, Clements DA, Broughton S. Haemophilus influenzae type b infections in Victoria, Australia 1985-1987 population based study to determine the need for immunization. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9:252-257
54. Friedland IR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. *Clin Pharmacokinet.* 2000; 39(5):335-43
55. Kara A. Çocuklarda menenjit tedavisi. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2007; 1:40-4
56. Berkiten R. Türkiye’de bata laktamaz pozitifliği ve antibiyotiklere direnç (1987-2002). *Ankem Dergisi* 2004; 18(1):53-60
57. Prasad K, Karlupia N. Prevention of bacterial meningitis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med.* 2007; 101(10):2037-43
58. American Academy of Pediatrics. Pertussis In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. (eds), Red Book: 2006 Report of the Committee on 64 Infectious Diseases. 27th. ed. Elk Grove Village, IL: *American Academy of Pediatrics* 2006; 498-520

59. Vogel FR, Hem SL. Immunologic adjuvants. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA(eds). *Vaccines* (5th ed). Philadelphia: WB Saunders 2008; 59-71
60. Dominic F, Kelly, E. Richard Moxon, Andrew J. Pollard Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines review article. *Immunology* 2004; 113:163-174
61. Yurdakök K, İnce T. Aşı adjuvanları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51(4):225-229
62. Peltola H, Kaythy H, Sivonen A, Makela H. Haemophilus Influenzae type b capsular polysaccharide vaccine in children. A double-blind field study of 100.000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics* 1997; 60:730
63. Goobel WF. Studies on bacterial antigens. II. Immunity to experimental pneumococcal infection with antigens containing saccharides of synthetic origin. *J Exp Med* . 1940; 72:83
64. Kaythy H, Karanko V, Peltola H, Makela H. Serum Antibodies After Vaccination with Haemophilus Influenzae type b Capsular Polysaccharide and Responses to Reimmunization; No Evidence of immunologic Tolerance or Memory. *Pediatrics* 1984; 74(5):857-65
65. <<http://www.asicalismagrubu.org/d13asp>> (15.09.2010)
66. Özmert E, Yurdakök K. Çocukluk Çağı Kombine Aşılar. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19(2-3):302-308
67. T.C. Sağlık Bakanlığı. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi 2008/14. Ankara: Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
68. Yalçın S. Yurdakök K. Aşılamada Yan Etkiler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19(2-3): 308-312
69. <<http://www.saglik.gov.tr/TSHGM/belge/1-895/genisletilmis-bagisiklama-programi.html>> (25.12.2010)
70. Heath PT. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: a review of efficacy data. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17(9):117-22
71. Gomez E, Moore A, Sanchez J, Kool J, Castellanos PL, Feris JM, et al. The epidemiology of Haemophilus influenzae type b carriage among infants and young children in Santo Domingo, Dominican Republic. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17(9):782-6
72. Zielinski A, Kwon CB, Tomaszunas-Blaszczyk J, Magdzik W, Bennett JV. Risk of Haemophilus influenzae type b meningitis in Polish children varies directly with number of siblings: possible implications for vaccination strategies. *Eur J Epidemiol*. 2003; 18(9):917-22
73. Principi N, Marchisio P, Schito GC, Mannelli S. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. Ascanius project collaborative group. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18(6):517-23

