

TIPLENDİRİLEMİYEN HAEMOPHILUS INFLUENZAE'YA BAĞLI NEONATAL SEPSİS

Doç. Dr. Ferhan Karademir, Yrd. Doç. Dr. Seçil Aydınöz, Yrd. Doç. Dr. Selami Süleymanoğlu,
Yrd. Doç. Dr. Cihan Meral, Dr. Erman Ataş, Prof. Dr. İsmail Göçmen

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi, İSTANBUL

ÖZET

Çocuklarda *Haemophilus influenzae*'nin neden olduğu enfeksiyonların son yıllarda aşılama nedeni ile azalmış olmasına rağmen, özellikle Tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* (NTHI) ciddi sistemik ve lokal enfeksiyonların nedeni olarak önemini korumaktadır.

NTHI genital sistem mikroflorasında doğal olarak bulunmamasına rağmen belirti meydana getirmeden florada bulunup; prematürite, erken membran rüptürü, korioamnionit durumlarında patojen duruma gelebilir ve erken neonatal sepsis ve genital enfeksiyonlardan sorumlu olabilirler.

NTHI ile ilişkili neonatal hastalık bir iki gün içerisinde ani başlaması ve risk faktörlerinin olması ile akla gelebilir. Bu çocukların çoğu septisemi olarak karşımıza çıkar.

Doğumu takiben saatler içerisinde kötüleşen, taşipneinin ve retraksiyonların eşlik ettiği term bir bebekte tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae*'ya bağlı erken sepsis olgusu bu ajana bağlı neonatal sepsise dikkat çekmek amacıyla sunuldu.

• **Anahtar Kelimeler:** Tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* (NTHI), erken neonatal sepsis. **Nobel Med 2008; 4(3): 37-39**

ABSTRACT

NEONATAL SEPSIS DUE TO NONTYPEABLE HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Although *Haemophilus influenzae* infections have been decreased gradually by administrating the Hib vaccine, especially Nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHI) infections maintain an important role on the severe systemic and local infections. Even NTHI is not a member of the genital tract micro flora because of its asymptomatic nature, it may be considered as a flora bacterium.

In prematurity, corioamnionitis and premature rupture of membranes, it may be pathogenic and responsible

of the early onset of neonatal sepsis and genital tract infection. NTHI should be kept in mind with its sudden onset and specific risk factors in neonatal disease. In clinics most of these children are presented with septicemia.

A term neonate with tachypnea and retractions in the very first hours after birth due to Nontypeable *Haemophilus influenzae* sepsis is described in this paper to get attention to neonatal sepsis occurring with this agent.

• **Key Words:** Nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHI), early onset neonatal sepsis. **Nobel Med 2008; 4(3): 37-39**

