

Çocuklarda pnömokok enfeksiyonları ve aşılama

Mehmet Ceyhan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

SUMMARY: Ceyhan M. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Pneumococcal infections and immunization in children. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009; 52: 91-99.

Pneumococcal diseases are among the major public health problems worldwide. Many children die of pneumococcal diseases annually, mostly young children in developing countries. It is the leading cause of some important invasive infections including pneumonia, meningitis and bacteremia and of some common non-invasive infections like otitis media and sinusitis. The recent development of widespread microbial resistance to essential antibiotics underlines the urgent need for efficient pneumococcal vaccines. Differences in the composition of the surrounded capsule permit serological differentiation between 91 capsular types, some of which are frequently associated with pneumococcal disease, others rarely. Vaccination is the only available tool to prevent pneumococcal disease. Although in the healthy elderly population the polysaccharide vaccine provides relatively efficient protection against invasive pneumococcal diseases, children under two years of age do not consistently develop immunity following vaccination. After extensive clinical trials, a seven-valent protein-polysaccharide conjugated vaccine has been licensed and is being used in national immunization programs in more than 20 countries, including Turkey. This vaccine is being used in routine immunization beginning at two months of age. The most effective vaccination schedule is 3+1 according to available data. Protective efficacy of this vaccine is about 70% to 90% against meningitis, 20% against pneumonia, and 6% against otitis media in the childhood period. There is some new data indicating a 40% reduction in otitis media incidence in the USA. Two studies from Turkey have shown a serotype coverage of about 85% to 90% in invasive isolates. After the use of conjugated vaccine, a decline in the incidence of invasive pneumococcal infections has been observed in adults due to herd immunity. Two new conjugated vaccines, one 10-valent vaccine including *Haemophilus influenzae* D protein and one 13-valent vaccine, are under evaluation for licensure.

Key words: pneumococcal infection, vaccine, immunization.

ÖZET: Pnökok enfeksiyonları bütün dünyada önemli sağlık problemleri arasındadır. Her yıl dünya üzerinde, çoğunluğu gelişmiş ülkelerdeki iki yaş altı çocuklar olmak üzere, en az bir milyon çocuk pnömokok enfeksiyonları nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bakteri pnömoni, menenjit, bakteriyemi gibi bazı invazif enfeksiyonların ve otitis media ve sinüzit gibi bazı mukozal enfeksiyonların en önemli nedenidir. Bakterinin hastalık yükü açısından bu önemi yanında, son zamanlarda giderek artan antibakteriyel direnç problemi de etkin pnömokok aşılarının geliştirilmesini acil ihtiyaç haline getirmiştir. Bakterinin etrafını saran polisakkarid kapsülün antijenik farklılığına bağlı olarak, 91 serotip tanımlanmıştır, ancak bunların sadece bazıları invazif pnömokok enfeksiyonlarına neden olur. Aşılama bu hastalığa karşı korunmanın tek yoludur. Polisakkarid aşı yaşlılarda invazif pnömokok enfeksiyonlarına karşı kısmet etkili bir koruyuculuk sağlamasına karşın, iki yaşından küçük çocuklarda etkili olmamıştır. Yoğun klinik araştırmalardan sonra, yedi valanlı bir protein-polisakkarid konjuge aşısı ruhsat almıştır ve günümüzde Türkiye dahil 20'den fazla ülkede Ulusal bağışıklama Programı'nda kullanılmaktadır. Aşı iki aylıktan itibaren kullanılabilir ve elimizdeki bilgilerle 3+1 şeması en etkin korumayı sağlamaktadır. Aşının koruyucu etkinliği menenjite karşı

%70-90, pnömoneye karşı %20, otitis media'ya karşı ise %6'dır. ABD'nde aşıdan sonra otitis media insidansının %40 azaldığı bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan iki çalışmada invazif izolatlarda aşı ile korunulabilirlik %85-90 olarak bulunmuştur. Aşı kullanımını sonucu temas immünitesine bağlı olarak, yaşlılardaki invazif pnömokok enfeksiyonlarında da azalma gözlenmiştir. Biri *Hemophilus influenza D* protini ilaveli 10 valanlı, diğeri 13 valanlı olmak üzere iki yeni konjuge pnömokok aşısı lisans aşamasındadır.