74. Bakir M, Yagci A, Ulger N, Akbenlioglu C, Ilki A, Soyletir G, et al. Pharyngeal colonization with *Haemophilus influenzae* type b among healthy Turkish infants and children. *Pediatr Int.* 2002; 44(4):381-6
75. Daum RS. *Haemophilus Influenzae*. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Editors. Nelson Textbook of Pediatrics 17 th edition. Philadelphia, Saunders 2004; 904-908
76. Peerbooms PGH, Engelen MN, Stokman DAJ. Nasopharyngeal carriage of potential pathogens related today care attendance, with special reference to the molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae*. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(8):2832-6.
77. Pereiro I, Díez-Domingo J, Segarra L, Ballester A, Albert A, Morant A. Risk factors for invasive disease among children in Spain. *J Infect Dis.* 2004; 48(4):320-9
78. Takala AK, Clements DA. Socioeconomic risk factors for invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *J Infect Dis.* 1992; 165(1):11-5
79. Ünalın P. 0-6 Yaş Grubunda Hemofilus İnfluenza Tip B'ye Karşı Oluşan Doğal İmmuniteyi Araştırmak Amacıyla Prospektif Bir Çalışma, Uzmanlık Tezi İstanbul, 1996
80. Ertan P. 6 Ay- 5 Yaş Arası Sağlıklı Çocuklarda Hemofilus İnfluenza Tip B Doğal Antikorlarının Araştırılması, 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, İstanbul Ekim 1999
81. Arvas A, Gur E, Bahar H, Torun MM, Demirci M, Aslan M, et al. *Haemophilus influenzae* type b antibodies in vaccinated and non-vaccinated children. *Pediatr Int.* 2008; 50(4):469-73
82. Ocaktan E, Özyurda F, Akar N. Natural immunity to *Haemophilus influenzae* type B in children of Ankara, Turkey. *Pediatr Int.* 2004; 46:280-84
83. Taştan Y, Alikışifoglu M, Ilter O, Erginöz E, Arvas A, Yüksel D, et al. Natural immunity to *Haemophilus influenzae* type b among healthy children in İstanbul. Turkey. *Indian Pediatr.* 2000; 37(4):414-7
84. Ballereau F, Speich M, Apaire-Marchais V. Natural *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies in 412 infants and children from West Africa (Burkina-Faso) and France: a cross-sectional serosurvey. *Eur J Epidemiol.* 1999; 15(6):577-82
85. Anderson P, Ingram DL, Pichichero ME, Peter G. A high degree of natural immunologic priming to the capsular polysaccharide may not prevent *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(7):589-91
86. Fernandez J, Levine OS, Sanchez J, Balter S, LaClaire L, Feris J, et al. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b colonization by vaccination: correlation with serum anti-capsular IgG concentration. *J Infect Dis.* 2000; 182(5):1553-6
87. Morris SK, Moss WJ, Halsey N. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(7):435-43

88. Cartwright KA. Vaccination against Haemophilus influenzae b disease. *BMJ*. 1992; 305(6852):485-6
89. Ladhani S, Slack MP, Heath PT, Ramsay ME. Changes in ascertainment of Hib and its influence on the estimation of disease incidence in the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2007; 135(5):861-7
90. Ramsay ME, McVernon J, Andrews NJ, Heath PT, Slack MP. Estimating Haemophilus influenzae type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis*. 2003; 188(4):481-5
91. McVernon J, Ramsay ME, McLean AR. Understanding the impact of Hib conjugate vaccine on transmission, immunity and disease in the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2008; 136(6):800-12
92. Trotter CL, Ramsay ME, Slack MP. Rising incidence of Haemophilus influenzae type b disease in England and Wales indicates a need for a second catch-up vaccination campaign. *Commun Dis Public Health*. 2003; 6(1):55-8
93. García-Rodríguez JA, Fresnadillo Martínez MJ. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 50(2):59-73
94. Oguzkaya-Artan M, Baykan Z, Artan C. Carriage rate of Haemophilus influenzae among preschool children in Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2007; 60(4):179-82
95. Önlen Y, Dinç E, Ağaç E, Çetmeli G, Özgüneş N. 0-5 yaş çocukların boğaz kültürlerinde Hemofilus influenza sıklığı *İstanbul Çocuk Kliniği Dergisi* 2000; 13(2): 53-54
96. Takala AK, Santosham M, Almedio-Hill J, Wolff M, Newcomer W, Reid R, et al. Vaccination with Haemophilus Influenzae type b meningococcal protein conjugate vaccine reduces oropharyngeal carriage of Haemophilus influenzae type b among American Indian children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12(7):593-9
97. Bakir M, Yagcı A, Ulger N, Akbenlioglu C, Ilki A, Soyletir G, et al. Pharyngeal colonization with Haemophilus influenzae type b among healthy Turkish infants and children. *Pediatr Int*. 2002; 44(4):381-6
98. Kurtoglu M, Berktaş G, Bozkurt H. Carriage of group A beta-hemolytic streptococci and Haemophilus influenza in day care centers. *Turkish J Infect*. 2003; 17:281-284
99. Fontanals D, Bou R, Pons I, Sanfeliu I, Domínguez A, Pineda V, et al. Prevalence of Haemophilus influenzae carriers in the Catalan preschool population. Working Group on Invasive Disease Caused by Haemophilus influenzae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19(4):301-4
100. Masuda K, Masuda R, Nishi J, Tokuda K, Yoshinaga M, Miyata K. Incidences of nasopharyngeal colonization of respiratory bacterial pathogens in Japanese children attending day-care centers. *Pediatr Int*. 2002; 44(4):376-80
101. Ayyıldız A, Aktaş AE, Yazgı H. Nasopharyngeal carriage rate of Haemophilus influenzae in children aged 7-12 years in Turkey. *Int J Clin Pract*. 2003; 57(8):686-8

