

3-6 Yaş Arasındaki Kreş Çocuklarında *Haemophilus influenzae* Tip B Prevalansının Araştırılması

Burçak Tunç Çakmak¹, Nurittin Ardıç², Uğur Demirpek², Mustafa Özyurt²,
Tunçer Haznedaroğlu², Yavuz Sezen¹

Özet: Çocukların toplu olarak bulunduğu kreş ve okul gibi yerlerde *Haemophilus influenzae* taşıyıcılığı yaygın olarak görülür. Bu çalışmada, İstanbul'un Anadolu yakasında 3-6 yaş arasındaki kreş çocuklarının üst solunum yolunda *H.influenzae* tip b'nin prevalansı araştırılmıştır. Eküviyon ile, yöntemine uygun olarak nazofaringeal bölgeden alınan örnekler kısa süre içinde laboratuvara ulaştırılarak, at kanlı VBC çikolatamsı agar besiyerine ekilmiştir. 37°C'de %5-10 CO₂'li ortamda 24-48 saatlik inkübasyon sonrası plaklarda üreyen koloniler makroskopik ve mikroskopik olarak incelenmiş, *Haemophilus* olabileceği düşünülen kolonilerden çikolatamsı agara pasaj yapılarak saflaştırılmıştır. X ve V faktörlerine ihtiyaç gösteren, katalaz ve oksidaz-pozitif, koyun kanlı agarda üremeyip, at kanlı çikolatamsı agarda üreyen suşlar *H.influenzae* olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bu suşlar polivalan (tip a,b,c,d,e,f) ve pozitif sonuç verenler *Haemophilus influenzae* tip b antiserumları kullanılarak lam agglütinasyonu yöntemi ile tiplendirilmiştir. Kreşteki 3-6 yaş arasındaki 242'si kız, 258'i erkek olmak üzere toplam 500 çocuktan 111 (%22.2)'inde *H.influenzae* izole edilmiştir. Serotiplendirme sonrası bu 111 izolatin 64'ü (%58) tip b olarak tanımlanmıştır. Genel olarak değerlendirildiğinde çalışmaya dahil tüm çocuklar arasında *H.influenzae* tip b prevalansı %12.8 olarak saptanmıştır. Kreş çağı çocuklar, *H.influenzae* tip b infeksiyonları açısından risk grubunu oluşturmaktadır.

Anahtar Sözcükler: *Haemophilus influenzae* tip b, kreş, prevalans.

Summary: The investigation of prevalence of *Haemophilus influenzae* type b in 3-6 years old children in day nurseries. *H. influenzae* carriage is common seen in places such as day care center and school. In this study, the prevalence of *H.influenzae* type b was investigated in Anatolian side of Istanbul. Nasopharyngeal swab samples were obtained and transported to laboratory in a short time. The samples were cultivated on horse blood VBC chocolate agar medium at 37°C under 5-10% CO₂ for 24-48 hours. The colonies were evaluated by macroscopically and microscopically. *Haemophilus*-like colonies were subcultured on chocolate agar medium. The strains that need to X and V factors, catalase and oxidase-positive, no growing on sheep blood agar medium but growing on chocolate agar medium were evaluated as *H. influenzae*. Comparing with polivalent (type a, b, c, d, e, and f) and that *Haemophilus influenzae* tip b antisera by lam agglutination, these strains were typed. *H.influenzae* was isolated from 111 (22.2%) out of 500 children (242 girls and 258 boys) between 3-6 years old in the day care centers. Of these 111 isolates, 64 (58%) were determined as serotype b. The average carriage rate of *H.influenzae* tip b was determined as 12.8% (64 of 500). In conclusion, *H.influenzae* tip b infections should take into consideration as risk factor in day care center children.

Key Words: *Haemophilus influenzae* type b, day care center, prevalence.

Giriş

Haemophilus influenzae normal üst solunum yolu florasının elemanlarından biri olmakla beraber özellikle okul öncesi dönemde görülen menenjit, sinüzit, artrit, selülit, konjunktivit, üst solunum yolu infeksiyonları, akut otitis media ve pnömoni gibi lokal veya invazyonla seyreden ciddi infeksiyonların major etkenlerinden biridir (1,2). Kapsüllü *H. influenzae* tip b (Hib), invazif infeksiyonlardan en sık sorumlu olan serotiptir (3). Çocuklarda özellikle 3 ay-6 yaş arası dönemde görülen menenjitlerin yaklaşık %50'sinden *H. influenzae* sorumludur ve vakaların %95'inde kapsüllü *H. influenzae* tip b etkindir (4). Ancak, diğer serotipler ve kapsülsüz suşlar ile de çeşitli in-

