

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KİTLESEL KONJUGE PNÖMOKOK AŞILAMASININ
BİR TERSİYER ÇOCUK HASTANESİNİN
HASTALIK YÜKÜ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Sarkhan ELBAYIYEV

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2018

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KİTLESEL KONJUGE PNÖMOKOK AŞILAMASININ
BİR TERSİYER ÇOCUK HASTANESİNİN
HASTALIK YÜKÜ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Sarkhan ELBAYİYEV

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

ANKARA
2018

TEŞEKKÜR

Çalışmamın tasarımında ve yürütülmesinde her aşamada katkıda bulunan tez hocam Prof. Dr. Mehmet CEYHAN'a, Çocuk Enfeksiyon bilim dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. A. Bülent CENGİZ ve Prof. Dr. Ateş KARA'ya, Çocuk Enfeksiyon bilim dalında görevli tüm uzman ve yan dal araştırma görevlilerine,

Bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak yetkin ve donanımlı bir çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Özverili ve yoğun çalışmaları sırasında yardımcı olan tüm araştırma görevlileri ve diğer sağlık çalışanlarına,

Çalışma verilerinin istatistiksel çözümlerinde emeği geçen Duygu AYDIN HAKLI'ya,

Anlayış ve sabırla her anda ve her koşulda yanımda olduklarını hissettiren aileme

Teşekkür ederim.

Dr. Sarkhan ELBAYİYEV

ÖZET

ELBAYIYEV, S **Kitlesele Konjuge Pnömokek Aşılamaşının Bir Tersiyer Çocuk Hastanesinin Hastalık Yüğü Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.** Pnömokek, tüm dünyada çocukluk çağındaki ölümlerin %11'ine sebep olur. Bakteriyemik pnömoni, bakteriyemi ve menenjit gibi ağır seyirli invazif enfeksiyonların tüm dünya genelinde en sık sebebidir. Hastaneye sık başvuru sebeplerinden sinüzit, otit ve toplum kökenli pnömoni gibi hastalıkların da birinci nedeni pnömoektir. Bu önemli patojenin sebep olduğı hastalıkları önlemek öncelikli halk sağığı hedeflerindedir ve pnömokeka karşı yüksek etkinliğe sahip aşılarn varlığı bu hedef doğrultusunda önemli bir araç olabilir. Konjuge pnömokek aşısı ölkemizde 2008'den beri uygulanmaktadır.

Bu çalışmada, aşının, ulusal bağışıklama takvimine girişiyile, hastanemizdeki pnömoni, otit, sinüzit, sepsis ve menenjit hastalık yükleri üzerinde, bir etki oluşturup oluşturmadığı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, pnömokek aşılama uygulaması sonrasında, pnömoni, otit ve sinüzit sayılarında bir azalma gözlenmemiştir. Literatürde, invazif olmayan pnömokek hastalıklarda azalma bildirmeyen çalışmalar da vardır ve aşının oluşturduğu antikor yanıtı, bu hastalıkların gelişimini engellemede en kritik basamak olmadığından bu durumu doğal bulan merkez sayısı çoktur. Hastanemize yapılan tüm başvuru sayılarındaki artış göz önüne alındığında, çalışma verimizin bu savı destekleyecek nitelikte olduğu ileri sürülemez.

Çalışmamızda, pnömokek aşılama uygulaması sonrasında, hastanemize yapılan tüm başvuru sayılarındaki artışa rağmen pnömokek sepsis ve tüm menenjit vakalarında istatistiki olarak anlamlı azalma gösterilmiştir. Pnömokek menenjit vakaları tüm dönemler boyunca az olarak kaydedilmiştir, bu durum muhtemelen, bize gelmeden önce birkaç doz antibiyotik almış bulunan hastaları üçüncü basamak hastane olarak sevk sonrasında değerlendirmemiz nedeniyle etkenin fazla sayıda üretilmemesine bağlıdır. Pnömokek aşılama uygulaması sonrasında, aşının kapsamadığı serotiplere bağlı sepsis ve menenjit olgularının sayıca artışı dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pnömokek, konjuge pnömokek aşısı, sinüzit, otit, toplum kökenli pnömoni, bakteriyemi, sepsis, menenjit

ABSTRACT

ELBAYIYEV, S Effect of Community-Wide Conjugated Pneumoccal Vaccine Administration on the Disease Burden of a Tertiary Children's Hospital, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Pediatrics, 2018. Pneumococcus is the reason of 11% of childhood mortality worldwide. It is the most common agent responsible for several bacterial invasive diseases, namely bacteremia, bacteremic pneumonia and meningitis. Pneumococcus is also the leading cause of community acquired pneumonia, otitis and sinusitis, three of most frequently encountered problems at admission to hospitals. Preventing diseases due to this particularly important pathogen is definitely among primary health care concerns with high priority. Vaccines against pneumococcus with high efficacy can possess major role in reaching such an aim. Conjugated pneumococcal vaccine has been administered in Turkey since 2008.

In this study, it is evaluated whether the conjugated pneumococcal vaccine generated a positive effect in our hospital on disease burdens of pneumonia, otitis, sinusitis, sepsis and bacteremia after introduction into routine national immunization program.

In this study, no decrease is observed in numbers of pneumonia, otitis or sinusitis after introduction of pneumococcal vaccine. There are many reports telling no decreament in disease burdens of non-invasive pneumococcal diseases. There are many centers considering those data consistent with the fact as production of antibodies against pneumococcus, which is stimulated after vaccine administration, is not the most crucial step in preventing non-invasive diseases. However, data from our study cannot be interpreted as a supportive feature for this argument when massive increase in total admission numbers to our hospital taken into account.

Despite the increase of total admission numbers to our hospital, we demonstrated a statistically significant decrease in numbers of pneumococcal sepsis and meningitis of all causes in our hospital. Pneumococcal menengitis are recorded in low numbers throughout all periods within study, possibly due to low obtainment rates from clinical specimens as we evaluated many children after referral to our tertiary hospital, most of whom were probably given some doses of antibiotics with a suspicion of meningitis before arrival to our center. It is noteworthy that a dramatic increase in sepsis and menengitis due to serotypes not included in conjugated pneumococcal vaccine is present after introduction of routine administration of conjugated vaccine.

Key Words: Pneumococcus, conjugated polysaccharide pneumococcal vaccine, sinusitis, otitis, community acquired pneumonia, bacteremia, sepsis, menengitis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Streptococcus Pneumoniae (Pnömonok)	2
2.1.1. Mikrobiyolojik Özellikler	2
2.1.2. Klinik Özellikler	6
2.2. Pnömonoka Karşı Bağışıklama	14
2.2.1. Genel Bilgiler	14
2.2.2. Konjuge Pnömonok Aşısı (KPA)	15
2.2.3. Konjuge Pnömonok Aşısının Türkiye'deki Uygulaması	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR	62
KAYNAKLAR	64

SİMGELER ve KISALTMALAR

BOS	beyin omurilik sıvısı
C2	kompleman proteini 2
C3	kompleman proteini 3
CDC	ABD Hastalık Denetim ve Önleme Dairesi
CRP	C reaktif protein
HÜS	hemolitik-üremik sendrom
IgA	immünoglobulin A
IgA ₁	immünoglobulin A1
IgG	immünoglobulin G
IgM	immünoglobulin M
İPH	invazif pnömokokkal hastalık
KPA	konjuge pnömokok aşısı
PAF	platelet etkinleştirici faktör
PspA	pnömokok yüzey proteini A
PspC	pnömokok yüzey proteini C
PDP	penisilin dirençli pnömokok
V-P	ventriküloperitoneal

