



T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

+

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZİ KÜTÜPHANESİ

**ANTALYA MERKEZ BÖLGESİ
17 NO'LU SAĞLIK OCAĞI'NA BAĞLI
1- 5 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA
HAEMOPHILUS INFLUENZAE TİP B
DOĞAL BAĞIŞIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Emine Filiz ÜNLÜ

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Gönül MUTLU

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir.”

“Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
2003.04 0103.001 numaralı proje ile desteklenmiştir.”

Antalya, 2004

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin her aşamasında emeği geçen, karşılaştığım güçlükleri aşmama yardımcı olan saygıdeğer tez danışmanı hocam Prof. Dr. Gönül Mutlu başta olmak üzere, hocalarım Prof. Dr. Tümer Vural, Prof. Dr. Meral Gültekin, Prof. Dr. Dilek Çolak, Doç. Dr. Dilara Ögünç ve Yrd. Doç. Dr. Gözde Öngüt'e, tüm uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Merkez Laboratuvarı ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin planlama, çalışma ve yazma aşamalarındaki yardımlarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Levent Dönmez'e, 17 No'lu Sağlık Ocağı Başhekimi Dr. Oktay Yiğitbaşı'na, Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Özgür Tosun'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Sevtap Velipaşaoğlu'na, 17 No'lu Sağlık Ocağı'nda çalışan doktor, ebe ve hemşirelere teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca bana verdikleri destek ve duydukları güven ile her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	Viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Morfoloji ve Genel Özellikleri	2
2.2. Tarihçe	3
2.3. Taksonomi	3
2.4. Haemophilus Türlerinin Biyotiplendirilmesi	4
2.5. Kapsüler Serotipleri	7
2.6. Patogenez	8
2.7. Yaptığı Hastalıklar	11
2.8. Tanı	16
2.9. Antimikrobiyallere Duyarlılık	23
2.10. Tedavi	23
2.11. Profilaksi	23
2.12. Epidemiyoloji	27
2.13. <i>H. influenzae tip b</i> Hastalığı Risk Faktörleri	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Örnek Sayı ve Özelliklerinin Belirlenmesi	35
3.2. Yaş Grupları Belirlenmesini Etkileyen Faktörler	35
3.3. Araştırma Evreni ve Kişi Sayısının Belirlenmesi	35
3.4. Veri Toplama ve Anket Formu	37
3.5. Haemophilus influenzae tip b anti PRP IgG Saptanması	37
4. BULGULAR	41
4.1. Antikor Düzeylerinin 6 Aylık Yaş Gruplarına Dağılımı	41
4.2. Antikor Düzeylerinin Birer Yıllık Yaş Gruplarına Dağılımı	45
4.3. Antikor Düzeylerinin Altışar Aylık Yaş Gruplarına Göre Ortalama ve Ortanca Değerleri	45

4.4. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	46
5. TARTIŞMA	58
5.1. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	62
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	70
6.1. Sonuçlar	70
6.2. Öneriler	70
ÖZET	72
KAYNAKLAR	73

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Hib	Haemophilus influenzae tip b
μm	Mikrometre
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
CO_2	Karbondioksit
PRP	Poliribozil ribitol fosfat
PRP-D	Poliribozil ribitol fosfat- difteri toksoidi
Hb-OC	Haemophilus b-Oligosakkarit konjugasyonu
PRP-OMP	Poliribozil ribitol fosfat- Outer Membrane Protein
PRP-T	Poliribozil ribitol fosfat-Tetanoz toksoidi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
DNA	Deoksiribonükleik asit
PO_4	Fosfat
KDa	Kilodalton
OMP	Outer Membrane Protein=Dış Membran Proteini
IgA	İmmünglobulin A
μg	Mikrogram
HIV	Human Immunodeficiency Virus
rpm	Rotations Per Minutes
LA	Lateks Partikül Aglütinasyon
COA	Stafilokokal Protein A Koaglütinasyon
EIA	Enzyme Immün Assay
mm	Milimetre
BPIG	Bakteriyel Polisakkarit İmmünglobulin
FDA	Food and Drug Administration
HbOC-DTP	Haemophilus b-Oligosakkarit + Difteri-Tetanoz-Pertussis
AIDS	Acquired Immun Deficiency Syndrome
IgG	İmmünglobulin G

HCl	Hidroklorik Asit
TMB	Tetrametilbenzidin
μ	Mikrolitre
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SD	Standart Deviasyon = Standart Sapma
OYB	Okuma Yazma Bilmeyen
OY	Okur Yazar
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
RABA	Radioantigen Binding Assay
SSK	Sosyal Sigortalar Kurumu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Grafik	Sayfa
4.1 Altı aylık yaş gruplarına göre kişi sayısının dağılımı	41
4.2 Hib anti PRP antikor düzeylerinin 6 aylık gruplara göre dağılımı	44
4.3 Yaş gruplarına göre antikor düzeyi yüzdelerinin dağılımı	44
Form	
3.1 Özelliklerin sorgulandığı anket formu	40

ÇİZELGELER DİZİNİ

2.1 Haemophilus cinsinde bulunan insan ve hayvan türleri	4
2.2 H. influenzae, H. parainfluenzae, H. aegyptius, H. parahaemolyticus ve H. segnis ayırtedici testleri ve H. influenzae, H. parainfluenzae'nın biyotiplendirilmesi	6
2.3 H. influenzae serotiplerinin kapsül özellikleri	7
2.4 H. influenzae adezinleri ve özellikleri	8
2.5 Haemophilus türlerinin başlıca ayırt edici özellikleri	22
2.6 H. influenzae Tip b konjuge aşıları	26
2.7 Çocuklarda H. influenzae infeksiyonları	31
3.1 Örnek alınan çocukların sağlık evi ve cinsiyetlere göre dağılımı	36
4.1 Haemophilus influenzae tip b antikorlarının 6 aylık yaş gruplarına dağılımı	42
4.2 Antikor düzeylerinin birer yıllık yaş gruplarına dağılımı	45
4.3 Altışar aylık yaş gruplarına göre antikor düzeylerinin ortalama ve ortanca değerleri	46
4.4 Antikor düzeyine göre çocukların yaşlarının ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri	47
4.5 Cinsiyetlere göre antikor düzeyi dağılımı	47
4.6 Anne eğitim düzeylerinin antikor düzeyine etkisi	48
4.7 Anne mesleğinin antikor düzeyine etkisi	48
4.8 Baba mesleğinin antikor düzeyine etkisi	49
4.9 Kreşe-çocuk yuvasına gitmenin antikor düzeyine etkisi	49
4.10 Okula giden kardeş varlığının antikor düzeyine etkisi	50
4.11 Ailelerin aylık gelirinin antikor düzeyine etkisi	50
4.12 Ailelerin ekonomik durumunun antikor düzeyine etkisi	51
4.13 Yaşanılan evin niteliğinin antikor düzeyine etkisi	51
4.14 Evdeki oda sayısının antikor düzeyine etkisi	51
4.15 Evde yaşayan kişi sayısının antikor düzeyine etkisi	52
4.16 Evdeki çocuk sayısının antikor düzeyine etkisi	52

4.17 Çocukla aynı odada uyuyan kişi sayısının antikor düzeyine etkisi	53
4.18 Anne sütü ile beslenmenin antikor düzeyine etkisi	53
4.19 Yılda geçirilen üst solunum yolu infeksiyonu sayısının antikor düzeyine etkisi	54
4.20 Çocukların geçirdiği hastalıkların antikor düzeyine etkisi	54
4.21 Oturulan bölge özelliğinin antikor düzeyine etkisi	55
4.22 <i>H. influenzae</i> tip <i>b</i> antikor seropozitivitesinin demografik verilere göre dağılımları	56
5.1 Yurtdışında ve Türkiye'deki Hib anti-PRP antikor düzeyini araştıran çalışmalar	61

1. GİRİŞ

Haemophilus influenzae tip b (Hib) özellikle çocukluk çağı sistemik hastalıklarının önemli etkenlerindendir. Menenjit, epiglottit, pnömoni, septik artrit, selülit, perikardit ve osteomyelit sistemik Hib infeksiyonlarının en sık görülen klinik formlarıdır. Anne sütü alınmaması, kalabalık ev yaşamı, düşük sosyo-ekonomik yapı Hib için risk faktörleri olarak bilinmektedir. Hib kontrolünde en önemli strateji bağışıklamadır. *H. influenzae tip b*'nin neden olduğu menenjit ve diğer infeksiyonlar, gelişmiş ülkelerde Hib konjuge aşıları ile aşılanmanın bir sonucu olarak neredeyse ortadan kalkmıştır.

Ülkeler arasında Hib'e bağlı hastalıkların görülme sıklığının farklılıkları coğrafi, sosyoekonomik ve ırksal faktörlere bağlı olduğu kadar, kullanılan kayıt sistemleri, laboratuvar teknikleri ve epidemiyolojik çalışmalarda yetersizliklere de bağlı olabilir.

İnvaziv *H. influenzae tip b* infeksiyonları Hib aşısı ile engellenebilmektedir, fakat ülkemizde rutin aşılama programında yoktur. Yurdumuzda *H. influenzae tip b* seroprevalansını araştıran çalışmalar az sayıdadır ve Hib'e bağlı hastalıkların prevalansı bilinmemektedir.

Çalışmamızda;

- 1) Bölgemizdeki Hib epidemiyolojisini incelemek amacıyla sistemik Hib hastalıklarında risk grubunu oluşturan 13-60 ay arasındaki sağlıklı çocuklarda Hib doğal bağışıklığının araştırılması
- 2) *H. influenzae tip b* doğal bağışıklığını etkileyen risk faktörlerinin araştırılması,
- 3) Ülkemizde bu alanda yapılan toplumu temsil eden az sayıda çalışma olması nedeniyle *H. influenzae tip b* aşısının ulusal aşı programına eklenmesinin gerekli olup olmadığı konusunda veri sağlanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Haemophilus ismi Yunanca'da kan anlamına gelen haemo ve seven anlamına gelen philos sözcüklerinden türetilmiştir, "kan seven" anlamına gelir. *Haemophilus* türleri insanlarda damlacık infeksiyonu ve cinsel temas yolu ile solunum sistemi, deri ve müköz membranlara bulaşır. Bu bölgelere kolonize olan mikroorganizma yayılarak bakteriyemi, menenjit, pnömoni, epiglottit, otitis media, endokardit, septik artrit, üretrit veya selülit gibi hastalıklara neden olabilir (1).

İnsanlarda etken olan *Haemophilus* türleri *H. influenzae*, *H. aegyptius*, *H. haemolyticus*, *H. parainfluenzae*, *H. parahaemolyticus*, *H. ducreyi*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. segnis* ve *H. paraphrohaemolyticus*'tur (2).

H. influenzae bu cinsteki en önemli patojendir (1) Bazı suşlarının polisakkarit kapsülü bulunur. Bu suşların en önemlileri poliribozil ribitol fosfat (PRP) içeren kapsülü olan serotip b'dir. *H. influenzae* tip b suşları invaziv infeksiyonların çoğunluğunda etkindir (3).

2.1. Morfoloji ve Genel Özellikleri

Haemophilus influenzae'lar 0.5- 2 µm uzunluğunda ve 0.3- 0.5 µm genişliğinde uçları yuvarlak basil veya kokobasillerdir (4) Hareketsiz, sporsuz bipolar-kutupsal boyanma gösteren, pleomorfik gram negatif bakterilerdir (1, 4, 5). Asit fast boyanmazlar (2). Oksidaz ve katalaz reaksiyonları türler arasında değişir, genellikle pozitifdir (3, 6). *Haemophilus* türleri üremek için eritrositlerde bulunan X ve V faktörlerine gereksinim duyarlar. X faktörü (=hemin) ısıya dirençli, V faktörü (nikotinamid adenin dinükleotid=NAD ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat=NADP) ısıya duyarlıdır (6).

H. influenzae, aerob ve fakültatif anaerob üreyen bir bakteridir (1, 4, 5). Aerob koşullarda, 37 °C'de ve pH 7.4-7.6'da en iyi üreme elde edilir. Bazı suşların ilk izolasyonunda %5-10 CO₂'li ortam gereklidir (3, 4, 7).

Virülen *H. influenzae*'lar 6-8 saatlik buyyon kültüründe ve 4-8 saatlik katı besiyerinde yapılan kültürlerde kapsül oluşturlar. Kapsül 24 saatlik inkübasyonla kaybolur. Polisakkarit yapısındaki bu kapsül, hücre duvarı dışında ve ona sıkıca bağlıdır (4).

2.2. Tarihçe

H. influenzae ilk defa 1889-1892 Avrupa influenza pandemisinden sonra, 1892'de Pfeiffer (8) tarafından izole edilmiş, "*Influenzae bacillus*" olarak adlandırılmıştır (4,9).

1899'da Slowyk bu etkene bağlı menenjitleri açıklamıştır (4).

1920'de Amerikan Bakteriyoloji Cemiyeti tarafından çoğalmak için kan faktörlerine gereksinimlerinin olduğunu belirtmek üzere bakterinin ismi *H. influenzae* olarak değiştirilmiştir. Bu arada *H. influenzae*'nin, influenza epidemilerinde sekonder bakteriyel bir etken olduğu anlaşılmıştır (4).

1931'de Pittman (10) kapsüllü ve kapsülsüz *H. influenzae*'ları tanımlamış ve kapsül antijenlerine göre serotiplerini (a-f) belirtmiştir (4,9). Pittman (11) ayrıca tip b kapsülüne karşı oluşan antikorların ölümcül *H. influenzae* tip b infeksiyonlarını önlediğini hayvanlarda deneysel olarak göstermiştir (12).

1933'de Fothergill ve Wright (13), *H. influenzae* menenjitinin çoğunlukla 5 yaşından küçük çocukları etkilediğini göstermiştir (12).

1971'de Schneerson, Hib polisakkarit kapsül komponenti Poliribozil Ribitol Fosfat (PRP)'ı aşı immünojeni olarak saflaştırmıştır (14).

1972'de mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bir mikroorganizma olan *H. influenzae* tip b'nin ampisilin direnci gösterilmiştir (1, 4).

1976'da Kilian (15) tarafından biyokimyasal özelliklerine göre *H. influenzae* biyotip I-IV bulunmuş, bunlara V-VIII de eklenmiştir (4).

1977'de Peltola ve arkadaşları Finlandiya'da 100,000 çocuk üzerinde yapılan aşı çalışmasında PRP'nin 18 aydan büyük çocuklarda koruyucu olduğunu göstermişlerdir (16).

1987'de PRP-D, 1988'de PRP-OC, 1989'da PRP-OMP, 1993'de PRP-D Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde iki aylıktan itibaren küçük çocuklarda kullanım için lisans almıştır (17).

2.3. Taksonomi

Haemophilus cinsi, Pasteurella ve Actinobacillus cinslerinin üyelerini de içeren Pasteurellaceae ailesi içerisinde sınıflandırılır. Günümüzde cins içerisinde on insan türü ve beş kabul edilmiş veya önerilmiş hayvan türü bulunmaktadır (çizelge 2.1). Haemophilus cinsi geleneksel olarak üyelerinin X ve V faktörü

gereksinimlerine göre tanımlanmakla birlikte, genetik ve biyokimyasal çalışmalar, büyüme faktörü gereksiniminin yalnızca *Haemophilus* türlerine ait bir özellik olmadığını göstermiştir (18).

Şu anda *Haemophilus* cinsindeki insan türleri *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. haemolyticus*, *H. parahaemolyticus*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. paraphrohaemolyticus*, *H. segnis*, *H. aegyptius*, *H. ducreyi*, hayvan türleri *H. parasuis* (domuz), *H. paragallinorum* (kümes hayvanları), *H. paracuniculus* (tavşan), *H. paraglobinophilus* (köpek) ve önerilen tür olan *H. felis* (kedi)'dir (2, 18).

Çizelge 2 1'de listelenmiş olan insan *Haemophilus* türleri genital yolun primer patojeni olan *H. ducreyi* dışında üst solunum sistemi ile ilişkilidir (2, 18).

Çizelge 2 1 *Haemophilus* cinsinde bulunan insan ve hayvan türleri (2, 18).

İnsan türleri	Hayvan türleri
<i>H. influenzae</i>	<i>H. parasuis</i> (domuz)
<i>H. parainfluenzae</i>	<i>H. paragallinorum</i> (kümes hayvanları)
<i>H. haemolyticus</i>	<i>H. paracuniculus</i> (tavşan)
<i>H. parahaemolyticus</i>	<i>H. paraglobinophilus</i> (köpek)
<i>H. aphrophilus</i>	<i>H. felis</i> (kedi)
<i>H. paraphrophilus</i>	
<i>H. paraphrohaemolyticus</i>	
<i>H. segnis</i>	
<i>H. aegyptius</i>	
<i>H. ducreyi</i>	

2.4. *Haemophilus* Türlerinin Biyotiplendirilmesi

Haemophilus cinsinin taksonomik çalışmasında Kilian, *Haemophilus*'ların identifikasyonunda bazı biyokimyasal testlerin kullanılmasını önermiştir. Üç testin sonucuna göre -indol üretimi, üreaz ve ornitin dekarboksilaz aktivitesi- Kilian *H. influenzae* suşlarını dört biyotipe ayırmıştır. Aynı testlerle dört ek *H. influenzae* biyotipi daha gösterilmiştir. Bu biyotipler mikroorganizmanın serotiplerinden bağımsızdır, farklı serotiplerdeki veya tiplendirilemeyen suşlar

aynı biyotipin reaksiyon özelliğine sahip olabilirler. Benzer şekilde, yine bu testlerle *H. parainfluenzae*'nin yedi biyotipi tanımlanmıştır. Haemophilus türlerinin biyotiplerinin identifikasyon reaksiyonları Çizelge 2.2'de gösterilmiştir (2, 18).

Haemophilus türlerinin biyotiplendirilmesi değerli epidemiyolojik bilgiler vermiştir. Biyotipler farklı infeksiyon tipleri, izolasyon kaynakları, antijenik özellikler ve antimikrobiyal direnç paternleri ile ilişkilidir. Menenjit vakalarındaki 130 *H. influenzae* ile yapılan bir çalışmada %93.1'i biyotip I, %4.6'sı biyotip II ve %2.3'ü biyotip IV bulunmuştur. Bu seride biri dışında tüm suşlar tip b'dir (2, 18, 19).

Oberhofer ve Back (20) *H. influenzae* biyotip I'in özellikle beyin omurilik sıvısı (BOS), kan ve üst solunum yolu salgılarından ve çoğunun 1 yaşından küçük bebeklerden elde edildiğini bulmuştur. Biyotip II ve III en sık konjonktiva ve balgam kültürlerinden ve 1-5 yaş arası çocuklar ile 20 yaşından büyük erişkinlerden elde edilir. Serotip b suşları çoğunlukla biyotip I, tiplendirilemeyen suşlar çoğunlukla biyotip II ve III'tür. Biyotip IV *H. influenzae* suşları obstetrik, jinekolojik, perinatal ve neonatal infeksiyonlarda patojendir ve erkeklerdeki nongonokokal üretritlerden izole edilmiştir (2, 18).

Dış membran proteinlerine, lipopolisakkaritlere veya izoenzimlere göre biyotiplendirme de yapılmıştır. Epidemiyolojik amaçla DNA temeline dayanan teknikler (DNA fingerprinting, ribotiplendirme, Pulsed Field Gel Electrophoresis, Multilocus Enzim Electrophoresis) üstün ayırt edici güçleri nedeniyle tercih edilir (2).

Çizelge 2.2 *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. aegyptius*, *H. parahaemolyticus* ve *H. segnis* ayırtedici testleri ve *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*'nın biyotiplendirilmesi (2).

Türler ve biyotip	İndol	Üreaz	Ornitin dekarboksilaz
<i>H. influenzae</i>			
Biyotip I	+	+	+
Biyotip II	+	+	-
Biyotip III	-	+	-
Biyotip IV	-	+	+
Biyotip V	+	-	+
Biyotip VI	-	-	+
Biyotip VII	+	-	-
Biyotip VIII	-	-	-
<i>H. aegyptius</i>	-	+	-
<i>H. influenzae</i> <i>biogroup aegyptius</i>	-	+	-
<i>H. parainfluenzae</i>			
Biyotip I	-	-	+
Biyotip II	-	+	+
Biyotip III	-	+	-
Biyotip IV	+	+	+
Biyotip V	-	-	-
Biyotip VI	+	-	+
Biyotip VII	+	+	-
Biyotip VIII	+	-	-
<i>H. parahaemolyticus</i>	-	+	-
<i>H. segnis</i>	-	-	-

2.5. Kapsüler Serotipleri

H. influenzae'nin 6 major serotipi vardır. Antijenik olarak farklı özellik gösteren polisakkarit kapsüllerine göre a'dan f'ye kadar olan serotipler tanımlanmıştır. Bazı suşlarda polisakkarit kapsül yoktur ve bunlar tiplendirilemeyen grup olarak adlandırılır. Serotip b ve tiplendirilemeyen grup klinikte daha sık karşımıza çıkar (5).

Kapsüler antijen, a, b, c ve f tiplerinde teikoik asitten, d ve e tiplerinde ise polisakkaritten zengindir. Bu yapıların temel özellikleri Çizelge 2.3'de gösterilmiştir (4).

Serotipe özgü antiserum kullanılarak yapılan lam aglütinasyonu serotip belirlemede kullanılan en yaygın metoddur. Karşıt immünelektroforez ile serotip belirleme daha güvenilir ve verimlidir (5).

Çizelge 2.3 *H. influenzae* serotiplerinin kapsül özellikleri (4)

Serotip	Şeker	PO ₄	Asetil
a	Glukoz	+	-
b	Riboz ve ribitol	+	-
c	Galaktoz	+	-
d	Heksoz	-	-
e	Heksozamin	-	+
f	Galaktozamin	+	+

Tip b suşları, virülansla ilişkili bir özellik olup kapsülünün karbonhidrat componentinde pentoz içerir. Tip b kapsülü, riboz, ribitol (5 karbonlu şeker alkol) ve fosfat yani Poliribozil Ribitol Fosfat (PRP) içeren lineer polimer yapıdadır (5, 18).

Tiplendirilemeyen grupla olan hastalığın tanınmasındaki güçlükler nedeniyle bu mikroorganizmalar yeterince incelenememiştir. Bu suşlar önemli insan patojenidir ancak tip b'den farklı olarak polisakkarit kapsülleri yoktur. Mukozal patojenlerdir ancak giderek daha sıklıkla invaziv hastalıklarda saptanmaktadır. Tiplendirilemeyen suşlar en sık çocuklarda otitis media, kronik bronşitli erişkinlerde ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda solunum sistemi enfeksiyonları yaparlar (5).

H. influenzae suşlarının biyotipleri ve kapsüler serotipleri arasında uyum vardır. Serotip a, b, f suşlarının büyük çoğunluğu biyotip I'e, serotip c suşları genellikle biyotip II'ye, serotip d ve e kapsüllü suşlar biyotip IV'e aittir (2).

2.6. Patogenez

2.6.1. Kolonizasyon ve İnvazyon Faktörleri

Patogenezde ilk basamak üst solunum yollarının kolonizasyonudur. Tip b ve tiplendirilemeyen suşlar dahil olmak üzere mukozal yüzeylerden izole edilen suşların çoğu pililidir. Yüzey adezinlerini oluşturan fimbriya, dış membran proteinleri ve lipopolisakkaritler gibi yüzey molekülleri insan solunum yolu epitel hücrelerine adansta ve *H. influenzae*'nin insan solunum yolu epiteline kolonizasyon yeteneğinde rol oynarlar (5, 7).

Çizelge 2 4'de *H. influenzae* adezinleri ve özellikleri yer almaktadır.

Çizelge 2.4 *H. influenzae* adezinleri ve özellikleri (5,7).