feksiyonlar olabilmektedir. Dünyada 5 yaşın altındaki çocuklarda Hib nedeni ile yılda ortalama 375 000 den fazla ölüm mevcuttur. Damlacık infeksiyonu şeklinde bulaşan Hib infeksiyonlarında basil orofarinkse yerleşerek burada aylarca yaşar ve asemptomatik taşıyıcılığa yol açabilir. Orofaringeal Hib taşıyıcılığı ülkeler arasında farklılıklar gösterse de gelişmiş ülkelerdeki normal sağlıklı çocuklarda bu oran %1-4 arasındadır. Bunun yanı sıra değişik ülkelerde 0-4 yaş grubu çocuklarda aşı ile bağışıklama öncesi Hib taşıyıcılığı prevalansı %1-50 arasında değişmektedir (5).

Genellikle çocukların toplu olarak bulunduğu kreş ve okul gibi yerlerde *H. influenzae* taşıyıcılığı yaygındır ve aylarca sürebilir. Yaş, sosyo-ekonomik durum, yetersiz beslenme ve uygun olmayan hijyenik şartlar taşıyıcılık oranını doğrudan etkileyebilen diğer faktörlerdir. Bu nedenle nazofaringeal taşıyıcıların taranmasının epidemiyolojik önemi büyüktür (6,7).

Bu çalışmada da İstanbul'un Anadolu yakasında yer alan anasınıfı ve kreşlerdeki 3-6 yaş arası sağlıklı çocuklarda *H. influenzae* tip b taşıyıcılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

(1) Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Genel Biyoloji Anabilim Dalı, Gebze-Kocaeli

(2) Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul

Tablo 1. *Haemophilus* Taşıyıcılığının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Yaş	Cinsiyet* (n)	Hib n (%)	Ortalama Hib (%)	Toplam <i>H. influenzae</i> n (%)	Ortalama <i>H. influenzae</i> (%)
3	E 48	5 (10.4)	(11.4)	12 (25.0)	(22.3)
	K 56	7 (12.5)		11 (19.6)	
4	E 52	11 (21.1)	(21.7)	20 (38.4)	(37.9)
	K 40	9 (22.5)		15 (37.5)	
5	E 77	8 (10.3)	(9.5)	14 (18.2)	(18.6)
	K 68	6 (8.8)		13 (19.1)	
6	E 81	10 (12.3)	(11.3)	14 (17.3)	(16.3)
	K 78	8 (10.3)		12 (15.4)	
3-6	Toplam 500	Hib İzolasyonu 64 (%12.8)		<i>H. influenzae</i> İzolasyonu 111 (%22.2)	

*Cinsiyetin taşıyıcılık üzerine etkili olmadığı görülmüştür (p=0.794)

Tablo 2. *Haemophilus* Taşıyıcılığının Risk Faktörlerine Göre Dağılımı

Risk Faktörü	n	Hib (n=64) (%)	<i>H. influenzae</i> (n=111) (%)
Kardeş durumu	Var* (n=354)	49 (13.8)	83 (23.4)
	Yok (n=146)	15 (10.3)	28 (19.2)
Ebeveynin sigara kullanımı	Var (n=76)	10 (13.1)	12 (15.7)
	Yok (n=424)	54 (12.7)	96 (22.6)
ÜSYİ **	Var (n=126)	17 (13.4)	36 (28.6)
	Yok (n=374)	47 (12.6)	75 (20.05)

* En az bir kardeşi, ** Son 30 gün içerisinde geçirilen üst solunum yolu infeksiyonu

Yöntemler

Bu çalışma, Mart-Mayıs 2004 döneminde İstanbul'un Anadolu yakasındaki toplam 11 ana sınıfı/kreşe (Fehmi Ekşioğlu Anasınıfı, Cenap Şehabettin Anasınıfı, Bebe Kreş, Kaptan Hasanpaşa Anasınıfı, Haydarpaşa Anaokulu, Göztepe Anaokulu, Anafen Anaokulu, Zihnipaşa Anaokulu, Pembe Köşk Anaokulu, Atılgan Anaokulu, Erenköy Anaokulu) devam eden 3-6 yaş arasındaki 242'si kız ve 258'i erkek toplam 500 çocuktan orofaringeal örneklemeler yapılarak gerçekleştirildi.