ŞEKİLLER

Şekil 2.1	Akut pnömokokkal pnömonide balgam örneği direkt yayması	3
Şekil 2.2	Pnömokok virülans faktörleri	5
Şekil 2.3	Farklı kıtalarda yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotiplere bağlı invazif pnömokokkal hastalıkların tüm invazif pnömokokkal hastalıklar içerisinde oranları	16
Şekil 2.4	ABD genelinde yıllara göre 100.000 hastada İPH sayısı	19
Şekil 4.1.	Pnömoni olgularının dönemlere göre dağılımı.	30
Şekil 4.2	Otit olgularının dönemlere göre dağılımı.	32
Şekil 4.3	Sinüzit olgularının dönemlere göre dağılımı.	34
Şekil 4.4	Sepsis olgularının dönemlere göre dağılımı.	38
Şekil 4.5	Aşıların sepsis olgularında pnömokok serotipleri kapsama oranlarının dönemsel dağılımı.	39
Şekil 4.6	Menenjit olgularının dönemlere göre dağılımı.	48
Şekil 4.7	Aşıların menenjit olgularında pnömokok serotipleri kapsama oranlarının dönemsel dağılımı.	49

TABLULAR

Tablo 4.1	Pnömoni olgularının dönemlere göre dağılımı	30
Tablo 4.2	Otit olgularının dönemlere göre dağılımı	32
Tablo 4.3	Sinüzit olgularının dönemlere göre dağılımı	34
Tablo 4.4	Sepsis olgularının dönemlere göre dağılımı	35
Tablo 4.5	Pnömonoka bağlı sepsis olgularının dönemlere göre dağılımı	37
Tablo 4.6	Sepsis olgularında pnömokok üremeleri	37
Tablo 4.7	Pnömonokkal sepsislerde saptanan pnömokok serotipleri	40
Tablo 4.8	Sepsis olgularının eşlik eden hastalıklara göre dağılımı	43
Tablo 4.9	Pnömonokok sepsisi ile kaybedilen olguların klinik özeti	44
Tablo 4.10	Pnömonoka bağlı sepsis olgularında antibiyotik direnci ve dönemlere göre dağılımı	45
Tablo 4.11	Menenjit olgularının dönemlere göre dağılımı	46
Tablo 4.12	Pnömonoka bağlı menenjit olgularının dönemlere göre dağılımı	47
Tablo 4.13	Menenjit olgularında pnömokok üremeleri	48
Tablo 4.14	Pnömonokkal menenjitlerde saptanan pnömokok serotipleri	50
Tablo 4.15	Menenjit olgularının eşlik eden hastalıklara göre dağılımı	53
Tablo 4.16	Pnömonokok menenjiti ile kaybedilen olguların klinik özeti	54
Tablo 4.17	Pnömonoka bağlı menenjit olgularında antibiyotik direnci ve dönemlere göre dağılımı	55

1. GİRİŞ

Çocuk sağlığı üzerine etkileri göz önüne alındığında, pnömokok, yüksek klinik öneme sahip bir patojendir. Çocukluk çağındaki enfeksiyonlardan, gerek sağlık kurumlarına sık başvuru nedenleri arasında olan sinüzit, otit ve toplum kökenli pnömoninin gerekse bakteriyemik pnömoni, bakteriyemi gibi ağır seyirli invazif enfeksiyonların tüm dünya genelinde en sık sebebidir (1). Menenjitin beş yaştan küçük çocuklarda bazı ülkelerde en sık, Türkiye'nin de dahil olduğu bazı ülkelerde ikinci en sık, beş yaştan büyük çocuklarda tüm dünyada ikinci en sık nedenidir (2). Tüm dünyada beş yaş altı çocuk ölümlerinin % 64'ü enfeksiyona bağlı gerçekleşmekte, enfeksiyona bağlı beş yaş altı çocuk ölümlerinin ise tek başına % 11'ine *Streptococcus pneumoniae* neden olmaktadır (3). Tüm dünyada enfeksiyona bağlı beş yaş altı çocuk ölümlerinin % 26'sı solunum yolu enfeksiyonuna bağlı gelişmekte ve *S. pneumoniae*, ölüme neden olmuş solunum yolu enfeksiyonlarının % 41'ine sebep olmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü istatistiklerine göre, pnömokokal hastalıklar, aşı ile önlenabilir hastalıklar içinde en çok ölüme neden olan hastalıklar konumuna gelmiştir.

Önleyici bir tedbir olarak aşının değeri bu noktada ortaya çıkmaktadır. Pnömokoka karşı yüksek etkinlikte aşılar geliştirilebilmiş durumdadır. Antibiyotik direncine sahip *S. pneumoniae* suşlarının varlığı, enfeksiyon olmadan önleme yaklaşımını daha da önemli kılmaktadır. Dünyada giderek daha yaygın olarak uygulanabilmeye başlayan pnömokok aşıları, uygulandığı bölgelerde kısa sürede gerek toplam hastalık sayısı gerek hastalığa bağlı ölümleri ciddi oranda azaltmıştır. Kararlı ve daha da yaygınlaştırılmış bir mücadele ile pnömokoka bağlı ölüm ve sakatlıkları sıfırlamaya yakın düzeyde azaltmak mümkün gözükmemektedir.

Bu amaçla, ülkemizde de ulusal bağışıklama programı çerçevesinde 2008 yılından bu yana pnömokoka karşı aşılama devam etmektedir. Bu çalışmada, hastanemize pnömokokun neden olduğu kliniklerle başvuran hasta sayılarında, pnömokok aşılması ardından oluşan değişikliklerin gösterilmesi amaçlanmıştır.

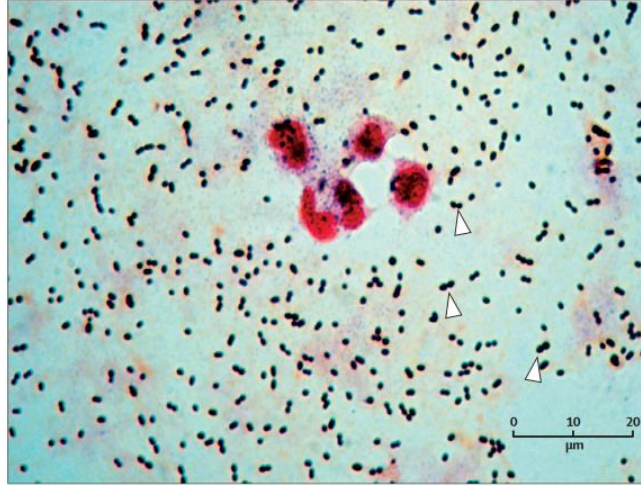
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Streptococcus Pneumoniae (Pnömonokok)

2.1.1. Mikrobiyolojik Özellikler

Streptococcus pneumoniae, diğer adıyla pnömonokok, Streptococcus cinsi içinde sınıflanan, 0,5-1,2 µm çapa sahip, enerji metabolizması glikoz fermentasyonuna dayanan fakültatif anaerob, hareketsiz ve sporsuz gram pozitif bir koktur (4). Kültürlerde diplokok olarak çoğalır, bununla beraber dokuda zincir olarak çoğalabilir ve balgam ya da püy direkt bakılarında zincir halinde gözlenebilir (4). (Şekil 2.1)

Tüm streptokoklar gibi katalaz negatiftir. Streptokok içi grup belirleme testlerinde, kanlı agarda α-hemoliz yapar. Bu noktada viridans streptokoklardan veya enterokoklardan ayırt etmek için iki işlem daha yapılmalıdır. Ortama etilhidrokuprein hidroklorid (optokin) eklendiğinde büyümesi durur. Yüzey aktif madde olarak sodyum deoksikolat (safra asiti) eklenince lizise uğrar. Viridans streptokoklar ve enterokoklar her iki teste de dirençlidir (4). Her iki teste birden direnç gösterebilen pnömonokok yoktur ancak her iki teste de duyarlı bir viridans streptokok tipi keşfedilmiştir, bu tipin, keşfinden önce atipik kapsülsüz pnömonokok olarak sınıflandırmış bakterilerin bir kısmını içerdiği gözlenmiştir (5). Bu ayırım, viridans streptokokların direnç düzeyi göz önüne alındığında direnç çalışmalarında önem arzeder. Kesin ayırım, genom çalışmaları ile mümkündür.