Adezin	Moleküler ağırlık	Özellikler
Pili (fimbriya)	20-25 kDa	Hif A-Hif E gen dizilimi
HMW1 ve HMW2	120-125 kDa	<i>Bordetella pertussis</i> filamantöz hemaglutinini ile homolog
Hap	155 kDa	IgA proteaz ile homolog
Hsf	~240 kDa	Yüzey fibrilleri. Tip b suşlarında var.
Hia	115 kDa	HMW1 HMW2 ifade eden suşlarda Hia yok. Tiplendirilemeyen suşlarda var.
OMP P5	~35 kDa	Müsini bağlar. Fibrin olarak da adlandırılır. <i>E. coli</i> 'deki OMP A ile homolog
OMP P2	36-42 kDa	Müsini bağlar.
PE binding adhesin	46 kDa	Fosfatidil etanolamini bağlar.
Lipopolisakkarit	2.5-3.3 kDa	Muhtemel adezin

- Pili (fimbriya) 20-25 kDa moleküler ağırlığındadır. Hif A- Hif E gen dizilimine sahiptir.

- HMW1 ve HMW2 adezinleri 120-125 kDa molekül ağırlığındadır. *Bordetella pertussis* filamantöz hemaglutinini ile homologdur.

- Hap adezininin molekül ağırlığı 155 kDa'dır. IgA proteaz ile homologdur.

- Hsf adezini ~240 kDa'dır. Yüzey fibrillerini oluşturur. Tip b suşlarında bulunur.

- Hia 115 kDa ağırlığındadır. HMW1 ve HMW2 ifade eden suşlarda Hia yoktur. Tiplendirilemeyen suşlarda bulunur.

- Dış membran proteinleri (OMP):

OMP P5 ~35 kDa molekül ağırlığındadır. Müsini bağlar. Fibrin olarak da adlandırılır. *E. coli*'deki OMP A ile homologdur.

OMP P2 36-42 kDa molekül ağırlığındadır. Müsini bağlar.

OMP P6 molekül ağırlığı 16000 dalton olan peptidoglikan ilişkili lipoproteindir.

- PE binding adezin 46 kDa molekül ağırlığındadır. Fosfotidil etanolamini bağlar.

- Lipopolisakkarit 2.5-3.3 kDa ağırlığındadır. Muhtemel adezindir. Bu, diğer nonenterik gram negatif bakterilere benzerdir ve endotoksinin tüm biyolojik aktivite özelliklerini sergiler (5, 7).

- Tip b suşlarının kapsülü, polisakkarit yapısındadır ve riboz, ribitol ve fosfatın lineer polimeridir. Bakterinin istila yeteneği ve sistemik hastalıklara neden olmasında önemli bir virülans faktörüdür. Tip b kapsüle karşı oluşmuş serum antikorları in vitro olarak bakterisidaldir, deney hayvanlarında ve insanlarda bakteriyemiden koruma sağlar (5).

H. influenzae tip b'lerin %90'dan fazlası "haemocin" diye adlandırılan bakteriyosin de üretir. Bakteriyosinler çok çeşitli bakteri türleri tarafından üretilen proteinlerdir ve bazı türlerin üremesini inhibe edebilirler. Haemocin, kapsüllü non tip b veya kapsülsüz suşlar tarafından üretilmez ancak bu mikroorganizmalar bu maddenin öldürücü etkisine duyarlıdır. Haemocin üretimi Hib suşlarının

nazofaringeal kolonizasyon için tiplendirilemeyen suşlar ile rekabet edebilmesine yardımcı olabilir (18).

Viral infeksiyonlar ve sigara içilmesi siliyer epitelin kaybına neden olur. İlk konutlarda yakılan açık ateş gibi iritanlara yanıt olarak mukus üretiminde değişiklikler görülür. Bu durumda *Haemophilus* suşları mukozal yüzeylere lokal invazyon ile hastalığa sebep olurlar (7).

Haemophilus suşlarının neden olduğu otitler, bakterinin nazofarinksten orta kulağa östaki tüpü yolu ile göç etmesi sonucu oluşmaktadır. Kronik bronşitli erişkinlerde tiplendirilemeyen suşların neden olduğu rekürren alt solunum yolu infeksiyonları görülmektedir. Bu suşlar nadiren invaziv hastalıklara neden olurlar ancak günümüzde insidans artmaktadır (5, 7).

2.6.2. İmmün Yanıt

Kapsüle karşı oluşan antikorlar infeksiyondan korunmada önemlidir. Serumda *H. influenzae tip b* suşlarına karşı bakterisidal antikor miktarı yaşla arttıkça, infeksiyona duyarlılık azalmaktadır (5, 7). Serum anti-poliribozilribitol fosfat (anti-PRP) antikorları koruyucu bağışıklığın gelişmesinde oldukça önem taşımaktadır. Anti-PRP antikorları komplemanı aktive ederek insanlarda sistemik infeksiyonlara karşı bakterisidal ve opsonik aktiviteyi ve böylece koruyucu bağışıklığı sağlamaktadır (5, 7, 18).

Doğal anti-Hib antikorları kaynaklarına göre üç gruba ayrılabilir. Birinci gruptakiler anneden bebeğe geçen antikorlardır. Bebeği 3-6 aya kadar Hib hastalıklarına karşı korumaktadırlar. İkinci gruptaki antikorlar, Hib'in bebek ve çocukların üst solunum yollarına yerleşmesi sonrasında PRP antijenlerine karşı üretilenlerdir (5, 18, 21, 22).

Üçüncü gruptaki antikorlar ise PRP antijenleri ile çapraz reaksiyon gösteren mikroorganizmalar (*Escherichia coli K100*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pneumoniae*, Grup D streptokoklar) ve besin antijenlerine karşı üretilen antikorlardır. Çapraz reaksiyonla oluşan anti-PRP antikorları, Hib'in kolonize olmadığı kişilerdeki antikorların kaynağını oluşturmaktadır. İkinci ve üçüncü gruptaki antikorlar çocukları ömür boyu Hib hastalıklarına karşı korumaktadırlar (5, 18, 23, 24, 25).

Doğumdan 6. aya kadar PRP'ye karşı olan serum bakterisidal antikor düzeyinin (maternal antikorlar) azalmasından sonra, bebek aşılanmazsa, titre 2-3 yaş dolaylarına kadar düşük kalır (5). İnvaziv infeksiyonda serum anti-PRP antikorları düşük düzeyde kalır ve iyileşme döneminde bile yükselmeyebilir (7). Antikoron en düşük olduğu düzey, hastalığının pik yaptığı 6 ay-3 yaş ile uyumludur. Sistemik tip b hastalığı koruyucu antikorların varlığından dolayı 6 yaşından sonra nadiren görülür (5).

Aşısız popülasyonda 0.15 µg/ml'lik düzey aşıldıkça, hastalık insidansında azalma meydana gelir. Bu durum anti-Hib'in bu miktarının bakteriyemik infeksiyonlardan korunmada yeterli olduğunu düşündürmektedir. 1 µg/ml'lik düzey ise aşı sonrasında infeksiyondan korunma için gereklidir (26). Hib infeksiyonlarına karşı kısa süreli koruma 0.15 µg/ml, uzun süreli koruma ise 1 µg/ml antikor konsantrasyonu ile sağlanmaktadır (27).

Tip b suşları ile oluşan doğal infeksiyonlar lipopolisakkaritler ve dış membran proteinlerine karşı koruyucu antikor cevabı ile sonuçlanır (7).

Mononükleer fagositik sistem hücreleri ile temizleme, hücresel bağışıklığın ana faktörüdür. Dalağı olmayan bireyler ve splenik fonksiyonları azalmış kişilerde (örneğin sickle cell anemide olduğu gibi) *H. influenzae* tip b'ye bağlı sepsis ve menenjit riski artmıştır. Hodgkin lenfomalı bireyler, tedavileri özellikle splenektomiye de içeriyorsa *H. influenzae* infeksiyonlarına daha fazla duyarlılık kazanmaktadır (7).

2.7. Yaptığı Hastalıklar

H. influenzae'nin oluşturduğu invaziv hastalıklar %95 oranında tip b suşlarına bağlıdır. Bunlar menenjit, epiglottit, pnömoni, ampiyem, selülit, bakteriyemi, septik artrit, osteomyelit, perikardit ve abselerdir. Mukozal infeksiyonlar çoğunlukla tiplendirilemeyen suşlara bağlı olarak ortaya çıkar. Otitis media, bronşit, pnömoni, sinüzit, konjonktivit ve üriner sistem infeksiyonları bu grupta yer alır (4).

2.7.1. Menenjit

Menenjit, Hib'e bağlı oluşan sistemik infeksiyonların en ciddi akut klinik formudur. Menenjitten önce genellikle üst solunum yolu infeksiyonu semptomları vardır (7).

Hib'in etken olduğu menenjitler genellikle bebekler ve 6 yaşından küçük çocuklarda görülür. Bu mikroorganizma 3 ay-2 yaş arasındaki çocuklarda bakteriyel menenjitlerin en yaygın nedenidir, 6-12 aylar arasında insidansı pik yapar (7, 18). İki ile altı yaş arasında Hib ve *N. meningitidis* menenjitleri eşit sıklıkta gözlenir. Hib menenjiti altı yaşından büyük çocuklarda nadirdir (18)

Hib ABD'de tüm akut bakteriyel menenjit vakalarının %45 ile %48'inden izole edilir. Menenjit vakalarından elde edilen izolatların %90'ından fazlası serotip b tipi kapsül taşır. Nazofarinkslere kolonize durumdaki Hib, duyarlı bir konakta kan dolaşımına geçerek meninkslere yayılabilir. Menenjitler viral etyolojiye bağlı üst solunum yolu infeksiyonları ve otitis media'yı takiben gelişmektedir. Meningeal belirti ve bulguların başlangıcı ani veya sinsi olabilir, ikinci durum daha sık gözlenmektedir (7, 18).

Yenidoğanlarda Hib menenjiti nadirdir ancak bu tip vakalar erken başlangıçlı B grubu streptokok infeksiyonlarına benzeyebilir. En yaygın belirtiler yüksek ateş ve santral sinir sistemi fonksiyonlarında değişikliktir, ancak k  k çocuklar çok az spesifik belirtiyeye sahiptir, ense sertliği sıklıkla yoktur. Hastalık gelişimi sırasında fel  veya koma görülebilir. K  k yaştaki çocuklarda subdural efüzyon oluşabilir. Daha büyük çocuklarda papilla ödemi ve mental durum değişikliği aranmalıdır (7).

Hastalıktan şüphelenildiğinde, BOS ve kan kültürü alındıktan sonra uygun antimikrobiyal tedavinin erken başlanması ve laboratuvar ile yakın iletişim doğru tanı için gereklidir. Hib menenjitinin komplikasyonları beyin absesi, perikardit ve hematojen yayılım sonucu diğer vücut bölgelerinde abse oluşumlarıdır (18).

Erişkinlerde menenjit vakalarının yaklaşık yarısı tiplendirilemeyen *H. influenzae* suşlarına, diğer yarısı da tip b ve diğer kapsüllü suşlara bağlıdır (18). Erişkinlerde *H. influenzae* menenjitleri genellikle altta yatan hastalıkların bir komplikasyonudur. İnfeksiyon odağından mikroorganizmanın direkt geçişinin sonucu olabilir. Bu hastalıklar; kafa travması, geçirilmiş beyin cerrahisi, kronik sinüzit ve otitis media'dır (7, 18). Diyabet, kronik alkolizm, trakeobronşit, pnömoni, epiglottit, HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) infeksiyonu ve diğer

immün yetmezlik durumları (hipogamaglobülinemi vb.) da erişkinlerde *H. influenzae* menenjitine yatkınlığı artırabilir (18).

H. influenzae tip b'nin sebep olduğu menenjit bulaşıcıdır ve aynı evde yaşayan 4 yaş ve altı çocuklarda sekonder invaziv infeksiyon riski artmıştır (18).

2.7.2. Epiglottit

H. influenzae tip b, infeksiyonun ikinci en yaygın görüldüğü şekil olan epiglottitin en sık nedenidir (18). Subglottik dokunun selülit ile oluşan akut solunum yolu obstrüksiyonu ve karakteristik ani başlangıcı ile ölümcül bir hastalıktır (7).

Başlangıç sıklıkla anidir, ilk bakıda boğaz ağrısı, ateş ve hızla disfajiye ilerleyen dispne, oral sekresyonların birikimi vardır ve ağızdan tükürük akar. Çocuk huzursuz, sinirlidir, oturma pozisyonundadır. Boyun uzatılmış ve çene hava yolu obstrüksiyonunu azaltmak için dışarı çıkarılmıştır. Uygun şekilde tedavi edilmezse birkaç saat içinde ölümle sonuçlanabilir. Ani ölümler genellikle hava yolu obstrüksiyonunun bir sonucudur. Ancak fatal kollaps ve akut sepsis ile ilişkili daha az bilinen mekanizmalardan da kaynaklanıyor olabilir (7).

Bazı vakalarda akut semptomların başlangıcından 24 saat ile 7 gün öncesinde boğaz ağrısı ve boğuk ses ile görülen prodromal dönem vardır. Karakteristik bulgular larinks üzerinde görülür. Larinks muayenesi mutlaka entübasyon imkanının bulunduğu bir ortamda yapılmalıdır çünkü bu değerlendirme eğer tedbirsizce yapılırsa ölümcül hava yolu tıkanmasına yol açabilir. Epiglot kırmızı, dil tabanında farinksi obstrükte edecek şekilde şiş ve parlak kırmızı çilek görünümündedir (7).

Nazotrakeal entübasyon, etkin antimikrobiyal tedavi ve destek tedavisi uygulanması havayolu obstrüksiyonu olan vakalarda yaşam kurtarıcıdır. Diğer nazofaringeal flora elemanlarının izole edilebilmesi nedeniyle posterior faringeal kültür tanısal değildir. Epiglottit olgularında *H. influenzae* tip b %64-74 oranında kan kültürlerinden izole edilebilir (18).

Epiglottit bebeklerde nadirdir, genellikle 2-7 yaşlar arasındaki çocuklarda görülür, erişkinlerde de meydana gelebilir (7, 18). Bu durum diğer *H. influenzae* tip b infeksiyonlarına zıttır, diğerlerinin insidansı 6-18 aylık bebeklerde pik yapar (18).

2.7.3. Pnömoni ve Ampiyem

Çocuklarda *H. influenzae tip b*'ye bağlı primer akciğer infeksiyonlarının tam sıklığını belirlemek zordur. *H. influenzae tip b* pnömonisi büyük olasılıkla fark edilenden daha yaygın olarak ortaya çıkmaktadır. Akut ciddi alt solunum yolu infeksiyonlarının %20'den fazlasına Hib suşları neden olabilmektedir (7).

Hastalar genellikle 4 ay- 4 yaş arasındadır. Kış ve ilkbaharda hastalık artar. Plevrayı da içeren ciddi konsolidatif pnömoni görülür. *H. influenzae* pnömonisini *S. aureus* ve *S. pneumoniae*'ye bağlı pnömoniden ayıran tek klinik özellik sinsi başlangıçtır. Ciddi dispne, taşikardi gelişimi ve kardiyovasküler bozukluk perikarditi düşündürür (7).

2.7.4. Selülit

H. influenzae tip b küçük çocuklardaki selülit vakalarının %5-15'inin nedenidir (1). Klinik özellikler; ateş, kabarıklık, sıcaklık, hassas bölgedeki ayırt edici kırmızı-mavi renktir. Yumuşak doku tutulumu birkaç saat içerisinde hızla ilerler. En sık yerleşim yeri yanak veya periorbital bölgedir. Renk değişimi, tutulan bölge ve çocuğun yaşı bu etkeni düşündürmelidir (7).

Bu çocukların bazılarında septik odak (örneğin menenjit) vardır veya sonradan gelişebilir, çünkü eşlik eden bakteriyemi yaygındır (7).

2.7.5. Bakteriyemi

Özellikle 6-36 aylık çocuklar lokal odak olmaksızın bakteriyemi geliştirebilirler. Bu sendromun en sık sebebi *S. pneumoniae*, ikinci sık sebebi *H. influenzae*'dir (7).

Bakteriyemi, akut *H. influenzae tip b* infeksiyonlarının erken bir göstergesidir. Bazı çocuklarda menenjitsiz primer bakteriyemi görülebilir ama bu durum nadirdir. Mikroorganizmanın hematogen yayılımı başka klinik tablolara da neden olabilir. Selülit, septik artrit ve osteomyelit *H. influenzae* bakteriyemisinin komplikasyonlarıdır (18).

Genellikle ateş, anoreksi ve letarji doktora başvurma nedenleridir. Muayene tanı koydurucu değildir. Yüksek ateş vardır, periferik nötrofil sayısı artmıştır. Sick cell anemili veya splenektomili çocuklar özellikle duyarlıdır. Erken tanı ve tedavi önemlidir çünkü bu hastalar hızla kötüleşebilir ve septik şok veya lokalize pürülan odak geliştirebilirler (7).

Neonatal *H. influenzae* sepsisi de rapor edilmiştir ve bu kliniğin sıklığı artmaktadır. Bu vakalarda menenjit olabilir veya olmayabilir. Neonatal infeksiyonların çoğu maternal-fetal veya maternal-perinatal geçişin sonucu olarak görülmektedir. Neonatal dönem dışındaki bakteriyemik *H. influenzae* infeksiyonlarının %90-95'i tip b suşlarına bağlı olmakla birlikte, neonatal sepsis olgularının sadece %20 kadarı tip b'ye bağlıdır, çoğunluğu tiplendirilemeyen suşlarla oluşmaktadır (18).

2.7.6. Septik Artrit ve Osteomiyelit

H. influenzae tip b küçük çocuklarda septik artrit ve osteomiyelitin en önemli nedenlerindendir (<2 yaşta en sık neden) (7, 28). *S. aureus* ile oluşan septik artritten klinik olarak ayrılamaz. Özellikle ağırlık taşıyan büyük eklemler (kalça, diz gibi) tutulur. %10-20 olguda osteomiyelit eşlik eder (28). Kan kültürü sıklıkla pozitifdir. Sadece osteomiyelitin bulunması beklenmez, genellikle septik artrit ile birlikte (7, 28).

Bazen Hib menenjitisi esnasında eklemlerde immün kompleks birikimine bağlı olarak kültür negatif reaktif artrit (septik artrit olmadan) gelişebilir ve uygun tedavi ile olguların çoğu bir haftada iyileşir (7, 28).

Sistemik antibiyotiklere yanıt iyidir ve tedavi edicidir, cerrahi drenaj da yapılmalıdır (7, 28). Uzun dönem takip önemlidir, çünkü çocukların önemli bir bölümünde rezidüel eklem disfonksiyonları meydana gelmektedir (7).

H. influenzae septik artriti predispozan faktörlere sahip olan erişkinlerde de ortaya çıkabilir (7).

2.7.7. Non İnvaziv (Mukozal) İnfeksiyonlar

Değişik lokal infeksiyonlar genellikle solunum yollarında görülür. Non invaziv infeksiyonlar orta kulak iltihabı, sinüzit, kronik bronşitin akut alevlenmesi ve konjonktivitir. Bu infeksiyonların çoğuna kapsülsüz *H. influenzae* suşları neden olur (3).

H. influenzae pürülan konjonktivitinin önemli bir nedenidir. Sporadik veya salgınlar şeklinde görülebilir. Ağır konjonktivit ilk kez 1984 yılında Brezilya'da 1-4 yaş arası çocuklarda tanımlanmış olup, sepsis ve yüksek mortaliteye neden olur. Etken mikroorganizma *H. influenzae* biogroup *aegyptius*'un bir klonudur (3).

H. influenzae nadiren üriner sistem infeksiyonları, kolesistit, salpenjit ve epididimoorşit gibi diğer infeksiyonlara da yol açabilir (3).

2.8. Tanı

2.8.1. Örneklerin Toplanması, Taşınması ve Saklanması

H. influenzae tip *b* infeksiyonu tanısında en güvenilir yöntem mikroorganizmanın kültürden izolasyonudur (5). *Haemophilus* cinsi bakteriler pek çok klinik örnekten izole edilebilir. Bunlar BOS, aspire sinoviyal sıvı, perikardiyal sıvı, plevral sıvı, pü, boğaz sürüntüsü, enfekte gözden gelen pürülan akıntı, idrar ve nadiren vaginal sürüntüdür (2).

Tanının hızlı bir şekilde konması ve mikroorganizmanın canlı kalması için örneklerin laboratuvara çabuk transportu zorunludur (2). *Haemophilus* türleri kuruluğa ve ısıya çok duyarlıdır. Bu nedenle bu organizmaları içerdiğinden şüphelenilen örnekler, özellikle uygun taşıma besiyeri bulunmuyorsa, acilen ekilmelidir (2, 29).

Haemophilus izolatları yağsız sütte -135°C 'de uzun yıllar saklanabilir. Alternatif bir saklama metodu da %10 gliserol içeren sıvı besiyerinde taze kültürlerin süspansiyonu veya 24 saatlik sıvı besiyerinin -60°C 'nin altında dondurulmasıdır. İki haftada bir agar besiyerine transfer de pek çok suşun korunmasını sağlar (2).

2.8.2. Direkt İnceleme

a) Mikroskopik İnceleme

Haemophilus cinsi bakterilerin klinik örneklerden direkt tespiti için genellikle gram boyama kullanılır. Ancak bazı örneklerde akridin oranj ya da metilen mavisi ile boyama, gram boyama ile tespit edilemeyen daha az sayıdaki mikroorganizmanın tespitinde kullanılır (2, 18, 29). İmmünfloresan boyama yöntemi klinik örneklerden izole edilen kapsülsüz *H. influenzae* suşlarının identifikasyonu ve serotiplendirilmesini sağlar (2).

BOS

Özellikle BOS gibi vücut sıvılarının direkt gram boyamasının duyarlılığını artırmak için örnek santrifüjlenir (2000 rpm'de 10 dakika) ve yayma pelletten hazırlanır. Konsantrasyon işlemi direkt mikroskopik tanının duyarlılığını beş ile

on kat artırabilir. Klinik örneğin mikroskop lamına direkt olarak santrifügasyonu ile konsantre edilmesinin gram boyamanın duyarlılığını 100 kata kadar artırdığı (61) rapor edilmiştir (2, 18, 29).

BOS'daki mikroorganizmalar kokoid, kokobasiller, kısa çomak, uzun çomak, filamentöz form şeklinde pleomorfik yapıdadır. Bakteri sayıca az olabilir fakat genellikle dikkatli incelemede granülositlerin çevresinde tespit edilir. Kültür pozitif *H. influenzae* menenjitli hastaların yaklaşık %85'inin BOS'unun gram yayması pozitif sonuç verir (2, 18, 29)

BOS'taki bakterinin kapsülü kapsül şişme reaksiyonu ile (quellung reaksiyonu) gösterilebilir. Bir damla BOS her kapsüler serotipe karşı bir damla antiserum ile lam üzerinde karıştırılır. Uygun antiserum ile karıştırıldığında kapsül faz kontrast mikroskobu ile şişmiş ve çok net olarak gözükür (2).

Solunum Yolu Örnekleri

Polimorfonükleer lökosit içeren, skuamöz epitel hücresi bulundurmayan kaliteli solunum yolu örneklerinin içerisinde küçük, pleomorfik gram negatif çomakların varlığı etyolojide *Haemophilus* türlerinin olduğunu düşündürür ancak kesin tanı kültür ile konulmalıdır. Küçük boyutlarına ve boyanma reaksiyonlarına bağlı olarak *Haemophilus* bakterileri, balgamda gram boyamada kolayca gözden kaçabilir (2, 29)

2.8.3. Antijen Tespiti

H. influenzae tip b enfeksiyonlarının hızlı tanısı için BOS, serum ve idrarda tip b PRP kapsüler antijenlerinin tespiti için immünolojik teknikler kullanılır. Bu metodlar immün elektroforez, lateks partikül aglütinasyon (LA), stafilokokal protein A koaglütinasyon (COA) ve enzim immün assay (EIA)'dir (5, 18).

H. influenzae PRP kapsüler antijenine (veya diğer bakteriyel menenjit ajanlarının kapsüler materyallerine) karşı hazırlanmış antikorlar taşıyıcı olarak lateks boncuklara (LA) veya stafilokokal hücrelere (COA) bağlanır. Duyarlı LA veya COA reagenleri ile antijen içeren uygun vücut sıvılarının karıştırılması sonucu görünür aglütinasyon veya kümelenme oluşur (18).