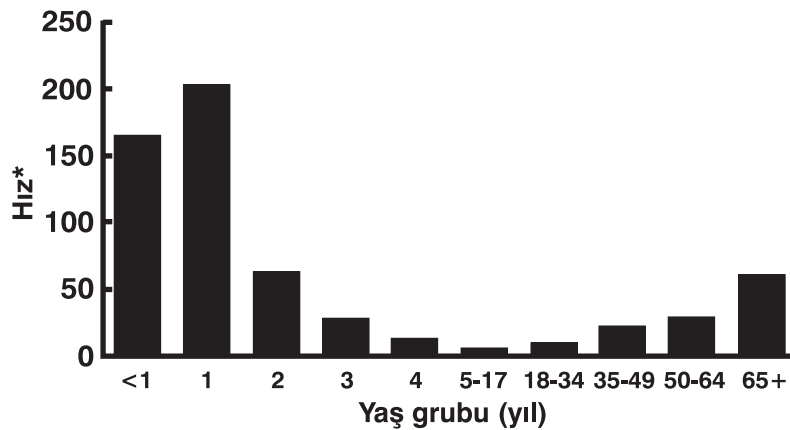
Anahtar kelimeler: pnömokok enfeksiyonları, aşı, immünizasyon.

Pnömokoklar birçok enfeksiyon hastalığının en sık rastlanan etkenidir. Toplumsal kaynaklı pnömone, akut sinüzit, akut otitis media ve bakteriyemilerde ilk sırada, bakteriyel menenjitte meningokokla birlikte ilk sırada görülürken; osteomyelit, septik artrit, endokardit, peritonit, perikardit, perikardit ve beyin apselerinde de en önemli etkenler arasındadır. Bu hastalıklardan ABD'nde yılda 13.000 bakteriyemi, 700 menenjit, 5.000.000 otitis media ve bunlara bağlı olarak 200 ölüm gözlenmektedir¹. Tablo I'de pnömone, otitis media, sinüzit ve menenjit vakalarına neden olan etkenlerin sıklıkları görülmektedir.

Pnömokok enfeksiyonlarında kaynak esas olarak asemptomatik taşıyıcılardır. Bunların yanında bizim gördüğümüz çok düşük oranda pnömone, menenjit, otitis media, sinüzit gibi vakalardır. Taşıyıcılık okul öncesi çocuklarda %38-60, ilkokul çocuklarında %29-35, 6-8. sınıf çocuklarında %9-25; erişkinlerde ise evde çocuk varsa %18-29, yoksa %6 oranındadır². Yani okul öncesi çocukların yaklaşık olarak yarısı pnömokoku boğazlarında taşımaktadır. İnvazif pnömokok hastalıklarının da büyük çoğunluğu ilk yaş içerisinde görülmektedir (Şekil 1).

Tablo I. Bazı sık görülen enfeksiyonların bakteriyel nedenleri.

Bakteri	Hastalık (%)			
	Pnömone	Otitis media	Sinüzit	Menenjit
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8.4	40.0	30.0	35.0
<i>Legionella turleri</i>	6.0	-	-	-
<i>Hemophilus influenzae</i>	5.3	25.0	20.0	10.0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3.6	-	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-	10.0	20.0	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-	-	35.0
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1.5	-	-	-
Bilinmeyen	43.0	25.0	30.0	-



* 100.000'de (Kaynak: Active Bacterial Core Surveillance/EIP Network).

Şekil 1. İnvazif pnömokok hastalıklarında yaşa göre insidans.

Kaynak genellikle taşıyıcı insanlardır. Solunum yoluyla bulaşır ve genellikle kış aylarında ve ilkbaharın başında ortaya çıkar. Bulaş muhtemelen mikroorganizmanın solunum yolları sekresyonlarında kaldığı sürece devam etmekle birlikte, süre tam olarak bilinmemektedir.

Risk grupları

Pnömonok bazı kişilerde daha sık görülür ve daha ağır enfeksiyonlara neden olur. HIV enfeksiyonu, kombine immün yetmezlik, alkolizm, transplantasyon, kronik kalp, akciğer ve böbrek hastalıkları, diyabet, malign hastalıklar ve immünoşüpresif tedavi, beyin-omurilik sıvı sızıntısı, kohlear implant, fonksiyonel veya anatomik aspleni, orak hücreli anemi ve aborijinler ve Alaska yerlileri gibi bazı ırklar bu risk gruplarının en önemlileridir. Ayrıca influenza başta olmak üzere üst solunum yollarında enfeksiyon yapan bazı virüsler solunum yolunun lokal defansını bozarak, pnömonok pnömonisi insidansını artırır³. Yaklaşık 40 milyon insanın öldüğü 1918 influenza pandemisinde hayatını kaybeden kişilerin otopsi materyallerinin incelenmesi, bu ölümlerin çoğunun bakteriyel pnömoniye bağlı olduğunu ortaya koymuştur⁴. Pandemi sırasında alınan kan kültürlerinden İngiltere’de 105 kültürün 50’sinde, ABD’nde ise 89 kültürün 55’inde pnömonok üretilmiştir⁵.

Pnömonokun neden olduğu hastalıklar

Pnömonokun neden olduğu hastalıklar geniş bir spektrum oluşturmaktadır. Menenjit, sepsis ve pnömoni gibi invazif enfeksiyonlarda ve otitis media, sinüzit gibi mukozal enfeksiyonlarda en sık görülen etkidir. İnvazif pnömonok enfeksiyonlarının hastalık yükü gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre çok daha yüksektir^{6,7}.

