

***Haemophilus influenzae* tip b Aşılması Yapılan İki Çocukta İnvaziv *Haemophilus influenzae* Enfeksiyonları**

Invazive Haemophilus influenzae Infections in Two Children who Vaccinated with Haemophilus influenzae type b Vaccine

Çağlar Ödek¹, Halil Özdemir², Anıl Tapısız², Ergin Çiftçi², Figen Doğu³, Haluk Güriz⁴, Erdal İnce², Ülker Doğru²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Özet

Haemophilus influenzae tip b (Hib) menenjit, bakteriyemi, pnömoni gibi invaziv enfeksiyonlara sebep olabilen bir bakteridir. İnvaziv enfeksiyon gelişen olgular büyük çoğunlukla beş yaşın altında olup, en büyük riski 6-12 aylık çocuklar taşımaktadır. Konjuge Hib aşısının kullanıma girmesinden sonra invaziv enfeksiyonların görülme sıklığında belirgin düşüş gözlenmiştir. Ancak, aşılama sonrasında da invaziv hastalık saptanan olgular bildirilmektedir. Bunun nedenini açıklamak için çeşitli hipotezler sunulmaktadır. Tip b dışı serotiplerle gelişen enfeksiyonların sıklığında artışla ilgili kesin kanıt olmamakla birlikte, çeşitli vakalar bildirilmiştir. İmmün yetmezlik varlığında spesifik antikor yanıtı yetersiz olabileceğinden invaziv Hib enfeksiyonları görülebilir. Burada aşı şemasına uygun aşılamaya karşın invaziv *H. influenzae* enfeksiyonu gelişen iki olgu sunulmuştur.

(*Çocuk Enf Derg* 2010; 4: 76-8)

Anahtar kelimeler: Çocuk, *Haemophilus influenzae* tip b

Abstract

Haemophilus influenzae type b (Hib) causes invasive infectious diseases such as meningitis, bacteremia and pneumonia. Invasive Hib infections occur mostly in children under five years old, but in the first 6-12 months of their life they are at greatest risk for the disease. After the introduction of conjugate Hib vaccines, the incidence of invasive Hib infections has decreased. There are still some cases of invasive Hib disease immunization with conjugate Hib vaccine. There is no evidence that non-type b infections have increased in frequency, but some cases have been reported. Patients with immune deficiency syndromes can also have invasive Hib infections because of inadequate antibody responses. Here, we present two cases with invasive Hib infections immunization with conjugate Hib vaccines.

(*Çocuk Enf Derg* 2010; 4: 76-8)

Key words: Child, *Haemophilus influenzae* type b

Geliş Tarihi: 09.09.2009

Kabul Tarihi: 29.10.2009

Yazışma Adresi:

Correspondence Address:

Dr. Halil Özdemir
Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı,
Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 595 65 39
E-posta:
doktorhalil@gmail.com
doi:10.5152/ced.2010.06

Giriş

Haemophilus influenzae küçük, pleomorfik, gram negatif bir kokobasildir. Hareketsiz, sporsuz, fakültatif anaerob bir mikroorganizmadır. Organizmanın en dışında bulunan polisakkarit yapıdaki kapsül başlıca virülans faktörü olup mikroorganizmayı fagositozdan korur. Kapsül polisakkaritine göre altı serotipi (a, b, c, d, e, f) bulunmak-

tadır. *H. influenzae* enfeksiyonları sıklıkla asemptomatik olup otitis media, sinüzit, bronşit ve konjunktivit gibi mukozal enfeksiyonlar ikinci sıklıkta görülür. Daha az sıklıkta menenjit, bakteriyemi, epiglotit, pnömoni, septik artrit, perikardit, osteomyelit ve selülit gibi invaziv hastalıklara yol açar. İnvaziv hastalıktan sorumlu olan suşların büyük çoğunluğu (%95) tip b kapsüle sahiptir. İnvaziv enfeksiyonların görüldüğü olguların %85'i beş yaş altı