Şekil 2.1 Akut pnömokokkal pnömonide balgam örneği direkt yayması: gram pozitif diplokoklar, dejenere polimorfonükleer hücreler (6).

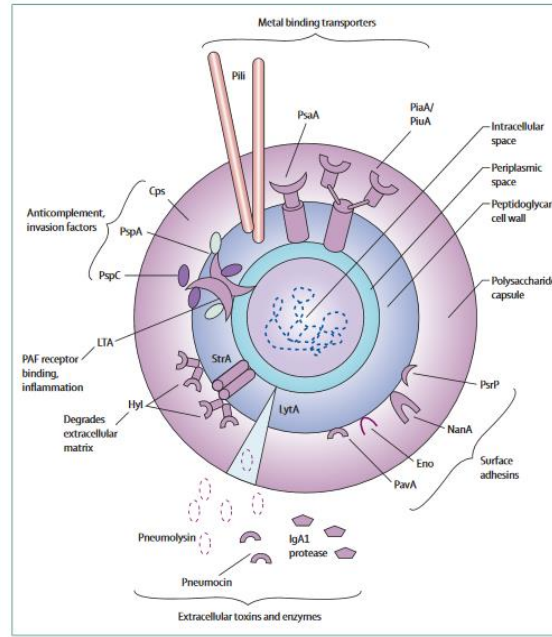
Pnömokok, kapsüllü bir bakteridir. Hücre duvarının etrafında, polisakkarid yapıda kapsülleri vardır. Kapsül polisakkaridi çeşitlilik gösterir, insan vücudunun pnömokoka karşı geliştirdiği temel antikorun üretimini tetikleyen antijenik yapı kapsül polisakkarididir ve farklı yapıdaki her polisakkaride karşı özgül antikor oluşturulur. Kapsül polisakkarid çeşitliliğine göre, günümüze değin 46 serogrup ve 97 serotip tanımlanmıştır (7). Kapsül, pnömokokun en önemli virulans faktörüdür. Polimorfonükleer hücreler yada makrofajlar tarafından pnömokokun fagosite edilmesini önleyerek, mukozada ekstraselüler ortamda varlığını devam ettirebilmesini sağlar (6). Kapsül polisakkaridine karşı vücudun geliştirdiği antikor, kuvvetli opsonizasyon ve kompleman sistemi aktivasyonu oluşturur ve hastalığın önlenmesinde en kritik basamaktır.

Hücre duvar yapısı, tüm streptokoklar gibi, peptidoglikan katmanı (diğer adıyla murein) ile teikoik ve lipoteikoik asitten oluşur. Hücre duvarı içinde streptokokların grup özgül polisakkaridi yoktur. Bu nedenle pnömokok, Lancefield sınıflandırmasıyla harflendirilemez (4). Teikoik asite, pnömokokkal C antijeni de denir (8). Pnömokokun hücre duvarındaki teikoik asitin karbonhidratları, oldukça yüksek oranda fosforil kolin eklenmiş haldedir (9). C reaktif protein (CRP), bu fosforil kolin molekülleri üzerinden C antijenini tanıyarak yoğun opsonizasyon ve kuvvetli kompleman aktivasyonu başlatır, sistemik inflamasyon uyarısında karaciğerden üretimi ve salınımı arttığı için on yıllardır güvenilir bir inflamasyon

belirteci olarak kullanılır (9). Fosforil kolin molekülleri, epitel yüzeyinde platelet etkinleştirici faktör (PAF) reseptörlerine bağlanarak mukoza adhezyonunda rol oynar (10). Bunun dışında, fosforil kolin, kolin bağlı yüzey yerleşimli proteinler ismi verilen hücre duvarı protein grubuna bağlantı noktası işlevi görür (10). Bu proteinlerin bir kısmı hücre bölünmesinde görev alan otolizinlerdir, yüzey aktif ajanlarla inhibitörlerini kaybetmeleri nedeniyle safra asiti maruziyetinde lizis pozitifliği bulgusu vermelerinin sebebidir (10). Bu proteinlerin bir diğer kısmı ise önemli virulans faktörleridir. Pnömonokokkal yüzey proteini A (PspA), laktoferrini bağlayarak etkisiz hale getiren ve kompleman elemanlarının bakteri yüzeyinde aktivasyonunu engelleyen, böylece doğuştan immün sistem elemanları tarafından bakterinin yok edilmesini engelleyen önemli bir virulans faktörüdür (10). Yüksek virulans saptanan tüm suşlarda yüksek aktiviteyle çalışır. Pnömonokokkal yüzey proteini C (PspC), insan polimerik immüno globulin reseptörüne (hpIgR) bağlanır (11). Bu reseptör immüno globulin A (IgA) ve immüno globulin M (IgM) moleküllerinin mukozaya ulaştırılması için transsitozunu gerçekleştirir. Mukozada bakteri tutmamak için mukoza yüzeyine diffüz immüno globulin dağıtımını amaçlayan bu sistemi, pnömokok bu virulans faktörü sayesinde, ters yönde kendi amacı için kullanır ve invazyon oluşturmalarını sağlar (11). Fosforil kolin esteraz, adhezyon sonrası, hücre duvarı fosforil kolin dağılımını yeniden düzenleyerek, açıkta kalan kısımlara CRP opsonizasyonunu zorlaştırır (10).

Pnömonokların bu protein ailesi dışında da virulans özellikli proteinleri vardır. Bunların başlıcaları, IgA proteaz, nöraminidaz, hyaluronidaz ve pnömolisindir. IgA proteaz, mukozada immüno globulin A₁ (IgA₁) molekülünü parçalayarak mukozal immüniteyi kırar. Pnömonokok, nöraminidaz ile mukoza epitelinin yüzeyindeki sialik asit zincirlerini kısaltarak, epitel hücre yüzeyinde reseptör olarak kullandığı molekülleri açığa çıkarır (12). Hyaluronidaz ile de epitel bariyer bütünlüğünü bozarak invazyonu kolaylaştırır (13). Pnömolizin, mukoza epitel hücre duvarındaki kolesterolü tanıyarak bağlanır ve bağlanma ardından yüzeyde porlar açarak doğrudan, yoğun kompleman aktivasyonu yaparak dolaylı yoldan sitotoksik etki gösterir (14).

Pnömonokun başlıca virulans faktörleri, Şekil 2.2’de topluca gösterilmiştir.



Şekil 2.2 Pnömonokok virülans faktörleri: PsaA: pnömokok yüzey antijeni A, PiaA/PiuA: pnömokok demir edinme ve alım faktörü, PsrP: pnömokok serinden zengin tekrar proteini, NanA: nöraminidaz, Eno: enolaz, PavA: pnömokok adhezyon ve virülans faktörü, LytA: otolizin, StrA: sortaz A, Hyl: hyalüronaz, LTA: lipoteikoik asit, PspC: pnömokok yüzey proteini C, PspA: pnömokok yüzey proteini A, Cps: polisakkarid kapsül, PAF: platelet etkinleştirici faktör (6).

Pnömonokoka karşı insan vücudunun savunma hattı, temel olarak

- Alternatif kompleman sistem yolağını etkinleştirerek bakteriyi etkisiz hale getiren mukozal IgA antikorları (15)
- Kapsül polisakkaridlerine özgül, kuvvetli opsonizan özellik gösteren ve klasik kompleman sistem yolağını etkinleştiren serum immünoglobulin G (IgG) tipi antikorlar [PspA ve pnömolizin de kuvvetli immünojeniktir ancak özgül antikorları anti-kapsüler antikorların etkisi kadar kritik değildir (10).]
- CRP
- Bir yandan CRP, Ig molekülleri ve kompleman sistem proteinleri ile opsonize bakterinin yerel polimormonükleer hücreler veya alveolar makrofajlar tarafından fagositozu yoluyla, diğer yandan klasik kompleman

sistemi aracılı direkt liziz ile bakterinin imhası (16) [kompleman proteini 2 (C2) ve kompleman proteini 3 (C3) eksikliği kapsüler bakteri enfeksiyonuna yatkınlık oluşturur (16).]

