

## HAEMOPHILUS INFLUENZAE TİP b: İMMÜNOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Mustafa BAKIR

Tüm dünyada 5 yaş altında yaklaşık 4 milyon çocuk, çoğu pnömoni olmak üzere akut solunum yolu infeksiyonundan kaybedilmektedir. Pnömoniye bağlı ölümlerin çoğu bakteriyel infeksiyonlara bağlıdır ve *Streptococcus pneumoniae* ile *Haemophilus influenzae* en sık rastlanan bakteriyel etkenlerdir. *S.pneumoniae* ile *H.influenzae* tip b (Hib), çocuklarda bakteriyel menenjit ve baktereminin de en sık etkenleridir. Çocuklarda orta kulak infeksiyonuna oldukça sık rastlanılmaktadır. Bebeklerin % 10'u 3 aylık olana kadar en az bir otit atağı geçirmektedir. Hastalık en sık 6-15 aylık bebeklerde görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde mortalitesi düşük olmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde yüksek olabilmektedir. Gerek akut otit gerekse akut sinüzit etkenleri arasında en sık rastlanılanları *S.pneumoniae* ile *H.influenzae*'dir. Günümüzde bu bakterilere bağlı invazif infeksiyonlardan korunmada çok önemli yol kat edilmiştir.

*H.influenzae* bir Gram negatif kokobasildir. İnsan muköz membranlarının zorunlu parazitidir, hayvanlarda bulunmaz. Sağlıklı çocukların % 10-100'ü bu organizmayı boğazında taşır. Taşınan suşların % 75-95'i tiplendirilemeyen (kapsülsüz) olup sadece % 5-25'i kapsüllü suşlardır. Kapsüllü suşların da yaklaşık yarısı serotip b'dir. *H.influenzae* infeksiyonu otitis media, sinüzit, aspirasyon pnömonisi gibi farinksten direkt yayılma yolu ile oluşmuşsa çoğunlukla tiplendirilemeyen suşlara bağlıdır. Bununla beraber, tip b suşları kapsülsüz suşlara göre kanda daha uzun süre kalabildiği için septik artrit ve menenjit gibi kan yolu ile oluşan infeksiyonlarda etken çoğunlukla tip b suşlarıdır. Gelişmekte olan ülkelerde hem tip b, hem de tiplendirilemeyen *H.influenzae*'nin çocuklarda önemli pnömoni etkenleri olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. Diğer kapsüler serotipler, özellikle a, e, f ve non-kapsüler *H.influenzae* da nadiren invazif infeksiyon etkeni olabilir. *H.influenzae*'nin neden olduğu solunum sistemi non-invazif infeksiyonları otitis media, sinüzit, kronik bronşit ve kistik fibroz akut alevlenmeleri ve konjonktivittir. Bu infeksiyonların büyük çoğunluğu kapsülsüz mikroorganizmalara bağlıdır ve erişkinde sık görülür.

Hib, solunum sekresyonlarının aerosolleri ile veya kontamine materyalle direk temas yoluyla bulaşır. Primer olay nazofarenksin kolonizasyonudur. İnfluenza gibi bir respiratuar virüsle önceden geçirilen infeksiyon Hib ile kolonizasyonu ve bunu takiben infeksiyonu kolaylaştırır. Kolonizasyonu kolaylaştıran en önemli faktörler lipopolisakkarid (LPS), IgA1 proteaz ve "çilotoxin"dir. LPS, mikroorganizmanın solunum epiteline yapışmasını kolaylaştıran adhezinlerden biridir. Diğer adhezinler tablo1'de sunulmuştur. IgA1 proteaz,

solunum mukozasında bulunan IgA'yı parçalar. "Çilotoxin" ise epitel hücreleri yüzeyindeki siliya fonksiyonunu bozar. Solunum sisteminin non-invazif infeksiyonları, solunum yolunu kolonize eden mikroorganizmanın komşuluk yoluyla yayılması sonucu gelişir. Bu infeksiyonların büyük çoğunluğu kapsülsüz *H.influenzae*'ya bağlıdır. Hib'e bağlı invazif infeksiyonlarda en önemli virülans faktörü, mikroorganizmayı fagositozdan ve kompleman aktivasyonuna bağlı parçalanmadan koruyan PRP (poliribosilribitol) polisakkarid kapsüldür. Hayatın ilk 2 ayında anneden intrauterin dönemde geçen anti-PRP antikorlar nedeniyle Hib'e bağlı invazif infeksiyon nadirdir. Bu antikorların düzeyi süt çocukluğu döneminde düştüğü için bu dönemde serumun bakterisidal aktivitesi azalır ve hastalığın insidensi artar. Popülasyonda PRP antikor düzeyi ortalaması arttıkça Hib infeksiyonları sıklığı azalır. Doğal antikor üretiminin Hib ile karşılaşmaya mı yoksa çapraz reaksiyon veren *E.coli* K100 gibi başka bazı mikroorganizmalara mı bağlı olduğu bilinmemektedir.