EIA yöntemi de vücut sıvılarından PRP antijeninin direkt saptanmasında uygulanmaktadır (18).

Aglütinasyon testleri, özellikle örneğin alınmasından önce antimikrobiyal tedavi almış olan hastalarda *H. influenzae* tip b'nin tespiti için duyarlı ve özgüldür. Ancak *H. influenzae* ile yeni aşılanmış hastaların BOS ve idrarlarında da pozitif bulunmuştur, bu nedenle aglütinasyon testi ile alınan pozitif sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir (5, 29).

2.8.4. Haemophilus Türlerinin Kültürden İzolasyonu

H. influenzae türlerini izole ederken, bu grup bakterilerin özel üreme gereksinimleri göz önüne alınmalıdır. İki büyüme faktörü hemin (X faktör) ve NAD (V faktör) kan hücrelerinde bulunur ancak sadece X faktörü kanlı agar içinde direkt olarak bulunmaktadır (2). Pek çok suş, hemin içeren ancak NAD bulundurmeyen koyun kanlı agarda üremez (29). V faktörü salınması için kan hücreleri çukolata agar ve Levinthal agarda olduğu gibi, kısa süreli ısıtma ile parçalanmalıdır. Isıtma uygulaması V faktörünün salıverilmesine ek olarak kanda bulunan V faktörünü yıkan enzimleri de inaktive eder. Isıtma, otoklavlama sonrasında ısı 80 °C civarına indiğinde besiyeri bazının içerisine kan eklenmesi ile (%5 koyun, sığır veya at kanı) sağlanır (2).

Konvansiyonel kanlı agarda üreme, *Haemophilus* düşünülen suşun yayıldığı besiyerinin üzerine çapraz çizgiler halinde bir stafilokok veya enterokok suşu ekilerek sağlanır. Bu mikroorganizmalar V faktörü salgılar ve satellit koloni olarak üreyen *H. influenzae*'nin tespitine izin verir. Diğer bir seçenek de V faktörü ile doyurulmuş filtre kağıt disk veya stripin besiyeri yüzeyine uygulanmasıdır (2).

At kanlı basitrasimli agar gibi selektif bir besiyeri, gerektiğinde kistik fibrozisli hastaların solunum sekresyonlarından *H. influenzae*'nin izolasyonu için kullanılabilir. Bu besiyeri, mukoid *Pseudomonas aeruginosa*'nın *H. influenzae*'nin üzerinde üremesini önlemek üzere tasarlanmıştır (18, 29).

H. ducreyi dışındaki türler 35-37 °C'de inkübe edilmelidir. %5-10 CO₂ eklenmiş nemli atmosfer pek çok suş tarafından tercih edilir ve *H. ducreyi*, *H. aphrophilus* ve *H. paraphrophilus* suşlarının çoğunun izolasyonu için zorunludur. • Optimal şartlar verildiğinde, *Haemophilus* türlerinin çoğu, 18-24 saat inkübasyon sonrasında en az 1-2 mm'lik koloniler meydana getirir (2).

Haemophilus türleri ticari kan kültürü sistemlerinde, tiyoglukolat ve beyin kalp infüzyon broth gibi besleyici buyyonlarda üreyebilir (2, 29). Ancak bu

sistemler eğer kan veya X-V faktörü eklenmemişse plevral sıvı, eklem sıvısı, asit sıvısı, diyalizat gibi normal steril vücut sıvılarından Haemophilus türlerinin izolasyonunu sağlayamazlar Mikroorganizma zayıf bulanık süspansiyonlar meydana getirir ve sıvı besiyerlerinde kolayca görülemez. Bu nedenle, çukolata agara subkültürler yapılması veya akrinin oranj ve gram boyanması tespiti artırmak için kullanılabilir (29). Spinal sıvının kültürü ve kan kültürlerinin subkültürü çukolata ve kanlı agara yapılmalıdır (2).

Tavşan veya at kanı V faktörünü inaktive eden enzimleri içermez. Bu kanlardan birini içeren agar besiyeri Haemophilus türlerinin çoğunun üremesini destekler. Tavşan veya at kanlı agarlar "hemolizin" üreten Haemophilus türlerindeki %5 koyun kanlı agarda gösterilemeyen hemolizin tespiti için yaygın olarak kullanılır (29).

Haemophilus türlerinin klinik örneklerden ilk izolasyonu örneğin çukolata agar, Haemophilus izolasyon agara ekilmesi veya stafilokokal çizgi tekniği ile sağlanır (18).

a) Çukolata Agar

Çukolata agar, zengin bir agar baz besiyerine koyun kanının eklenmesi ve içindeki eritrositlerin X (hemin) ve V (NAD) faktörlerinin salıverilmesine yetecek ısıda (yani yaklaşık 80 °C) yıkılması ile hazırlanır (18, 29). Isıya duyarlı V faktörünün inaktive edilmesini önlemek için uzamış ısıtmadan kaçınılmalıdır (18).

b) Haemophilus İzolasyon Agar

Haemophilus türlerinin (hem hemolitik hem de nonhemolitik türler) üst solunum yollarının yaygın konakçıları olması sebebiyle, pek çok laboratuvar solunum örneklerinden bu mikroorganizmanın izolasyonunda Haemophilus izolasyon agarı benimsemişlerdir (18).

Bu besiyeri sığır kalp infüzyonu, peptonlar, maya ekstraktı, X ve V faktörünü içeren %5'lik defibrine at kanı içerir. Ek olarak stafilokoklar, mikrokoklar, Neisserialar ve streptokokları içeren diğer normal solunum sistemi florasını da inhibe etmek üzere basitrasin (300µg/ml) eklenir. Çok karışık kültürlerden Haemophilus türlerinin seçici izolasyonunun yanı sıra, Haemophilus'ların hemolitik özellikleri primer izolasyon sırasında saptanabilir (18).

c) Stafilokokal Çizgi Tekniği

Pek çok bakteri ve maya, bakteriyolojik besiyerinde ürerken NAD sentezler ve salgılar. Karışık kültürlerde V faktörüne ihtiyaç duyan *Haemophilus* türleri, bu mikroorganizmaların kolonilerinin etrafında toplu iğne başı büyüklüğünde koloniler yaparak üreyebilir. Bu fenomene "satellizm-süt anne fenomeni" adı verilir. Bu özellik cins düzeyinde identifikasyon için kullanılabilecek bir test olduğu kadar bu mikroorganizmaların karışık kültürlerden saptanmasını da sağlar. *Haemophilus* türü olduğu düşünülen bir koloniden koyun kanlı agar besiyerine subkültür yapıp besiyerini kaplayacak şekilde yayılır. *S. aureus* gibi NAD üreten bir mikroorganizma, öze ile alınarak *Haemophilus* olduğu düşünülen mikroorganizma yayılmış besiyeri üzerine ince tek bir çizgi halinde ekilir (18, 29). CO₂'den zengin bir ortamda bir gece inkübasyon sonrası *Haemophilus*'un küçük nemli kolonileri stafilokokal üremeye bitişik hemolitik alan içerisinde gözlenir. Bu metod, örneğin üst solunum yolu örnekleri gibi tür düzeyindeki identifikasyonun gerekli veya zorunlu olmadığı durumlarda *Haemophilus* türlerinin kısmi identifikasyonunda kullanılır (18).

2.8.5. Üremenin Görünüşü

Çukolata agar üzerindeki *H. influenzae* kolonileri gri, yarı opak, granüler, sirküler ve konvektir, 24 saatlik inkübasyon sonrası 1-2 mm boyutlara ulaşır. Plağın yoğun bölgelerinde kapsüllü suşlar bir araya gelme eğilimindedir, kapsülsüz suşlar ise bunun aksine ayrı kalırlar (2, 28).

Levinthal agar gibi saydam agar besiyerinde kapsüllü suşlar arkadan oblik ışık uygulandığında parlak refle (kırmızı, mavi, yeşil veya sarı) verirler. Bu fenomen, genç kültürlerde (10-18 saat) daha iyi tespit edilir ve inkübasyonun uzaması ile gözden kaybolur. Tip b dışındaki serotiplerin kapsülünü taşıyan bazı suşlarda refle çok belirgin değildir. Aynı şekilde kapsülsüz suşlar daha uniform mavimsi yeşil renkte görülür (2).

Haemophilus suşlarının agar besiyerinde üremeleri ile oluşan karakteristik "keskin koku *E. coli*'ninkine veya fare yuvası kokusuna benzerdir (2).

2.8.6. Tanımlama

a) X ve V Faktör Gereksinimi

Tüm V faktör gereksinen türlerin cins düzeyinde identifikasyonları için uygun ortam sağlayan kanlı agar plak kültürlerinde satellit fenomeni tespit edilebilir (2).

X faktör gereksinimi, bir agar besiyerindeki X faktör içeren kağıt diskin etrafındaki üremeyi göstererek veya kanlı ve kansız besiyerlerindeki üremenin karşılaştırılması ile gösterilir. Bununla birlikte, X faktörü inokulum ile birlikte taşınabilir, bu metodla vakaların %20'sinden fazlasında hatalı sonuçlar oluşmaktadır. Tanı biyokimyasal testlerle doğrulanmazsa, *H. influenzae* suşları sıklıkla *H. parainfluenzae* olarak yanlış identifiye edilebilir. Porfirin testi daha doğru ve hızlı olarak X faktörü gereksinimini gösterir (2).

b) Porfirin Testi

Porfirin testi, hemin bağımsız *Haemophilus* suşlarını, her ikisi de hemin biyosentez yolunda bulunan porfobilinojen ve porfirin ekskresyonunun gama amino levulonik asit uygulandığında gözlemlenmesine dayanır. *H. influenzae* gibi X faktörü gereksinen suşlar, hemin biyosentezinde bulunan enzimlerin eksikliği sebebiyle bu bileşikleri sentezleyemez (2).

c) Hemoliz

Hemoliz V faktörü gereksiniminin gösterildiği kanlı agar plaklarında tespit edilir. At veya sığır kanı kullanımı tanı koydurucu sonuçlar verir (2).

d) Biyokimyasal Testler

Glukoz, laktoz, mannoz, ksiloz ve süktroz fermentasyon testleri türlerin identifikasyonu için önemlidir. Reaksiyonlar genellikle 24 saatlik inkübasyondan sonra gözlenir, ancak *H. segnis* ve *H. aegyptius* gibi bazı mikroorganizmalar zayıf reaksiyon gösterirler. Çizelge 2.5 *Haemophilus* türlerinin ayrımı için anahtar reaksiyonları göstermektedir (2).

Hidrojen sülfid yapımı; *H. influenzae* ekilmiş çukolata agar besiyerinin kapağına kağıt test stripi yerleştirilmesi ile gösterilir. İki günlük inkübasyon sonrası stripteki belirgin siyahlaşma hidrojen sülfid üretimini gösterir (2).

Haemophilus türleri için nitrat indirgeme yeteneği karakteristiktir (2).

Çizelge 2.5 Haemophilus türlerinin başlıca ayırt edici özellikleri (8)

Türler	Faktör gereksinimi		hemoliz	Fermentasyon					Katalaz varlığı	Beta galaktozidaz.	H ₂ S üretimi	CO ₂ 'nin üremeyi artırıcı etkisi
	X	V		Glukoz	sükroz	laktoz	mannoz	ksiloz				
<i>H. influenzae</i>	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
<i>H. aegyptius</i>	+	+	-	+	-	-	-	+-	+	-	-	-
<i>H. haemolyticus</i>	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-
<i>H. ducreyi</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>H. parainfluenzae</i>	-	+	-	+	+	-	+	-	D	D	+	-
<i>H. parahaemolyticus</i>	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-
<i>H. segnis</i>	-	+	-	W	W	-	-	-	D	-	-	-
<i>H. paraphrophilus</i>	-	+	-	+	+	+	+	D	-	+	+	+
<i>H. aphrophilus</i>	W	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+

2.9. Antimikrobiyallere Duyarlılık

Ampisilin 1970'lerin ortalarına kadar tüm *H. influenzae* infeksiyonlarında tedavide kullanılmıştır. 1972'de ilk ampisilin dirençli *H. influenzae*'nin rapor edilmesinden bu yana, bu problem artış göstermiştir. Şu anda, *H. influenzae* tip b'lerin %30'u ve tiplendirilemeyen *H. influenzae*'ların %15'i ampisiline dirençlidir. Çoğunluğu plazmid aracılı R-faktör enzim (TEM-1) β laktamazı içerir. Bakterilerin küçük bir bölümü penisilin bağlayan proteinlerini değiştirmiştir. Bu proteinler, penisilin ve diğer β laktam antibiyotiklere zayıf bir şekilde bağlanır. Sonuç olarak izolatlar, sefaklor, sefamandol ve sefuroksim gibi bazı sefalosporinlere ve ek olarak ampisiline dirençlidir. *H. influenzae* infeksiyonu olan veya infeksiyondan şüphelenilen hastalar, ampisilin ve 2. kuşak sefalosporinlerle, bu antibiyotiklere karşı kesin antibiyogram sonucu görülmeden tedavi edilmemelidir (1).

H. influenzae'da kloramfenikol direnci de görülür; dirence inaktif bir enzim olan kloramfenikol asetil transferaz neden olmaktadır. *H. influenzae* izolatlarının küçük bir bölümü hem ampisilin hem de kloramfenikole dirençlidir (1).

2.10. Tedavi

Üçüncü kuşak sefalosporinler, menenjit ve epiglottit gibi ciddi *H. influenzae* infeksiyonları için en yeni tedavi seçeneğidir. Seftriakson (erişkinde 2x1 g/gün IV) ve sefotaksim (3x2 g/gün IV) tedavisi kesin ve olası *H. influenzae* infeksiyonlarında başlanmalıdır (1).

Amoksisilin, tiplendirilemeyen *H. influenzae*'lardaki düşük β laktamaz prevalansı nedeni ile, orta kulak iltihabı olan çocuklarda kullanılır. Trimetoprim sulfametaksazol da pek çok izolatta etkilidir (1).

Eritromisin ve sülfisoksazol kombinasyonu penisilin alerjisi olan hastalarda kullanılabilir (1).

2.11. Profilaksi

2.11.1. Kemoprofilaksi

H. influenzae tip b hastalığı olanların ev halkında artmış sekonder hastalık riski vardır. Atak oranı duyarlı bebeklerde %4 kadar yüksek olabilir. Bu yüzden, 4

yaşından küçük çocuk olan evlerdeki kişilere rifampin profilaksisi önerilmelidir (5, 7).

Ev halkının tüm üyeleri (çocuk ve erişkin), evde duyarlı yaş grubunda çocuk varsa oral rifampin almalıdır. Konjuge aşılardan yüksek etkinliği nedeniyle rifampin profilaksisi, evde bulunan 4 yaşın altındaki çocuklar tam aşı ile gereksizdir. 12 yaşından küçük çocuklar günde 20 mg/kg ve erişkinler 600 mg/gün rifampin almalıdır (5, 7). Oral profilaktik rifampin uygulaması 4 tam gün verilmelidir ve tüm ev halkı bireylerine aynı anda başlanmalıdır (5, 7, 18). Hastanın kendisi de tedavide penisilin, ampisilin veya kloramfenikol kullanıyorsa rifampin almalıdır. Çünkü menenjit tedavisi için kullanılan bu ilaçlar, seftriakson ve sefotaksimden farklı olarak organizmayı nazofarinksten güvenilir olarak eradike etmezler (3, 5, 7). Eğer maruz kalan çocuklar 2 yaşın altındaysa indeks vaka ile temas etmiş olan kreş personeli ve çocuklar rifampin profilaksisi almalıdır (7, 18).

Rifampin *H. influenzae tip b* ile olan nazofaringeal taşıyıcılığı ve böylece solunum yolu ile mikroorganizmanın geçişini elimine eder (7, 18). Rifampin, taşıyıcıların yaklaşık olarak %95'inde Hib'i eradike etmektedir (31).

2.11.2. Pasif İmmünizasyon

Tip b polisakkaritine karşı oluşan antikorlar, *H. influenzae tip b*'ye karşı hem aktif hem de pasif immünizasyon sağlayabilir. Aktif immünizasyon, *H. influenzae tip b* hastalığının kontrolünde tercih edilmekle birlikte, efektif aşılama oluşmadan önce, yüksek risk gruplarında pasif profilaksi seçilebilir (12).

Bakteriyel polisakkarit immün globulin (BPIG) olarak isimlendirilen insan hiperimmün globülini, Hib ile immünize yetişkin donör plazmalarından hazırlanmıştır (12).

İnfantlar için diğer bir pasif profilaksi yaklaşımı, hamile kadınları aşılamaştır. Böylece fötüse transplasental olarak yüksek düzeyde antikor geçer, bu da yenidoğanda koruyucu özelliكتedir (12).

2.11.3. Aktif İmmünizasyon

H. influenzae tip b'ye karşı etkin aşılardan uygulanmasından önce bu mikroorganizma, her yıl 5 yaş ve altı yaklaşık 16,000 çocukta invaziv hastalığa neden oluyordu. Bu infeksiyonların çoğu 2 ay ile 5 yaş arası çocuklarda meydana

gelmektedir ve sistemik tip b infeksiyonlarının çoğunluğu 2 yaş ve altındaki çocukları etkiler. Bu yaştaki koruyucu anti-PRP bakterisidal antikorlarının yetersiz düzeyde olması hastalık gelişiminde ana rolü oynar. Bu nedenle ikinci aydan itibaren çocuklara Hib aşıları önerilmektedir (18).

a) Poliribozil Ribitol Fosfat (PRP) Polisakkarit Aşısı

Doğal, saf PRP'nin antijenik özelliği ve anti-PRP antikorlarının hastalığa karşı koruma sağlaması ilk *H. influenzae tip b* aşısı hazırlanmasını gündeme getirmiştir. Saf PRP invaziv hastalıklar için en riskli grup olan bebekler ve küçük çocuklarda koruyucu antikor düzeylerini sağlayamamaktadır. Sürekli immün yanıt sadece 2 yaşından büyük çocuklarda görülür. Ayrıca aşı, sonraki antijenik uyarıya "booster" yanıt oluşturmaz. Saf kapsüller polisakkaritin zayıf immünojenitesi ve 18 aylıktan küçük çocuklarda etkisizliğinin gösterilmesi nedeniyle 1985'de ABD'de lisans almış olan *H. influenzae* PRP polisakkarit aşısının 24-50 aylık çocuklarda rutin olarak kullanımı önerilmiştir (18).

b) Konjuge Aşılar

Bir aşının etkinliğini gösteren özelliklerden birisi de booster cevap oluşturabilmesi; yani T-bağımlı bağışıklığın uyarılabilesidir. Konjuge aşıların kullanıma girmesindeki amaç T- bağımlı bağışıklığın kazanılabilesidir (32).

1994'e kadar, dört farklı türde *H. influenzae tip b* konjuge aşısı ve PRP konjuge aşısı ile difteri-tetanoz-boğmaca aşısının bir arada olduğu bir kombine aşı Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır (Çizelge 2.6) (18).

Dört konjuge aşı PRP-D, HbOC, PRP-OMP ve PRP-T'dir. Tek PRP konjuge kombinasyon aşı HbOC-DTP'dir (18).

Çizelge 2.6 *H. influenzae* Tip b konjuge aşıları (18, 27)

Aşı	Ticari ismi	Üretici firma	Karbonhidrat	Taşıyıcı protein
PRP-D	ProHIBIT	Connaught	Orta boyutta PRP	Difteri toksoidi
HbOC veya PRP-CRM	HibTITER	Lederle/Praxis	Küçük boyutta PRP	Nontoksik mutant difteri toksoidi(CRM197)
PRP-OMP	PedvaxHIB	Merck, Sharpe & Dohme	Doğal boyutta PRP	<i>Neisseria meningitidis</i> serogrup b'nin dış membran protein kompleksi
PRP-T	ActHIB	Connaught	Doğal boyutta PRP	Tetanoz toksoidi
	OmniHib	SmithKline Beecham	Doğal boyutta PRP	Tetanoz toksoidi
HbOC-DTP	TetraImmune	Lederle/Praxis	Küçük boyutta PRP	Nontoksik mutant difteri toksoidi(CRM197)ile kombine DTP (difteri toksoidi, tetanoz toksoidi ve tüm hücre boğmaca aşısı)

PRP-D

PRP difteri toksoidi ile konjuge edilmiştir. İmmünojenite aşılamanın yaş ile yakından ilgilidir. On altı aylıktan büyük çocuklarda ve yetişkinlerde tek dozla, hemen hemen bütün aşılananlarda koruyucu değerin üzerinde antikor cevabı elde edilmektedir. Ancak 9-15 aylık çocuklarda, bunun için en az iki doz aşılama gerekir. Yaşamın 18. ayından itibaren, tek doz kullanılır. Booster doz uygulamasına gerek yoktur (33).

HbOC

Konjuge edilen protein hem *C. diphtheriae*, hem de mutant CRM197 *C. diphtheriae* toksoidinden oluşur. Aşının 6 aylıktan küçük çocuklara 1-2 ay aralarla üç doz olarak uygulanması ve 4. rapel dozdan sonra, %95 serokonversiyon ve oldukça yüksek antikor düzeyi elde edilir. Rutin uygulamalarda önerilen, 2. aydan

itibaren 1-2 ay aralarla üç doz aşılama, son dozdan bir yıl sonra da rapel yapılmasıdır (33).

PRP-OMP

PRP-OMP aşısında taşıyıcı protein, grup B meningokokun 40 kilodaltonluk bir dış membran proteindir. Aşı ilk dozdan sonra oldukça yüksek bir antikor cevabı ortaya çıkarır. Tekrarlanan dozlarda belirgin bir booster etki gözlenmiştir (33).

PRP-T

Taşıyıcı protein tetanoz toksoididir. Ülkemizde kullanıma sunulan ilk Hib aşısı olan PRP-T, bizdeki uygulamalarda da güvenilir ve etkin bir aşı olarak değerlendirilmiştir. Şili'de 38,330 çocuğu kapsayan ve 36 merkezde yürütülen bir çalışmada, hastalar 30 ay süre ile takip edilmiş ve PRP-T'nin tüm Hib infeksiyonlarında % 91.7, pnömoni ve ampiyem vakalarında ise %80 oranında koruyucu olduğu gösterilmiştir (33).

Konjuge aşılar hem invaziv hastalıklara karşı koruma sağlar hem de mikroorganizmanın geçişini azaltarak ve toplum immünitesini artırarak aşıli çocuklardaki nazofaringeal Hib taşıyıcılığını azaltırlar (34).

2.12. Epidemiyoloji

İnsan müköz membranları *H. influenzae*'nin zorunlu yaşam alanlarıdır. İnsan, *H. influenzae* bakterisi için tek doğal konaktır (3). Geçiş respiratuar damlacık yoluyla veya vücut salgılarıyla temas sonucu meydana gelir (35). *Haemophilus* türleri boğaz ve farinkse, daha az olarak da konjonktiva ve genital yola kolonizedir (7).

Sağlıklı çocukların üst solunum yolu florasında asemptomatik *H. influenzae* kolonizasyonu % 60-90 oranında görülebilmesine karşın, invaziv Hib % 3-5 oranında bulunur (31, 32).

Haemophilus cinsi bakterilerin üst solunum yolu florasında bulunma oranları yaş ve genetik özellikler, çevresel, sosyoekonomik ve diğer koşullara bağlı olarak değişmektedir. Özellikle *Haemophilus* türlerinin farinkste bulunma sıklığı, yaşın artmasıyla azalmaktadır (35).

H. influenzae kendine özgü epidemiyolojik profil göstererek iki tip enfeksiyona yol açar: İnvaziv enfeksiyonlar ve noninvaziv enfeksiyonlar (3).

H. influenzae'nın neden olduğu invaziv enfeksiyonlar baskın olarak menenjitlerdir. Epiglottit, pnömoni, kemik ve eklem enfeksiyonları ve selülitlerin de etkeni olabilir. Bu bakteriyemik enfeksiyonlara genellikle Hib neden olmaktadır. İnvaziv enfeksiyonlarda etken olarak nadiren diğer kapsüllü serotipler, özellikle tip a, e, f ve nonkapsüler *H. influenzae* da gösterilebilir (3).