102. Marchisio P, Stefania G, Esposito S. Seasonal variations in nasopharyngeal carriage of respiratory pathogens in healthy Italian children attending day-care centers or schools. *J Med Microbiol.* 2001; 50:1095-1099
103. Liassine N, Gervaix A, Hegi R, Strautman G, Suter S, Auckenthaler R. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the oropharynx of healthy children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999; 18(3):217-20
104. Naaber P, Tamm E, Pütsepp A, Koljalg S, Maimets M. Nasopharyngeal carriage and antibacterial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in Estonian children. *Clin Microbiol Infect.* 2000; 6(12):675-7
105. Dabernat H, Plisson-Saune MA, Delmas C, Seguy M, Faucon G, Pelissier R, et al. *Haemophilus influenzae* carriage in children attending French day care centers: a molecular epidemiological study. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(4):1664-72
106. Rapola S, Salo E, Kiiski P. Comparison of four different sampling methods for detecting pharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in children. *J Clin Microbiol.* 1997; 35:1077-1079
107. Peerbooms PG, Engelen MN, Stokman DA. Nasopharyngeal carriage of potential bacterial pathogens related to day care attendance, with special reference to the molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae*. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(8):2832-6
108. Greenberg D, Broides A, Blancovich I, Peled N, Givon-Lavi N, Dagan R. Relative importance of nasopharyngeal versus oropharyngeal sampling for isolation of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from healthy and sick individuals varies with age. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(10):4604-9
109. Sulikowska A, Grzesiowski P, Sadowy E. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from the nasopharynxes of asymptomatic children and molecular analysis of *S.pneumoniae* and *H. influenzae* strains replacement in the nasopharynx. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:3942-9.
110. Berkovitch M, Bulkowstein M, Zhovtis D, Greenberg R, Nitzan Y, Barzilay B, et al. Colonization rate of bacteria in the throat of healthy infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002; 63(1):19-24
111. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MP, Bowen-Morris J, Griffiths H, et al. Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccination in the United Kingdom. *JAMA.* 2000; 284(18):2334-40
112. Gessner BD, Sedyaningsih ER, Griffiths UK, Sutanto A, Linehan M, Mercer D, et al. Vaccine-preventable *haemophilus influenzae* type B disease burden and cost-effectiveness of infant vaccination in Indonesia. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(5):438-43



## EKLER

## ANKET

Çocuğunuzun Adı-Soyadı	.....	Tarih	.....
Yaşı	.....	Tlf: Ev	0 (.....) .....
Doğum Tarihi	.....	Tlf: Baba iş	0 (.....) .....
Okul Adı	.....	Tlf: Anne iş	0 (.....) .....
Sınıfı	.....	Tlf: Baba Cep	0 (.....) .....
Cinsiyeti	.....	Tlf: Anne Cep	0 (.....) .....
Sosyal Güvence	<input type="checkbox"/> Devlet Memuru <input type="checkbox"/> BağKur <input type="checkbox"/> SSK <input type="checkbox"/> Yeşil Kart <input type="checkbox"/> Yok	Ev Adres	Mahalle: ..... Cadde : ..... Sokak : ..... Kapı No: .....
Anne Adı	.....	Anne İş Adres	
Baba Adı	.....	Baba İş Adres	

Anne mesleği sağlık çalışanı:.....

Baba mesleği sağlık çalışanı:.....

Çocuğun cinsiyeti:.....

Doğum ağırlığı:.....

Kreyşe gidiyor mu:.....

Son 1 ayda hastalık geçirdi mi ?

- ÜSYE
- Otitis media
- Pnömoni
- Menenjit

Aşı kartı varmı ?

Şu ana kadar hangi aşılar yapıldı ?.....

- Ev:  Kendimin  
 Kira

Ev de ısımak için ne kullanıyorsunuz ?

- Soba
- Merkezi ısınma sistemi
- Doğalgaz

Çocuk Sayısı ve yaşları: .....

Okula giden kardeş varmı?

- Var
- Yok

Aylık Geliriniz:

- .....

Çocuğunuzda Aşağıdaki hastalıklardan birisi var mı?

- Verem
- Kanser (adı .....
- Böbrek Hastalığı (adı .....

Ailede sigara içen var mı?

- Var
- Yok