GİRİŞ

Tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* (NTHI) ve *parainfluenzae* genital mikroflorada semptom oluşturmada bulunmasına rağmen prematürite, erken membran rüptürü, korioamnionit durumlarında patojen duruma gelebilirler ve erken neonatal sepsisten sorumlu olabilirler. NTHI genital sistemden vertikal geçişe bağlı neonatal sepsise neden olabilir. NTHI vertikal geçişi %80 ve neonatal sepsis oranı %50 iken, *Haemophilus parainfluenzae*'nin vertikal geçişi %20 civarında bulunmuştur.¹ Maternal ve neonatal insidansı tam olarak belli olmayan NTHI'nın bir çalışmada insidansı 53 ayda 32,8/100.000 olarak bulunmuştur.² Finlandiya'da 1991 yılında beş yıl boyunca insidansı 2,8/100.000 ve buradaki olguların septisemi oranı %1,6 olarak bulunmuştur.³ Hayatın ilk üç günü meydana gelen neonatal sepsislerin %8'inden sorumludur.⁴ Asendan ve hematogen yayılımdan, ikincisinde solunum sistemi özellikle olmak üzere esas enfeksiyon kaynağı annede bulunabilir. Asendan geçişlerde NTHI'nın genital sisteme olan afinitesini görürüz ve üst solunum yollarından izole edilen kolonilerden farklıdır.⁵ Semptomların erken başlaması, özellikle ilk yirmi dört saat içinde artması önemlidir. Doğumu takiben saatler içerisinde kötüleşen, taşipnenin ve retraksiyonların eşlik ettiği term bir bebekte NTHI'ya bağlı erken sepsis olgusu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Yirmi iki yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden son adet tarihine göre 40 haftalık olarak normal vajinal yol ile 3650 g, APGAR skoru 8-10-10 olarak doğan ve postnatal dördüncü saatinde solunum sıkıntısı olduğundan yenidoğan yoğun bakıma kabul edilen hastanın prenatal, soy geçmiş ve özgeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde boy 48 cm, baş çevresi 34 cm, ateş 36,5°C (aksiller), kalp atım hızı 170/dk, solunum sayısı 80/dk idi. Cilt rengi hafif siyanoze, postür hafif hipotonikti. Fontanel normal bombelikle idi. Burun kanadı solunumu mevcuttu. Solunum sistemi muayenesinde interkostal, subkostal retraksiyonları olan hastanın oskültasyonu normaldi. Batının inspeksiyonda solunuma eşlik ettiği izlendi. Laboratuvar incelemesinde kanda beyaz küresi 19.500/mm³; %80 nötrofil ve %20 lenfosit, trombosit 146.000/mm³, periferik yaymada immatür/total oranı >0,2, CRP 99 mg/l olarak tespit edildi. Töllner skoru 11 (hipotoni orta 1, respiratuvar distres 1, hepatomegali 1, lökositöz 1, sola kayma belirgin-3, trombositopeni 2, cilt rengi orta derece bozuk-2) olan hasta sepsis olarak kabul edildi. Akciğer grafisinde pnömoni bulgusu yoktu. Sepsis olarak değerlendirilen hastadan kan ve idrar kültürü alındı ve lomber ponksiyonu yapılarak ampicillin ve cefotaxime tedavisine 50 mg/kg/doz iki

dozda başlandı. Anneden vajen ve boğaz kültürü gönderildi. Kan kültüründe tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* (NTHI) üremesi üzerine antibiograma göre ampicillin kesildi, meropenem başlandı. İdrar ve beyin omurilik sıvısında üreme olmadı. Annenin vajen florasında NTHI üredi. Boğaz kültüründe üreme olmadı. Solunum sıkıntısının olduğu dönemlerde kuvöz içi oksijen desteği alan hastanın taşipnesinin düzelmesi üzerine oksijen desteği kesildi. Solunum sayısı 40-50/dk düzeyine geriledi. Yatışının üçüncü gününde oral olarak beslenmeye başlayan hastanın kontrol kan kültüründe üreme olmadı. CRP 8,9 mg/l'ye geriledi. Periferik yaymasında immatür/total oranı <0,2 şeklindeydi. Cefotaxime, meropenem tedavisi 14 güne tamamlanan hasta sağlıklı bir şekilde ayaktan izlenmek kaydı ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Düşük doğum tartısı, prematürite, sık ve uzun süreli antibiyotik kullanımı, H₂ reseptör blokleri kullanımı, asfiksi, konjenital defektler, immün yetmezlik, invaziv girişimler, yabancı cisimler gibi faktörlerin yanı sıra yetersiz ya da uygunsuz enfeksiyon kontrol teknikleri ile uzamış membran rüptürü, maternal ateş ve korioamnionit, gebeliğin son döneminde bizim hastamızda olduğu gibi anne vajeninde kolonizasyon yenidoğan sepsisine yaklaşımda dikkate alınmalıdır.⁶⁻⁸

Tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* (NTHI) ve *Haemophilus parainfluenzae* genital enfeksiyonlar ve neonatal sepsisten sorumlu olabilir. Her iki bakteri asemptomatik kadın vajinasından %0,2-%2 oranında üretilebilir.⁹ Hamileliğe bağlı immünsüpresyonun etkisiyle yıllık insidansı 1992 yılında 1,7/100.000'den 4,9/100.000'a çıkmıştır.¹⁰⁻¹² İki yayılım mekanizmasından asendan ve hematogen yayılımdan, ikincisinde solunum sistemi özellikle olmak üzere esas enfeksiyon kaynağı annedir. Asendan geçişlerde NTHI'nın genital sisteme olan afinitesini görürüz ve üst solunum yollarından izole edilen kolonilerden farklıdır.⁵ Genital sistemden vertikal geçişe bağlı neonatal sepsise neden olabilen NTHI'nın vertikal geçişi %80 ve neonatal sepsis oranı %50 iken, *Haemophilus parainfluenzae*'nin vertikal geçişi %20 civarında bulunmuştur.¹ Doğumdan sonra yirmi dört saat içinde klinik belirtiler başlar. Hayatın ilk üç günü meydana gelen neonatal sepsislerin %8'inden tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* sorumludur.⁴

Yapılan medline taramasında ülkemizde yapılan bir çalışmaya rastlamadık. Prematüre doğum, erken membran rüptürü, düşük doğum ağırlığı ve maternal korioamnionit risk faktörüdür. Nonspesifik olabileceği gibi bakteriyemi, sepsis, menenjit, pnömoni, solunum zorluğu, apse, konjonktivite yol açabilir. NTHI gelişmiş ülkelerde →

infantların majör pnömoni nedenidir. Ancak prematürite ve/veya erken membran rüptürü olan, kısa süre içinde solunum güçlüğü başlayan, menenjitin olmadığı olgularda *Haemophilus influenzae* kliniğinin akla gelmesi gerektiği ve biotipten bağımsız olduğu üzerinde durulmuştur.¹³ Aşı ile birlikte *Haemophilus influenzae* Tip b enfeksiyonu azaldığı için NTHI daha sık patojen olarak karşımıza çıkabilir.¹⁴ Bunlar %50 nazofarenkste kolonize olur ve buranın lokal enfeksiyonlarından sorumlu olabilir.¹⁵ Bakteriyemi ve invaziv hastalık NTHI enfeksiyonlarında nadir olup mortalite yüksektir.

Kadınlarda postpartum sepsis, tubaovarian apse, salpengit açısından genital sistemde kolonize NTHI risk faktörü olabilir ve hematogen yayılım için önemlidir. Düşük doğum ağırlığı, erken membran rüptürü ve korioamnionit varlığı riski artırır.¹⁶ Olgumuzda annede vajen florasında NTHI kolonizasyonu dışında bu faktörler bulunmamaktadır. Neonatal enfeksiyon varlığında anneden boğaz kültürü, kan kültürü, genital sistem kültürü alınabilir. Annede semptomatik enfeksiyon varsa laparoskopi ile tubal kültür ve peritoneal sıvı kültürü NTHI için alınabilir. Bizim olgumuzda annenin vajen kültüründe NTHI üretilmiştir. Tedavi olarak parantral antibiyotiklerden ceftriaxone, ceftazidime, cefotaxime, ampicillin-sulbactam, fluoroquinolon, azithromycin komplike olmayan menenjitte 7-14 gün verilebilir. Cefotaxime ve ceftriaxone ilk

seçilecek ilaçlardandır. Ampicillin ampirik olarak başlanmamalıdır. Çünkü %50 beta laktamaz üretimine bağlı direnç vardır. Özellikle neonatal sepsis etiolojisinde yer alan *Haemophilus parainfluenzae* asemptomatik kadınlardan izole edilebilirken, sepsiste yapılan antibiyogramlarda *Haemophilus influenzae*'dan daha çok beta laktamaz üretimi sergileyebilir. Beta laktamaz üretmeyenlerde ampicillin iyi bir seçenektir. Cefuroxime geç sterilizasyon nedeni ile önerilmez. Chloramphenicol özellikle yenidoğanlarda kemik iliği toksisitesi nedeni ve aplastik anemi riskinden dolayı verilmez. *Haemophilus influenzae* menenjitinde iki ayın üzerindeki hastalarda nörolojik komplikasyonlar ve işitme kaybında azalmaya neden olduğundan deksametazon önerilir. Steroid antibiyotik ile beraber veya önce yapılmalıdır. Aşırı bakteriyemili olguların %30-50'sinde menenjit, pnömoni, selülit gelişebilir. Kan kültürleri gerekirse tekrarlanmalıdır. Parantral antibiyotik en az 2-5 gün verilmeli, oral yoldan on güne tamamlanmalıdır. Hastamızda bakteriyemi olmasına rağmen menenjit ve pnömoni tespit edilmedi.