çocuklar olup, 6-12 aylık çocuklarda risk en yüksek düzeydedir (1). Aşının kullanıma girmesinden önce *H. influenzae* tip b (Hib) çocuklarda en sık menenjit etkeni olarak bilinmekteydi. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1988 yılında konjuge Hib aşısının kullanıma girmesiyle, 1995'ten itibaren invaziv Hib enfeksiyonlarında %95-99 oranında azalma gerçekleşmiş ve beş yaş altında invaziv Hib enfeksiyonu sıklığı 1/100 000'den az görülmeye başlanmıştır. Ancak, aşılanmış çocuklarda da invaziv Hib enfeksiyonları görülebilmektedir. Hib'nin ülkemizdeki çocuklarda da önemli bir enfeksiyon etkeni olduğu bildirilmiştir (2). Ayrıca, Hib aşısı sonrasında tip b dışı suşlarla invaziv hastalık gelişen olgular bildirilmiştir (3,4). Burada aşılama sonrasında invaziv *H. influenzae* enfeksiyonu görülen iki olgu sunulmuştur.

Vaka sunumları

Vaka 1: On sekiz aylık erkek hasta ateş, huzursuzluk ve kusma yakınmalarıyla başvurdu. Öyküsünden, dört gün önce 39°C'ye kadar yükselen ateş ve huzursuzluk yakınmalarıyla çocuk acil polikliniğine başvurduğu ve akut otitis media tanısıyla oral amoksisilin-klavulonat ve antipiretik verildiği öğrenildi. Dört gün süresince başlanan tedaviyi uygun şekilde kullanmasına karşın, ateşi düşmeyen hastanın huzursuzluğu artmış, uykuya eğilim ve kusma yakınmaları başlamış. Beslenmeye karşı isteksizliği gelişmiş. Hasta değerlendirildiğinde uykuya meyilliydi ve ense sertliği vardı. Diğer fizik inceleme bulguları doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre sayısı: 13 100/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı: 104 mm/saat ve C-reaktif protein: 15,2 mg/dL idi. Tam idrar tetkiki ve akciğer grafisi normaldi. Lomber ponksiyon yapılan hastanın beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde lökosit sayısı: 430/mm³, glukoz: 42 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri: 117 mg/dL) ve protein: 31,5 mg/dL idi. BOS kültüründe üreme olmadı, ama ilk başvuruda alınan kan kültüründe Hib üredi. Hastaya Hib menenjitisi tanısıyla iki gün intravenöz deksametazon ve on gün intravenöz seftriakson tedavisi verildi. Üç doz Hib aşılmasına karşın invaziv enfeksiyon gelişmesi nedeniyle, hasta immün yetmezlik açısından tarandı ve serum IgG (305 mg/dL) ve IgA (21 mg/dL) düzeylerinin düşük olduğu görüldü. Hasta süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi tanısıyla izleme alındı.

Vaka 2: On sekiz aylık kız hasta ateş ve huzursuzluk yakınmalarıyla başvurdu. Öyküsünden yakınmalarının iki gündür devam ettiği, 39,5°C'ye kadar yükselen ateşi ve huzursuzluğu olduğu öğrenildi. Fizik incelemesi doğaldı ve enfeksiyon odağı tespit edilemedi. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre sayısı: 18 000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı: 80 mm/s, C-reaktif protein: 7,9 mg/dL idi. Tam idrar tetkiki ve akciğer grafisi normaldi. Bakteriyemi tanısıyla ayaktan intravenöz seftriakson tedavisi başlanan hastanın kan kültüründe *H. influenzae* tip a üredi. Günlük olarak kontrole gelen hastanın tedavisinin 3. gününde sağ tarafta mastoidit geliştiği gözlemlendi. Bunun üzerine miringotomi yapıldı ve seftriakson tedavisi on güne tamamlandıktan sonra oral

amoksisilin-klavulonat ile taburcu edildi. Öz geçmişi sorgulandığında üç doz Hib aşısının yapılmış olduğu öğrenildi. Hastanın yapılan tetkiklerinde immün yetmezliğe ait patolojik bulguya rastlanmadı.