- Kan dolaşımına ulaşmış opsonize bakterinin dalakta etkisiz hale getirilmesinden oluşur (17).

2.1.2. Klinik Özellikler

Pnömonokok, herhangi bir belirti vermeksizin nazofarenks mukozasına kolonize olabilir ve bu duruma taşıyıcılık adı verilir. Hastalık geçiren bireylere esas bulaş kaynağı, damlacık yoluyla taşıyıcı kişilerdir (1). Taşıyıcılık tüm dünyada yaygın olarak görülür. Örnek olarak, Finlandiya’da % 19, Gambia’da % 93 kadar yüksek taşıyıcılık oranları bildirilmiştir (18, 19). Ülkemizde ise taşıyıcılık oranı ortalama % 22,5 olarak gösterilmiştir (20). Kenya’da 3-59 aylık çocuklarda taşıyıcılık oranı % 66 olarak kaydedilmiş, 3-5 aylık çocuklarda % 71 iken, 6-11 aylık çocuklarda % 79’a çıktığı ve sonrasında düzenli olarak azalarak 55-59 aylık çocuklarda % 51’e indiği gösterilmiştir (21). Taşıyıcılık gelişmiş ülkelerde daha düşük oranda izlenir. Örnek olarak ABD’de bir çalışmada beş yaşından küçük çocuklarda % 65, 5-17 yaş arası çocuklarda % 40, erişkinlerde % 14 olarak bulunmuştur (22). İngiltere’de 0-2 yaş arası çocuklarda % 52, 3-4 yaş arası çocuklarda % 45, 5-17 yaş arası çocuklarda % 21 ve erişkinlerde % 8 olarak bulunmuştur (23). Gelişmiş ve geri kalmış ülkeler arasında ortak olarak gözlenen bu yaşla azalma eğilimi, erken bebeklik döneminden itibaren pnömonokok taşıyıcılığının başladığına, altıncı ay civarında immün sistem olgunlaşana dek taşıyıcılık oranının arttığına, sonrasında zamanla artan sayıda kişide bakterinin vücuttan uzaklaştırıldığına işaret etmektedir. Bakteri, genellikle, taşıyıcı olan küçük yaştaki çocuklardan bulaşır. Serotip genom çalışmalarıyla, ev halkında yeni başlayan taşıyıcılıkta kaynak kişinin çoğunlukla evdeki küçük yaştaki çocuklar olduğu tespit edilmiştir (23). İki yaştan küçük kardeş sahibi olmanın taşıyıcılık için risk olduğu gösterilmiştir (24). 3-36 aylık sağlıklı çocuklardan evde bakılanlara kıyasla kreşe gidenlerde daha çok kolonizasyon olduğu da gösterilmiştir (25). Okul çağına gelmemiş çocuğu olan erişkinlerde taşıyıcılık oranının, çocuğu olmayan ve çocuksuz bir evde kalan erişkinlere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (26). Bu verilerden de görüldüğü üzere, bulaşma kaynağının diğer

erişkinlerden ziyade taşıyıcılık oranının yüksek olduğu çocuklar olduğu söylenebilir. Yakın zamanlı antibiyotik tedavisi ve toplumda antibiyotik kullanım miktarı, antibiyotik dirençli pnömokok taşıyıcılığı için risk faktörüdür (27).

Pnömokokun nazofarenks mukozasına bulaşmasıyla tetiklenen immün sistem her serotipte kendine özgü yapıda bulunan kapsül polisakkaridlerine karşı antikor geliştirir, kolonizasyon immün yanıtın başlaması için yeterlidir (28). En geç 30 gün içerisinde bu antikorların gelişmesiyle bir ila 12 ay içerisinde pnömokok nazofarenksten atılır (28). Kimi çapraz reaksiyonlar olsa da, antikorlar farklı serotipi korumadığından, bağışık olunmayan bir serotiple temas ardından süreç tekrarlanır. Böylece taşıyıcıların büyük çoğunluğunda hastalık gelişmez. Bu yanıt oluşmadan, bakteri, virulans faktörlerinin yardımıyla solunum epitel hücrelerine invazyonu başarır, enfeksiyon başlar. Enfeksiyon gelişecekse, çok büyük oranda yeni bulaşın hemen ardından gelişir, uzun süreli kolonizasyonun hastalığa dönmesi beklenmez (29). Eş zamanlı viral solunum yolu enfeksiyonları veya epitel bütünlüğünü tehdit eden her türlü solunum yolu hastalığı bu süreci kolaylaştırır. Bu ilişki en dramatik oranda Influenza A ile arasında gösterilmiştir. Influenza A pandemilerinde artmış sekonder pnömokok pnömonisi insidansı ek mortalite sebebi olmuştur (30). İnvazyonu başardığı epitel bölgesiyle de bağlantılı olarak sinüzit, otit, mastoidit, kronik bronşit alevlenmesi veya pnömoniye sebep olur. Bu süreçte, transepitelyal ve transendotelyal invazyonu başarıp kan ve uzak steril bölgelere ulaşabilirse, bakteriyemi, bakteriyemili pnömoni, menenjit, peritonit, endokardit, perikardit, septik artrit, osteomyelit yada yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olur. Bu hastalıklara topluca invazif pnömokokkal hastalıklar (İPH) denir. Bakterinin İPH yapabilmesinin önündeki en önemli ve kesin engel, kanda dolaşan antikapsüler antikor varlığıdır (31). Tüm İPH vakalarının % 70'i herhangi bir fokal odağın olmadığı bakteriyemi vakalarından oluşur (32). Pnömokok enfeksiyonunda esas patoloji bakterinin dokuda çoğalması ve inflamasyon oluşturmasıdır, var olduğu noktadan uzakta ayrı bir reaksiyon tetikleyerek doku hasarı oluşturacak cinste bir toksin üretimi yoktur. Dünyanın tüm bölgelerinde, invazif pnömokokkal hastalıkların % 90'ından fazlasına on kadar farklı serotipin neden olması (33), bu serotiplerde farklı bir virülans özelliği olabileceğini akla getirmektedir. Bununla beraber invazif pnömokokkal hastalığa neden olan serotiplerin sıklık sırası bölgeden bölgeye büyük

değişim gösterir. Ülkemizde rutin aşı uygulaması başlamadan önce en sık görülen İPH nedeni pnömokok serotipleri en sıklıktan daha aza 19F, 6B, 4, 14, 19A, 3, 23F ve 1 olarak saptanmıştır (34). Örnek olarak bu sıralama Batı Avrupa’da en sık görülden daha aza sırayla serotip 14, 6B,19F, 23F,18C olarak; Mısır’da 6B, 6A, 5, 14, 23F olarak saptanmıştır (34).

Pnömokoka bağı enfeksiyonlar tüm yaş gruplarında görülebilir, bununla beraber insidans iki yaş altı çocuklarda en yüksektir ve beş yaşından sonra ciddi düzeyde azalır (35). İnvazif pnömokokkal hastalıklar da aynı yaş dağılımını gösterir (36). Hayatın ilk iki ayında anneden geçen immünoglobulinlere bağı olarak sıklık düşüktür, spesifik immünitinin olgunlaşmasıyla da iki yaşından sonra azalır. En fazla İPH görülen iki yaş altı dönemde, vaka sıklığı, gelişmiş ülkelerde iki yaşa yakın; geri kalmış ülkelerde ise doğuma yakın daha yüksek saptanır (36). Bu durum, muhtemelen daha yüksek taşıyıcılık oranına bağı olarak daha fazla ve önce temas etmeye bağıdır. Emzirmenin hastalığa karşı etkisini delillendiren tutarlı bulgular yoktur (37). İPH, geri kalmış ülkelerde gelişmiş ülkelere kıyasla on kattan fazla görülür (36). Gerek İPH gerek pnömokokkal otit ve pnömoni, sonbahar başında artmaya başlayıp kış aylarında en yüksek izlenir, ilkbaharda azalarak devam eder (38). Bu mevsimsellik çeşitli etkenlere bağı viral solunum yolu hastalıklarının hem kolonizasyonun hem hastalığın üzerine kolaylaştırıcı etkilerinin toplamı ile açıklanabilir.