Bakteriyel menenjit: Pnömonok ikinci haftadan büyük çocuklarda menenjit etkeni olarak karşımıza çıkar. Üç ay ile dört yaş arasındaki çocuklarda birinci sırada, beş yaş ile 50 yaş arasında meningokoktan sonra ikinci sırada, 50 yaş üzerinde yine birinci sırada etkidir¹.

ABD’nde yıllık vaka sayısı 3.000-6.000, fatalite hızı ~%10-30 (yaşlılarda %80)’dur¹. Yaşayanlarda işitme kaybı, öğrenme güçlüğü, konvülsiyon ve hidrosefali gibi sekeller sık görülür. Tablo II’de bakteriyel menenjitte etkenlere göre fatalite oranları görülmektedir.

Ülkemizde çok merkezli olarak yaptığımız bir çalışmada saptadığımız menenjit etkeni bakteriler Şekil 2’de görülmektedir. Ülkemizde 2000 ve 2001 yıllarında Hac’da ortaya çıkan meningokok epidemilerinden kaynaklanan ve halen devam etmekte olan serogrup W135 meningokok salgını nedeniyle menenjit etkenleri arasında meningokok ilk sırada yer almakta,

Tablo II. ABD’nde 1995 yılında bakteriyel menenjit etkenleri ve fatalite oranları (248 vaka)¹.

Bakteri	Vaka sayısı	Yüzde	İnsidans (100.000’de)	Fatalite oranı (%)
Haemophilus influenzae tip b	18	7	0.2	6
Streptococcus pneumoniae	117	47	1.1	21
Neisseria meningitidis	62	25	0.6	3
Group B streptokok	31	12	0.3	7
Listeria monocytogenes	20	8	0.2	15

Etken		Adet	Yüzde
Meningokok	W135	52	17.6
	B	33	11.1
	A	–	–
	C	–	–
	Y	3	1.0
	NT	14	4.7
Toplam		102	34.5
Pnömonok		52	17.6
Hib		38	12.8
Tiplendirilemeyen		104	35.1
Toplam örnek		296	100

Şekil 2. Türkiye’de bakteriyel menenjit etkenleri (2005 yılı).

pnömonok bunu izlemektedir⁸. Bu çalışma 2005 yılına ait verileri ortaya koymaktadır. Sonraki dönemde meningokok oranının azaldığı, pnömonok oranının ise artarak, meningokok oranına yaklaştığı (%40’a karşılık %36) gözlemlendi (yayınlanmamış bilgi).

Bakteriyemi: Küçük çocuklarda ve yaşlılarda daha sık görülen bu hastalıkta fatalite hızı %20 kadardır, yaşlılarda bu oran %60’a kadar yükselmektedir. Pnömonok imminitesi normal kişilerde bakteriyemi ve sepsisin en önemli nedenidir.

Pnömoni: Dünya üzerinde en fazla ölüme neden olan hastalıkların ilk sırasında pnömoni başta olmak üzere, solunum yolu enfeksiyonları gelmektedir. Çocukluk çağındaki hastane yatışlarının da %3-18 nedenidir^{9,10}. *S. pneumoniae* nozokomial bakterilerin % 8'inde etkenken, toplum kaynaklı pnömonilerde bu oran %60'a çıkmaktadır.

Otitis media ve sinüzit: Akut otitis media ve akut sinüzitlerde pnömokok %20-60 oranında etkindir.

Hindistan'da yapılan bir araştırmada mortalite oranı menenjitte %34, pnömonide %18, sepsiste %21, peritonitte ise %4 olarak bulunmuştur¹¹.

Hastalık yükü

Ülkemizde surveyans çalışmaları yetersiz olduğundan, bütün toplumu yansıtan rakamlar bulunmamaktadır. Ancak diğer ülkelerden rapor edilen rakamları ülkemiz nüfus verilerine yansıttığımızda, pnömokoka bağlı yılda 250 kadar menenjit, 2.500 kadar bakteriyemi, 250.000 kadar pnömoni ve 2.500.000 kadar otitis media vakası görülebileceği söylenebilir⁸. Ülkemizde yapılan lokal çalışmalarda nazofaringeal taşıyıcılık oranı %13 ile %43 arasında bulunmuştur¹²⁻¹⁵. Ancak bu çalışmaların hiçbiri pnömokok kolonizasyonunun yüksek olduğu erken çocukluk dönemleri hedef alınarak yapılmamıştır. Bazılarında yaş grubu çok geniş tutulmuş, oranın en düşük bulunduğu çalışmada ise altı yaşından büyük çocuklar örneklenmiştir¹².