H. influenzae ile meydana gelen hastalıklar ve bu bakterilerin taşıyıcılıkları mevsimlere bağlı olarak değişkenlik gösterirler. Hib enfeksiyonları Ekim-Kasım ve Mart-Mayıs dönemlerinde en yüksek oranlarda bildirilmektedir (35).

Peerbooms ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, bir kreşteki 259 çocuğun 97 (%37)'sinin, evde bakılan çocuklardan oluşan kontrol grubunda ise 276 çocuğun 30 (%11)'unun nazofarinkslerinde *H. influenzae* taşıyıcılığı bulunmuştur. Kreşteki çocuklarda taşıyıcılık anlamlı olarak yüksektir ($p<0.01$). Krestekilerden dördünde ve kontrol grubundakilerin birinde Hib saptanmıştır (36).

İngiltere'de aşı uygulamasının başlamasından önce 1991 yılında Hib taşıyıcılık % 4-6.7 oranlarında bildirilmiştir (37).

Brezilya'da Hib aşısı rutin aşılama programında olan ve olmayan iki şehirde, kreşe giden çocuklar nazofaringeal Hib taşıyıcılığı yönünden karşılaştırılmıştır. Aşılanan çocuklardan oluşan grupta taşıyıcılık %1.2, aşısız çocuklardan oluşan grupta ise %4.8 bulunmuştur (38).

Yurdumuzda Hib taşıyıcılığını araştıran çalışmalarda, Akçakaya ve arkadaşları (39) İstanbul'da, 2-5 yaş arası 168 kreş çocuğunda %51.8; Bakır ve arkadaşları (40) 448 kreş çocuğunda %9.6, ilkokul 1. sınıfta okuyan 504 çocukta %9.1, sağlam çocuk polikliniklerinde izlenen 2 yaş altı 406 çocukta %2.1 (41), Önen ve arkadaşları ise üst solunum yolu semptomları olan 0-5 yaş arası 181 çocuğun boğaz kültürlerinden %38.6 oranlarında Hib izole etmişlerdir (42).

Erzurum'da yapılan bir çalışmada değişik sosyoekonomik özelliklerdeki 300 öğrencinin nazofarinks kültürleri incelenmiş, Hib taşıyıcılık oranı %10 olarak bulunmuştur (43).

İstanbul'da yapılan bir çalışmada sağlıklı bebek ve çocuklarda, üst solunum yolu infeksiyonu olan 2-10 yaş arası grupta ve sinüzitli 2-9 yaş arası çocukta Hib izolasyon oranları sırasıyla %7, %5.2 ve %2 bulunmuştur (34).

Yine Türkiye'de çeşitli klinik örneklerden Hib izolasyon oranları çocuklarda %21.6 ile %22.2, erişkinlerde %7.8, yaş ayırımı verilmeyen çalışmalarda ise %6.8 ile %9 oranlarında belirtilmiştir (44, 45, 46).

Antalya'da yapılan tez çalışmasında, 0-13 yaşındaki çocuk hasta grubunda 349 BOS, 179 boğaz sürüntüsü, 2 kulak salgısı, 1 burun salgısı olmak üzere 531 klinik örnek değerlendirilmiştir. BOS'ta 1 (%0.3), boğaz sürüntülerinde 39 (%20.7) *Haemophilus* cinsi bakteri üremiştir. Bu bakterilerin 36 (%87.8)'sı *H. influenzae* olarak tanımlanmıştır. *H. influenzae*'ların 18'i tiplendirilmiş, 13 (%36.1) tanesi serotip b bulunmuştur. BOS'tan izole edilen bir suşun *H. influenzae* serotip b olduğu saptanmıştır (47).

H. influenzae hastalıklarının risk grubunu 3 ay-5 yaş arası çocuklar oluşturmaktadır. En korkulan iki klinik tablo menenjit ve epiglottittir. Epiglottit 2-7 yaş arası çocuklarda sık iken, menenjit 3 ay- 3 yaş arası çocuklarda görülmektedir (4, 7, 18, 31, 48).

H. influenzae iki yaşın altındaki çocuklarda görülen menenjit, artrit ve selülitin birinci sıradaki nedenidir (4, 48). Toplum çalışmaları, Hib'in bütün invaziv infeksiyonların yaklaşık %95'inden sorumlu olduğunu göstermiştir (28).

İki yaş altındaki çocuklarda görülen bakteriyel menenjitlerin 2/3'ünden Hib'in sorumlu olduğu, beş yaş altındaki her 250 çocukta birinde Hib'in etken olduğu herhangi bir infeksiyon hastalığının görüldüğü bildirilmektedir (49).

Dünyada farklı ülke ve bölgelere göre Hib hastalık insidansı yaklaşık 20-200/100,000 arasında değişir (28). Rutin aşılama programına başlamadan önce ABD'de yapılan çalışmalarda, beş yaşın altındaki çocuklarda Hib menenjiti sıklığı 47/100,000, bir yaş altındakilerde ise 120-130/100,000 olarak saptanmıştır (50). Aşılamadan önce gelişmiş ülkelerde 0-4 yaş arası menenjit insidansı 32/100,000, epiglottit insidansı 13/100,000, nonbakteriyemik pnömoniler dışındaki diğer hastalıkların insidansı 127/100,000, pnömoni insidansı ise 6/100,000'dir. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oranlar menenjitte 60/100,000, epiglottitte

<1/100,000, nonbakteriyemik pnömoniler dışındaki diğer hastalıklarda 12/100,000, pnömonilerde 300/100,000 bulunmuştur (27).

HIV enfeksiyonlu hastalarda *H. influenzae* enfeksiyonu riski artmıştır (1, 31). 20- 49 yaş arası HIV taşıyıcısı erkeklerde invaziv *H. influenzae* hastalığı oranı 100,000'de 14.6 ve AIDS'li olanlarda 100,000'de 79.2'dir. Bu enfeksiyonlar çoğunlukla tiplendirilemeyen *H. influenzae* suşları ile meydana gelmiştir. İkinci bir çalışmada *H. influenzae* tip b bakteriyemisi olan 15 vakanın 10'u HIV taşıyıcısı idi ve AIDS bu hastaların 7'sinde tespit edildi (1).

Ülkemizde ise Hib hastalıklarının sıklığı tam olarak bilinmemekte, genellikle çok az saptanmaktadır. Bunun en önemli nedeni laboratuvarlarda rutin olarak kullanılan besiyerlerinde *H. influenzae*'nin kolay üreyememesidir (42). Türkiye'de *H. influenzae* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi hakkında veriler sınırlıdır (34).

Türkiye'de Kanra ve arkadaşları, akut bakteriyel menenjitli 59 çocuğun %10.3'ünde neden olarak *H. influenzae* 'yı saptamışlardır (51)

Yurdumuzda çocuklarda görülen ve yayınlanan *H. influenzae* enfeksiyonları Çizelge 2.7'de sunulmuştur (35)

Hib menenjitlerinin %3-6'sının ölümle, %20-30'unun ise işitme kaybından mental retardasyona kadar değişik şekillerle sonuçlandığı bilinmektedir (52).

Çizelge 2.7 Çocuklarda *H. influenzae* infeksiyonları (35)

Çalışmalar araştırmacı, yer, yıl	İnfeksiyonlar	Olgu sayısı (%)
Mamal T., İstanbul, 1985-1991	Menenjit	3 olgu (serotip b)
Yarkin ve ark., Çukurova, 1991	Menenjit	%16.3
Ekici ve ark., Bursa, 1991-1992	Menenjit	7 olgu (%0.84)
Torun MM. ve ark., İstanbul, 1992-1994	Menenjit	4 olgu (serotip b)
Çokuğraş ve ark., İstanbul, 1992-1994	Menenjit	9 olgu (serotip b)
Ekici ve ark., Bursa, 1993-1995	Menenjit	2 olgu (%0.093)
Torun MM., İstanbul, 1995-1997	Menenjit	8 olgu (serotip b)
Kanra G. ve ark., Ankara, 1995	Menenjit	4 olgu (%10.3)
Bostancı İ ve ark., Ankara, 2004	Menenjit	1 olgu (serotip b)
Torun MM., İstanbul, 1985-1991	ÜSYE	36 olgu (13 serotip b)
Küçükaraaslan ve ark., Ankara, 1991	ÜSYE	92 olgu (%78)
Torun MM. ve ark., İstanbul, 1992	ÜSYE	48 olgu (%48, 37 tanesi serotip b)
Torun MM. ve ark., İstanbul, 1992-1994	ÜSYE	143 olgu (122 tanesi serotip b)
Yücel A ve ark., İstanbul, 1993	Rinit salgını	%57.1 (serotip b)
Sirmatel ve ark., Gaziantep, 1993	ÜSYE	%12.5
Birinci İ., İstanbul, 1995	ÜSYE	78 olgu
	Akut otitis media, sinüzit	6 olgu 18 olgu
Torun MM., İstanbul, 1995-1997	Rinit	86 olgu
	Akut otitis media	47 olgu
Torun MM., İstanbul, 1985-1991	Alt solunum yolu infeksiyonu	9 olgu (5'i serotip b)
Torun MM., İstanbul, 1995-1997	Alt solunum yolu infeksiyonu	42 olgu
Birinci İ., İstanbul, 1995	Pnömoni	7 olgu
Torun MM., İstanbul, 1992-1994	Konjonktivit	1 olgu (serotip b)
Torun MM., İstanbul, 1995-1997	Konjonktivit	6 olgu
Torun MM., İstanbul, 1985-1991	Genital infeksiyon	10 olgu (serotip b)
Torun MM., İstanbul, 1995-1997	Genital infeksiyon	1 olgu (serotip b)
Torun MM., İstanbul, 1985-1991	Lokalize abse	1 olgu (serotip b)
Torun MM., İstanbul, 1995-1997	Lokalize abse	3 olgu (serotip b)
Bostancı İ ve ark., Ankara, 2004	Epiglottit	1 olgu (serotip b)

(41, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64)

2.12.1. Hib Aşısından Sonra Dünyada Durum

1980'lerde, efektif aşının üretilmesinden önce, küçük çocuklarda en yaygın menenjit etkeni *H. influenzae tip b* idi. Aşılama, bu infeksiyonun insidansını %70-90 oranında azaltmıştır (1, 48). Atlanta'daki populasyon bazlı bir çalışmada, yaklaşık bir yıllık dönemde, invaziv *H. influenzae* hastalığı 100,000 çocukta sadece 5.6 ve 100,000 yetişkinde 1.7 oranında meydana gelmiştir. Bu çalışmada erişkinlerde invaziv hastalık oluşturmuş 47 suşun 40'ı serotiplendirilmiş, bu izolatların 20'si (%50) *H. influenzae tip b* bulunmuştur (1).

Gambia'da Hib konjuge aşı uygulaması 100,000'de 200 olan yıllık menenjit insidansının, 100,000'de 21'e düşmesini sağlamıştır. Aynı zamanda aşı grubunda akciğer grafisi ile belgelenmiş pnömoni insidansında %20'den fazla bir azalma olduğu görülmüştür (65).

2.13. H. influenzae tip b Hastalığı Risk Faktörleri

Bazı faktörler *H. influenzae* infeksiyonu riskini artırır. Bunlar küçük yaş, Hib infeksiyonlu bir kişi ile uzun süreli yakın temas, immünglobülin eksikliği sendromları, kompleman eksiklikleri, zemindeki viral infeksiyonlar, sickle cell hastalığı, splenektomi, malignensi, gebelik, BOS sızıntısı, kafa travması, alkolizm ve etnik kökendir (1, 12, 31). Ek olarak yuvaya-kreşe gitme, kalabalık aile, kardeş varlığı, düşük sosyoekonomik düzey, düşük aile eğitim düzeyi gibi çevresel faktörler, önceki hospitalizasyonlar ve orta kulak infeksiyonu öyküsünün *H. influenzae tip b* hastalığı riskini artırdığı gösterilmiştir. Anne sütü ile beslenme ise bu riski azaltır (1).

Mikroorganizmanın virülans özellikleri de hastalık riski yaratan faktörlerdendir (12).

2.13.1. Yaş

İnvaziv *H. influenzae tip b* hastalığının en önemli epidemiyolojik özelliği yaşa bağlı risktir. Risk genellikle 6-12 aylar arasında en yüksektir (12).

İnvaziv hastalıklar 6 aylıktan küçük bebeklerde göreceli olarak nadirdir (vakaların %15'inden azı), bunun nedeni daha az karşılaşma, transplasental olarak maternal antikörlerin alımı ve anne sütü ile sağlanan koruma olabilir. Her tip *H. influenzae* invaziv hastalığı karakteristik bir yaşta meydana gelir. ABD'de menenjit piki 6-9 aylık çocuklarda meydana gelir ve 2 yaşından sonra belirgin

olarak azalır. *H. influenzae* tip *b*'ye bağılı selülit yaşamın ilk yılında ortaya çıkar, epiglottit genellikle 2 yaşından daha büyük çocuklarda meydana gelir (12).

Amerikan yerlilerinde ve Gambia'da ise pik insidans daha küçük çocuklara kaymıştır (12).

2.13.2. Erişkinler

Erişkinlerde bu etkene bağılı menenjit daha seyrek, pnömoni daha yaygın görülür. *H. influenzae* invaziv hastalığı gelişen erişkinlerin çoğunda kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HIV enfeksiyonu, alkolizm, gebelik veya malign hastalıklar gibi altta yatan durumlar vardır. İnvaziv hastalıkların yarısı *H. influenzae* tip *b*'ye bağılıdır, kalanından ise diğer serotipler ve tiplendirilemeyen suşlar sorumludur (12).

2.13.3. Cinsiyet

Bir çok araştırmada Hib hastalığı hızının erkek ve kız çocuklarda eşit olduğu bildirilmişse de birkaç araştırmada erkek çocuklarda insidansın %20-50 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12).

2.13.4. Irk ve Etnik Köken

H. influenzae tip *b* insidansının 5 yaşından küçük zenci çocuklarda beyaz çocuklara göre 2 ile 4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tüm invaziv *H. influenzae* tip *b* hastalık insidansı siyahlarda 1.6 ile 4 kat kadar daha fazladır. Amerikan yerlileri ve İspanyollarda da Hib invaziv hastalığının yüksek insidansla olduğu belirlenmiştir (12). Eskimolar, Navajo ve Apache kızılderilileri ile Avustralya Aborijinlerinin çocuklarında, yerli olmayan ırkla karşılaştırıldıklarında, *H. influenzae* tip *b* enfeksiyonu oranları kayda değer şekilde yüksektir (1). Aksine Hong Kong Çinlilerinde çok düşük insidans hızı rapor edilmiştir (3).

2.13.5. Kreşe Gitme

Populasyon bazında yapılan çalışmalarda invaziv Hib hastalığının kreşe gidenlerde, gitmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur (12).

2.13.6. Sosyoekonomik Faktörler

Küçük çocuklar arasında maruz kalma olasılığını ve *H. influenzae tip b* hastalığı riskini artırabilen sosyoekonomik faktörler; ev halkı nüfusunun fazlalığı, kalabalık ve bölgede artmış populasyon yoğunluğudur. Diğer faktörler ise düşük gelir düzeyi ve düşük ebeveyn eğitim düzeyidir. Aşılammama da duyarlılığı etkileyen diğer bir sosyoekonomik faktördür (12).

2.13.7. Anne Sütü Almanın Etkisi

Pek çok vaka kontrol çalışması anne sütü almanın 6 aydan küçük bebeklerde invaziv *H. influenzae tip b* hastalık riskini azalttığını göstermiştir. Koruma mekanizması bilinmemekle birlikte, bu durum insan sütünde bulunan immün veya besinsel faktörlerin bir sonucu olabilir. Çalışmalarda insan sütünün laktasyonun başlangıcından sonra 1-6 ay devam eden, *H. influenzae tip b* polisakkarit kapsülüne karşı düşük düzeyde sekretuvar antikorlar içerdiği gösterilmiştir. Hib polisakkarit aşısı ile 34-36 haftalık gebeler aşılanmış, hem kolostrum hem de sütleri doğumdan sonra ölçüldüğünde aşısız kadınlara göre 20 kat fazla antikapsüler antikor düzeyleri içerdiği görülmüştür (12).

2.13.8. Altta Yatan Hastalıklar

Pek çok hematolojik ve immünolojik bozukluklar, *H. influenzae tip b* hastalık riskini artırır. Bunlar HIV enfeksiyonu, sickle cell anemi, aspleni veya splenektomi, antikor ve kompleman yetmezlik sendromları, malign neoplaziler (özellikle kemoterapi periyodu boyunca Hodgkin hastalığı)'dır. Bakterinin kandan dalak ve karaciğerdeki makrofajlar tarafından temizlenmesinde azalma sonucu duyarlılık artabilir. Kompleman ve antikor, bakteriyi temizlemek ve kanın bakterisidal aktivitesini devam ettirmek için gereklidir (12).

2.13.9. Genetik Faktörler

İnsan lökosit antijeni immünoglobulin allotipleri gibi genetik belirleyiciler artmış invaziv Hib hastalığı riski ile ilişkilidir (12).

2.13.10. Önceden Var Olan Viral Solunum Yolu Enfeksiyonunun Rolü

Solunum yolundaki virüslerin *H. influenzae tip b* menenjitine duyarlılığı artırdığı yönünde bazı kanıtlar vardır (12).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örnek Sayı ve Özelliklerinin Belirlenmesi

Antalya merkezine bağlı 17 No'lu Sağlık Ocağı bölgesinde yaşayan 1-5 yaş (13-60 ay) arasındaki, *Haemophilus influenzae tip b* (Hib) aşısı olmamış, sağlıklı 378 çocuk araştırmaya alınmıştır.

3.2. Yaş Grupları Belirlenmesini Etkileyen Faktörler

Anneden transplasental yolla geçen ve anne sütü ile alınan immünglobülin varlığının 0-1 yaş grubunda etkili olabileceği göz önüne alınarak bu yaş grubu çalışmaya alınmamış, çalışma grubu 1-5 yaş arası çocuklardan oluşturulmuştur.

3.3. Araştırma Evreni ve Kişi Sayısının Belirlenmesi

17 No'lu Sağlık Ocağı'nda Eylül 2003 tarihi itibarıyla çocuk izlem kartlarına göre 1-5 yaş arası nüfus 2681 idi. Antalya 17 No'lu Sağlık Ocağı'nda 13 sağlık evi bulunmaktadır. Her sağlık evine ait bölgede yaşayan 1-5 yaş arası çocukların cinsiyetlere göre dağılımlarını da içeren kişi sayısı sağlık ocağına ait bilgisayar verilerinden sağlanmıştır.

Örneğe seçilecek kişi sayısını belirlemek için; tek örnek durumlarında, bir evren oranının belirlenen bir kesinlikle tahmini amacıyla rastgele örneklem yönteminde (random sampling) kullanılan;

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 P (1-P)}{d^2}$$
 formülü kullanılarak oluşturulan tablodan faydalanılmıştır (62)

Buna göre;

P= Öngörülen evren oranı = %40

100 (1- α)%=Güven düzeyi = %95

d=Belirlenen kesinlik düzeyinden yüzde olarak iki yana sapma = %5

P: *Haemophilus influenzae tip b*'nin 1-5 yaş nüfusundaki ortalama seropozitifliğini belirtmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalar göz önünde bulundurularak %40 kabul edilmiştir.

1- α = Güven düzeyi: bir evren parametresinin gerçek değerine yakın olarak tahmin edilme olasılığı

Z = α : 0.05 için 1,96 kritik değeri (66)

alındığında örneğe alınacak kişi sayısı 369 bulunmuştur. Çalışmanın duyarlılığını ve güvenilirliğini arttırmak amacıyla örnek sayısı 378'e çıkarılmıştır.

Sağlık evlerine göre ayrılan çocuklar içinden, bilgisayar Excel programında yaratılan rastgele sayılar tablosu uygulanarak örnek alınacak çocuklar belirlenmiştir. Buna göre seçilen çocuk sayıları Çizelge 3.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1 Örnek alınan çocukların sağlık evi ve cinsiyetlere göre dağılımı

Sağlık evleri	Ocağa Kayıtlı Çocuklar		Örnek Alınan Çocuklar	
	Sayı	%	Sayı	%
Ahath 1	203	7.6	29	7.7
Ahath 2	201	7.5	29	7.7
Ahath 3	130	4.8	21	5.6
Şafak	378	14.1	67	17.7
Gülveren	152	5.7	22	5.8
Yeşilyurt	315	11.7	47	12.4
Teksar 1	226	8.4	37	9.8
Teksar 2	262	9.8	42	11.1
Duraliler	117	4.4	17	4.5
Aşağıkaraman	73	2.7	9	2.4
Uncalı 1	187	7.0	13	3.4
Uncalı 2	192	7.2	29	7.7
Siteler	245	9.1	16	4.2
Toplam	2681	100.0	378	100.0

Daha sonra, çocukların evlerine, sağlık evlerinin ebeleri ile birlikte gidilerek, hazırlanan anket formu doldurulmuş ve çocuktan 2-5 ml venöz kan alınmıştır. Evde kimse bulunmaması durumunda iki kez daha gidilmiştir. Üçüncü seferde de evde bulunmayanlar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmadan çıkarılanların ve kabul etmeyenlerin yerine, katılamayan çocuğun bilgisayar numarasından bir sonraki çocuk alınmıştır.

Aşağıkaraman ve Yeşilyurt sağlık evlerinin ebelerinin bulunmaması nedeniyle bu sağlık evleri bölgesinde yaşayan çocuklar ve aileleri sağlık ocağına

telefonla davet edilmiştir. Anket formlarının doldurulması ve kanlarının alınması işlemleri sağlık ocağında yapılmıştır. Telefonla iki kez ulaşılamamaları ve kabul etmemeleri durumunda katılamayan çocuğun numarasından bir sonraki çocuk çalışmaya alınmıştır.

378 çocuktan alınan 2-5 ml miktarındaki kanların serumları ayrılarak çalışma yapılıncaya kadar -20°C 'de saklanmıştır.

3.4. Veri Toplama ve Anket Formu

Hazırlanan anket formu çerçevesinde bağımsız değişkenler olarak çocukların yaşı, cinsiyeti, anne eğitim düzeyi ve mesleği, baba mesleği, çocuğun kreşe gidip gitmediği, okula giden kardeş varlığı, haneye giren gelir miktarı, gelirin yeterli gelip gelmediği, yaşanan evin niteliği, evdeki oda sayısı, evde toplam yaşayan kişi sayısı, evdeki çocuk sayısı, çocukla aynı odada uyuyan kişi sayısı, anne sütü ile beslenme, yılda geçirdiği üst solunum yolu enfeksiyonu sayısı, Hib için risk faktörü oluşturan hastalıkların varlığı ve geçirdikleri hastalıklar sorgulanmıştır (Form 3.1).

Araştırmada kullanılan bağımlı değişken *Haemophilus influenzae tip b*'ye karşı oluşmuş anti PRP IgG antikor varlığıdır

3.5. *Haemophilus influenzae tip b* anti PRP IgG Saptanması

Serum örneklerinde *H. influenzae tip b*'ye karşı doğal olarak kazanılmış antikorlar (anti PRP IgG antikorları) enzim immünassay (EIA) yöntemi ile araştırılmıştır.

Bu amaçla Progen Immuno Diagnostika Immunozyim Hib IgG kiti kullanılmıştır (Progen Biotechnik GmbH Maaßstraße 30, 69123 Heidelberg, Deutschland.). Antikor düzeyi üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırılmıştır.

3.5.1. Kit İçeriği

1. *H. influenzae tip b* PRP'si ile kaplı EIA test kuyucukları
2. Konsantre yıkama solüsyonu (0.1 M Tris/HCl pH 7.4, deterjan ve %0.01 (w/v) thimerosal içerir.)
3. İnkübasyon tamponu (0.01 M Tris/HCl pH 7.4, deterjan ve %0.01 (w/v) thimerosal içerir.)

4. Kalibratör 1-5 (Stabilizatör ve koruyucu içeren insan serumları bulunur.)
5. Pozitif kontrol serumları; Yüksek düzey ve düşük düzey pozitif kontrol serumları
6. Konjugat (anti-human-IgG-peroksidaz içerir.)
7. Substrat (metilpirolidon içerisinde tetrametilbenzidin (TMB) içerir.)
8. Stop solüsyonu (0.5 M sülfirik asit içerir.)