Hib faringeal taşıyıcılığı, organizmanın bulaşmasında, Hib hastalığının patogenezinde ve bakteriye bağışıklık geliştirilmesinde önemli rol oynar. Günümüzde birçok ülkede uygulanmakta olan konjuge Hib aşısının başarısı, kısmen taşıyıcılığı azaltmasına bağlıdır. Hib konjuge aşı programı uygulayan ülkelerde hastalığın insidensi belirgin bir biçimde azalmıştır. Hib taşıyıcılığının epidemiolojisini oluşturan faktörlerin çoğu sosyal ve demografiktir. Küçük bir çocukta Hib taşıyıcılığının olasılığı, organizmaya maruz kalma olasılığı ile yakından ilgilidir. Birçok surveians boğaz kültürü ile Hib taşıyıcılığını % 3-5 oranında bildirmiştir. Taşıyıcılık oranı ilk 6 ayda düşüktür, 3-5 yaşında en yüksek düzeye ulaşır, erişkinde azalır. Kalabalık yaşam koşullarında belirgin derecede artar. Ailedeki çocuk sayısı ile birlikte Hib taşıyıcılığının arttığı bildirilmiştir. Çalışmaların çoğunda iklim, cinsiyet ve ırkın taşıyıcılık üzerinde etkisi gösterilememiştir. Antimikrobiyal tedavi Hib taşıyıcılığını etkiler; uygun şekilde verildiğinde rifampisin taşıyıcılığı ve bulaşmayı elimine edebilir. Çocukların bir çoğunda taşıyıcılık geçici olmakla birlikte, haftalar ve aylar boyunca devam etme eğilimindedir. Ev halkı içinde hastaya temas edenlerde hastalık oranı, genel popülasyondaki endemik hastalık riskinden 500 kat daha fazladır.

*H.influenzae*'da ampisilin direnci Amerika Birleşik Devletlerinde ilk kez 1973 yılında fark edilmiştir. Daha sonra birçok ülkede değişik oranlarda beta-laktamaza bağlı ampisilin direnci bildirilmiştir. A.B.D.'de 1994-1995 yılları arasında çalışılan 1537 *H.influenzae* klinik suşunda ampisilin direnci % 38.9, amoksisilin-klavulanik asit direnci % 4.5

Tablo 1. H.influenzae adhezinleri ve özellikleri.

Adhezin	Moleküler ağırlık	Gözlem
Pili (fimbriya)	20-25 kDa	HifA-hifE gene dizilimi.
HMW1 and HMW2	120-125 kDa	Bordetella pertussis filamentöz hemaglutininini ile homolog.
Hap	155 kDa	IgA proteaz ile homolog.
Hsf	~ 240 kDa	Yüzey fibrilleri. Tip b suşlarında var. Hia ile homolog.
Hia	115 kDa	HMW1 HMW2 ifade den suşlarda Hia yok. Tüplendirilemeyen suşlarda var.
OMP P5	~ 35 kDa	Müsini bağlar. Fibrin olarak da adlandırılır. E.coli'deki OMP A ile homolog.
OMP P2	36-42 kDa	Müsini bağlar.
PE binding adhesin	46 kDa	Fosfatidil etanolamini bağlar.
Lipopolisakkarid	2.5-3.3 kDa	Muhtemel adhezin.

oranında bulunmuştur. Beta-laktamaz üreten suşların oranı % 36.4 iken, beta-laktamaz üretmeyen 39 suşun ampisiline karşı orta derecede veya tam dirençli olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadan sonra beta-laktamaz dışı ampisiline direnç sorunu fark edilmiştir.

Hib menenjitli çoğunlukla 2 ay- 2 yaş arasında görülür. Hib'e bağlı epiglottite ise en sık 2-3 yaş civarında rastlanır. İnvazif hastalık için risk faktörleri daha çok sosyoekonomik ve kalabalık yaşam, ana okuluna gitme, kronik hastalık ve sağlık hizmetlerine ulaşamama gibi faktörleri içerir. İnvazif Hib hastalığı tüm dünya ülkelerinde yaygın olmakla birlikte insidensi ülkeler ve ırklar arasında farklılık gösterir. Hastalık en sık kış aylarında görülür.