Antibiyotik direnci

Pnömokoklar bir streptokok olarak, etkili antibiyotiklere karşı birçok farklı mekanizma ile direnç gösterirler. Ancak beta-laktamaz salgılamazlar. Pnömokoklarda 1943'de sulfonamid, 1962'de tetrasiklin, 1967'de penisilin ve eritromisin, 1977'de ise çoklu antibiyotik direnci ilk kez gösterilmiştir. Ülkemizde ilk olarak 1992'de penisilin direnci bildirilmiştir¹⁶. Tedavide ilk seçenek olan penisilinlere karşı direnci oranı son yıllarda giderek artmaktadır. ABD'nde penisilin direnci %40-50 oranlarına yükselmiştir¹. Bu oran Macaristan'da %55'e, Güney Kore'de %70'e kadar yükselmiştir¹. Türkiye'de ülke genelini yansıtan veriler bulunmamakla birlikte, lokal çalışmaların sonuçlarına göre %30 civarında orta derecede, %2-5 civarında da ağır direnç vardır^{13,14}. Beyin-omurilik sıvısı izolatlarında direnç oranı daha

yüksektir. Bu oranlarla, bakteriyel menenjitte empirik tedaviyi glikopeptid + sefalosporine değiştirmekte yarar vardır. Otitis media ve sinüzitte ilk tercih antibiyotik olan amoksisilinde değişiklik yapmaya gerek yoktur. Pnömonide ilk tercih ilaç olan penisilinlere devam edip etmeme konusu ise bulunulan bölgede pnömokokların penisilin direnç oranları ile ilişkilidir. Ülkemizde bu oran bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Şu andaki direnç durumu ile toplum kaynaklı pnömonide birinci tercih antibiyotiğin hala penisilin olduğunu söylemek mümkündür.

Penisiline dirençli pnömokokların diğer antibiyotiklere karşı dirençli olma şansı da yüksektir. Hatta yeni kullanıma giren dördüncü jenerasyon kinolonlara karşı bile yüksek oranda direnç söz konusudur¹.

Pnömokokun serotipleri

Bakterinin serotipleri, aynı zamanda invaziviteyi de belirleyen polisakkarid kapsülün antijenik farklılıkları ile belirlenir. Her serotip farklı bir antijenik kapsüle sahiptir. Her ne kadar *S. pneumoniae*'de 91 civarında serotip varsa da, bunların sadece belli bir kısmı invazif hastalıklara neden olur. En invazif serotipler 1, 5 ve 12 F'dir¹⁷. Ancak serotiplerin invazif hastalıklarda görünme oranı invaziviteyi yanında, toplumda bulunma oranları ile de yakından ilişkilidir. ABD'nde yapılan çalışmalara göre, invazif enfeksiyonların %80.5'ine yedi serotip (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), %88.9'una ise 12 serotip (öncekilere ek olarak 6A, 9N, 18B, 18F, 19A) neden olmaktadır¹⁸. Çocuklarda vakaların %85'ine 26, 19, 23, 1, 4, 9, 43, 14 ve 15. serotipler, yetişkinlerde ise 8, 4, 3, 14, 51, 12, 9, 1, 56, 19, 26 ve 23. serotipler neden olur^{17,18}. Bu durum yıllar içerisinde değişiklik gösterebilir. Özellikle aşının rutin kullanıldığı ülkelerde aşı ile korunulamayan bazı serotiplerin invazif hastalıklarda izole edilme oranları artmaktadır.

Pnömokok aşılı

Pnömokok aşılılarında beklenen ilk hedef bu bakteriye bağlı ölümlerin önlenmesidir. İkinci hedef sakatlıkların önlenmesi, üçüncü hedefler ise antibiyotik direncinin azaltılması ve taşıyıcılığın önlenmesidir.

Pnömokok önemi uzun zaman önce anlaşılan bir bakteri olduğundan, pnömokoka karşı aşı çalışmaları 1911 yılında başlamış ve ilk olarak

tam hücreli aşilar geliştirilmeye çalışılmıştır. Tipe spesifik polivalan polisakkarid aşı çalışmalarının 1960'lı yıllarda başlamasından sonra 14 valanlı polisakkarid aşı 1977'de, 23 valanlı polisakkarid aşı ise 1983'de lisans almıştır¹. Bu aşıda yetişkinde en sık görülen şu serotiplerin antijenlerinin bulunması hedeflenmiştir:

1	20
2	22
3	23 (23F Dan)
4	34 (10A Dan)
5	43 (11A Dan)
26 (6B Dan)	51 (7F Dan)
8	54 (15B Dan)
9 (9N Dan)	56 (18C Dan)
12	57 (19A Dan)
14	68 (9V Dan)
17	70 (33F Dan)
19 (19F Dan)	

Bu polisakkarid aşı uzun yıllar iki yaşından büyük çocukların ve risk taşıyan grupların aşılamasında yoğun olarak kullanılmıştır. Polisakkarid aşuların zayıf immünojen olmaları nedeniyle kısa süreli immünite oluşturabilmeleri sonucu beş yılda bir tekrar edilme zorunluğu, nazofarengeal taşıyıcılığı önleyememesi ve iki yaşından küçük çocuklarda etkili olmaması en büyük dezavantajıdır. Bu aşının rutin aşılamada yeri yoktur. Risk gruplarında iki yaşından sonra uygulanabilir, ancak risk devam ettiği sürece, beş yılda bir tekrar aşılama gerekir.