Kit içerisinde absorbans ve konsantrasyonların kaydedildiği referans eğriyi çizmeye yarayan semi-logaritmik kağıt da bulunmaktadır.

Deneyler Merkezi Araştırma Laboratuvarında çalışılmıştır.

3.5.2. Deneyin Yapılışı

1. Tüm reagenler ve örnekler oda ısısına getirildi.
2. Kalibratör 1, 2, 3, 4 ve 5, pozitif kontrol serumları ve serum örnekleri, 1+25 oranında inkübasyon tamponu ile dilüe edildi (20 µl'ye 500 µl inkübasyon tamponu).
3. Kalibratörler, kontrol serumları ve örnekler ikişer kuyucukta çalışıldı.
4. 100'er µl dilüe kalibratörler, kontrol serumları ve örnekler kuyucuklara pipetlendi.
5. Yapışkan bantla kuyucukların üzeri kapatılarak 60 ± 6 dakika oda ısısında ($20-26^{\circ}\text{C}$) bekletildi.
6. Bekleme sırasında, konsantre yıkama solüsyonu distile su ile 1+9 oranında ile sulandırıldı. Ayrıca konjugat solüsyonu beklemenin son 30 dakikasında 1+100 oranında inkübasyon tamponu ile dilüe edildi.
7. Çok kanallı pipet ile manuel olarak 3 kez 200'er µl yıkama solüsyonu kullanılarak yıkama yapıldı. Kurutma kağıdına ters çevrilip tap-tap yapılarak kuyucuklarda sıvı kalmaması sağlandı.
8. Tüm kuyucuklara 100 µl dilüe konjugat solüsyonu pipetlendi.
9. Yapışkan bantla kuyucukların üzeri kapatılarak 60 ± 6 dakika oda ısısında ($20-26^{\circ}\text{C}$) bekletildi.
10. Beklemenin son 30 dakikasında substrat distile su ile 1+19 oranında sulandırılarak hazırlandı.

11. Çok kanallı pipet ile manuel olarak tekrar 3 kez 200'er µl yıkama solüsyonu kullanılarak yıkama yapıldı. Kurutma kağıdına ters çevrilip tap-tap yapılarak kuyucuklarda sıvı kalmaması sağlandı.
12. Tüm kuyucuklara 100 µl dilüe substrat solüsyonu pipetlendi.
13. Yapışkan bantla kuyucukların üzeri kapatılarak 30 ± 3 dakika oda ısısında ($20-26^{\circ}\text{C}$) bekletildi.
14. Tüm kuyucuklara 100 µl kullanıma hazır durumdaki stop solüsyonu pipetlendi.
15. 10 dakika içerisinde Multiskan Spectrum (Thermo Labsystems, model no:1500) EIA okuyucuda kuyucukların absorbens değerleri, 450 nm dalga boyunda 650 nm dalga boyu referans alınarak okutuldu.

3.5.3. Sonuçların Değerlendirilmesi

Referans eğrisinin çizilmesi için kit içerisinde bulunan milimetrik kağıt kullanılmıştır. Kalibratör, kontrol serumları ve örneklerin ortalamaları hesaplanmıştır. Kalibratör konsantrasyonları ($\mu\text{g/ml}$) x axisine, absorbensları y axisine işaretlenmiştir.

Kalibratörlerin ortalama değerleri kullanılarak bir eğri elde edilmiş ve bu eğri üzerinde, örneklerin absorbenslarına denk gelen antikor konsantrasyonları kantitatif olarak hesaplanmıştır.

3.5.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırma verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programına yüklenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede anti PRP IgG antikor düzeyi ortalama ve standart sapma cinsinden hesaplanmıştır. Ayrıca $0.15 \mu\text{g/ml}$ ve altı, $0.15-1 \mu\text{g/ml}$ arası, $1 \mu\text{g/ml}$ ve üstü şeklinde veriler kategorize edilerek değerlendirme yapılmıştır.

Bağımlı değişkenler ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki incelenirken t testi, ki kare ve varyans analizi testleri kullanılmıştır.

Ayrıca IgG düzeyine etki eden faktörlerin tamamı çoklu regresyon analizi, seroprevalansı belirleyen faktörler ise lojistik regresyon analizi ile test edilmiştir. Anlamlılık düzeyi $\alpha = 0.05$ alınmıştır.

Form 3.1: Özelliklerin sorgulandığı anket formu

**ANTALYA KENT MERKEZİNE BAĞLI 17 NO'LU SAĞLIK OCAĞINDA
H. INFLUENZA TİP B'YE KARŞI OLUŞMUŞ DOĞAL ANTİKOR
SIKLIĞI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Adı soyadı.....
Anketin doldurulduğu tarih.....
Adres.....
Tel.....
Cinsiyet
a) erkek b) kız
Doğum tarihi, yeri.....
Hib aşısı yapıldı mı?

Kanı alan kişi:
Oturduğu sağlık
evi bölgesi:

Anne eğitim düzeyi
a) okur yazar değil
b) okur yazar
c) ilkokul mezunu
d) ortaokul mezunu
e) lise mezunu
f) yüksekokul mezunu
g) fakülte ve/veya lisansüstü
Anne mesleği.....
Baba mesleği.....

Kreşe-çocuk yuvasına gidiyor mu?
a) evet b) hayır

Okula giden kardeşi var mı?
a) evet b) hayır

Haneye giren net gelir ne kadardır?.....
Ekonomik durumunuzu nasıl değerlendiriyorsunuz?
a) gelirimiz giderimizden fazla b) gelirimiz giderimiz eşit c) gelirimiz giderimizden az

Yaşanılan evin niteliği
a) gecekondu b) müstakil c) apartman d) diğer (belirtiniz)
Evde toplam oda sayısı (salon dahil).....
Evde toplam yaşayan kişi sayısı.....
Evdeki çocuk sayısı.....
Çocukla aynı odada uyuyan kişi sayısı.....

Anne sütü ile beslenme (en az 6 ay)
a) evet b) hayır

Yılda geçirdiği üst solunum yolu enfeksiyonu sayısı.....

kan ve kan ürünleri alanlar immün yetmezliği olanlar kronik hastalık varlığı.....
orak hücreli anemi talasemi splenektomi.....

Geçirdiği hastalıklar:
Otitis media Sinüzit Bronkopnömoni Menenjit

4. BULGULAR

Sunulan çalışmada, Eylül 2003 ile Nisan 2004 tarihleri arasında Antalya Merkez bölgesi 17 No'lu Sağlık Ocağı'na bağlı 13 sağlık evine kayıtlı 1- 5 yaş (13- 60 ay) arasındaki 378 çocukta *Haemophilus influenzae tip b* anti PRP IgG antikor araştırılmıştır.

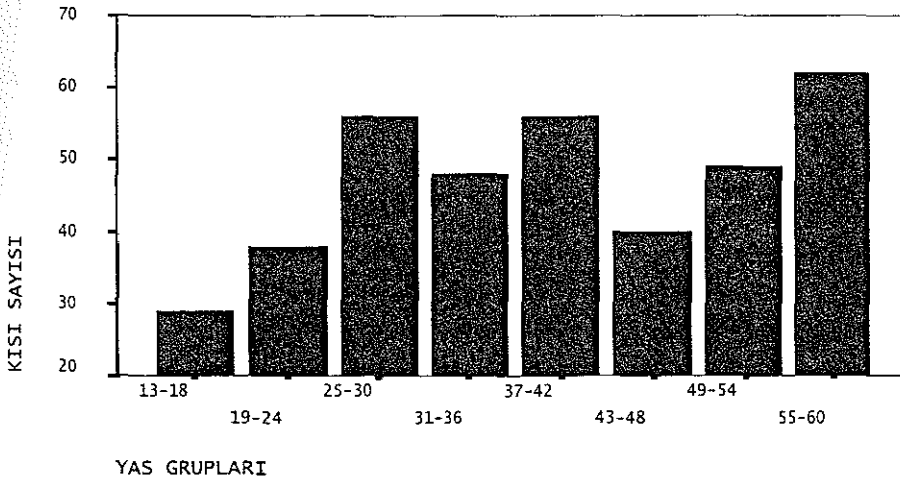
Çalışılan serum örnekleri ve standartların EIA okuyucuda okutulan absorbans değerleri milimetrik kağıt üzerine çizilen grafik ile $\mu\text{g/ml}$ cinsinden hesaplanmıştır.

Çalışmanın sonuçlarına göre 10 (%2.6) çocuğun antikor düzeyi 0.15 $\mu\text{g/ml}$ altında, 368 (%97.4) çocuğun ise 0.15 $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde bulunmuştur.

4.1. Antikor Düzeylerinin 6 Aylık Yaş Gruplarına Dağılımı

İncelemeye alınan 1-5 yaş (13-60 ay) arasındaki 378 çocuğun 6 aylık yaş gruplarına göre dağılımı Grafik 4.1'de gösterilmiştir. Çalışma grubunda tespit edilen ve 0.15 $\mu\text{g/ml}$ altı, 0.15- 1 $\mu\text{g/ml}$ arası, 1 $\mu\text{g/ml}$ üzeri olmak üzere üç grup içerisinde değerlendirilen *Haemophilus influenzae tip b* (Hib) antikor düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı Çizelge 4.1, Grafik 4.2 ve Grafik 4.3'de gösterilmiştir.

Grafik 4.1 Altı aylık yaş gruplarına göre kişi sayısının dağılımı



Çizelge 4.1 *Haemophilus influenzae* tip b antikor düzeylerinin 6 aylık yaş gruplarına dağılımı*

	0.15 µg/ml altı		0.15-1 µg/ml arası		1 µg/ml üzeri		Toplam
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
13-18 ay	2	6.9	20	69.0	7	24.1	29
19-24 ay	1	2.6	27	71.1	10	26.3	38
25-30 ay	2	3.6	42	75.0	12	21.4	56
31-36 ay	2	4.2	39	81.3	7	14.6	48
37-42 ay	-	-	39	69.6	17	30.4	56
43-48 ay	-	-	34	85.0	6	15.0	40
49-54 ay	1	2.0	32	65.3	16	32.7	49
55-60 ay	2	3.2	43	69.4	17	27.4	62
Toplam	10	2.6	276	73.0	92	24.3	378

*p>0.05, İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

İncelemeye alınan 13-18 ay arası çocuk sayısı 29'dur. Bunların 2 (%6.9)'si 0.15 µg/ml altı, 20 (%69)'si 0.15-1 µg/ml arası, 7 (%24.1)'si ise 1 µg/ml üzerinde antikor düzeyine sahiptir.

19-24 ay arası incelemeye alınan çocuk sayısı 38'dir. Bunların 1 (%2.6)'i 0.15 µg/ml altı, 27 (%71.1)'si 0.15-1 µg/ml arası, 10 (%26.3)'ü 1 µg/ml üzerinde antikor düzeyinde bulunmuştur.

25-30 ay arası 56 çocuktan kan alınmıştır. Bunların 2 (%3.6)'sinde antikor düzeyi 0.15 µg/ml altı, 42 (%75.0)'sinde 0.15-1 µg/ml arası, 12 (%21.4)'sinde 1 µg/ml üzerinde bulunmuştur.

31-36 ay arası 48 çocuktan kan alınmıştır. Bu çocukların 2 (%4.2)'sinde antikor düzeyi 0.15 µg/ml altı, 39 (%81.3)'ünde 0.15-1 µg/ml arası, 7 (%14.6)'sinde 1 µg/ml üzerinde bulunmuştur.

37-42 ay arası 56 çocuğun antikor düzeyi değerlendirildiğinde 0.15 µg/ml altında antikor düzeyi olan çocuğun olmadığı görülmüştür. 0.15-1 µg/ml arası antikor düzeyi olan 39 (%69.6), 1 µg/ml üzerinde antikor düzeyi olan ise 17 (%30.4) çocuk bulunmuştur.

43-48 ay arası kan alınan çocuk sayısı 40'tır. Bunların hiçbirinde 0.15 µg/ml altı antikor düzeyi saptanmamıştır. 0.15-1 µg/ml arası antikor düzeyi olan çocuk sayısı 34 (%85.0), 1 µg/ml üzeri antikor düzeyi olan çocuk sayısı ise 6 (%15.0) bulunmuştur.

49-54 ay arası 49 çocuktan kan alınmıştır. Bunların 1 (%2.0)'inde antikor düzeyi 0.15 µg/ml altı, 32 (%65.3)'sinde 0.15-1 µg/ml arası, 16 (%32.7)'sında 1 µg/ml üzerinde bulunmuştur.

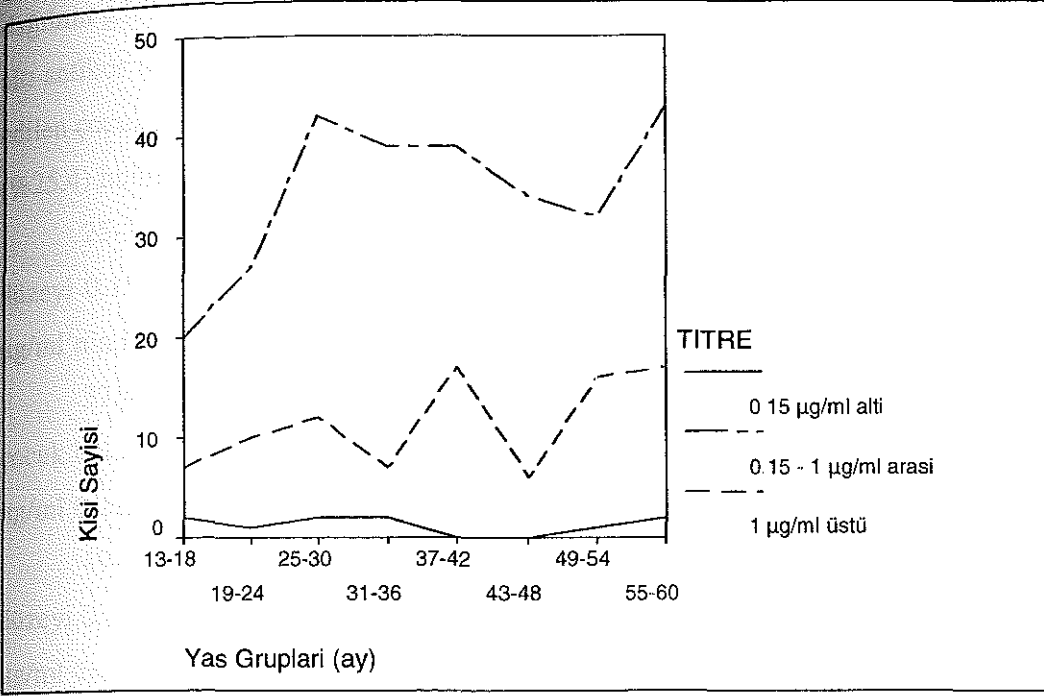
55-60 ay arası 62 çocuktan kan alınmıştır. Bu çocukların 2 (%3.2)'sinde antikor düzeyi 0.15 µg/ml altında, 43 (%69.4)'ünde 0.15-1 µg/ml arası, 17 (%27.4)'sinde ise 1 µg/ml üzerinde bulunmuştur.

Çalışma grubunda yer alan çocukların 10 (%2.6)'unda 0.15 µg/ml ve altında antikor düzeyi tespit edilmiştir. 37-48 ay arasındaki çocukların tamamında antikor düzeyi 0.15 µg/ml üzerinde bulunmuştur.

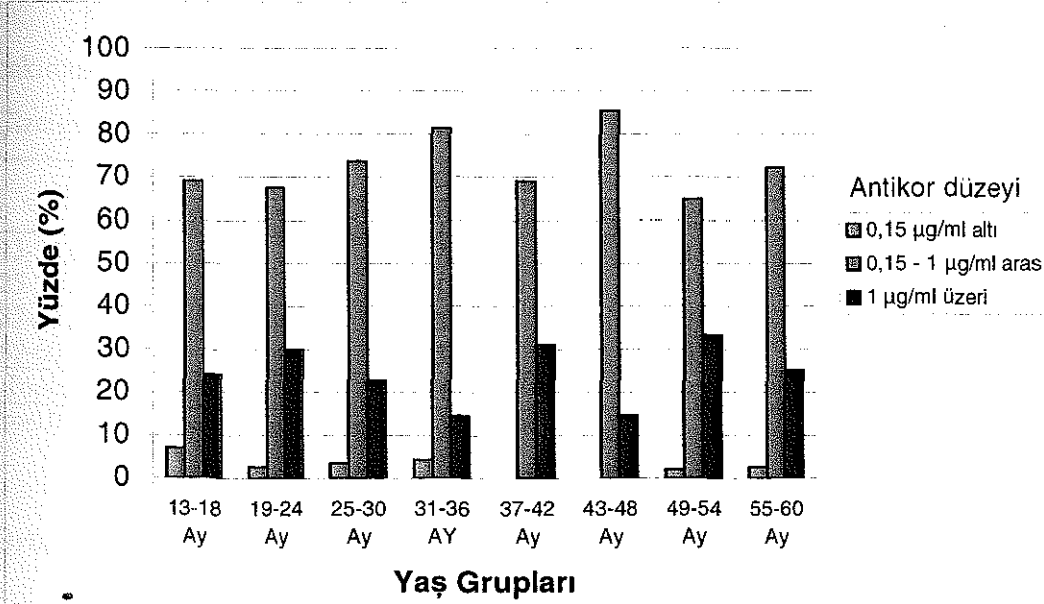
0.15- 1 µg/ml arasında olup, bağışıklık için yeterli olan antikor düzeyi, antikor araştırılan çocukların 273 (%73.0)'ünde bulunmuştur. Doksan iki (%24.3) çocukta ise antikor düzeyi 1 µg/ml'nin üzerinde bulunmuştur. 0.15-1 µg/ml arası antikor tespit edilen çocukların çoğunluğu 55-60 ay içerisindeki grupta yer almakta idi (43 çocuk). 1 µg/ml ve üzerinde antikor tespit edilen çocuklar ise 37-42 ay (17çocuk) ve 55-60 (17 çocuk) aylarda kümelenmiştir. 31-36 ve 43-48 aylar arasında, antikoru 1 µg/ml ve üzerinde olan çocuk sayısı düşük bulunmuştur.

13-60 aylık yaş dönemi çocuklarda Hib antikor varlığı, altı aylık yaş grubu aralıklarına göre değerlendirildiğinde doğal Hib bağışıklığı bakımından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Grafik 4.2 Hib anti PRP antikor düzeylerinin 6 aylık yaş gruplarına göre dağılımı



Grafik 4.3 Antikor düzeyi yüzdelерinin yaş gruplarına dağılımı



4.2. Antikor Düzeylerinin Birer Yıllık Yaş Gruplarına Dağılımı

Çizelge 4.2'de antikor düzeylerinin yıllık yaş grubu aralıklarına göre dağılımı görülmektedir. 13-24 ay (1-2 yaş) arası incelenen 67 çocuktan 0.15 µg/ml altı antikor tespit edilen çocuk sayısı 3 (%4.5), 0.15- 1 µg/ml arası antikor tespit edilen çocuk sayısı 47 (%70.1), 1 µg/ml üzeri antikor tespit edilen çocuk sayısı 17 (%25.4) bulunmuştur.

25-36 ay (2-3 yaş) arası incelenen 104 çocuktan 4 (%3.8)'ünde antikor düzeyi 0.15 µg/ml altı, 81 (%77.9)'inde 0.15-1 µg/ml arası, 19 (%18.3)'unda 1 µg/ml'nin üzerinde bulunmuştur.

37-48 ay (3-4 yaş) arası incelenen 96 çocuktan 0.15 µg/ml altı antikoru olan çocuk bulunmamış, 73 (%76.0) çocuktan 0.15-1 µg/ml arası, 23 (%24.0) çocuktan 1 µg/ml üzerinde bulunmuştur.

49-60 ay (4-5 yaş) arası incelenen 111 çocuktan 3 (%2.7)'ünde antikor düzeyi 0.15 µg/ml altı, 75 (%67.6)'inde 0.15- 1 µg/ml arası, 33 (%29.7) çocuktan 1 µg/ml üzerinde tespit edilmiştir.

Çizelge bütün olarak incelendiğinde, tüm yaş gruplarını içeren 10 (%2.6) çocuktan antikor düzeyi 0.15 µg/ml altında, 276 (%73.0) çocuktan 0.15-1 µg/ml arası, 92 çocuktan (%24.3) 1 µg/ml üzeri bulunmuştur.

Ki- kare testi uygulandığında, yaş grupları arasında antikor düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$)

Çizelge 4.2 Antikor düzeylerinin birer yıllık yaş gruplarına dağılımı*

	0.15 µg/ml altı		0.15-1 µg/ml arası		1 µg/ml üzeri		Toplam
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
13-24 ay	3	4.5	47	70.1	17	25.4	67
25-36 ay	4	3.8	81	77.9	19	18.3	104
37-48 ay	-	-	73	76.0	23	24.0	96
49-60 ay	3	2.7	75	67.6	33	29.7	111
Toplam	10	2.6	276	73.0	92	24.3	378

* $p>0.05$, İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır

4.3. Antikor Düzeylerinin Altışar Aylık Yaş Gruplarına Göre Ortalama ve Ortanca Değerleri

• Altışar aylık yaş gruplarına göre antikor düzeylerinin ortalama ve ortanca değerleri Çizelge 4.3'de gösterilmiştir. Çalışmamıza katılan çocuklarda haftanın antikorların ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ve ortanca değerleri 13-18 aylıklarda 0.62 ± 0.52 ve 0.40, 19-24 aylıklarda 0.76 ± 0.87 ve 0.36, 25-30 aylıklarda $0.75 \pm$

0.82 ve 0.40, 31-36 aylıklarda 0.70 ± 0.78 ve 0.45, 37-42 aylıklarda 0.85 ± 0.87 ve 0.41, 43-48 aylıklarda 0.62 ± 0.70 ve 0.35, 49-54 aylıklarda 1.04 ± 1.07 ve 0.45, 55-60 aylıklarda ise 0.80 ± 1.01 ve 0.43 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur. Altışar aylık yaş gruplarına göre antikor düzeylerinin ortalama ve ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.3 Altışar aylık yaş gruplarına göre antikor düzeylerinin ortalama ve ortanca değerleri

Antikor titresi ($\mu\text{g/ml}$)			
Yaş Grubu	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Ortanca	P değeri
13-18 ay	0.62 ± 0.52	0.40	>0.05*
19-24 ay	0.76 ± 0.87	0.36	
25-30 ay	0.75 ± 0.82	0.40	
31-36 ay	0.70 ± 0.78	0.45	
37-42 ay	0.85 ± 0.87	0.41	
43-48 ay	0.62 ± 0.70	0.35	
49-54 ay	1.04 ± 1.07	0.45	
55-60 ay	0.80 ± 1.01	0.43	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

4.4. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Oluşturulan anket formunda *H influenzae tip b*'ye karşı doğal antikor sıklığı ve etkileyen faktörler sorgulanmıştır. *H. influenzae tip b* antikor seropozitifliğinin demografik verilerle ilişkisi Çizelge 4.22'de gösterilmiştir. Doğal Hib bağışıklığını oluşturan antikor düzeyinin 0.15 $\mu\text{g/ml}$ olması nedeniyle bu düzeyin altındaki sonuçlar negatif, üzerindeki sonuçlar ise pozitif olarak kabul edilmiştir.

4.4.1. Sayı

Araştırmaya alınan çocuk sayısı 378'dir.

4.4.2. Yaş

Maternal antikorların asgari düzeyde olduğu on üçüncü aydan başlanarak *H. influenzae tip b* menenjit riskinin yüksek olduğu 60. ay (5 yaş)'a kadar olan çocuklar incelemeye alınmıştır (5). Araştırmaya alınan 378 çocuğun yaş ortalaması 38.41 ± 13.43 ay olarak bulunmuştur.