Bu olguda, normal florada bulunabilmesine rağmen özellikle prematürite, erken membran rüptürü, korioamnionit gibi durumlar da genital bölgede yer alan *Haemophilus türlerinin* neonatal sepsis etiolojisinde yer alabileceği üzerinde durulmuştur. NTHI'ya bağlı erken sepsis olgusu bu ajana bağlı neonatal sepsise dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.



İ	İLETİŞİM İÇİN: Yrd. Doç. Dr. Seçil Aydınöz, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi, Haydarpaşa/İSTANBUL saydinoz@gmail.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 14 / 12 / 2007 • KABUL TARİHİ: 05 / 05 / 2008

KAYNAKLAR

- 1 Garc'a E, Andreu A, Bartolomé RM. Maternal-fetal vertical transmission of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae*. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1997; 15: 65-69.
- 2 Hershckowitz S, Elisha MB, Fleisher-Sheffer V, Barak M, et al. A cluster of early neonatal sepsis and pneumonia caused by Nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1061-1062.
- 3 Takala AK, Pekkanen E, Eskola J. Neonatal *Haemophilus influenzae* infections. *Arch Dis Child* 1991; 66: 437-440.
- 4 Mendoza JC, Roberts JL. Early-onset *Haemophilus influenzae* sepsis in the neonate. *J Perinatol* 1991; 11: 126-129.
- 5 Quentin R, Goundeu A, Wallace RJ Jr, et al. Urogenital, maternal and neonatal isolates of *Haemophilus influenzae* identification of unusually virulent serologically non-typeable clone families and evidence for a new *Haemophilus* species. *J Gen Microbiol* 1990; 136: 1203-1209.
- 6 Edwards MS. Postnatal Bacterial infections. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds), *Neonatal-perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant*. 8th ed, Philadelphia Elsevier 2006; 791-829.
- 7 Schelonka RL, Freij BJ, McCracken GH. Bacterial and fungal infections. In Avery's *Neonatology Pathophysiology and management of the Newborn*, 6th ed, 2006; 1234-1273
- 8 Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. Remington JS and Klein JO (eds): *Infections diseases of the fetus and newborn infant*, 5th edition, Philadelphia, W.B Saunders Company 2001; 952.
- 9 Wallace RJ Jr, Baker CJ, Quinones FJ, et al. Nontypeable *H. influenzae* (biotype IV) as a neonatal, maternal and genital pathogen. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 123-136.
- 10 Khuri-Bulos N, McIntosh K. Neonatal *Haemophilus influenzae* infection. Report of eight cases and review of the literature. *Am J Dis Child* 1975; 129: 57-62.
- 11 Kinney JS, Johnson K, Papisian C, et al. Early onset *Haemophilus influenzae* sepsis in the newborn infant. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 739-743.
- 12 Farley MM, Stephan DS, Brachman PS Jr, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. A prospective, population-based surveillance. CDC Meningitis Surveillance Group. *Ann Intern Med* 1992; 116: 806-812.
- 13 Retter ME, Bannatyne RM. Neonatal infection with *Haemophilus influenzae* biotype III. *Can Med Assoc J* 1980; 123: 717-718.
- 14 LaClair LL, Tondella ML, Beall DS, et al. Identification of *Haemophilus influenzae* serotypes by standart slide agglutination serotyping and PCR-based capsule typing. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 393-396.
- 15 Faden H, Duffy L, Williams A, Krystofik DA, Wolf J. Epidemiology of nasopharyngeal colonization with Nontypeable *Haemophilus influenzae* in the first two years of life. *J Infect Dis* 1995; 172: 132-135.
- 16 Chen RV, Bradley JS. *Haemophilus parainfluenzae* sepsis in a very low weight premature infant: a case report and review of the literature. *Journal of Perinatol* 1999; 19: 315-317.