Benzer özellikte olan *Hemofilus influenzae* tip b'ye karşı geliştirilen konjuge aşuların başarılı olması sonucu, aynı uygulamanın pnömokok aşısı için de yapılabileceği düşünülmüştür. Pnömonok ve Hib menenjit, pnömuni, bakteriyemi, otitis media ve sinüzit gibi benzer enfeksiyonlara neden olmaktadır, ikisinin de temel antijenik yapısı polisakkarittir ve konjuge aşı Hib'e karşı başarılı olmuştur. *H. influenzae*'da invazif enfeksiyonlara sadece tip b neden olurken, pnömokokun aynı serotipleri hem invazif enfeksiyona, hem de mukozal enfeksiyona neden olurlar. Ancak invazif enfeksiyona neden olan *H. influenzae* tek tipken, pnömokokta çok sayıda serotip invazif hastalığa neden olabilmektedir.

Zayıf immünojen olan polisakkarid aşular proteinle konjuge edildiklerinde immünojenik özellikleri artmakta ve primer immünizasyon ile ömür boyu bağışıklık sağlayabilmektedir. Bunun anlaşılmasından sonra çocuklarda

sık rastlanan yedi serotipin antijenlerini içeren bir konjuge pnömokok aşısı (PCV7) hazırlanmış ve kullanıma sunulmuştur. Bu aşıda pnömokokun kapsül polisakkaridi *Corynebacterium diphtheriae*'nın CRM197 proteinine redüktif aminasyon yoluyla konjuge edilmiş ve bu yolla polisakkarid yapısında olduğu için T hücrelerini uyarmayan ve immünolojik hafıza oluşturmayan pnömokok antijeni T-bağımlı, hafıza oluşturan bir özellik kazanmıştır. Polisakkarid antijenler immün sistemi zayıf olarak uyarırlar, immünolojik hafıza oluşturmadıkları için antijenle her karşılaşmada koruyucu özelliği düşük olan kuvvetli IgM antikorları yapırırlar, esas koruyucu olan IgG cevapları zayıftır. Proteinle konjuge olduklarında ise antijenle ikinci ve sonraki karşılaşmada kuvvetli IgG cevabına neden olurlar. Landsteiner'in 1923'de tanımladığı bu konjugasyon ilkesi birçok hastalığa karşı etkili aşuların geliştirilebilmesini sağlamıştır¹⁹.

PCV7 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotiplerinin antijenlerini içerir. Aşıda bunlardan 6B polisakkaridi 4 µg, diğerleri ise 2 µg bulunur. CRM197 miktarı ise 20 µg'dır. Bu serotiplerin aynı grupta bulunan, yani aynı serogrup numarasını taşıyan diğer serotiplere karşı da koruyucu olduğu varsayılmıştır. Ancak 19A ve 6C'ye karşı koruyucu olmadığı sonradan anlaşılmıştır. Aşının etkinliği serotip 4'e karşı %93, 6B'ye ve 14'e karşı %94, 9V'ye karşı %100, 18C'ye karşı %97, 19'a karşı %87, 23F'ye karşı ise %98'dir²⁰.

Konjuge pnömokok aşısının gider-yarar oranı ülkeden ülkeye hastalıkların maliyetine ve aşının maliyetine göre değişiklik göstermektedir. Örneğin kazanılan yıl başına gider ABD'nde 176 dolar, İspanya'da ise 23 dolar olarak hesaplanmıştır^{21,22}. Ancak aşının yetişkinler üzerine olan sekonder koruyucu etkisi hesaba katıldığında bu rakamlar İngiltere'de 9, ABD'nde ise 7.5 dolara kadar düşmektedir²³. Dünya Sağlık Örgütü ülkenin kendi verileri yoksa, epidemiyolojik olarak benzer ülkelerin verilerinin kullanılmasını önermekte ve PCV7'nin ulusal aşı şemalarına eklenmesinin özellikle gelişmekte olan ülkeler için öncelik olduğunu belirtmektedir²⁴.

Bu aşının invazif enfeksiyonlarda saptanan serotiplere karşı koruyuculuk oranı bölgeden bölgeye değişmektedir. ABD'nde %80-90 arası, Avustralya ve Avrupa'da %70-80 arası,

Afrika ve Latin Amerika'da %60-70 arası, Asya'da ise %40-60 arası koruyuculuk oranları bildirilmiştir¹⁸. Rutin aşılamanın başlamasından sonra menenjit vakalarında iki yaş altında %66, 18-39 yaş grubunda %26, 65 yaş ve üzerinde ise %33 azalma bildirilmiştir²⁵. Başka bir değerlendirmede ise aşı dışı serotiplerin neden olduğu menenjit vakalarında artışa karşın, toplam menenjit vakalarının %64 oranında azaldığı bildirilmiştir²⁶.