Hib'in mikrobiyolojik olarak üretilmesindeki potansiyel problemler, sürüntü tekniğindeki değişkenlik, sürüntü alındıktan sonra örneğin taşıma besiyerine konulana kadar geçen sürede organizmanın sağ kalımı, *Haemophilus* türlerinin kültür ortamında benzer görünmeleri, üreme için özel besiyeri gerektirmeleri ve örnek içinde diğer bakterilerin bol miktarda bulunmasıdır. Nedeni çok iyi bilinmemekle birlikte, Türkiye'de klinik örneklerde, özellikle menenjitli çocukların beyin-omurilik sıvısında Hib yeterince üretilmemektedir. İngilizce literatürde Türkiye'de çocuklarda toplumdan edinilmiş menenjit ve pnömoni etkenlerinin sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili tatmin edici araştırmaya rastlanamamıştır. Konjuge Hib aşısı, Hib'e bağlı invazif infeksiyonları etkin bir biçimde önlemekle birlikte pahalı olması ve Türkiye'de epidemiyolojisinin iyi bilinmemesi nedeni ile ulusal aşı prog-

ramı kapsamına alınmamıştır. Ülkemiz çocuklarında invazif infeksiyonlarda *H. influenzae* tip b sıklığı iyi bilinmemektedir. Bu konuda MEDLINE veritabanında bulunabilen tek çalışmada 59 menenjit olgusunda Hib'in, menenjit etkenlerinin % 10'unu oluşturduğu saptanmıştır. Hib taşıyıcılığı için daha önce yapılmış olan çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. 1992 yılında İstanbul'da bir ana okulunda 168 çocuktan alınan nazofarinks kültürlerinin % 52'sinde, buna karşılık 1986 yılında Ankara'da mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 1249 boğaz kültürü örneğinin % 0.9'unda Hib taşıyıcılığı saptanmıştır. Anadolu yakasında 0-10 yaş arasında 1400 çocukta yaptığımız çalışmamızda ise taşıyıcılık oranı % 7.0, ana okullarında % 9.65 bulunmuştur.

Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde menenjit ve pnömoni gibi hastalıkların etyolojik tanısının konulması ile ilgili problemlerden dolayı, hastalığın epidemiyolojisi iyi bilinmemektedir. Gelişmiş ülkelerde Hib en çok menenjite yol açarken, gelişmekte olan ülkelerde daha çok pnömoniyeye neden olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde yapılan araştırmalar Hib aşısının Hib hastalığından korunmada maliyet-etkin olduğunu göstermiştir. Hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu ülkelerde aşı ile daha fazla hasta korunabilmektedir. Dünya sağlık örgütü Hib aşısının gelişmekte olan ülkelerin aşı programlarına alınmasını önermektedir. Hastalık sürveyansının yapılamadığı, ancak pnömoniyeye bağlı ölümlerin bebek ölüm nedenleri arasında önemli bir yeri tuttuğu ülkemizde Hib aşısının ulusal aşı programına alınması bebek ölüm hızını azaltacaktır.

## KAYNAKLAR

- 1- Akcakaya N, Torun MM, Soylemez Y et al: Incidence of H. influenzae in a day care center, *Turk J Pediatr* 38:289 (1996).
- 2- Bakir M, Yagci A, Ulger N, Akbenlioglu C et al: Pharyngeal colonization with Haemophilus influenzae type b among healthy Turkish infants and children, *Pediatr Int* 44:381 (2002).
- 3- Barbour L: Conjugate vaccines and the carriage of Haemophilus influenzae type b, *Emerg Infect Dis* 2:186 (1996).
- 4- Berkman E: Incidence of Haemophilus influenzae in throat cultures, *Mikrobiyol Bült* 20:76 (1986).
- 5- Kanra G, Akan O, Ecevit Z, Ceyhan M, Secmeer G: Microorganisms involved in acute bacterial meningitis in children and the role of Haemophilus influenzae, *Turk J Pediatr* 38:407 (1996).
- 6- Levine OS, Liu G, Garman RL et al: Haemophilus influenzae type b and Streptococcus pneumoniae as causes of pneumonia among children in Beijing China, *Emerg Infect Dis* 6:165 (2000).
- 7- Peltola H, Kilpi T, Anttila M: Rapid disappearance of Haemophilus influenzae type b meningitis after routine childhood immunization with conjugate vaccines, *Lancet* 340:592 (1992).
- 8- Slack MPE: Gram-negative cocobacilli, "Amstrong D, Cohen J (eds): *Infectious Diseases*, 1st ed." kitabında s. 8.20.1, Mosby Co., London (1999).
- 9- Steinhoff MC: Haemophilus influenzae type b infections are preventable, *Lancet* 349:1186 (1997).
- 10- WHO: Global programme for vaccines and immunization (GPV). The WHO position paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines, *Wkly Epidemiol Rec* 73:64 (1998).