Bakteriyeminin, yenidoğan dönemi hariç, *H. influenza* tip b aşılama uygulamaları sonrasında, pnömokok aşı uygulamaları başlamadan önce yaklaşık % 60’ında etken olarak *S. pneumoniae* saptanmıştır (39). *S. pneumoniae* bakteriyemisinin fokal bir enfeksiyona neden olma riski % 6’dır (40). Bununla beraber, tek başına septik şok oranı görece çok daha düşüktür, septik şok nedenleri arasında gram negatif enterik bakteriler, *P. aeruginosa*, *N. meningitidis* (bir yaş altı hariç), *S. aureus* ve mantarlardan sonra anılır (41). Okült bakteriyemi hastalarının, yani iki yaştan küçük olup ateşle başvurusunda ilk muayenede odak tespit edilememiş ve başvuru kan kültüründe üreme saptanmış hastaların, *H. influenza* enfeksiyonları aşılama ile azaltıldıktan sonra, % 90’ından *S. pneumoniae* sorumlu hale gelmiştir (40). Okült pnömokok bakteriyemisi, tipik olarak başvuruda 39°C ve üzerinde ateşle gelir. Başvuruda, genellikle beyaz küre sayısı 15.000/mm³’in üstünde ya da 5.000/mm³’in

altında, CRP ve prokalsitonin yüksek bulunur (42). Bununla beraber negatif prediktif değerleri daha önemlidir, beyaz küre sayısı $10.000/\text{mm}^3$ 'in altında, absöü nötrofil sayısı normal ve prokalsitonin düşükse % 99 olasılıkla okkült pnömokok bakteriyemisi yoktur. Okkült bakteriyemi şüpheli olgulara nasıl yaklaşılması gerektiği üzerinde kesin uzlaşısı yoktur. Hastaların üçte birinde ateş ve bakteriyemi iki-üç günde kaybolur, geri kalan hastalarda ise, ilk başvuru anından itibaren oral antibiyotik kullansalar da kullanmasalar da, yeni fokal enfeksiyon gelişme riski bulunur (40). Bu durumda, özellikle az sayıdaki olası menenjit olgularını önlemek için, başvuru anından itibaren parenteral antibiyotik ile izleyip izlememek açısından tartışma devam etmektedir.

Pnömonilerde etiyoloji belirlemek zordur. Uygun materyal akciğerden doğrudan aspire edilse bile, etkeni göstermek çoğu zaman mümkün olmamaktadır, kan kültürü ise başvuru anında yalnızca % 10 hastada pozitifdir, tüm hastalık süresince ise daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (36). 1970'lerde yapılmış geniş katılımlı çalışmalarda, pnömoni hastalarının akciğer aspiratlarında % 65 oranında bakteriyel etkene rastlanmış ve bakteriyel sebeplerin başında, farklı coğrafyalarda birinci sırayı birbirlerine bırakmakla beraber toplamda, her biri % 27'lik oranda *H. influenza* ve *S. pneumoniae* olduğu gösterilmiştir (43). *H. influenza* aşılması sonrası, pnömokok aşılama uygulaması öncesi yapılan çalışmalarda, bakteriyel etkenlere tüm pnömonilerin % 34'ünde, viral etkenlerle aynı anda bakteriyel etkenlere tüm pnömonilerin sırasıyla % 23'ünde, birden fazla bakteriyel etkene % 3'ünde rastlanmıştır, bakteriyel etkenler tüm pnömonilerin % 60'ını oluşturmaktadır (44). Bakteriyel pnömonilerin % 74'ünde ise etken *S. pneumoniae* olarak saptanmıştır (44). *S. pneumoniae* pnömonisi tipik olarak, yaklaşık 150 sene önce bakterinin ilk kez tanımlandığı olgulardaki gibi, 40°C 'ye varan yüksek ateş, öksürük, dispne ve halsizlik şikayetleri ile gelir. Hastaların % 20'yi aşkın oranı göğüs ağrısı ile, % 10'u aşkın oranı genellikle sol alt lobe pnömoniye işaret eden karın ağrısı ile başvurur (45). Fizik muayenede geliş bulgusu olarak hastaların % 60'ında azalmış solunum sesleri, % 50'sinde hipoksi, % 40'ında ral bulunur (45). Hastaların % 65'inde $20.000/\text{mm}^3$ 'den yüksek, % 30'unda $30.000/\text{mm}^3$ 'den yüksek lökositoz vardır (45). Hastaların % 85'inde akciğer grafisinde lobe konsolidasyon vardır (45). Plevral efüzyon yada ampiyeme neden olabilir. Çocukluk çağında ampiyemin en sık sebebi

pnömokoktur (46). Bakteriyemili pnömonide çocuğun daha toksik olması dışında, fizik muayene ya da laboratuvar bulgusunda belirgin farklılık yoktur. Pnömokok pnömonisiyle beraber hemolitik üremik sendrom görülebilir, ağır seyreder, hastaların %95'inin yoğun bakım ihtiyacı olur, % 73'ünün akut diyaliz ihtiyacı olur (47). Hastaların % 40'ı kronik böbrek hastalığı ile izlenir, % 10'una renal transplantasyon gerekmiştir (47). Klinik gidiş itibariyle septik şoka girdiği düşünülen hastalarda akılda tutulmalıdır. Bakterinin nöraminidaz enziminin, glomerül endotel duvarındaki sialik asitleri ayırması sonucu Thomsen-Friedenreich antijeninin antikor hedefi olabilecek şekilde açığa çıktığı zannedilmektedir (47).

S. pneumoniae, ülkemizde pnömokok aşısı uygulamaları öncesi dönemde, *Hemophilus influenzae* tip b'ye bağlı menenjit sayısının Türkiye de dahil pek çok ülkede bağışıklık programları sayesinde azalması sonucu, hem beş yaş altında hem 5-18 yaş arasında *N. meningitidis* ardından ikinci en sık görülen menenjit sebebi haline gelmiştir (2). *N. meningitidis* ABD gibi bazı coğrafyalarda nispeten daha az görülür ve bu ülkelerde beş yaş altında en sık görülen menenjit etkeni pnömokok aşısı uygulamaları öncesi dönemde *S. pneumoniae* olarak kaydedilmiştir (2). Menenjite ülkemizde en çok neden olan serotipler aşı öncesi dönemde 5, 19F, 1, 23F olarak gösterilmiştir (48). Ateş, ense sertliği/fontanel bombeliği, emmede azalma ve letarji klasik belirtilerdir (49). Pnömokok menenjitinde ateş hastaların % 54'ünde 40°C, % 82'sinde 39°C üzerinde olur ve ateşin başlamasıyla bilinç değişikliği, ense sertliği/fontanel bombeliği gibi menenjite doğrudan yönlendirecek bulguların başlaması arasında hastaların % 88'inde bir günden fazla süre geçer (50). Bu oran *N. meningitidis* için % 40'lardadır (50). Uzamış ateş veya ateş kontrolü sağlandıktan sonra tekrar ateş, bakteriyeminin tekrarına sebep olacak başka bir fokal odak olmadığı müddetçe, menenjit relapsına bağlı görülmez, nozokomiyal farklı enfeksiyon ya da ilaç etkileri düşünülmelidir (50). Bu hasta grubunda, daha yüksek morbidite veya mortalite yoktur (50). Pnömokok menenjitinin, diğer menenjitlere kıyasla daha da ağır sonuçları vardır, tedaviye erişimin kısıtlı olduğu coğrafyalarda % 60'ın üzerinde ölüm, sağ kalanlarda % 70'in üzerinde nörolojik sekel bildirilmiştir (36). Sayı olarak onbeş kattan daha az vaka görülen gelişmiş ülkelerde % 15 ölüm, % 25 işitme kaybı harici nörolojik sekel, % 32 işitme kaybı bildirilmiştir (51). Her iki bölgede de oran, diğer etkenlerin sebep olduğu menenjitlere kıyasla belirgin

yüksektir. Her türlü motor defisit, unilateral ya da bilateral işitme kaybı, nöbet ve mental retardasyon görülebilir.