Aşının bu oranlar yanında, dirençli bakterilere karşı ne kadar koruyucu olduğu da önemlidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda yedi valanlı aşıda bulunan serotiplerin en yüksek penisilin direnci taşıyan tipler olduğu görülmüştür²⁷. En yüksek antibiyotik direnci 6B, 9Vi 14,19F ve 23F serotiplerinde saptanmıştır. Dolayısıyla bir pnömokok aşısının halk sağlığı açısından başarısı ne kadar serotipi önlediği değil, ne kadar hastalığı önlediği ile ilgilidir. Örneğin invazif pnömokok hastalıklarının çok daha fazla görüldüğü Gambia'da %50 koruyucu bir aşının yararı, enfeksiyon sayısı çok daha az olan Finlandiya'da uygulanacak %100 etkili bir aşından daha fazla olacaktır.

Bu aşı ile menenjitlerde %80-85, pnömonide %20, akut otitis mediada ise %6 oranında korunma mümkündür. Black ve arkadaşları²⁸ ile Hansen ve arkadaşları²⁹ PCV7'nin aşı etkinliğini klinik pnömonide %4.3, akciğer grafisi çekilenlerde %9.8, röntgen bulgusu olan pnömonilerde ise %20.5 olarak bildirmiştir. ABD'nde aşının 2000 yılında ulusal aşı şemasına eklenmesinden dört yıl sonra ülkedeki bütün pnömoni vakalarının %39 oranında azaldığı gösterilmiştir³⁰. Yine akut otitis mediada hesaplanan etkinlik %6 iken, aynı sürede bütün otitis media vakalarında %42.7 oranında azalma bildirilmiştir³¹. Akut otitis media hekimlerin en sık antibiyotik reçetesi yazdığı enfeksiyondur. Akut otitis media nedenli antibiyotik reçetelerinde de %42'lik azalma gözlenmiştir.

Aşı en yüksek oranda ilk yaş grubunda etkilidir. Enfeksiyona neden olan serotipler değiştiğinden, yaş büyüdükçe aşının etkinliği azalır. Ülkemizde yapılan iki çalışmada bu aşı ile iki yaş artındaki çocuklarda görülen pnömokokları %82-90 oranında önlemenin mümkün olduğu gösterilmiştir. İki yaş altında koruma oranı %44-60'a düşmektedir. Yakın zamanda bakteriyel menenjit vakalarında PCR ile pozitif bulunan örneklerin Bioplex yöntemi ile tiplendirilmesi yoluyla yapılan bir çalışmada PCV7'nin iki yaşından küçük çocuklarda saptanan pnömokok serotiplerinin %70'ine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir³².

Tablo III'de çocuğun yaşına göre konjuge pnömokok aşısının uygulama dozu görülmektedir.

Pnömomokok aşılamaında önemli problemlerden biri aşı ile önlenebilen serotipler azalırken, aşı ile önlenebilen serotiplerin bunların yerini alma olasılığıdır. Bu olayla ilgili bulgular vardır, ancak invazif hastalık insidansı azalmaktadır. Örneğin serotip 19A ABD'nde aşılama başladıktan sonra invazif vakalarda daha sık olarak bulunmaktadır³³. Benzer artış Kanada'da serotip 3, 7F, 11A, 12F ve 22F'de de gözlenmiştir^{33,34}. Bu artışların aşıya bağlı olduğu şüphelidir. Pnömomokokların intrinsek özellikleri ve antibiyotik seçimi de önemlidir. Örneğin Kore'de PCV7 ile aşılama başlamadan önce 19A izolasyonlarında belirgin bir artış gözlenmiş ve bu artışın aşından bağımsız olarak yeni bir 19A klonunun yayılmasına veya başka bir serotipin kapsül değiştirmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür^{34,35}. Pnömomokokların dış ortamdan gen alarak transformasyona uğraması ilk olarak direnç genlerini Streptococcus viridans'dan aldığı gösterilmesi ile anlaşılmıştır. Daha önce invazivitesi düşük olan 19A gibi serotiplerin invazif hastalıklarda giderek artan sıklıkta izole edilmesi bu serotiplerin invazif serotiplerden invaziviteyi belirleyen genleri almasına veya invazif serotiplerin 19A'nın kapsül sentezini yapan genleri almasına bağlı olabilir.

Tablo III. Aşıya başlangıç yaşına göre konjuge pnömokok aşısının uygulama şeması.