Antikor düzeyi negatif kabul edilen $0.15 \mu\text{g/ml}$ 'nin altında olan çocuklarda yaş ortalaması 34.70 ± 15.33 ay, ortanca 32.00 ay, pozitif kabul edilen $0.15 \mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde olan çocuklarda yaş ortalaması ise 38.51 ± 13.38 ay, ortanca 39.00 ay olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.4 Antikor düzeyine göre çocukların yaşlarının ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri

Yaş	Antikor Düzeyi*	
	Negatif Sayı	Pozitif Sayı
Ortalama $\pm$ standart sapma	34.70 ± 15.33	38.51 ± 13.38
Ortanca	32.00	39.00

* İstatistiksel değerlendirmede t testi kullanılmıştır.

4.4.3. Cinsiyet

Değerlendirmeye alınan çocukların 183 (%48.4)'ü kız, 195 (%51.6)'i erkek idi. Erkeklerin antikor düzeylerinin ortalaması $0.82 \pm 0.91 \mu\text{g/ml}$, kızların ise $0.78 \pm 0.82 \mu\text{g/ml}$ olarak hesaplanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Kızların 4 (%2.2)'ünde antikor düzeyi $0.15 \mu\text{g/ml}$ 'nin altında, 179 (%97.8)'unda üzerinde bulunmuştur. Erkeklerin ise 6 (%3.1)'sında antikor düzeyi $0.15 \mu\text{g/ml}$ 'nin altında, 189 (%96.9)'unda ise $0.15 \mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde bulunmuştur. Kız ve erkekler arasında antikor düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 4.5 Cinsiyetlere göre antikor düzeyi dağılımı

Cinsiyet	Antikor Düzeyi					P değeri
	Negatif		Pozitif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	
Kız	4	2.2	179	97.8	183	>0.05*
Erkek	6	3.1	189	96.9	195	
Toplam	10	2.6	368	97.4	378	

* İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

4.4.4. Anne Eğitim Düzeyi

Anne eğitim düzeyi incelendiğinde okuma yazma bilmeyen (OYB) ve ilkokul diploması olmayan (okur yazar=OY) anne sayısı 51 (%13.5) idi. Bu annelerin antikoru pozitif olan çocuklarının sayısı 51 (%100) bulunmuştur. İlkokul mezunu anne sayısı 242 (%64), bu annelerin antikoru pozitif olan çocuklarının sayısı 233 (%96.3) bulunmuştur.

Ortaokul mezunu anne sayısı 41 (%10.8), bu annelerin antikoru pozitif olan çocuklarının sayısı 40 (%97.6) bulunmuştur. Lise mezunu ve daha üst eğitim düzeyinde 44 (%11.6) anne vardır. Bu annelerin antikor düzeyi pozitif olan çocuklarının sayısı 44 (%100)'dür. Annelerin eğitim düzeyi ile antikor seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.6 Anne eğitim düzeylerinin antikor düzeyine etkisi

Anne Eğitim Düzeyi						
	Antikor Düzeyi					P değeri
	Negatif		Pozitif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	
OYB+OY	0	0.0	51	100.0	51	>0.05*
İlkokul	9	3.7	233	96.3	242	
Ortaokul	1	2.4	40	97.6	41	
Lise ve üstü	0	0.0	44	100.0	44	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

4.4.5. Anne Mesleği

Üç yüz altmış bir (%95.5) çocuğun annesi ev hanımı olup, sadece 17 (%4.5) çocuğun annesi çalışmakta idi. Annesi ev hanımı olan grupta antikoru pozitif çocuk sayısı 351 (%97.2), annesi çalışan grupta antikoru pozitif çocuk sayısı 17 (%100) bulunmuştur. Anne mesleği ile antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.7 Anne mesleğinin antikor düzeyine etkisi

Anne mesleği						
	Antikor Düzeyi				Toplam Sayı	P değeri
	Negatif		Pozitif			
	Sayı	%	Sayı	%		
Ev hanımı	10	2.8	351	97.2	361	>0.05*
Çalışıyor	0	0.0	17	100.0	17	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

4.4.6. Baba Mesleği

On dört (%3.7) baba işsiz olup 364 (%96.3) baba çalışmakta idi. Babası işsiz olan doğal antikoru pozitif çocuk sayısı 14 (%100), babası çalışan doğal antikoru pozitif çocuk sayısı ise 354 (%97.3)'tür. Antikoru negatif olan çocukların tamamının babasının bir işte çalıştığı saptanmıştır. Babası bir işte çalışmayanlarda seropozitiflik daha yüksek oranda olmakla birlikte baba mesleği ile antikor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.8 Baba mesleğinin antikor düzeyine etkisi

Baba mesleği						
Antikor Düzeyi						
Negatif		Pozitif		Toplam	P değeri	
Sayı	%	Sayı	%	Sayı		
İşsiz	0	0.0	14	100.0	14	>0.05*
Çalışıyor	10	2.7	354	97.3	364	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

4.4.7. Kreşe- Çocuk Yuvasına Gitme Durumu

Çocukların 8 (%2.1)'i kreşe gitmekte, 370 (%97.9)'ine ise evde bakılmakta idi. Kreşe giden tüm çocuklarda antikor düzeyi 0.15 µg/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Evde bakılan çocuk grubunda antikor pozitif kişi sayısı 360 (%97.3)'tür. Kreşe- çocuk yuvasına gitme veya gitmemenin antikor düzeyini etkilemediği görülmüştür ($p>0.05$).

Çizelge 4.9 Kreşe-çocuk yuvasına gitmenin antikor düzeyine etkisi

Kreşe-çocuk yuvasına gitme						
Antikor Düzeyi						
Negatif		Pozitif		Toplam	P değeri	
Sayı	%	Sayı	%	Sayı		
Evet	0	0.0	8	100.0	8	>0.05*
Hayır	10	2.7	360	97.3	370	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

4.4.8. Okula Giden Kardeş Varlığı

Antikor düzeyine bakılan çocukların 198 (%52.4)'ünün kardeşi okula gidiyordu, bu grupta antikor pozitif çocuk sayısı 192 (%97.0) idi 180 (%47.6)'ının ise okula giden kardeşi yoktu, bu grupta ise antikor pozitif çocuk sayısı 176 (%97.8) bulundu. Okula giden kardeş varlığının antikor seviyesi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.10 Okula giden kardeş varlığının antikor düzeyine etkisi

Okula giden kardeş	Antikor Düzeyi					P değeri
	Negatif		Pozitif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%		
Evet	6	3.0	192	97.0	198	>0.05*
Hayır	4	2.2	176	97.8	180	

*İstatistiksel değerlendirilmede ki-kare testi kullanılmıştır.

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

4.4.9. Aylık Gelir

Ailelerin belirttiği aylık gelir, karşılaştırma kolaylığı bakımından asgari ücret altı ve üstü olarak sınıflandırılmış ve bu düzey dolar birimine çevrilmiştir. Dolar kuru Aralık ayı itibarıyla 1,450,000 TL alınmıştır. Asgari ücret bu değerlere göre yaklaşık olarak 250 \$ bulunmuştur.

Çalışmaya alınan 167 (%44.2) çocuğun ailesinin aylık gelirinin 250 \$ altı, 211 (%55.8)'inin ise 250 \$ üzeri olduğu görülmüştür. Geliri 250\$'ın altında olanlarda 0.15 µg/ml üzerinde antikor düzeyi olan çocukların sayısı 163 (%97.6), 250 \$ ve üzerinde olanlarda ise 205 (%97.2) bulunmuştur. Aylık gelir ile antikor seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$)

Çizelge 4.11 Ailelerin aylık gelirinin antikor düzeyine etkisi

Aylık gelir	Antikor Düzeyi					
	Negatif		Pozitif		Toplam	P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	
250 \$ altı	4	2.4	163	97.6	167	>0.05*
250 \$ üstü	6	2.8	205	97.2	211	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

4.4.10. Ekonomik Durum

Çocukların ailelerinden, ekonomik durumlarını 'gelirimiz giderimizden fazla' ve 'gelirimiz giderimize eşit' olarak değerlendirenler "ekonomik durumu yeterli", 'gelirimiz giderimizden az' diyenler ise "ekonomik durumu yetersiz" olarak sınıflandırıldı. Yeterli diyenlerde antikor pozitif çocuk sayısı 178 (%98.9), yetersiz diyenlerde 190 (%96.0) idi. Buna göre ekonomik durumu yeterli ve yetersiz olanlar arasında antikor pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Çizelge 4.12 Ailelerin ekonomik durumunun antikor düzeyine etkisi

Ekonomik durum	Antikor Düzeyi					
	Negatif		Pozitif		Toplam	P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	
Yeterli	2	1.1	178	98.9	180	>0.05*
Yetersiz	8	4.0	190	96.0	198	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

4.4.11. Yaşanılan Evin Niteliği, Evde Toplam Oda Sayısı

İkiyüz altı (%54.5) çocuk gecekondur, 57 (%15.1) çocuk müstakil konut, 115 (%30.4) çocuk ise apartman dairesi niteliğindeki konutlarda yaşamakta idi. Gecekondur niteliğindeki konutlarda yaşayan çocukların 201 (%97.6)'inde, müstakil konutta yaşayan çocukların 55 (%96.5)'inde ve apartman dairesinde yaşayan çocukların 112 (%97.4)'sinde antikor düzeyi pozitif bulundu.

Çizelge 4.13 Yaşanılan evin niteliğinin antikor düzeyine etkisi

Yaşanılan evin niteliği	Antikor Düzeyi					
	Negatif		Pozitif		Toplam	P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	
Gecekondur	5	2.4	201	97.6	206	>0.05*
Müstakil	2	3.5	55	96.5	57	
Apartment	3	2.6	112	97.4	115	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

Yaşanılan konutların 202 (%53.4)'si üç ve altında oda sayısına sahipti, bu konutlarda yaşayan antikor pozitif çocuk sayısı 197 (%97.5) idi. Konutların 176 (%46.6)'sı dört ve üzerinde oda sayısına sahipti, bu konutlarda yaşayan antikor pozitif çocuk sayısı 171 (%97.2) bulundu.

Yaşanılan evin niteliği ve evde toplam oda sayısı ile çocukların antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.14 Evdeki oda sayısının antikor düzeyine etkisi

Evde toplam oda sayısı	Antikor Düzeyi					
	Negatif		Pozitif		Toplam	P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	
3 ve altı	5	2.5	197	97.5	202	>0.05*
4 ve üstü	5	2.8	171	97.2	176	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

4.4.12. Evde Yaşayan Kişi Sayısı

Seksen beş (%22.5) çocuğun ailesi 2-3, 214 (%56.6) çocuğun ailesi 4-5, 43 (%11.4) çocuğun ailesi 6-7, 36 (%9.5) çocuğun ailesi 8 ve üstündeki kişiden oluşmakta idi.

Ailesi 2-3 kişiden oluşan 83 (%97.6) çocukta, 4-5 kişiden oluşan 209 (%97.7) çocukta, 6-7 kişiden oluşan 40 (%93.0) çocukta ve 8 ve üstü kişiden oluşan 36 (%100.0) çocukta antikor düzeyi pozitif bulunmuştur.

Ailedeki çocuk sayısı ile antikor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.15 Evde yaşayan kişi sayısının antikor düzeyine etkisi

Evde yaşayan kişi sayısı						
Antikor Düzeyi						
	Negatif		Pozitif		Toplam Sayı	P değeri
	Sayı	%	Sayı	%		
2-3	2	2.4	83	97.6	85	>0.05*
4-5	5	2.3	209	97.7	214	
6-7	3	7.0	40	93.0	43	
8 ve üstü	0	0.0	36	100.0	36	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

4.4.13. Evdeki Çocuk Sayısı

Çocukların 103 (%27.2)'ünün evinde bir, 226 (%59.8)'sının evinde 2-3, 49 (%13.0)'unun evinde ise dört ve üzerinde çocuk bulunmakta idi.

Evinde bir çocuk bulunanlarda antikor düzeyi pozitif olan çocuk sayısı 101 (%98.1), 2-3 çocuk bulunan grupta 221 (%97.8), 4 ve üzerinde çocuk bulunanlarda 46 (%93.9) idi.

Evdeki çocuk sayısı ile antikor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.16 Evdeki çocuk sayısının antikor düzeyine etkisi

Evdeki çocuk sayısı						
Antikor Düzeyi						
	Negatif		Pozitif		Toplam Sayı	P değeri
	Sayı	%	Sayı	%		
1	2	1.9	101	98.1	103	>0.05*
2-3	5	2.2	221	97.8	226	
4 ve üstü	3	6.1	46	93.9	49	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

4.4.14. Çocukla Aynı Odada Uyuyan Kişi Sayısı

Çocukların 100 (%26.5)'ü 0-1 kişi, 174 (%46.0)'ü 2 kişi, 104 (%27.5)'ü 3 ve üzerinde kişi ile uyurken aynı odayı paylaşmakta idi. Antikor düzeyi aynı odada 0-1 kişi ile uyuyan çocukların 98 (%98.0)'inde, 2 kişi ile uyuyan çocukların 169 (%97.1)'unda, 3 ve üzeri kişi ile uyuyan çocukların 101 (%97.1)'inde pozitif bulunmuştur.

Çocukla aynı odada uyuyan kişi sayısı ile antikor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.17 Çocukla aynı odada uyuyan kişi sayısının antikor düzeyine etkisi

Çocukla aynı odada uyku						
Antikor Düzeyi						
	Negatif		Pozitif		Toplam	P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	
0-1	2	2.0	98	98.0	100	>0.05*
2	5	2.9	169	97.1	174	
3 ve üstü	3	2.9	101	97.1	104	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır

4.4.15. Anne Sütü ile Beslenme

Anne sütü ile en az 6 ay beslenen 299 (%79.1) çocuk, beslenmeyen 79 (%20.9) çocuk vardı. Anne sütü ile beslenen çocukların 289 (%96.7)'unun, anne sütü ile beslenmeyenlerin tamamının (%100) antikoru pozitif idi. Anne sütü ile beslenmenin antikor seviyesine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.18 Anne sütü ile beslenmenin antikor düzeyine etkisi

Anne sütü ile beslenme						
Antikor Düzeyi						
	Negatif		Pozitif		Toplam	P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	
Evet	10	3.3	289	96.7	299	>0.05*
Hayır	0	0.0	79	100.0	79	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır

4.4.16. Yılda Geçirilen Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu Sayısı

İki yüz elli sekiz (%68.3) çocuk yılda 1-4 defa, 120 (%31.7) çocuk ise 5 defa ve üzerinde üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) geçirmekte idi. Yılda 1-4 kez ÜSYE geçiren çocukların 254 (%98.4)'ünde, 5 kez ve üzerinde ÜSYE geçirenlerin ise 114 (%95.0)'ünde antikor düzeyi pozitif bulunmuştur.

Üst solunum yolu infeksiyonu geçirme sıklığı ile antikor düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Çizelge 4.19 Yılda geçirilen üst solunum yolu infeksiyonu sayısının antikor düzeyine etkisi

Yıllık ÜSYE	Antikor Düzeyi					
	Negatif		Pozitif		Toplam	P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	
1-4	4	1.6	254	98.4	258	<0.05*
5 ve üstü	6	5.0	114	95.0	120	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

4.4.17. Geçirdiği Hastalıklar

Otitis media, sinüzit ve menenjit geçiren ve geçirmeyen çocukların antikor düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bronkopnömoni geçiren ve geçirmeyen çocuklar arasında ise antikor pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Araştırmaya alınan çocukların ikisi menenjit geçirmişti. Bu çocukların ikisinde de antikor koruyucu düzeydeydi. Hasta dosyaları incelendiğinde menenjit etkeni araştırmak amacıyla hastalarda BOS kültürü ve yayması istendiği görülmüştür. Ancak etken her iki hastada da tespit edilmemiştir.

Çizelge 4.20 Çocukların geçirdiği hastalıkların antikor düzeyine etkisi

	Antikor Düzeyi				Toplam Sayı	P değeri
	Negatif		Pozitif			
	Sayı	%	Sayı	%		
Geçirdiği hastalıklar						
Otitis media						
Var	4	3.0	130	97.0	134	>0.05*
Yok	6	2.5	238	97.5	244	
Sinüzit						
Var	3	10.0	27	90.0	30	>0.05*
Yok	7	2.0	341	98.0	348	
Bronkopnömoni						
Var	1	0.7	151	99.3	152	<0.05*
Yok	9	4.0	217	96.0	226	
Menenjit						
Var	0	0.0	2	100.0	2	>0.05*
Yok	10	2.7	366	97.3	276	

*İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanılmıştır.

4.4.18. Oturulan Bölge

17 No'lu Sağlık Ocağı bölgesinde yaşayan kişilerin konutlarında yaşam tarzı köy, kent ve gecekondü niteliğindedir. Konutların 26 (%6.9)'sı köy, 254 (%67.2)'ü gecekondü, 98 (%25.9)'i kent niteliğindeki bölgelerde idi.

Köy niteliğindeki bölgede yaşayan 26 çocuğun tamamında (%100) antikor düzeyi 0.15 µg/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Gecekondü niteliğindeki bölgede yaşayan 254 çocuğun 7 (%2.8)'sinde antikor düzeyi 0.15 µg/ml'nin altında, 247 (%97.2)'sinde 0.15 µg/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Kent niteliğindeki bölgede yaşayan 98 çocuğun 3 (%3.1)'ünde antikor düzeyi 0.15 µg/ml'nin altında, 95 (%96.9)'inde ise üzerinde bulunmuştur. Köy, gecekondü ve kent niteliğindeki bölgede yaşayan çocuklarda antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$)

Çizelge 4.21 Oturulan bölge özelliğinin antikor düzeyine etkisi

Bölge	Antikor Düzeyi				Toplam	P değeri
	Negatif		Pozitif			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	
Köy	0	0.0	26	100.0	26	>0.05*
Gecekondü	7	2.8	247	97.2	254	
Kent	3	3.1	95	96.9	98	

*İstatistiksel değerlendirilmede ki-kare testi kullanılmıştır.

Tablo 4.22 H. influenzae tip b antikor seropozitifliğinin demografik verilere göre dağılımları

		Negatif		Pozitif		Toplam	P değeri
		Sayı	%	Sayı	%		
Yaş (ay)	Ortalama Ortanca	34 70±15.33 32.00		38 51±13.38 39.00			
Cinsiyet	Kız	4	2.2	179	97.8	183	>0.05
	Erkek	6	3.1	189	96.9	195	
	Toplam	10	2.6	368	97.4	378	
Eğitim düzeyi	OYB+OY	0	0.0	51	100.0	51	>0.05
	İlkokul	9	3.7	233	96.3	242	
	Ortaokul	1	2.4	40	97.6	41	
	Lise ve üstü	0	0.0	44	100.0	44	
Mesleği	Ev hanımı	10	2.8	351	97.2	361	>0.05
	Çalışıyor	0	0.0	17	100.0	17	
Mesleği	İşsiz	0	0.0	14	100.0	14	>0.05
	Çalışıyor	10	2.7	354	97.3	364	
Çocuk yuvasına gitme	Evet	0	0.0	8	100.0	8	>0.05
	Hayır	10	2.7	360	97.3	370	
Okula giden kardeş	Evet	6	3.0	192	97.0	198	>0.05
	Hayır	4	2.2	176	97.8	180	
Yıllık gelir	250 \$ altı	4	2.4	163	97.6	167	>0.05
	250 \$ üstü	6	2.8	205	97.2	211	
Ekonomik durum	Yeterli	2	1.1	178	98.9	180	>0.05
	Yetersiz	8	4.0	190	96.0	198	
Yaşanılan evin niteliği	Gecekondu	5	2.4	201	97.6	206	>0.05
	Müstakil	2	3.5	55	96.5	57	
	Apartman	3	2.6	112	97.4	115	
Oda toplam oda sayısı	3 ve altı	5	2.5	197	97.5	202	>0.05
	4 ve üstü	5	2.8	171	97.2	176	
Yaşayan kişi sayısı	2-3	2	2.4	83	97.6	85	>0.05
	4-5	5	2.3	209	97.7	214	
	6-7	3	7.0	40	93.0	43	
	8 ve üstü	0	0.0	36	100.0	36	

	Negatif		Pozitif		Toplam	P değeri
	Sayı	%	Sayı	%		
Ortalık						
Evdeki çocuk sayısı						
1	2	1.9	101	98.1	103	>0.05
2-3	5	2.2	221	97.8	226	
4 ve üstü	3	6.1	46	93.9	49	
Çocukla aynı odada uyku						
0-1	2	2.0	98	98.0	100	>0.05
2	5	2.9	169	97.1	174	
3 ve üstü	3	2.9	101	97.1	104	
Anne sütü ile beslenme						
Evet	10	3.3	289	96.7	299	>0.05
Hayır	0	0.0	79	100.0	79	
Yıllık ÜSYE						
1-4	4	1.6	254	98.4	258	<0.05
5 ve üstü	6	5.0	114	95.0	120	
Geçirdiği hastalıklar						
Oritis media						
Var	4	3.0	130	97.0	134	>0.05
Yok	6	2.5	238	97.5	244	
Sinüzit						
Var	3	10.0	27	90.0	30	>0.05
Yok	7	2.0	341	98.0	348	
Bronkopnömoni						
Var	1	0.7	151	99.3	152	<0.05
Yok	9	4.0	217	96.0	226	
Menenjit						
Var	0	0.0	2	100.0	2	>0.05
Yok	10	2.7	366	97.3	276	
Bölge						
Köy	0	0.0	26	100.0	26	>0.05
Gecekondü	7	2.8	247	97.2	254	
Kent	3	3.1	95	96.9	98	

5. TARTIŞMA

Haemophilus influenzae tip b (Hib) özellikle çocukluk çağında pnömoni menenjit ve diğer invaziv hastalıkların önemli etkenlerindendir (24). Ülkeler arasında Hib'e bağlı hastalıkların görülme sıklıkları farklılıklar gösterir (27). Farklılıklar ülkeler arasındaki coğrafi, sosyoekonomik ve ırksal faktörlere, kullanılan kayıt sistemleri, laboratuvar teknikleri ve epidemiyolojik çalışmaların yapılabilmesine bağlıdır (67).

Sunulan çalışmada seçilecek yaş grubu belirlenirken anneden transplasental yolla geçen ve anne sütü ile alınan immünglobulin varlığının 0-1 yaş grubunda etkili olması nedeniyle, 13 aylıktan itibaren çocuklar çalışmaya alınmıştır. Yurdumuzdaki çalışmalarda Evliyaoğlu ve arkadaşları 1-5 yaş arası, Ocaktan ve arkadaşları 6 ay-5 yaş arası, Ceylan ve arkadaşları 6 ay-6 yaş arası, Şaşmaz ve arkadaşları 0 ay-5 yaş arası, Tastan ve arkadaşları ise 1.5-13 ay arası çocukları araştırmaya almışlardır (68, 69, 70, 71, 72). Ulusal aşılama programına başlamadan önce doğal bağışıklık durumunu araştıran Çek Cumhuriyeti'nde 0-39 yaş, İtalya'da yapılan çalışmada 3 gün-70 yaş, Burkino-Faso (Afrika) ve Fransa'da 0-14 yaş gruplarından örnekler alınmıştır (73, 74, 75). Geniş bir skala içerisinde araştırmaya alınan popülasyonların yaşı genellikle çalışmamızdaki yaş grubunu da içermektedir.

Çalışmamızda, Türkiye'deki diğer araştırmalara benzer şekilde EIA yöntemi kullanılmıştır (68, 69, 70, 71, 72, 76). Yurtdışında ise RABA (Radioantigen- binding Assay) yöntemini kullanan bir çalışma dışında (74), diğer çalışmalarda da EIA yöntemi kullanılmıştır (73, 75).

Hib'e karşı koruyucu antikor miktarı tartışmalı bir konudur. Kaythty ve arkadaşları (26), 0.15-1 µg/ml arası antikor düzeyini kısmi bağışıklık şeklinde değerlendirmiş olmakla birlikte, bu değerler arasında antikor saptanan kişiler doğal yollardan immünize iseler antikor miktarının koruyucu olarak değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir. 1 µg/ml ve üzerine çıktığı durumda ise tam bağışıklık şeklinde kabul etmişlerdir ve aşılamadan sonra ulaşılan antikor düzeyi olduğunu belirtmişlerdir (26, 77, 78, 79).