Yapılan örneklemelerin yanısıra tüm çocuklara *H. influenzae* için risk faktörlerini içeren bir anket uygulandı. Ankette kardeş sayısı, aileden herhangi birinin sigara kullanıp kullanmadığı, son 30 gün içinde solunum yolları infeksiyonu geçirip geçirmediikleri soruldu ve bu soruları içeren anket formunu aileleri ile beraber doldurmaları istendi.

Örnekler eküviyon ile alınarak Amies transport besiyerine (Venturi Transport System, Italy) aktarılıp aynı gün laboratuvara ulaştırıldı ve konvansiyonel yöntemlerle ekimleri yapıldı (8). Ayrıca örneklerden *H. influenzae* izolasyonu için selektif özellik taşıyan basitrasın (300 µg/ml), vankomisin (5.0 µg/ml) ve klindamisin (1.0 µg/ml) içeren at kanlı çikolatamsı agara ekimler yapıldı. Ekimler, 37°C'de %5-10 CO₂'li ortamda 24-

48 saat inkübasyonu takiben değerlendirildi. Selektif plaklarda gözlenen küçük, homojen ve şebnem tanesine benzeyen koloniler *Haemophilus* yönünden incelemeye alındı. Mikroskopik inceleme sonrası gram negatif, küçük, ince ve bazen pleomorf özellik gösteren katalaz ve oksidaz-pozitif kokobasil görünümdeki bakterilerin *Haemophilus* olabileceği düşünülerek ileri identifikasyona geçildi. Bu amaçla kolonilerden koyun kanlı ve çikolatamsı agara pasajlar yapıldı. Çikolatamsı agarda ürerken, koyun kanlı agarda üremeyen, kanlı agar besiyerinde *Staphylococcus aureus* çizgi ekimi çevresinde satellitizm gösteren izolatlardan tür düzeyinde tanımlama için 0.5 Mc Farland bulanıklığında süspansiyonlar hazırlanıp Mueller Hinton agarına inokülasyonları yapıldı ve üzerine bakterinin X, V veya X+V faktörlerine olan gereksinimini belirleyecek diskler (Difco) yerleştirildi. Ekimler 37°C'de %5-10 CO₂ ortamında 24 saat inkübe edildi. Bu süre sonunda her izolata ait disk etrafındaki üremeler not edildi. Hem X hem de V faktörü içeren disklerin çevresinde üreyen ve at kanlı besiyerinde hemoliz yapmayanlar *H. influenzae* olarak değerlendirildi (9).

H. influenzae olarak tanımlanan izolatlar önce *H. influenzae* polivale antiserumu (Difco) ile daha sonra

pozitif sonuç verenler *H. influenzae* tip b antiserumuyla (Difco) lam aglütinasyonu yapılarak serotip tayini yapıldı.

Cinsiyet, ebeveynlerin sigara kullanıp kullanmaması, kardeş durumu ve son bir aylık süre içerisinde solunum yolları infeksiyonu geçirilmesinin Hib taşıyıcılığı üzerine etkisi 2 yönü ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Çalışmada yer alan 242'si kız ve 258'i erkek toplam 500 çocuğa ait *H. influenzae* ve Hib taşıyıcılık oranlarının dağılımı Tablo 1'de, anketi yapılan risk faktörlerine göre taşıyıcılık durumunu ise Tablo 2'de özetlenmiştir.

Cinsiyet, ebeveynlerin sigara kullanıp kullanmaması, kardeş durumu ve son bir aylık süre içerisinde solunum yolları infeksiyonu geçirilmesinin Hib taşıyıcılığı üzerine etkisi tespit edilmemiştir (sırasıyla p=0.794, p=0.919, p=0.278 ve p=0.216).

İrdeleme

H. influenzae hem kapsüllü hem de kapsülsüz şekilleri bulunan bir bakteridir. Kapsül polisakaridlerine dayanarak *H. influenzae*'nin altı ayrı kapsüllü tipi (a-f) tarif edilmiştir. İnvaziv

hastalığın büyük bir kısmının *H. influenzae*'nin kapsüllü türleri ile ve özellikle tip b ile meydana geldiği belirtilmektedir (10).

Dünyada Hib prevalansı ülkelere göre değişmekle birlikte belirli bir bölgeye bağlı olmaksızın bu bakteriye bağlı infeksiyonların %90-95'i beş yaşından önce görülmektedir (11).