Yaş	Primer immünizasyon	Kapeller
2-6 ay	3 doz (8 hafta ara ile)	12-15. ayda 1 doz
7-11 ay	2 doz (8 hafta ara ile)	12-15. ayda tek doz
12-23 ay	2 doz (8 hafta ara ile)	-
24-59 ay		
Sağlıklı çocuk	1 doz	-
Risk grubu	2 doz (8 hafta ara ile)	-

Serotiplerin invazif hastalıklarda değişen bu oranları farklı serotiplerin toplumda daha sık dolaşmasına da bağlı olabilir. Nitekim aşından sonraki sekiz yılda özellikle 6C, 19A, 35B, 23A, 23B ve 15A giderek artan oranlarda nazofarenkste kolonize olarak bulunmaktadır^{33,35}. Aşı dışı serotiplerde artış Alaska yerlilerinde ve HIV pozitif hastalarda daha belirgin olarak saptanmıştır^{36,37}. Serotip 6A'ya bağlı invazif hastalık insidansı aşıda bulunan 6B'nin çapraz koruyuculuğu sayesinde giderek azalırken, otitis media ve kolonizasyonda 6A sıklığı azalmamaktadır. Aşı dışı serotiplerden 1 ve 5 epidemilerde sıklıkla izole edilmekte, Avrupa'da ve gelişmekte olan ülkelerde sıklık artışları rapor edilmektedir. İngiltere ve İspanya'da serotip 1'e bağlı ampiyem vakalarında artışlar bildirilmektedir^{38,39}. Parapnömonik efüzyon izolatlarında serotip 1 oranı İngiltere'de %66'ya, İspanya'da ise %48'e ulaşmıştır. Serotip 3 ve 7F ise genellikle büyük çocuklarda enfeksiyona neden olmaktadır.

Aşı ayrıca dirençli pnömokokları da azaltmaktadır. Bunun yanında aşılanmayan yaşlı popülasyonda da pnömokok enfeksiyonu insidansı kaynak çocuk sayısında azalmaya paralel olarak %80'e yakın azalmaktadır¹. CDC verilerine göre aşının doğrudan etkisi ile önlenebilen vaka sayısı yılda 9.140 iken dolaylı etki "herd immünite" ile önlenebilen vaka sayısı bunun 2.2 katı, yani 20.459'dur^{21,23}.

Konjuge pnömokok aşısı polisakkarid aşından farklı olarak, nazofarengeal taşıyıcılığı da azaltmaktadır. ABD'nde CDC'nin verilerine göre, yedi valanlı aşı ile aşının içerdiği serotiplerle ortaya çıkan invazif enfeksiyonlarda çocuklarda %75, yetişkinlerde ise %35 oranında azalma gözlenmiştir⁴⁰. Bu verilere göre ayrıca, aşılamadan sonra aşı serotiplerinde yılda 100.000'de 76.2 vakalık azalma, aşı dışı serotiplerde ise 3.6 vakalık bir azalma ortaya

çıkmıştır. Yetişkinlerde ise aşı serotiplerinde %76.2'lik azalmaya karşılık, aşı dışı serotiplerde %10.4 artma gözlenmiştir.

Yeni aşılar

Faz 3 çalışmaları bitmiş ve değişik ülkelerde ruhsat onayı için değerlendirilen 2 yeni konjuge pnömokok aşısı vardır. Bunlardan biri yedi valanlı aşıda suşlara ek olarak 1, 5 ve 7F serotipleri yanında tiplendirilemeyen *Hemophilus influenzae*'nin D proteinini içeren 10 valanlı aşıdır⁴¹ (Tablo IV). Bu aşı çok yakın zamanda Kanada'da ruhsat almıştır. Onüç valanlı aşıda ise 10 valanlıdaki pnömokoklara ek olarak 3, 6A ve 19A serotipleri vardır⁴². ABD'nde ruhsat için değerlendirme aşamasındadır.

PVC7 ile aşılanmada bulunulan nokta

Aşı ilk olarak 2.000 yılında ABD'nde ruhsat alarak, ulusal aşı takvimine girmiştir. Sonraki yıllarda aşının rutin uygulandığı ülke sayısı hızla artmış ve Türkiye 2008 yılının sonunda Bağışıklama Danışma Kurulu'nun önerisi ve Sağlık Bakanlığı'nın kararı ile yirminci ülke olarak, bu aşığı Ulusal Aşı Programı'na alınmıştır. Kasım 2008'den başlayarak, önce 0-6 aylık çocuklar, sonra 6-12 aylık çocuklara genişleterek, rutin aşılama başlamıştır. Şu anda Ulusal Aşı Programı'nda PVC7'yi kullanan ülke sayısı 26'ya yükselmiştir.