Tartışma

H. influenzae, doğal yaşam alanı insan üst solunum yolları olan ve damlacık yolu ya da solunum yolu sekresyonlarına direk temas sonucu bulaşan bir patojendir. Özellikle, çocukların %40 ile %80'inde nazofarenkste tip b dışı suşlarla asemptomatik kolonizasyon olur. Hib ile kolonizasyon nadir görülür. Konjuge aşılardan kullanıma girmesinden önce Hib ABD'de çocukluk çağı menenjitinin en sık etkeniyken 1988 yılında aşının kullanıma girmesiyle görülme sıklığı %95-99 oranında azalmış ve beş yaş altında 1/100 000'in altına inmiştir. Daha önce %2-5 oranında bildirilen Hib ile nazofarengeal kolonizasyon oranı da belirgin olarak gerilemiştir (1). Konjuge Hib aşılıları özellikle invaziv Hib enfeksiyonlarının önlenmesinde etkili ve emniyetli aşılardır (3,4). Swingler ve ark.'nın yaptıkları "Cochrane" veritabanı incelemesinde konjuge aşının invaziv Hib enfeksiyonunu önlemede %46 ile %93 arasında etkili olduğu ve 257 000 çocukta ciddi bir yan etkisinin görülmediği saptanmıştır (5). Gambia'da konjuge Hib aşısının rutin aşılama programına alınmasından sonra, 200/100 000'in üzerinde olan invaziv Hib enfeksiyonu insidansının, bağışıklamanın 2. yılında 21/100 000'e, 5. yılında ise sifıra kadar indiği saptanmıştır. Aynı çalışmada %12 olan Hib taşıyıcılığının da %0,25'e gerilediği görülmüştür (6). Avrupa'da aşılama ile on yıl içerisinde Hib menenjitisi görülme sıklığının %90 azaldığı gözlenmiştir (7).

Yapılan çalışmalar da göstermektedir ki, aşılamanın invaziv Hib enfeksiyonlarını önlemedeki başarısı açıktır. Ancak, aşılama karşı invaziv *H. influenzae* enfeksiyonları görülebilmektedir. Bunun nedeni mikroorganizmanın genotipik farklılığı, kapsül yapısında değişiklik, geçici serotip replasmanı, uygulanan aşının yetersizliği gibi hipotezlerle açıklanmaya çalışılmaktadır (8,9). Hib enfeksiyonlarındaki düşüş sonrasında tiplendirilemeyen veya diğer suşlarla invaziv hastalık gelişmesinden endişe edilmiştir. Diğer suşlarla meydana gelen *H. influenzae* enfeksiyonlarının sıklığında artış kanıtlanmamış olmakla birlikte tip a ve tip f ile meydana gelen invaziv hastalığın görüldüğü olgular bildirilmiştir. Adderson ve ark. 2001 yılında on aylık dönem içerisinde dördü menenjit olmak üzere toplam beş invaziv *H. influenzae* tip a enfeksiyonu bildirmiştir (10). Ribeiro ve ark.'nın Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada, Hib aşısının rutin aşı takvimine alınmasından bir yıl sonra Hib menenjitinin %69 oranında azaldığı, tip a menenjitisi görülme sıklığının ise sekiz kat arttığı saptanmıştır. Aynı araştırmacıların aşılamanın 5. yılında yaptıkları ikinci çalışmada, tip a suşuna bağlı gelişen bu enfeksiyonların geçici bir serotip replasmanına bağlı olduğu bildirilmiştir (11). Kalies ve ark.'nın Almanya'dan yaptıkları çalışmada ise 1998-2005 yılları arasında invaziv

H. influenzae enfeksiyonu geçiren vakalar incelenmiş ve tip b dışı serotiplerle meydana gelen enfeksiyon sıklığında artış saptanmamıştır (12). Sunduğumuz ikinci olguda *H. influenzae* tip a'nın gösterilmesi bu noktada önem taşımaktadır.