Otitin en sık sebebi pnömokoktur, aşı uygulamaları öncesi tüm vakaların tek başına en az % 30'undan sorumludur (52). Yaş küçüldükçe oranı artar, bir yaş altı otitlerin % 65'inden sorumludur (52). Aşı öncesi dönemdeki çalışmalarda, en sık görülen serotipler; 19F, 14, 6B, 23F, 3, 6A, 19A ve 9V olarak saptanmıştır, bu serotipler tüm pnömokokkal otitlerin topluca yaklaşık % 90'ını oluştururlar (53, 54). Serotip 3, özellikle beş yaşından büyük çocuklarda, görece daha yüksek oranda saptanır (54). Otitte başvurudaki klinik bulgular etiyolojik sebebi anlamaya yetmez. Tüm etiyolojilere bağlı otitlerin % 90'ından fazlasında, başvuru öncesi iki gün içerisinde nezle tarif edilir. Bununla beraber, pnömokoka bağlı otitte başvuruda daha yüksek oranda ateş vardır (tüm otitler: % 45, pnömokoka bağlı otit: % 60) (55). Başvuruda kulak ağrısı/kulak tutma, huzursuzluk/uykudan uyanma benzer oranlarda görülmekle beraber (sırasıyla tüm otitler: % 49 ve % 75, pnömokoka bağlı otit: % 51 ve % 77) aileler pnömokok otitinde yakınmanın daha şiddetli olduğunu bildirirler (55). Göz bulguları, pnömokokta % 17 gibi bir oranla *H. influenza*'ya kıyasla çok daha düşük oranda görülür (55). Spontan timpanik zar perforasyonu daha sıktır; ancak renk, gerginlik, hareketlilik, akıntı niteliği gibi timpanik zar muayenesi özelliklerinde etkenler arasında herhangi bir fark yoktur (55).

Akut veya kronik olsun, çocukluk çağında, hem beş yaş üstünde hem beş yaş altında sinüzitin en sık etkeni pnömokoktur. Sıklığı % 37 olarak gösterilmiştir (56). Beş yaş altında sadece etmoid ve maksiller sinüslerin etkilendiği ve bu durumda tek bulgunun akıntı olmaksızın ateş ve yüzde şişme olabileceği unutulmamalıdır. Pnömokok, yumuşak doku enfeksiyonu sebebi olarak, sinüzitin komplikasyonu olarak periorbital selülit etkenleri arasında akılda tutulmalıdır. İmmun yetmezlikler ve romatolojik hastalık tutulumu varlığında daha agresif gider. Bakteriyemiye bağlı olarak uzak alanlarda yumuşak doku enfeksiyonuna, antibiyotik döneminde artık sık rastlanmamaktadır.

Pnömokok, infektif endokarditlerin % 3-7'sinden sorumludur, bakteriyemi sıklığına kıyasla tutulum azdır (57). Hastaların % 90'ında konjenital kalp hastalığı vardır, tek risk faktörü olarak görülmektedir (57, 58). Çocuklarda Osler triadı sık gözlenmez, nefrit ve peteşilere rastlanmaz (58). Daha çok mitral kapak tutulumu

vardır, % 47'si izole olmak üzere % 68 hastada mitral kapak tutulmuştur, izole aort kapağı tutulumu % 20'dir (57). Mortalite diğer etkenlere bağlı endokarditlere kıyasla daha yüksektir, % 9-18 mortalite bildirilmiştir (58).

Spontan bakteriyel peritonitlerin en sık sebebi *S. pneumoniae*'dir. % 38 oranında pnömokok kaynaklıdır (59). Nefrotik sendromlu olgularda % 18'e kadar yüksek oranlarda karşılaşılan merkezler bulunmaktadır (60). Genellikle tanının ardından ilk iki senede ve genellikle steroid dirençli vakalarda görülür (60). Abdomen florasında bulunmayan *S. pneumoniae*'nin sekonder bakteriyel peritonitlerde yeri yoktur.

Septik artrit ve osteomyelitin çok nadir sebeplerindendir. Antibiyotik öncesi dönemde pnömoni komplikasyonu olarak çokça bildirilse de, perikardit artık çok nadirdir (61).

Anatomik ya da fonksiyonel olması fark etmeksizin aspleni, pnömokok enfeksiyonu için büyük bir risk faktörüdür. Dalağın olmaması pnömokok bakteriyemisi ve sepsisi için 20 kat artan bir risk oluşturur (62). Dalağı olmayan hastalarda görülen invazif enfeksiyonların yarısından fazlası tek başına pnömokoktan kaynaklanır (62). Dalağı olmayan hastalarda en sık görülen sepsis nedeni pnömokoktur (63). Dalağı olmayan hastaların % 5'i hayatında en az bir defa İPH geçirir (64). Serotip dağılımı ve direnç profili genel popülasyonla aynıdır, ölümle sonuçlanan vakalar daha dirençli pnömokoklardan kaynaklanmaz (64). Bu risk, dalağın yabancı materyal süzme, kana erişmiş bakteriyi fagosite etme ve kapsüllü bakteriler için daha da önemli olan erken dönem hızlı opsonin üretme özelliğiyle ilişkilidir (65). Fonksiyonel ya da anatomik aspleni hastalarında pnömokok enfeksiyonundan korunmak için profilaktik antibiyotik uygulamasının yararı uzun zamandır bilinmektedir. Profilaktik penisilin V uygulaması ile pnömokok enfeksiyonu oranı % 85 oranında azaltılabilmektedir (66). Bu bilginin üretildiği döneme göre penisilin direnci artmış olmakla birlikte, oral penisilin profilaksisi şiddetle önerilmeye devam edilmektedir (67). İnvazif pnömokokkal hastalığın önlenmesinde kapsül spesifik immünoglobulin üretimi ve opsonizasyon ardından fagositoz en kritik eylem olduğundan, düzgün antikor üretimini engelleyecek her türlü kalıtsal ya da edinsel immün yetmezlik hastalığı, pnömokok enfeksiyonu riski taşır. Pnömokok, özellikle asplenik veya immün yetmezlikli hastalarda, purpura

fulminans ve dissemine intravasküler koagülasyonun eşlik ettiği, klinik olarak meningokoksemitik şoktan ayırt edilmesi güç ağır septik şoka neden olabilir (68). Bu risk faktörleri göz önüne alındığında, gelişmiş ülkelerle geri kalmış ülkeler arasındaki invazif pnömokok enfeksiyon sıklık farkı kısmen orak hücreli anemi insidansındaki fark ve Afrika'nın HIV endemik alanlarıyla yorumlanabilir (36). Siyanotik konjenital kalp hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, diabetes mellitus, beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı ve kohlear implantasyon; ilk üçü yerel immün yanıtlar üstündeki dolaylı etkileri, son ikisi ise BOS erişimini engelleyen anatomik bariyerdeki bütünlüğün bozulması nedeniyle artmış risk taşır. Nefrotik sendrom, dirençli vakalarda kullanılan immüsupresiflerden bağımsız olarak proteinüriye bağlı immünoglobulin ve kompleman proteinlerindeki eksilme nedeniyle pnömokok enfeksiyonu açısından risk taşır (69). Asitin de kolaylaştırıcı etkisiyle, pnömokoka bağlı spontan bakteriyel peritonit nefrotik sendromda artmış oranda görülür (69).