KAYNAKLAR

1. Peter G, Klein JO. *Streptococcus pneumoniae*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 1997: 828-835.
2. Bogaert D, Engelen MN, Timmers-Reker AJ, et al. Pneumococcal carriage in children in The Netherlands: a molecular epidemiological study. J Clin Microbiol 2001; 39: 3316-3320.
3. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. Am J Med 2005; 118: 285-291.

Tablo IV. Mevcut ve yeni pnömokok aşılarının içeriği.

Aşının içerdiği serotipler	Aşının ticari adı (üreten firma)
4,6B, 9V,14,18C,19F,23F	Prevenar ® (Wyeth)
4,6B, 9V,14,18C,19F,23F,1,5,7F	Streptorix ® (GSK)
4,6B,9V,14,18C,19F,23F,1,5,7F,3,6A,19A	Prevenar13 (Wyeth)
1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9V,10A,11A,12F,14,15B,17A/17F,18C,19A,20,22F,23F,33F	Pneumovax 23® (Merck) Pnu-Immune 23® (Wyeth)

4. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: 962-970.
5. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310: 77-80.
6. Brent AJ, Ahmed I, Ndiritu M, et al. Incidence of clinically significant bacteraemia in children who present to hospital in Kenya: community-based observational study. *Lancet* 2006; 367: 482-488.
7. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1139-1146.
8. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1089-1096.
9. Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1709-1718.
10. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-707.
11. Invasive Bacterial Infection Surveillance (IBIS) Group, International Clinical Epidemiology Network (INCLEN). Prospective multicentre hospital surveillance of *Streptococcus pneumoniae* disease in India. *Lancet* 1999; 353: 1216-1221.
12. Aslan G, Emekdas G, Bayer M, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains in the nasopharynx of healthy Turkish children. *Indian J Med Res* 2007; 125: 582-587.
13. Bayraktar MR, Durmaz B, Kalcioglu MT, et al. Nasopharyngeal carriage, antimicrobial susceptibility, serotype distribution and clonal relatedness of *Streptococcus pneumoniae* isolates in healthy children in Malatya, Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 241-246.
14. Ciftci E, Dogru U, Aysev D, et al. Nasopharyngeal colonization with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkish children. *Pediatr Int* 2000; 42: 552-556.
15. Ilki A, Akbenlioglu C, Yagci A, et al. [The epidemiology of nasopharyngeal colonisation of *Streptococcus pneumoniae* in children with respiratory tract infection]. *Mikrobiyol Bul* 2004; 38: 1-7.
16. Tunçkanat F, Akan O, Gur D, et al. [Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* strains]. *Mikrobiyol Bul* 1992; 26: 307-313.
17. Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, et al. Site-specific disease potential of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 602-607.
18. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 100-121.
19. Landsteiner K, Simms S. Production of heterogenetic antibodies with mixtures of the binding part of the antigen and protein. *J Exp Med* 1923; 38: 127-130.
20. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006; 368: 1495-1502.
21. Lieu T, Ray GT, Black S, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccine. *JAMA* 2000; 284: 440-441.
22. Asensi F, De JM, Lorente M, et al. A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value Health* 2004; 7: 36-51.
23. McIntosh ED, Conway P, Willingham J, et al. Pneumococcal pneumonia in the UK--how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV). *Vaccine* 2005; 23: 1739-1745.
24. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec* 2007; 82: 93-104.
25. Tsai CJ, Griffin MR, Nuorti JP, et al. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1664-1672.
26. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 244-256.
27. Cohen R, Levy C, de La RF, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 1001-1007.
28. Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 810-815.
29. Hansen J, Black S, Shinefield H, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 779-781.
30. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007; 369: 1179-1186.
31. Zhou F, Shefer A, Kong Y, et al. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics* 2008; 121: 253-260.
32. Ceyhan M, Yildirim I, Sheppard CL, et al. Pneumococcal serotypes causing pediatric meningitis in Turkey: application of a new technology in the investigation of cases negative by conventional culture. 6th Global Vaccine Congress Boston, MA, USA December 9-14, 2008; P139.
33. Moore MR, Gertz RE Jr, Woodbury RL, et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. *J Infect Dis* 2008; 197: 1016-1027.

34. Brueggemann AB, Pai R, Crook DW, et al. Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States. *PLoS Pathog* 2007; 3: e168.
35. Choi EH, Kim SH, Eun BW, et al. Streptococcus pneumoniae serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 275-281.
36. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, et al. Changes in invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med* 2006; 144: 1-9.
37. Pelton SI. Modifying acute otitis media: implications of immunization with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 839-841.
38. Obando I, Munoz-Almagro C, Arroyo LA, et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1390-1397.
39. Spencer DA, Iqbal SM, Hasan A, et al. Empyema thoracis is still increasing in UK children. *BMJ* 2006; 332: 1333.
40. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis* 2007; 196: 1346-1354.
41. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367: 740-748.
42. Scott DA, Komjathy SF, Hu BT, et al. Phase 1 trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2007; 25: 6164-6166.