Şemaya uygun aşılama yapılmasına karşın aspleni/sple-nektomi, antikor eksikliği sendromları, kompleman eksiklikleri, maligniteler, HIV enfeksiyonu gibi doğuştan ya da edinilmiş immün yetmezlikleri olan çocuklarda spesifik antikor üretiminde yetersizlik görülebilmektedir. 2008 yılında ABD'nin Minnesota eyaletinde beş yaş altında invaziv Hib enfeksiyonu saptanan üçü aşılanmamış toplam beş çocukta birinde de hipogamaglobulinemi saptanmıştır (13). İki ile üç doz aşılama ya rağmen invaziv Hib hastalığı geçiren çocuklarda immüno-lojik değerlendirme yapılması önerilmektedir (1). Bu nedenle aşılamaya karşın invaziv *H. influenzae* enfeksiyonu saptanan çocukların immün yetmezlikler açısından incelenmesi faydalı olacaktır. Sunduğumuz ilk olguda, yapılan taramalar sonrasında "süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi" saptanması buna güzel bir örnektir.

Sonuç olarak, Hib aşılması ile invaziv *H. influenzae* enfeksiyonları büyük ölçüde gerilemiş olsa da halen Hib ya da tip a ve tip f gibi diğer suşlarla invaziv enfeksiyonlar görülebilmektedir. Aşılamaya karşın %1-2 gibi düşük bir oranda invaziv Hib enfeksiyonu gözlenebilir. Bunun dışında altta yatan immün yetmezlik sendromları nedeniyle şemaya uygun aşılamaya karşın invaziv enfeksiyonlar gelişebilir. Bu nedenle, hastaların bu açıdan da taranması faydalı olacaktır. Aşının etkinliğini yitirmemesi için soğuk zincir kurallarına dikkat edilmesi ve aşı şemasına uygun zamanlarda yapılması gerekmektedir. İki yaş altında Hib enfeksiyonu geçiren çocuklarda da kalıcı bağışıklık oluşmayacağından, bu çocukların da aşılanmaları uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. American Academy of Pediatrics. Haemophilus influenzae Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006: 310-8.
2. Çiftçi E, Oygar PD, Genç Ç ve ark. Çocuklarda Haemophilus influenzae enfeksiyonları. Türk Pediatri Arşivi 2002; 37: 213-8.
3. Singleton R, Hammit L, Hennessy T et al. The Alaska Haemophilus influenzae Type b Experience: Lessons in Controlling a Vaccine-Preventable Disease. Pediatrics 2006; 118: 421-9.
4. Shapiro ED. Case-control studies of the effectiveness of vaccines: validity and assessment of potential bias. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 127-31.
5. Swingler G, Fransman D, Hussey G. Conjugate vaccines for preventing Haemophilus influenzae type b infections. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD001729.
6. Adegbola RA, Secka O, Lahai G et al. Elimination of Haemophilus influenzae type b (Hib) disease from The Gambia after the introduction of routine immunisation with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. Lancet 2005; 366: 144-50.
7. Bloom DE, Canning D, Weston M. The value of vaccination. World Economics 2005; 6: 15-39.
8. Ulukol B. Yayılmacı Haemophilus influenzae enfeksiyonları ve Haemophilus influenzae tip b aşıları. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2007; 3: 55-64.
9. Tsang RSW, Mubareka S, Sill ML et al. Invasive Haemophilus influenzae in Manitoba, Canada, in the postvaccination era. J Clin Microbiol 2006; 44: 1530-5.
10. Adderson EE, Byington CL, Spencer L et al. Invasive serotype a Haemophilus influenzae infections with a virulence genotype resembling Haemophilus influenzae type b: emerging pathogen in the vaccine era? Pediatrics 2001; 108: 18.
11. Ribeiro GS, Reis JN, Cordeiro SM et al. Prevention of Haemophilus influenzae type b (Hib) meningitis and emergence of serotype replacement with type a strains after introduction of Hib immunization in Brazil. J Infect Dis 2003; 187: 109-16.
12. Kalies H, Siedler A, Gröndahl B et al. Invasive Haemophilus influenzae infections in Germany: impact of non-type b serotypes in the post-vaccine era. BMC Infect Dis 2009; 9: 45.
13. J Rainbow, R Danila, L Bahta, K White et al. Minnesota Dept of Health. F Coronado, A Cohn, T Clark, Div of Bacterial Diseases, J Santoli, L Rodewald, Immunization Svcs Div, National Center for Immunization and Respiratory Diseases; M Jackson, S Lowther, EIS officers, CDC. Invasive Haemophilus influenzae type b disease in five young children. MMWR Weekly 2009; 58: 58-60.