Ocaktan (69), Ertan (76), Tastan (72) ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda koruyucu antikor varlığı için kabul edilen sınır değer 0.15 µg/ml

iken, Ceylan ve arkadaşları (70) yaptıkları çalışmada kabul ettikleri koruyucu antikor değerini belirtmemişlerdir. Yurtdışından yapılan güncel çalışmalarda da 0.15 µg/ml sınır değer olarak kabul edilmektedir (74, 75).

İncelemeye aldığımız 1-5 yaş (13-60 ay) arasındaki toplam 378 çocuğun 10 (%2.6)'unda antikor düzeyi 0.15 µg/ml'nin altında, 368 (%97.4) çocukta antikor düzeyi 0.15 µg/ml'nin üzerinde bulunmuştur. 378 çocuğun 276 (%73.0)'sında antikor miktarı 0.15-1 µg/ml arası düzeydedir. 92 (%24.4) çocukta ise antikor düzeyi 1 µg/ml ve üzerinde saptanmıştır (26).

Yurdumuzda çocuklarda Hib antikorlarını araştırmak amacıyla Ertan ve arkadaşları (76) tarafından yapılan çalışmada Hib doğal bağışıklığı 6 ay- 5 yaş arası toplam 176 çocukta araştırılmış, çocukların %94.3'ünde antikor düzeyi 0.15 µg/ml üzerinde bulunmuştur. Evliyaoğlu ve arkadaşları 1-5 yaş arası 42 çocukta Hib doğal bağışıklığını %97.6 oranında saptamışlardır. Ocaktan ve arkadaşları (69)'nın "Ankara bölgesindeki çocuklarda Hib'e karşı doğal bağışıklık" isimli çalışmalarında çocukların %65.3'ünde doğal immünite saptanmıştır. Şaşmaz'ın, Adana'da 380 çocukta Hib doğal bağışıklığını araştırdığı tez çalışmasında immünite %53.4 oranında bulunmuştur (71). Ceylan ve arkadaşları (70) tarafından yapılan ve 72 aydan küçük çocuklarda Hib antikorlarını araştıran çalışmada 356 çocuk deneye alınmış, doğal bağışıklık %34.0 oranında bulunmuştur. Yine yurdumuzda Tastan ve arkadaşları (72) ise Hib doğal antikor varlığını 1.5-13 ay arasındaki çocuklarda %64-69.6 oranları arasında saptamışlardır.

Çalışmamızda bulduğumuz %97.4'lük seropozitiflik oranı, Evliyaoğlu ve arkadaşlarının %97.6 ve Ertan ve arkadaşlarının %94.3 oranlarına yakın, Tastan ve arkadaşlarının %69.6, Ocaktan ve arkadaşlarının %65.3, Şaşmaz ve arkadaşlarının %53.4, Ceylan ve arkadaşlarının %34.0 oranlarından yüksektir (68, 69, 70, 71, 72, 76).

Yurdumuzda nazofaringeal Hib taşıyıcılığını araştıran çalışmalarda, çeşitli yaş gruplarında taşıyıcılığın %2.1 ile %51.8 gibi çok değişik oranlarda saptandığı gözlenmiştir (34, 39, 40, 41, 42, 43). Bu konuda Antalya'da yapılan tez çalışmasında ise Öngüt, boğaz sürüntülerinde Hib taşıyıcılığını %20.7 oranında saptamıştır ve Türkiye'de bulunan oranların sınırları içerisinde (47). Dünyada taşıyıcılığın en yüksek olduğu yaş 6 ay-5 yaş arasındır ve %3-5 oranlarındadır (7,

31, 32). Yurdumuzdaki taşıyıcılık oranları genel olarak daha yüksektir ve çocuklardaki yüksek seroprevalans nedenlerinden birisi olabilir (47).

Yurtdışında yapılan çalışmaları incelediğimizde 2001 yılında Çek Cumhuriyetinde 1-39 yaş arası 2479 aşısız kişideki Hib doğal antikorlarının EIA yöntemi ile araştırıldığı Lebedová ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kişilerin %97'sinde antikor düzeyi 1 µg/ml üzerinde bulunmuştur. Bu grup içerisinde yer alan 1, 2, 6 yaş grubunda bulunan çocukların sırasıyla %96, %93, %97'sinde antikor düzeyi 1 µg/ml'nin üzerinde bulunmuştur. 1-5 yaş arası çocuklarda 1 µg/ml üzeri doğal antikor düzeyi yaş arttıkça %96'dan %100'e yükselmektedir. Lebedová ve arkadaşları, bu çalışmada in house EIA yöntemi ile tüm antikor tiplerini araştırmış olmaları nedeniyle antikor düzeyini yüksek bulduklarını belirtmişlerdir (73).

İtalya'da Sansoni ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 3 gün-70 yaş arası 474 kişinin incelendiği bir çalışmada Hib doğal bağışıklık oranı %66.67 bulunmuştur (74).

Ballereau ve arkadaşlarının çalışmasında Batı Afrika'da Burkino-Faso bölgesinde 0-14 yaş arası 206 çocukta ve Fransa'da aynı yaş grubunda 206 çocukta Hib doğal bağışıklık oranları %17.0 ve %28.6 bulunmuştur (75).

Çizelge 5.1'de yurtdışında ve Türkiye'deki Hib anti-PRP antikor düzeyini araştıran çalışmalar bir arada gösterilmiştir.

Çalışmamızda bulunan Hib doğal antikor oranları (%97.6) Lebedová ve arkadaşlarının oranlarından düşük, Sansoni ve arkadaşları ile Ballereau ve arkadaşlarının oranlarından yüksektir.

Araştırıcı	Bölge/Yıl	Kullanılan yöntem	Çalışma grubu yaşı	Kişi sayısı	Çalışma grubu	Anti-PRP sıklığı
Sansoni(74)	İtalya-Siena/1992	RABA	3 gün-70 yaş	474	Saha çalışması	%66.67
Ballereau(75)	Batı Afrika- Burkino Faso Fransa/1999	EIA	0-14 yaş	206	Hastaneye gelenler	%17.0
				206	Hastaneye gelenler	%28.6
Lebedova(73)	Çek Cumhuriyeti/2003	EIA	1-39 yaş	2479	Saha çalışması	1 µg/ml üzeri %99.0
Ceylan(70)	Diyarbakır/2000	EIA	6 ay- 6 yaş	356	Saha çalışması	%34
Tastan(72)	İstanbul/2000	EIA	1.5 ay- 13 ay	64	Hastaneye gelenler Sağlam çocuk plk.	%62.9
Ertan(76)	Manisa/1999	EIA	6 ay- 5 yaş	176	Hastaneye gelenler Sağlam çocuk plk.	%94.3
Ocaktan(69)	Ankara/2004	EIA	6- 60 ay	242	Saha çalışması	%65.3
Evliyaoğlu(68)	Adana /1996	EIA	1- 5 yaş	42	Hastaneye gelenler Sağlam çocuk plk.	%97.6
Şaşmaz(71)	Adana - Doğankent Beldesi/ 1999	EIA	0- 59 ay	380	Saha çalışması	%53.4

Çizelge 5.1 Yurtdışında ve Türkiye’deki Hib anti-PRP antikor düzeyini araştıran çalışmalar

5.1. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

5.1.1. Yaş

Yaş grubumuz maternal antikorların asgari düzeyde olduğu 13. ay ile *H. influenzae* menenjit riskinin yüksek olduğu 60 aya kadar olan çocuklar arasında belirlenmiştir (18). Araştırmaya alınan 378 çocuğun yaş ortalaması 38.41 ± 13.43 ay olarak bulunmuştur.

Doğal bağışıklık oranları yaşlara göre değerlendirildiğinde 13-24 ay (1-2 yaş) arası incelenen 67 çocuktan 0.15 µg/ml altı antikor tespit edilen çocuk %4.5, 1 µg/ml üzeri antikor tespit edilen çocuk %25.4 oranlarında bulunmuştur. 0.15 µg/ml üzeri Hib doğal bağışıklık oranı %95.5'tir. 13-24 ay arası çocukluk döneminde bulduğumuz yüksek antikor oranları çocuklarda erken dönemde antikor geliştiğini göstermektedir. Çalışmamıza benzer şekilde Ertan ve arkadaşları çocuklardaki antikor miktarını tüm yaşlarda ayrı ayrı inceleyerek değerlendirmeleri nedeniyle bu çalışma ile oranlarımızı karşılaştırmamız mümkün olmuştur. Ertan ve arkadaşları bu yaş grubunda Hib anti-PRP antikorlarını çocukların %8.6'sında 0.15 µg/ml düzeyinin altında, %51.4'ünde ise 1 µg/ml düzeyinin üzerinde saptamışlardır. 0.15 µg/ml üzerindeki antikor düzeyi % 91.4 oranında bulunmuştur (76). Çalışmamızda doğal bağışıklığı bulunan ve bulunmayan çocuklar Ertan ve arkadaşlarınınki ile benzer şekilde yüksek oranlarda saptanmıştır.

Çalışmamızda 25-36 ay (2-3 yaş) arası incelenen 104 çocuktan %3.8'inde antikor düzeyi 0.15 µg/ml altı, %18.3'ünde 1 µg/ml'nin üzerinde bulunmuştur. 0.15 µg/ml üzerindeki antikor düzeyi oranı %96.2'dir. Ertan ve arkadaşları (76) bu yaş grubunda çocukların %4.2'sinde 0.15 µg/ml düzeyinin altında, %50'sinde ise 1 µg/ml düzeyinin üzerinde doğal bağışıklık saptamışlardır. 0.15 µg/ml üzerindeki antikorların oranı % 95.8 bulunmuştur. Doğal bağışıklığı sağlayan antikor düzeyleri her iki çalışmada benzer oranlardadır.

Çalışmamızda 37-48 ay (3-4 yaş) arası incelenen 96 çocukta antikor düzeyi 0.15 µg/ml'den düşük çocuk yoktu. Antikor düzeyi çocukların %24'ünde 1 µg/ml üzerinde idi. Ertan ve arkadaşlarının (76) çalışmasında da aynı yaş grubunda antikor düzeyi 0.15 µg/ml altında olan çocuk yoktu. 1 µg/ml üzerinde

antikor düzeyi olan çocukların oranı %44.4 idi. Hib doğal bağışıklığı bu yaş grubunda bizim bulgularımızla benzer özellikte idi.

Çalışmamızda 49-60 ay (4-5 yaş) arası incelenen 111 çocuğun %2.7'sinde antikor düzeyi 0.15 µg/ml altı, %29.7'sinde 1 µg/ml üzerinde saptanmıştır. 0.15 µg/ml üzerinde antikor düzeyi çocukların %97.3'ünde saptanmıştır. Ertan ve arkadaşları (76)'nın çalışmasında bu yaş grubundaki çocukların hiçbirinde 0.15 µg/ml altında antikor düzeyi saptanmamıştır. 1 µg/ml üzerinde antikor düzeyi olan çocukların oranı %46.9 bulunmuştur. Bu değerler bizim sonuçlarımızdan daha yüksek oranları göstermektedir.

Pek çok çalışmada Hib doğal bağışıklığının yaşla arttığı bildirilmektedir (26, 71, 74). Çalışmamızda doğal bağışıklık erken yaşlardan itibaren yüksek oranlarda mevcuttu. Bu nedenle artan yaşla birlikte istatistiksel anlamlı bir antikor artışı bulunmamıştır ($p>0.05$). Yaş gruplarına göre antikor düzeylerinin ortalama ve ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Yurdumuzda yapılan pek çok çalışmada da antikor miktarları çocuklarda erken yaşlarda yüksek oranlarda saptanmıştır (72, 76).

Benzer şekilde Çek Cumhuriyeti'nde yapılan çalışmada (73) 4-5 yaşındaki çocuklarda antikor düzeyi %100 saptanmış, 6. yaşta %97'ye düşmüştür.

5.1.2. Cinsiyet

Çalışmamızda çocukların 183 (%48.4)'ü kız, 195 (%51.6)'i erkekti. Erkeklerin antikor düzeylerinin ortalaması 0.82 ± 0.91 µg/ml, kızların ise 0.78 ± 0.82 µg/ml idi. Erkeklerde Hib seropozitifliği %96.9, kızlarda ise %97.8 saptanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamızda cinsiyetin Hib doğal antikorlarının oluşumunda etkili bir faktör olmadığı kanısına varılmıştır.

Ankara, Diyarbakır, Adana ve Manisa'da yapılan çalışmalarda cinsiyet farkının benzer şekilde antikor düzeyine etkili olmadığı gösterilmiştir (69, 70, 71, 76).

5.1.3. Anne Eğitim Düzeyi

Anne eğitim düzeyinin doğal antikor oluşturmada etkisi incelendiğinde eğitimsiz kabul edilen OYB ve OY anne oranı %13.5 olup bu annelerin

çocuklarının tümünde doğal bağışıklık pozitif bulunmuştur. Anne eğitim düzeyleri ile antikor düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Ceylan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (70) OYB+OY anne oranı %79.5 idi. Bu grup annelerin çocuklarında doğal bağışıklık oranı %66.1 bulunmuştur. Anne eğitim düzeyi ile çocukların Hib doğal antikor düzeyleri arasında çalışmamızla benzer şekilde anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

5.1.4. Anne Mesleği, Babanın Sürekli Gelir Getiren Bir İşte Çalışma Durumu

Bölgemizdeki çocukların %95.5'inin annesi ev hanımı olup, %4.5'inin annesi çalışmakta idi. Annenin çalışmasının çocukların Hib doğal bağışıklığı ile istatistiksel ilişkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).

Değerlendirmeye aldığımız çocukların %3.7'sinin babası herhangi bir işte çalışmıyordu. Ekonomik durumu kötü olan bu çocuklarda doğal bağışıklık %100 idi. Babası çalışan çocuklar %96.3 oranında idi ve antikor pozitiflik oranı %97.3 bulundu. Babası işsiz olan ve çalışan çocukların antikor düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Ceylan ve arkadaşlarının (70) çalışmasında babası sürekli bir işte çalışmayan çocuklarda (yani ekonomik yönden düşük düzeyde olan çocuklarda) Hib seropozitiflik oranı (%43.9), babası sürekli bir işte çalışan çocuklardaki Hib seropozitiflik oranından (%31.0) yüksek bulunmuştur. Bu fark çalışmamızdan farklı şekilde istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

5.1.5. Çocuk Yuvasına Gitme Durumu

Hib doğal bağışıklılığını etkileyen durumlardan biri de çocuğun yuvaya gitmesidir. Çalışmamıza katılan sadece 8 çocuk yuvaya gitmekte idi. Bunların tamamında antikor düzeyi $0.15 \mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde bulunmuştur. Ancak yuvaya gitmeyen çocukların doğal bağışıklığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Çalışma yaptığımız bölgede sosyoekonomik düzeyin Türkiye ortalamasının altında olması nedeniyle, çocukların kreşe devam etmemelerine rağmen, kalabalık bir çevrede büyüdükleri ve erken yaşlarda Hib ile yüksek oranda karşılaştıkları gözlenmiştir.

Ocaktan ve arkadaşlarının (69) çalışmasında kreşte bakılanlarda doğal bağışıklık diğer çocuklardan daha yüksek bulunmuş, istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$)

5.1.6. Okula Giden Kardeş Varlığı

Okula giden kardeş varlığı, kreşe devam etmek gibi risk faktörleri arasında kabul edilmektedir. Hib nazofaringeal taşıyıcılığını arttırarak, hastalık riskini arttırmaktadır (12). Antikor düzeyine baktığımız çocukların %52.4'ünün kardeşi okula gidiyordu, bu grupta doğal antikor olan çocuklar %97.0 oranındaydı, %47.6'sının kardeşi okula gitmiyordu, bunlarda ise antikor bulunanların oranı %97.8 saptanmıştır. Okula giden kardeşi olan ve olmayan iki grupta antikor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$)

5.1.7. Aylık Gelir, Ekonomik Durum

Ekonomik durum göstergelerinden birisi de ailenin aylık geliridir. Değerlendirmeye aldığımız çocukların ailelerinin %44.2'sinin aylık gelirinin 250 \$ altı, %55.8'inin 250 \$ üzeri olduğu belirlenmiştir. Bu iki grupta antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kan alınan çocukların ailelerinin 180'i ekonomik durumlarını yeterli, 198'i ise yetersiz olarak değerlendirmekteydi. Bu iki grup arasında antikor düzeylerinde de anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Çalışmamızı yürüttüğümüz bölgedeki gelir durumunu bu şekilde sınıflamamıza rağmen, kişiler yine de yakın gelir düzeylerine sahipti ve gelir düzeyleri Türkiye ortalamasının altında idi. Yaşam biçimlerinde de geleneksel Türk komşuluk ilişkilerinin yakın olması, çocuklarının hep bir arada bulunmaları nedeniyle, küçük gelir farkının antikor düzeyini etkilemediği sonucuna varılmıştır.

5.1.8. Yaşanılan Evin Niteliği, Evde Toplam Oda Sayısı

Çalışmaya aldığımız çocukların yaşadıkları evin gecekodu, müstakil konut, ve apartman dairesi gibi üç ayrı nitelikte olmasının antikor düzeyine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$). Çünkü farklı özellikteki konutlar birbirine çok yakın konumlanmıştı. Ayrıca müstakil ev niteliğindeki konutların çoğunluğu ise tapulu gecekondulardı.

Çalışmaya aldığımız çocukların yaşadıkları konutların %53.4'ü 3 ve altında oda sayısına, %46.6'sı 4 ve üzerinde oda sayısına sahipti. Yaşanılan evdeki oda sayısının antikor düzeyine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).

5.1.9. Evde Yaşayan Kişi Sayısı, Evdeki Çocuk Sayısı

Kalabalık ve sıkışık ortamlarda yaşayan çocuklarda sistemik Hib hastalıkları diğer çocuklardan daha sık görülmektedir. Buradaki mekanizma damlacık yolu ile bulaşan Hib'in kalabalık ortamlarda yayılımının artması olabileceği söylenmektedir (71).

Evlerinde yaşayan kişi sayısı 2-3 olan çocuklarda antikor pozitifliğini %97.6, 4-5 olanlarda %97.7, 6-7 olanlarda %93.0, 8 ve üzeri olanlarda %100 olarak saptadık. Evde yaşayan kişi sayısındaki artışın Hib doğal bağışıklığına istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).

Evdeki çocuk sayısı bir olanlarda Hib doğal antikoru pozitif çocukların oranı %98.1, 2-3 olanlarda 97.8, 4 ve üzerinde olanlarda %93.9 bulunmuştur. 4 ve üzerinde çocuk varlığında antikor pozitifliği azalıyor görünmekle birlikte, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Ceylan ve arkadaşlarının (70) yaptığı çalışmada evdeki kardeş sayısı ve evde yaşayan kişi sayısı arttıkça Hib doğal bağışıklığının arttığı gösterilmiştir. Bir başka deyişle kalabalık ailelerde Hib doğal bağışıklığı olan çocuk oranı daha yüksek bulunmuştur. Evdeki kardeş sayısı 0-2 olan çocuklarda Hib doğal bağışıklık oranı %17.7 iken, kardeş sayısı 9 ve daha fazla olan çocuklarda %48.0 saptanmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Tastan ve arkadaşlarının (72) çalışmasında ise kardeş sayısı ve onların yaşları ile doğal Hib bağışıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

5.1.10. Çocukla Aynı Odada Uyuyan Kişi Sayısı

Çocukla aynı odada uyuyan kişi sayısı da kalabalık aile koşullarının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Yine bölgedeki bir arada yaşama özelliğine bağlı olarak, çocuğun odasında uyuyan kişi sayısının artmasının, zaten yüksek oranda olan antikor miktarları nedeniyle, Hib doğal bağışıklığı üzerine anlamlı etkisi görülmemiştir ($p>0.05$).

5.1.11. Anne Sütü ile Beslenme

Anne sütü bebekler için en iyi besindir. Bebeği hayatının ilk aylarında pek çok infeksiyon hastalığına karşı korumaktadır. Bebeğe anne sütü verilmesi ile Hib hastalıkları insidansı arasında güçlü bir negatif ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda, 6 aydan daha kısa süre anne sütü alan bebeklerde sistemik Hib hastalığı görülme olasılığının arttığı rapor edilmektedir. Bu mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber, anti-Hib antikorlarının anne sütü ile beraber bebeğe geçerek, bebeği Hib infeksiyonlarına karşı koruduğu sanılmaktadır (80, 81, 82, 83).

Çalışmamızda anne sütü ile 6 ay ve daha uzun süre beslenen çocuklarda daha yüksek oranda 0.15 µg/ml üzerinde antikor düzeyi saptanmakla birlikte beslenme tipi ile doğal bağışıklık arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Ocaktan ve arkadaşlarının çalışmasında anne sütü almayan veya yetersiz alan çocuklarda doğal bağışıklık daha yüksek oranda bulunmaktadır fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (69). Tastan ve arkadaşları da anne sütü alan ve almayan çocuklardaki doğal Hib bağışıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır ($p>0.05$) (72). Şaşmaz'ın çalışmasında ise 6 aydan daha kısa süre anne sütü alan çocuklardaki seropozitiflik, daha uzun süre alanlardan yüksek bulunmuş ancak istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (71).

5.1.12. Geçirilen Üst Solunum Yolu İnfeksiyonlarının Yıllık Sayısı, Bronkopnömoni ve Geçirilen Diğer Hastalıklar

Çalışmamızda geçirilen ÜS YE yıllık sayısı ve etkeninin Hib olması olası hastalıklar arasında bulunan bronkopnömoni geçirilmesi ile Hib doğal bağışıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Menenjit, sinüzit ve otitis media geçirilmesi ile Hib doğal bağışıklığı arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızda Hib doğal bağışıklığının oluşmasında etkili olan ÜS YE çocukların %68.3'ünde yılda 1-4 defa, %31.7'sinde 5 kez ve üzerinde geçirilmiştir. 1-4 kez ÜS YE geçirenlerde Hib doğal bağışıklığı %98.4, 5 ve üzerinde geçirenlerde ise %95.0 oranında bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde Şaşmaz ve arkadaşları, seropozitif olan çocukların, son altı aylarında, seronegatif olan çocuklardan daha az sayıda ÜS YE atağı geçirdiğini bulmuşlardır. Bu durum

seronegatif çocukların daha fazla oranda ateşli hastalık ve ÜSİYE geçirebileceğini ve seronegatif çocukların Hib infeksiyonu ile daha fazla oranda karşı karşıya kalabileceğini ortaya koymaktadır (71).

Çalışmamızdan farklı olarak Ocaktan ve arkadaşlarının (69) çalışmasında sık ÜSİYE geçirmiş çocuklarda, geçirmeyenlere göre doğal bağışıklık anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Tastan ve arkadaşlarının (72) çalışmasında ise, yine bizim çalışmamızdan farklı olarak geçirilen hastalıkların doğal bağışıklığa etkisinin olmadığı kaydedilmiştir ($p>0.05$).

Çalışmamızda çocukların %40.2'si bronkopnömoni geçirmiştir. Bronkopnömoni geçirenlerde doğal Hib bağışıklığı %99.3 oranında, geçirmeyenlerde %96 oranında saptanmıştır. Şaşmaz ve arkadaşları menenjit, pnömoni, bronşit, orta kulak iltihabı, sinüzit ve eklem iltihabından en az birisini geçirenlerde seropozitiflik oranını diğer gruptan daha yüksek bulmuşlardır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Hib seropozitifliğinin bu hastalıkları geçirenlerde daha fazla görülmesi, bu hastalıkların etkeninin Hib olabileceğini göstermektedir (71).

Rutin aşı programlarının uygulanmasından önce ve sonra yapılan sürveyans çalışmalarında aşılama sonrasında Hib ile olan menenjit ve pnömoni gibi invaziv hastalıkların insidansında büyük oranlarda düşüş belirlenmiştir (27, 84). Gelişmekte olan ülkelerde ise genel olarak Hib hastalıklarının sürveyans çalışmaları yapılamamakta, hastalığın insidansı bilinmemektedir. Yapılan az sayıdaki çalışmada da Hib'in menenjitlerde daha az sıklıkla etken olarak saptandığı, genellikle pnömonilere neden olduğu gözlenmiştir (27).