Pnömokokların antibiyotik direnci incelendiğinde, tüm dünya genelinde, hiçbir antibiyotiğe karşı direnç bulunmayanların oranı % 50'dir (70). Penisiline % 24, amoksisilin-klavulanata % 3, sefuroksime % 29 direnç gözlenmiştir (70). Pnömokoklarda şu ana kadar tanımlanan β -laktam direnç mekanizmaları; β -laktamaz üzerinden değil, penisilin bağlayıcı protein modifikasyonu üzerindedir (71). Direnç oluşturan modifiye penisilin bağlayıcı protein genlerini viridans streptokoklardan aldıkları düşünülmektedir (71). Eritromisin direnci % 40 oranındadır (70). Sahip oldukları direnç mekanizması başlıca iki çeşittir: ribozom hedef bölge modifikasyonu ve hücre dışına pompalama (72). Hücre dışına pompalama mekanizmasına sahip olma oranı artmaktadır (72). Penisilin dirençli pnömokoklar (PDP) % 78 oranında makrolidlere de dirençlidirler (70). Hedef protein modifikasyonu ile tetrasiklin, trimetoprim ve sulfonamidlere, katalitik enzimini üretme yoluyla kloramfenikole uzun zaman önce direnç geliştirmiştir, yaygın ve yüksek orandaki direnç nedeniyle 1970'lerden itibaren tedavide yerleri yoktur (73). Telitromisin ve levofloksasine kayda değer direnç gözlenmemiştir ve çoklu direnç sahibi hiçbir bakteride telitromisin direncine rastlanmamıştır (70). Bilinen vankomisin direnci yoktur, ancak vankomisin toleransı olan suşlar bildirilmeye başlanmıştır (74). Yeni nesil tetrasiklin türevlerine, glisilsiklinlere, glikopeptidlere, streptograminlere ve ketolidlere direnç bildirilmemiştir. Antibiyotik direnç oranları ülkeden ülkeye büyük değişiklik

gösterir. Örnek olarak penisilin dirençli pnömokokların, İPH nedeni olan serotiplerin içindeki payı, Almanya'da % 1'in altında, Batı Avrupa bölgesinde % 11, Hindistan'da % 37, Suudi Arabistan'da % 44, Fransa'da % 45, İspanya'da % 49, Mısır'da % 50 olarak tespit edilmiştir (75-77). Türkiye'de bu oran % 34 olarak bulunmuştur (34). Ülkemizde bir başka çalışmada direnç penisiline karşı % 23, eritromisine karşı % 25 olarak tespit edilmiş, en fazla oranda direnç 19A ve 19F serotiplerinde gözlenmiştir (78). Dünya genelinde ise bütün penisilin dirençli pnömokokların yaklaşık % 80'i 6B, 9V, 14, 19F ve 23F serotipindedir (79). Otitte pnömokoklar içinde PDP oranı % 30 olarak bildirilmiştir (52). Benzer şekilde, otite neden olan dirençli pnömokok serotiplerinin yaklaşık % 80'i 6A, 23F, 9V, 14 ve 19F serotipleridir (52).

2.2. Pnömokoka Karşı Bağışıklama

2.2.1. Genel Bilgiler

Polisakkarid yapıdaki antijenler T hücre yanıtı oluşturmaz. Bu nedenle, kendilerini tanıyan doğuştan immün sistem elemanı B hücrelerinin oluşturduğu immünoglobulinler IgM ya da IgG₂ grubu olup; düşük aviditeli, opsonizasyon kapasitesi sınırlı, daha kısa ömürlü olur (6). Mukozal immünite oluşturmaz (31). Hafıza hücresi oluşturulmadığı için, sadece polisakkarid antijen içeren bir aşı ile yapılan bağışıklamada tekrar veya pekiştirme dozu yapma imkânı yoktur (31). Doğuştan immün sistemin bu yanıtı, iki yaş altında da henüz tam gelişmemiştir (31).

Pnömokokun kuvvetli antijenik özelliğe sahip yapısı, serotipler arası farklılık gösteren kapsüldeki polisakkarid antijenidir. Geliştirilen ilk pnömokok aşıları, yalnız pnömokokun polisakkarid antijenlerini içermektedir. Şu anda 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ve 33F serotiplerini kapsayan 23 bileşenli aşı bulunmaktadır. Bu aşı, tüm coğrafi bölgelerdeki İPH vakalarının % 90'dan fazlasını kapsar (33). T hücreleri uyarıp, yüksek opsonizasyon ve fagositoz sağlayacak IgG₁ grubu immünoglobulin üretimini sağlamak ve böylece iki yaş altından başlayacak şekilde daha etkili koruma oluşturmak amacıyla, bir protein antijene konjuge edilmiş halde polisakkarid antijenleri taşıyan aşılar da üretilmiştir. Konjuge aşılar, daha etkili bir humoral immünite oluşturmaları yanı sıra, mukozal immünitenin oluşmasını da

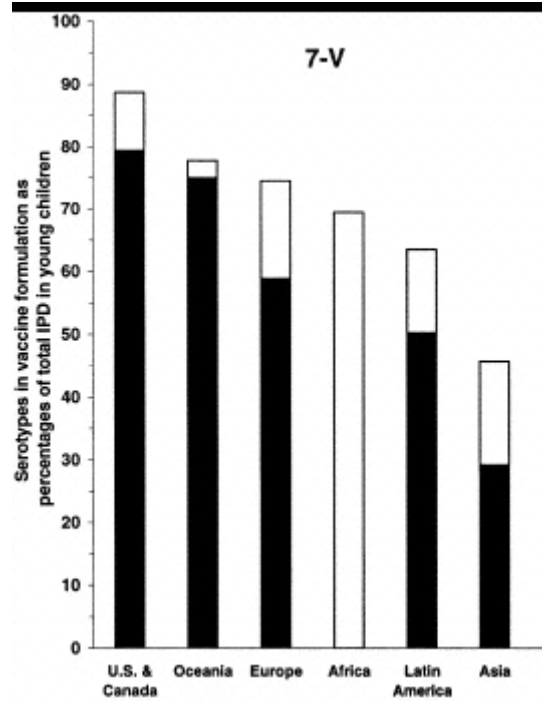
sağladıklarından hem invazif hastalıklara hem otit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları hem de nazofarengeal taşıyıcılığa karşı etkilidir. Şu ana kadar kullanım lisansı almış konjuge pnömokok aşılarında, CRM₁₉₇ adı verilen toksik özelliği yitirilmiş bir difteri toksoidi varyantı kullanılmıştır (80).

Bu nedenle, toplumda halk sağlığı açısından önem arz eden pnömokok enfeksiyonu insidansını düşürmek üzere yapılacak bağışıklamada konjuge aşı kullanılır. Pnömokok açısından özgül bir yatkınlığı olan hastalara, iki yaştan büyüklerse, ek olarak 23 bileşenli konjuge olmayan aşı da yapılır.

2.2.2. Konjuge Pnömokok Aşısı (KPA)

Bugüne kadar, araştırma fazları tamamlanarak piyasada kullanım lisansı almış 3 KPA vardır. Bunlardan biri yedi bileşenli, diğeri 10 bileşenli, sonuncusu ise 13 bileşenlidir. Şu anda, piyasada 10 ve 13 bileşenli KPA bulunmaktadır. Türkiye’de Genişletilmiş Bağışıklama Programı çerçevesinde Ulusal Bağışıklama Programı’nda hiç kullanılmamış olduğundan 10 bileşenli aşıya değinilmeyecektir.