Orofaringeal Hib taşıyıcılık oranı çalışmaya aldığımız 3-6 yaş grubu çocuklar bir arada değerlendirildiğinde ortalama %12.8 olarak bulunmuştur. Bu durum özellikle 4 yaş grubundaki çocuklarda en yüksek oranda (% 21.7) gözlenirken 5 yaş grubunda en düşük oranda (%9.5) saptanmıştır. Genel olarak çocuklarda *H. influenzae* taşıyıcılığını değerlendirdiğimizde ise bu oran %22.2 olarak bulunmuştur.

Şubat-Nisan 2000 dönemini kapsayan çalışmalarında Bakır ve arkadaşları (12), yine İstanbul'un Anadolu yakasındaki 2-6 yaş grubu kreş çocuklarında Hib taşıyıcılık oranını %9.6 olarak bulmuşlardır. Kurtoğlu ve arkadaşları (13), Van ilindeki kreş ve anaokulundaki 2-6 yaş grubunda *H. influenzae* için %18, Hib için %3 taşıyıcılık belirlemişlerdir. Yağcı ve arkadaşları (14) da İstanbul'un Anadolu yakasında 0-10 yaş grubunu kapsayan çalışmalarında %22.7 *H. influenzae*, %7.1 Hib taşıyıcılık oranı saptamışlardır. Gazi ve arkadaşları (15)'nin Manisa'daki 6-14 yaş grubunu kapsayan çalışmalarında %22.7 *H. influenzae*, %7.1 Hib taşıyıcılığı tespit edilmiştir.

Ülkemizde yapılan benzer çalışmalar arasında Akçakaya ve arkadaşları (16), 0-4 yaş arasındaki yuva çocuklarında Hib taşıyıcılığını %51.8 bulurken aynı araştırmacılar yuva öncesi taşıyıcılığı %4, yuvada 3 ay yaşadıkdan sonra ise bu oranın %22'e yükseldiğini bildirmişlerdir.

Bir başka çalışmada Er (17), sağlıklı yuva çocuklarında 0-3 yaş grubunda %12.5, 4-5 yaş grubunda ise %1.7 oranında Hib taşıyıcılığı bulmuşlardır. Bu çalışmada deneklerin kısa bir süre önce antibiyotik kullandıkları da belirtilmiştir.

Hib orofaringeal taşıyıcılığının mevsimsel olarak değişimini incelemek amacıyla İstanbul'da 1992 kış ve 1993 Mayıs-Haziran dönemlerinde 2-5 yaş arasındaki yuva çocuklarında araştırma yapılmış ve kış döneminde %51.8 oranında *H. influenzae* tip b saptanırken, Mayıs-Haziran döneminde aynı yuvadaki 4-5 yaş grubu çocuklarda %1.7 bulunmuştur (17).

Değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda, sağlıklı çocuklarda Hib taşıyıcılık oranı %2.2-%7.7 arasında bulunurken, yuva çocuklarında bu oran daha yüksek olmak üzere %2-18 arasında bildirilmektedir (18-21).

Howard ve arkadaşları (22) 6 yaşından küçük sağlıklı çocuklarda % 1.1 oranında Hib taşıyıcılığı rapor ederken, Trotter ve arkadaşları (23) ile Lerman ve arkadaşları (24) 4-7 yaş arasındaki sağlıklı çocuklarda benzer şekilde %2 oranında Hib taşıyıcılığı bildirmişlerdir.

Yogev ve arkadaşları (25) ise 9 ay-6 yaş arası yuva çocuklarında % 36 Hib taşıyıcılığı saptarken, Murphy ve arkadaşları (26) yuvaya devam eden 66 çocuğun nazofarenksinden ortalama %10 Hib izole etmişlerdir.

Mpairwe (27) ve Turk (18)'un yetimhane çocuklarında ayrı ayrı yaptıkları araştırmalarda Hib taşıyıcılığını sırasıyla %53 ve %70 olarak bildirmişlerdir.

Hib taşıyıcılığı ve infeksiyonları için risk faktörleri arasında çok kardeş sahibi olma, kalabalık yaşam koşulları, kreş ve yuvaya gitme, yaş, cinsiyet, ırk, mevsim, ebeveynin sigara içmesi, emzirme, eşzamanlı geçirilen solunum yollarına ait viral infeksiyonlar ve sosyoekonomik durum gibi etmenler üzerinde sık-

lıkla durulmaktadır ve farklı sonuçlar bildirilmektedir (12,28).