Türkiye'de Hib'in neden olduğu invaziv hastalıkların insidansını belirlemek için yapılan sürveyans çalışmaları henüz yeterli değildir. Son dönemde yapılan yayınlara rağmen rapor edilen invaziv hastalık vakaları ve Hib'in nazofarinkste kolonizasyonu ile ilgili prevalans çalışmaları az sayıdadır ve görülme sıklığı ile ilgili yeterli veri oluşturmaktan uzaktır (34, 39, 40, 41, 42, 43, 47).

Antalya Bölgesi'nde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Servisi'nde, Antalya Devlet Hastanesi Pediatri Servisi'nde ve Antalya SSK Hastanesi Pediatri Servisi'nde yatan, menenjit tanısı almış 6 ay-5 yaş arası çocuk

hastalarda, pediatrist ve mikrobiyologlarla yapılan sözlü görüşmelerde, araştırmanın yapıldığı dönemi kapsayan bir yıl içerisinde Hib'in etken olmadığı bildirilmiştir. (85, 86, 87)

Türkiye'de yapılan seroprevalans çalışmaları çok erken yaşlardan itibaren çocuklarda Hib anti-PRP antikorlarının yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

- 1) Araştırmaya alınan 378 çocukta Hib doğal bağışıklık oranı %97.4 idi.
- 2) Çocukların cinsiyeti ile Hib doğal bağışıklığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu.
- 3) Çocukların anne ve babalarının eğitim düzeyi, baba mesleği, eve giren aylık gelir miktarı ile Hib doğal bağışıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.
- 4) Çocukların yuvaya gitmelerinin ve okula giden kardeş varlığının Hib doğal bağışıklığı üzerine anlamlı etkisi yoktu.
- 5) Çocukların ailelerinin çoğunluğu gelirlerini yetersiz bulmaktaydı. Gelir düzeyi ile Hib doğal bağışıklığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu.
- 6) Yaşanan konutun gecekondü, apartman dairesi ve müstakil ev olmasının ve evdeki oda sayısının Hib doğal bağışıklığına etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- 7) Evde yaşayan kişi, çocuk, uyurken odayı paylaştıkları kişi sayısının Hib doğal bağışıklığına etkisi yoktu.
- 8) Çocukların çoğunluğu 6 aydan daha uzun süre anne sütü ile beslenmişti. Anne sütü alanlarda bağışıklık oranı anne sütü almayanlardan daha düşüktü. Ancak aradaki fark anlamlı değildi.
- 9) Çocukların çoğunluğunun yılda ortalama 1-4 defa ÜSYE geçirdiği saptandı. ÜSYE geçirme sıklığı ile doğal bağışıklık arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı.
- 10) Bronkopnömoni geçiren ve geçirmeyen çocukların doğal bağışıklıkları arasında anlamlı fark vardı.
- 11) Otitis media, sinüzit ve menenjit geçiren çocukların geçirmeyenlere göre antikor düzeyi farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

6.2. Öneriler

- 1) Yurdumuzda sistemik Hib hastalıkları hakkında yeterli bilgi birikimi bulunmamaktadır. Yıllık morbidite, mortalite ve komplikasyon oranlarının, hastalığın ülkeye maliyetinin bilinmesi için konu ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar yapılmalıdır.

- 2) Ülkemizin ve insanların yaşam koşulları değıştikçe, doğal bağışıklık oranları azalabilir. Düzenli olarak yapılacak seroprevalans ve hastalık sürveyansı çalışmaları ile takipler yapılmalıdır.
- 3) Çalışmamızda ve Türkiye’de yapılan diğer çalışmalarda Hib doğal bağışıklığı yüksek oranlarda saptanmıştır. Ancak Hib, bu yaş grubuyla ilgili menenjit, bronkopnömoni gibi hayatı tehdit eden infeksiyonlardan yeterince izole edilememektedir. Türkiye bütçesine büyük yük getirecek olan ve büyük sorumluluk isteyen yurt çapında aşılama kararı alınmadan önce Sağlık Bakanlığı’nın örgütleyeceği sistem içerisinde *Haemophilus influenzae tip b* izolasyonu ve tanımlanması için gereken yöntemlerin gözden geçirilmesi ve iyileştirilmesi gerekmektedir. Hib aşısının ülkemizde rutin aşı programına dahil edilmesini önermek için öncelikle tüm ülkede hastalık sürveyansının yapılması, Hib nazofarengeal taşıyıcılık oranlarının araştırılması ve saha çalışmaları ile seroprevalansının belirlenmesi gerekmektedir.

ÖZET

Haemophilus influenzae tip b (Hib) bir çok ülkede ciddi çocukluk çağı infeksiyonlarının en önemli etkenlerindendir. Menenjit, pnömoni, bronşit ve epiglottit Hib'e bağlı oluşan en ciddi sistemik infeksiyonlardır. Tip b suşlarının polisakkarit kapsülü, poliribozil ribitol fosfat (PRP) yapısındadır. Kapsüle karşı oluşan antikorlar infeksiyondan korunmada önemlidir. Yurdumuzda doğal bağışıklık durumunu inceleyen çalışmalar nitelik ve sayı olarak yetersizdir. Hastalık prevalansını azaltmak için gelişmiş ülkelerde Hib aşısı ulusal aşı programlarına dahil edilmiştir.

Çalışmamızda *H. influenzae* infeksiyonlarının epidemiyolojisini inceleyebilmek için Hib'e bağlı doğal bağışıklık seviyesi ve seroprevalans ile bunu etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Antalya merkezine bağlı 17 No'lu Sağlık Ocağı bölgesinde yaşayan 1-5 yaş (13-60 ay) arasındaki 378 çocuk seçilmiş, oluşturulan anket formunda *H. influenzae tip b*'ye karşı doğal antikor oluşmasını etkileyen faktörler sorgulanarak bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Araştırmaya alınan çocuklar Hib'e karşı aşıli değildir. Serum örneklerinde *Haemophilus influenzae tip b*'ye karşı doğal olarak kazanılmış anti PRP IgG antikorları enzim immünassay (EIA) yöntemi ile araştırılmıştır.

Çalışma grubunda yer alan çocukların 10 (%2.6)'unda antikor düzeyi minimum koruyucu seviye kabul edilen 0.15 µg/ml altında, 368 (%97.4)'inde ise 0.15 µg/ml'nin üzerinde bulunmuştur.

ÜSYE yıllık sayısı ve bronkopnömoni geçirilmesi ile Hib doğal bağışıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Yaş, cinsiyet, anne sütü ile beslenme, sosyoekonomik durum, çocuğun kreşe gitmesi, okula giden kardeş varlığı, yaşanılan evin niteliği, otitis media ve sinüzit geçirilmesinin bağışıklık gelişiminde etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).

• Hib doğal bağışıklığının erken çocukluk yaşlarından itibaren yüksek oranda oluştuğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: *Haemophilus influenzae tip b*, Hib IgG, seroprevalans

KAYNAKLAR

1. Simberkoff MS. Infections caused by *Haemophilus* species. In: Goldman L, Bennet JC. (eds): Cecil Textbook of Medicine. WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 2000: 1659-1662.
2. Kilian M. *Haemophilus*. In: Murray PR, Baron EJO, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover JC (eds): Manual of Clinical Microbiology. ASM Press, Washington DC, pp. 2003:623-635.
3. *Haemophilus* spp. In: Armstrong D, Cohen J. (eds): Infectious diseases. WB Saunders Company, Mosby, pp. 1999.
4. Cengiz A.T. *Haemofil* grubu bakteriler (*Haemophilus* ve *Bordetella*) İçinde: Ustaçelebi Ş. (ed) Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, Ankara, 1999: S.579-588.
5. Murphy TF. *Haemophilus*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. (eds) Infectious Diseases. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp. 2004:1725-1735.
6. Torun MM. *Haemophilus* Türleri. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2002: S. 1653-1658
7. Moxon ER, Murphy TF. *Haemophilus influenzae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, New York, pp. 1995: 2369-83
8. Pfeiffer R. Vorläufige Mittheilungen über die Erreger der influenza. Deutsche medicinische Wochenschrift 1892; 18:28.
9. Unat EK. *Haemophilus influenzae*'nin tarihçesi: *Haemophilus influenzae* enfeksiyonları simpozyumu. Anđ Ö, Torun MM (ed), Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, İstanbul, 1995; No:24 S: 3-19.
10. Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species *H. influenzae*. J Exp Med 1931; 53:471-495.
11. Pittman M. The action of type-specific *H. influenzae* antiserum. J Exp Med 1933; 58:683-706.

12. Ward JI, Zanzwill KM. *Haemophilus influenzae* Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds) Vaccines. WB Saunders Company, Philadelphia, USA. 1999: 183-221.
13. Fothergill LD, Wright J. Influenzal meningitis: The relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. J Immunol 1933; 24:273-284.
14. Schneerson R, Rodrigues LP, Parke JC Jr, Robbins JB. Immunity to disease caused by *H. influenzae type b*. II. Specificity and some biological characteristics of "natural" infection acquired and immunization induced antibody to the capsular polysaccharide. J Immunol 1971; 107:1081-1089
15. Kilian M. A rapid method for the differentiation of *Haemophilus* strains. The porphyrin test. Acta Pathol Microbiol Scand [B] Microbiol Immunol. 1974; Dec;82(6):835-42
16. Peltola H, Kayhty 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 1977; Nov;60(5):730-7.
17. Decker MD, Edwards KM. *Haemophilus influenzae type b* vaccines: history, choice and comparisons. Pediatr Infect Dis J, 1998;17:S113-116.
18. *Haemophilus*. In: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. (eds): Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Lippincott, Philadelphia, pp 1997: 363-393.
19. Kilian M, Sorenson I, Frederiksen W. Biochemical characteristics of 130 recent clinical isolates from *Haemophilus influenzae* meningitis. J Clin Microbiol 1979; 9:409-412.
20. Oberhofer TR, Back AE. Biotypes of *Haemophilus influenzae* encountered in clinical laboratories. J Clin Microbiol 1992; 10:168-174
21. Glezen WP, Englund JA, Siber GR, Six HR, Turner C, Shriver D. Maternal immunization with the capsular polysaccharide vaccine for *Haemophilus influenzae type b*. J Infect Dis. 1992; Jun;165 Suppl 1:S134-6.

22. 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; Jun;45(3) :171-3.
23. Samridh Nagar MD, Jacob M., Puliyl MRCP, Phil MDM. Natural immunity to *Haemophilus influenzae b* in indian infants:implication policy for the vaccine Era Int Health, The Lancet.
www.thelancet.com/era/LLAN.ERA.1185.
24. Levine OS, Schwartz 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. *Pediatr Infect Dis J*, 1998; 47(46):993-8.
25. Hussain IH, Sofiah A, Ong LC, Choo KE, Musa MN, Teh KH. *Haemophilus influenzae* meningitis in Malaysia. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Sep;17(9 Suppl) : S189-90.
26. Kaythty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae type b*. *The Journal of Infec Disease* 1983; 147(6):1100.
27. Peltola H. Worlwide *Haemophilus influenzae type b* disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clinical Microbiology Reviews*, Apr. 2000; 13(2): 302-317
28. Hacimustafaoğlu M. Çocuklarda invaziv Hib infeksiyonları. *Ankem Dergisi* 2003; 17 (no. 3) 275-288.
29. *Haemophilus*. In: Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. (eds): *Diagnostic Microbiology*. Mosby, St Louis, pp. 2002: 462-468.
30. Shanholtzer CJ, Schaper PJ, Peterson LR. Concentrated Gram-stained smears prepared with a cytospin centrifuge. *J Clin Microbiol* 1982; 16(6):1052-6.
31. Pickering LK. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2000: 262-272.

32. Akın R, Okutan V, Sakallıoğlu O, Albay A, Gökçay E. Tetanoz proteini ile konjuge *Haemophilus influenzae* tip b aşısı uygulanan çocuklarda meydana gelen antikor yanıtları. GATA bülteni 1997; 39: 294-298.
33. Ceyhan M. Hemofilus influenza tip b aşısı. Aşılar. Katkı Pediatri dergisi. 1998; 19 (2-3): 195-204.
34. Yagci A, Ilki A, Akbenlioglu C, Ulger N, Inanli S, Söyletir G. Surveillance of *Haemophilus influenzae* among respiratory tract samples of Turkish children. International Journal of Antimicrobial Agents 2003; 22 :548-550.
35. Torun M. *Haemophilus influenzae* infeksiyonları, Epidemiyoloji ve Patogenez. Sendrom. 1999; Şubat: 57-66.
36. Peerbooms PGH, Endelen MN, van Belkun A, Cautinho RA. Nasofarengeal carriage of *Haemophilus influenzae* related to day care attendance; A molecular epidemiological study. Clinical Microbiology and Infection. 2001;Volume 7 supl 1: 1-394.
37. Heath PT, McVernon J. The UK Hib vaccine experience. Archives of Disease in Childhood. Jun 2002; 86(6):396-399.
38. Forleo-Neto E, de Oliveira CF, Maluf EMCF, Bataglin C, Araujo JMR, Kunz LF. Decreased point prevalence of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) oropharyngeal colonization by mass immunization of Brazilian children less than 5 years old with Hib Polyribosylribitol phosphate polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in combination with diphtheria- tetanus toxoids- pertussis vaccine. The Journal of Infectious diseases 1999; 180:1153-8.
39. Akçakaya N, Torun MM, Söylemez Y, Sevmi R, Cokugras H, Ergin S. Incidence of *H. influenzae* in a day-care center. Turk J Pediatr. 1996; 38:289-293.
40. Bakır M, Yagci A, Ulger N, Akbenlioglu C, Ilki A, Soyletir G. Pharyngeal colonization with *Haemophilus influenzae* type b among healthy Turkish infants and children. Pediatr İnt. 2002; 44:381-386.
41. Bostancı İ, Aral YZ, Atlı Ö, Türkoğlu Ö, Dallar Y. Ülkemizde rutin aşılama programına *H. influenzae* tip b aşısı eklenmeli mi? Menenjit ve epiglottitli iki olgu sunumu. Gülhane tıp dergisi 2004; 46 (1):47-49.

42. Önlen Y, Dinç E, Ağaç E, Çetmeli G, Özgüneş N. 0-5 Yaş grubu çocukların boğaz kültürlerinde *Haemophilus influenzae* sıklığı. *Klinik Dergisi*. 2000; 13(2):54-57.
43. Ayyıldız A, Aktaş AE, Yazgı H, Köse S. Nasopharyngeal carriage rate of *Haemophilus influenzae* in children of 7-12 living in Erzurum/Turkey. *Clin Micr and Infect* 2001; 7 (Supl 1): 1-394.
44. Küçükparaaslan A, Kocabeyoğlu Ö, Emekdaş G: Klinik örneklerden *Haemophilus* cinsi bakterilerin izolasyon sıklığı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksiyon dergisi*. 1992; 6:87-90.
45. Mamal M. İnsandan izole edilen *Haemophilus* cinsi bakteriler üzerinde çalışmalar. Tıp Bilimleri Doktora Tezi. İstanbul, 1986.
46. Mamal M. Türkiye’de *Haemophilus* İnfeksiyonları sorunu. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 1992; 22: 81-87.
47. Öngüt G. *Haemophilus* cinsi bakterilerin klinik örneklerden izolasyonu, identifikasyonu, antibiyotiklere direnç özellikleri ve beta laktamaz aktiviteleri. Uzmanlık tezi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi. Antalya, 1997.
48. Clements DA. *Haemophilus influenzae type b* In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds): *Krugman’s Infectious Disease of Children*, Mosby, St Louis, pp.1998: 140-156.
49. Ward J. Prevention of *Haemophilus influenzae type b* disease: Lessons from vaccine efficacy trials. *Vaccine* 1991; 9: 17-25.
50. Bijlmer HA. Worldwide epidemiology of *Haemophilus influenzae* meningitis: Industrialized versus non-industrialized countries. *Vaccine* 1991; 9: 5-9.
51. 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*. 1996; 38: 407-412.
52. US Department Of Health And Human Services, Center For Disease Control: *Haemophilus B conjugat vaccines for prevention of Haemophilus influenzae type b* disease among infants and children two months of age and older. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1991; 40: 1-7.

53. Mamal Torun M. *Haemophilus influenzae* infeksiyonlarının Epidemiyolojisi. İçinde: Anđ Ö., Mamal Torun M (eds): *Haemophilus influenzae* İnfeksiyonları Simpozyumu Kitabı, Türk Mikrobiyoloji Cem Yay, İstanbul, 1995; 24:33-45.
54. Ekinci M, Akalın H, Gedikoğlu S, Göral G. 1991-1992 ve 1993-1995 yılları arasında laboratuvarımızda izole edilen *Haemophilus influenzae* bakterilerinin karşılaştırılması. İçinde: Anđ Ö., Mamal Torun M (eds): *Haemophilus influenzae* İnfeksiyonları Simpozyumu Kitabı, Türk Mikrobiyoloji Cem Yay, İstanbul, 1995; 24:115-17.
55. Mamal Torun M, Altınkum SM, Özgenç R, Alkan E. 1992-1994 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalımız Laboratuvarında izole edilen *Haemophilus influenzae* kökenleri. İçinde: Anđ Ö., Mamal Torun M (eds): *Haemophilus influenzae* İnfeksiyonları Simpozyumu Kitabı, Türk Mikrobiyoloji Cem Yay, İstanbul, 1995; 24:118-25.
56. Çokuğraş H, Söylemez Y, Akçakaya N, Mamal Torun M, Mamur G. *Haemophilus influenzae* tip b menenjitli olgularımız. İçinde: Anđ Ö., Mamal Torun M (ed): *Haemophilus influenzae* İnfeksiyonları Simpozyumu Kitabı, Türk Mikrobiyoloji Cem Yay, İstanbul, 1995; 24:131-39.
57. Mamal M. İnsandan izole edilen *Haemophilus* cinsi bakteriler üzerine çalışmalar. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg, 1987; 17:1.
58. Mamal M. İnsandan izole edilen *Haemophilus influenzae* bakterilerinin serotip ve biyotipleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1989; 19:347.
59. Küçükaraaslan A, Kocabeyoğlu Ö, Emekdaş G. Klinik örneklerden *Haemophilus* cinsi bakterilerin izolasyon sıklığı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. İnfeksiyon Derg 1991; 5(3):181-185.
60. Mamal Torun M, Akçakaya N, Sevme R, Ergin S, Söylemez Y, Çokuğraş H ve ark. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran alt solunum yolu infeksiyonu bulunan çocuklarda *Haemophilus influenzae* aranması. İnfeksiyon derg 1992; 6(1):27-30.

61. Yücel A, Mamal TM, Ergin S, Sevme R. Anasınıfı öğrencilerinde *Haemophilus influenzae tip b* ile oluşan rinit salgını. *İnfeksiyon Derg* 1993; 7(1-2):27-30.
62. Sırmatel F, Baydar İ, Balcı İ, Namıduru M, Türker M, Baydar S. 3-6 yaş grubundaki çocukların boğaz kültürlerindeki patojen bakteriler. *Gaziantep Üniv Tıp Fak Der* 1993; 4:72.
63. Birinci İ. Çeşitli klinik materyalden *H. influenzae* izolasyon sıklığı ve antibiyotik duyarlılığın araştırılması. Uzmanlık tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi. Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servis Şefliği. İstanbul, 1995.
64. Mamal Torun M. Türkiye’de *Haemophilus influenzae* infeksiyonları sorunu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1992; 22(2):81-87.
65. Mulholland EK, Adegbola RE. The Gambian *Haemophilus influenzae type b* vaccine trial: What does it tell us about the burden of *Haemophilus influenzae type b* disease? *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17 (9 Suppl): S123-5.
66. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and Clinical Biostatistics, International Edition, 1990.
67. *Haemophilus influenzae tip b* konjuge aşısı ile ilgili Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) durum bildirgesi. *Weekly Epidemiological Record*, 1998; 73:64-71.
68. Evliyaoğlu N, Yılmaz LH, Altıntaş DU, Alhan SE, Yurdakul Z. 1-5 yaş arasındaki çocuklarda *Haemophilus influenzae tip b* antikorları: preliminar çalışma. *Türk Pediatri Arşivi* 1996; 31(4): 378-381.
69. Ocaktan E, Özyurda F, Akar N. Natural immunity to *Haemophilus influenzae type b* in children of Ankara, Turkey. *Pediatrics International* 2004; June 46(3):280-4.
70. Ceylan A, Saka G, Ertem M, Palancı Y, Acemoğlu H, Mete M. Diyarbakır’da 72 aydan küçük çocuklarda *Haemophilus influenzae* sıklığı 2000 Medical network Klinik Bilimler ve Doktor 2002; 8(3): 349-352.
71. Şaşmaz T. Adana ili, Doğankent beldesinde 0-59 ay arasındaki sağlıklı çocuklarda *H. influenzae tip b*’ye karşı doğal bağışıklığın araştırılması.

Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D., Adana 1999.

72. Tastan Y, Alikasifoglu M, İtler Ö, Erginöz E, Arvas A, Yüksel D. Natural immunity to *Haemophilus influenzae type b* Among Healthy children in İstanbul, Turkey. Indian Pediatrics 2000;37: 414-417.
73. Lebedová V, Křížová P. The 2001 serological survey in the Czech Republic- Hib invasive disease *Haemophilus influenzae b*. Cent Eur J Publ Health 2003; 11 Suppl, S25-S30.
74. Sansoni A, Rappuoli R, Viti S, Costantino P, Fanti O, Cellesi C. Immunity to *Haemophilus influenzae type b* on sample population from central Italy. Vaccine 1992;10(9): 627-30.
75. Ballereau F, Spich 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. European Journal of Epidemiology 1999; 15: 577-582.
76. Ertan P, Özkütük N, Yereli K, Özbakkaloğlu B, Onağ A. 6 ay- 5 yaş arası sağlıklı çocuklardaki *Haemophilus influenzae tip b* doğal antikorlarının araştırılması. 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları kongresi. 3-8 Ekim 1999; Antalya.
77. Claesson BA, Lagergard T, Trollfors B. Development of serum antibodies of the immunoglobulin G class and subclasses against the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae type b* in children and adults with invasive infections. J Clin Microbiol 1988; 26(12): 2549-53.
78. Käyhty H, Jousimies-Somer H, Peltola H, Makela PH. Antibody response to capsular polysaccharides of groups A and C *Neisseria meningitis* and *Haemophilus influenzae type b* during bacteremic disease. J Infect. Dis. 1981; 143(1):32-41.
79. Anderson P. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae type b*. J Infect Dis. 1984; 149(6): 1034-5

80. Takala AK, Eskola J, Palmgren J, Rönnerberg PR, Kela E, Pekola P et al. Risk factors of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease among children in Finland. The Journal of Pediatrics 1989; 115(5):694-701.
81. Silfverdal SA, Bodin L, Olcean P. Protective effect of breastfeeding: an ecologic study of *Haemophilus influenzae* meningitis and breastfeeding in a Swedish population. Int J Epidemiol 1999; 28(1):152-6.
82. Takala AK, Clements DA. Socioeconomic risk factors for invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. J Infect Dis 1992; 165(Suppl 1):11-5.
83. Silfverdal SA, Bodin L, Hugosson S, Garbenholt O, Werner B, Esbjörner B et al. Protective effect of breastfeeding on invasive *Haemophilus influenzae* infection: a case-control study in Swedish preschool children. Int J Epidemiol 1997; 26(2):443-50.
84. Campos J. *Haemophilus influenzae*: from the post-vaccination era to antibiotic resistance. Clin Microbiol Infect 2001 Jun;7(6): 287-90.
85. Antalya Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Bölümü, Uzm Dr. Ali Osman Şekercioğlu ve Pediatri Uzmanı Dr. Nedim Doğan/ 2004/ Sözlü Görüşme.
86. Antalya SSK Mikrobiyoloji Uzmanı Dr. Esvet Mutlu/ 2004/ Sözlü Görüşme
87. Akdeniz Ü. Tıp F. Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. Merkez Lab., Kültür Lab. Sorumlusu Doç. Dr. Dilara Ögünç/ 2004/ Sözlü Görüşme ve Pediatri Servisi hasta kayıtları.