Çalışmamızda cinsiyet, ebeveynlerin sigara kullanıp kullanmaması, kardeş durumu ve son bir aylık süre içerisinde solunum yolları infeksiyonu geçirilmesinin Hib taşıyıcılığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı gözlenmiştir (sırasıyla p=0.794, p=0.919, p=0.278 ve p=0.216). Bakır ve arkadaşları (12)'nin çalışmasında da cinsiyet, ebeveynlerin sigara kullanıp kullanmaması ve son bir aylık süre içerisinde solunum yolları infeksiyonu geçirilmesinin taşıyıcılık üzerine etkili olmadığı belirtilmiştir.

H. influenzae'de β -laktamaz üretimi ve diğer dirençli suşların ortaya çıkması ampirik tedavi seçimini zorlaştırmaktadır. Örneğin Avrupa'da %19.7, Amerika Birleşik Devletleri'nde %31.1 oranlarında β -laktamaz üretimi rapor edilmektedir (29,30). Ülkemizde ise empirik tedavi seçimi açısından oldukça kısıtlı epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda direnç araştırması yapılmamıştır. Ancak ülkemizde yapılan çalışmalarda Bakır ve arkadaşları (12) %1, Yağcı ve arkadaşları (14) ise çalışma gruplarına göre değişmek üzere %1-6.1 arasında β -laktamaz üreten Hib saptamışlardır. Bu araştırmacılar azitromisin, kloramfenikol ve sefotaksim/seftriaksona dirençli suş saptamazken, trimetoprim-sülfametoksazole Bakır ve arkadaşları (12) %8.5, Yağcı ve arkadaşları (14) ise çalışma gruplarına göre değişmek üzere %0-9 arasında direnç belirtmişlerdir. Gazi ve arkadaşları (15) ise tüm *H. influenzae* izolatları ile yaptıkları çalışmalarında %20.9 β -laktamaz üretimi, %1.8 azitromisin, %2.4 kloramfenikol, %1.2 sefaklor ve % 14.2 trimetoprim-sülfametoksazol direnci saptamışlardır.

Ağırlıklı olarak ülkemizde yapılan çalışmalarda yüksek oranda saptanan Hib taşıyıcılığının başka ülkelere ait çalışmalarda da yüksek oranlarda olduğu gözlenebilmektedir. Ancak bu oranlar gelişmiş ülkelere ait verilerde daha düşük oranlarda bildirilmektedir. Bunun en önemli nedeninin gelişmiş ülkelerde korunma amaçlı konjuge Hib aşılarının rutin aşı şemalarına dahil edilmiş olmasıdır. Özellikle bu ülkelerde invazif Hib infeksiyonları ciddi boyutlarda önlenememiştir. Ancak ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde bu aşı uygulaması özel olarak aşırı sağlayabilenlere uygulandığından okul öncesi dönemde Hib sorunu devam etmektedir (5).

Gerek aşılama, gerekse empirik tedavi açısından sürveyans çalışmalarına önem verilmelidir.

Kaynaklar

1. Wives M, Garcia Me, Saenz P, et al. Nasopharyngeal colonization in Costa Rican children during the first year of life. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 852-8
2. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Brooks GF, Butel JS, Ormston LN. *Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology*; 23th ed. New York: McGraw-Hill, 2004: 279-82
3. Gedikoğlu S. *Haemophilus influenzae*'de kolonizasyon ve virulans faktörleri. In: Anđ Ö, Mamal-Torun M, eds. 2. *Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu* (25 Mayıs 2001, İstanbul) *Simpozyum Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No. 38, 2001: 29-34
4. Kilian M. *Haemophilus*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgansen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington, DC: ASM Press. 2003: 623-32
5. Akçakaya N. Çocuklarda *Haemophilus influenzae* infeksiyonları. In: Anđ Ö, Mamal-Torun M, eds. 2. *Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu* (25 Mayıs 2001, İstanbul) *Simpozyum Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No. 38, 2001:

- 35-41
6. Barbour ML, Phil D. Conjugate vaccines and Haemophilus influenzae type b carriage. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 1-8
 7. Granoff DM, Gilsdorf J, Gessert C: Haemophilus influenzae type b diseases in a day care center. Eradication of carrier state by rifampin. *Pediatrics* 1979; 63: 397-402
 8. Roberts DE, Higgs E. Selective medium that distinguishes Haemophilus influenzae from Haemophilus parainfluenzae in clinical specimens: its value in investigating respiratory sepsis. *J Clin Pathol* 1987; 40: 75-6
 9. Baysallar M. Haemophilus influenzae infeksiyonlarının laboratuvar tanısı, tanıda moleküler tekniklerin yeri. In: Anđ Ö, Mamal-Torun M, eds. 2. *Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu* (25 Mayıs 2001, İstanbul) *Simpozyum Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No. 38, 2001: 45-59
 10. Stephenson WP, Doern G, Gantz N, Lipworth L, Chapin K. Pharyngeal carriage rates of H. influenzae type b and non-type b, and prevalence of ampicilline-resistant Haemophilus influenzae among healthy day-care in central Massachusetts. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 868-75
 11. Ward JI, Zangwill KM. Haemophilus influenzae vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 183-221
 12. Bakır M, Yağcı A, Ülger N, Benliođlu B, İlki A, Söyletir G, Başaran B. Pharyngeal colonization with Haemophilus influenzae type b among healthy Turkish infants and children. *Pediatr Int* 2002; 44: 381-6
 13. Kurtoğlu MG, Berktaş M, Bozkurt H, Bayram Y, Gülmez S. Gündüz bakımevlerinde A grubu beta-hemolitik streptokok ve Haemophilus influenzae taşıyıcılığı. *İnfeks Derg* 2003; 17: 281-3
 14. Yagci A, İlki A, Akbenlioglu C, Ülger N, Inanlı V, Soyletir G, Bakır M. Surveillance of Haemophilus influenzae among respiratory tract samples of Turkish children. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 548-50
 15. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüođlu S, Teker A, Özbakkalođlu B. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the oropharynx of healthy school children in Turkey. *Indian J Med Res* 2004; 120: 489-94
 16. Akçakaya N, Mamal-Torun M, Söylemez Y, et al. İstanbul'da yuva çocuklarında Haemophilus influenzae sıklığı. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1994, 25: 587-90
 17. Er E. *Değişik Yaş Gruplarındaki Sağlıklı Çocukların Üst Solunum Yollarında Bulunabilen Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis Üzerine Bir Çalışma*. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 1994
 18. Turk D. Clinical importance of Haemophilus influenzae. In: Sell SH, Wright PF, eds. *Haemophilus influenzae: Epidemiology, Immunology and Prevention of Disease*. New York: Elsevier, 1982: 3-9
 19. Gomez E, Moore A, Sanchez J, Kool J, Castellanos PL, Feris JM, Kolczak M, Levine OS. The epidemiology of Haemophilus influenzae type b carriage among infants and young children in Santo Domingo, Dominican Republic. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 782-6
 20. Murphy TF, Kasper DT. Infections due to Haemophilus influenzae, other Haemophilus species, the HACEK group, and other gram-negative bacilli. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1998: 924-8
 21. Lerman SJ, Kucera JC, Brunken JM. Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant H. influenzae in healthy children. *Pediatrics* 1979; 64: 287-91
 22. Howard AJ, Dunkin KT, Millar GW. Nasopharyngeal carriage and antibiotic resistance of Haemophilus influenzae in healthy children. *Epidemiol Infect* 1988; 100: 193-203
 23. Trottier S, Stenberg K, Svanborg-Edén C. Turnover of nontypable Haemophilus influenzae in the nasopharynxes of healthy children. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2175-9
 24. Lerman SJ, Kucera JC, Brunken JM. Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant Haemophilus influenzae in healthy children. *Pediatrics* 1979; 64: 287-91
 25. Yogev R, Melick C, Kabat K. Nasopharyngeal carriage of Haemophilus influenzae type b: attempted eradication by cefaclor or rifampin. *Pediatrics* 1981; 67: 430-3
 26. Murphy TV, Pastor P, Medley F, et al. Decreased Haemophilus colonization in children vaccinated with H influenzae type b conjugate vaccine. *J Pediatr* 1993; 122: 517-23
 27. Mpairwe Y. Observations on the nasopharyngeal carriage of Haemophilus influenzae type b in children in Kampala, Uganda. *J Hyg (Lond)* 1970; 68: 337-41
 28. Torun MM. Haemophilus. In: Anđ Ö, Mamal-Torun M, eds. 2. *Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu* (25 Mayıs 2001, İstanbul) *Simpozyum Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No. 38, 2001: 7-13
 29. Blosser-Middleton R, Sahn DF, Thornsberry C, et al. Antimicrobial susceptibility of 840 clinical isolates of Haemophilus influenzae collected in four European countries in 2000-2001. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 431-6
 30. Thornsberry C, Ogilvie PT, Holley HP, Sahn DF. Survey of susceptibilities of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis isolates to 26 antimicrobial agents: a prospective U.S. study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2612-23