Konjuge pnömokok aşılarının kapsadığı serotipler en yüksek sayıda invazif pnömokokkal hastalığı önleyebilecek şekilde seçilmeye çalışılmıştır. Yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısında 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotiplerinin antijenleri bulunur. Yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının, rutin aşılama uygulamaları başlamadan önce kıtalara göre İPH kapsama oranları Şekil 2.3’te verilmiştir.



Şekil 2.3 Farklı kıtalarda yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotiplere bağlı invazif pnömokokkal hastalıkların tüm invazif pnömokokkal hastalıklar içerisinde oranları (Siyah sütun: Aşıdaki yedi serotip, beyaz sütun: çapraz reaksiyon sayesinde korunulabileceği düşünülen serotipler) (33).

Yedi bileşenli KPA, en uygun kapsama oranına Kuzey Amerika’da sahiptir (Şekil 2.3) (33). Geri kalmış bölgeler ile fark, büyük oranda, geri kalmış ülkelerde daha yüksek oranda görülen serotip 1 ve 5 nedeniyledir (33). Serotip 1 ve 5, özellikle İngiltere ve İspanya başta olmak üzere Avrupa’da o dönemde artmaya başlamış ve bu durum Kuzey Amerika ile Avrupa arasındaki farka neden olmuştur (33). Bütün penisilin dirençli pnömokokların yaklaşık % 80’i ise 6B, 9V, 14, 19F ve 23F serotiplerinden oluşur (79). Bu beş serotip de yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısında bulunmaktadır. Bu aşının Afrika dahil gelişmiş ülkeler dışında uygulanması, hem dirençli serotiplerin büyük çoğunluğunu kapsadığı, hem de çok daha düşük oranda önleyecek olsa bile çok daha fazla sayıda hastalığı önlemeyi sağlayabileceği için önerilmiştir. Serotiplerdeki bu dağılım, beş yaş üstünde kısmi değişiklikler gösterir ve bazı bölgelerde serotip 3, bazı bölgelerde serotip 7F, beş yaş üstü hastalarda görece olarak yüksek oranda görülür ve bu serotiplerle zaman zaman

epidemiler ortaya çıkar (81, 82). Pnömonoka bağlı ampiyemlerin yarısından fazlasına da serotip 1 neden olur (46).

Ülkemizde rutin aşı uygulaması başlamadan önce en sık görülen İPH nedeni pnömokok serotipleri en siktan daha aza 19F, 6B, 4, 14, 19A, 3, 23F ve 1 olarak tespit edilmiştir (34). Yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının Türkiye’de İPH nedeni serotipleri kapsama oranı iki yaş altında % 69,5 olarak saptanmıştır (34).

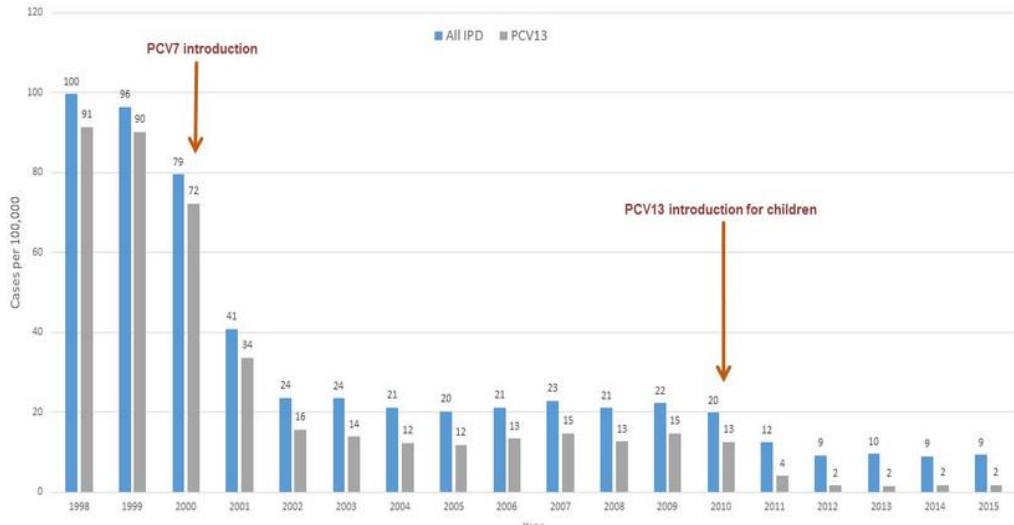
Aşının etkinliği, lisans alımından önce yapılan araştırmalarla gösterilmiş ve oldukça iyi bulunmuştur. Yedi bileşenli KPA, serotip 4’e karşı % 93, 6B’ye ve 14’e karşı % 94, 9V’ye karşı % 100, 18C’ye karşı % 97, 19F’ye karşı % 87, 23F’ye karşı ise % 98 oranında etkilidir (83).

Aşı uygulamaları sonrası, invazif olmayan hastalık gruplarında aşının hastalık sayılarını azalttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi belirgin fayda sağlamadığını iddia eden çalışmalar da vardır. Bir çalışmada, 7 bileşenli KPA uygulaması ardından tüm klinik pnömoni tanılarında % 4, akciğer grafisi çekilmesine karar verilen pnömoni olgularında % 10, lobar pnömoni olgularında % 21 düşüş gösterilmiştir (84). Bu bulgu, pnömokokun lobar pnömoni yapma meyilli bir patojen olduğu bilgisiyle de uyumludur. Lobar pnömoni üzerine etkisi yaşlara göre belirgin farkla gözlenmiştir, bir yaş altı lobar pnömonilerde % 32, iki yaş altı lobar pnömonilerde %23 azalma bildirilmiştir (84). Bir başka çalışma, yedi bileşenli KPA uygulaması ardından tüm pnömoni olgularında % 39’a varan azalma bildirmektedir (85). Bununla beraber, karşılaşılan toplam pnömoni olgularında sayıca değişim olmadığını bildiren merkezler de vardır. Örnek olarak, aşı uygulamaları sonrasında, ağır klinik ile giden pnömoni vakaları azalmakla birlikte, pnömoniye bağlı hastane yatışlarının değişmediği ve tüm klinik pnömoni tanılarında % 4 artış olduğu bildirilmiştir (86). Pnömoni olgularına sebep olan patojenlerin pnömokok aşısı sonrası dönemdeki dağılımı araştırılmaya devam etmektedir (87).

Yedi bileşenli KPA uygulaması sonrası otit sayısında değişim olup olmadığı da tartışmalıdır. Yedi bileşenli KPA uygulaması sonrası tüm otit olgularında % 6, pnömokoka bağlı otit olgularında % 34, aşının kapsadığı serotiplere bağlı otitlerde ise % 57 azalma gözlenmiştir (88). Bir başka çalışmada tüm otit vakalarında % 9, miringotomi gereksiniminde % 20 azalma gözlenmiştir (89). Başka bir çalışmada, yedi bileşenli KPA uygulaması sonrası toplam otitis media sayısının % 23, akut otitis

media ile başvuruda toplam miringotomi uygulama sayısının % 28 azaldığı bildirilmiştir (90). Bununla beraber, başka bir çalışmada yedi bileşenli KPA uygulaması sonrası akut otit başvurularında hiçbir değişiklik kaydedilmemiştir (91). Toplam otit sayılarında azalma görülmediğinin bildirildiği çalışmalarda da miringotomi uygulama gereksiniminin azaldığının bildirilmesi, aşının ağır klinik tabloyu önüyor olduğuna yorulabilir (91). Yedi bileşenli KPA uygulaması öncesi serotip 19F'nin % 39, serotip 19A'nın % 25 otit etkeni olduğu bir hasta grubunda, aşı sonrası serotip 19A, tek başına vakaların % 60'ından fazlasında görülmeye başlanmış, aşının kapsadığı serotiplerde belirgin azalma kaydedilmiştir (92). Çalışmanın yöntemi insidans değişikliğini yorumlamaya elverişli değilse de bu bilgi 19A'nın diğer hastalık gruplarındaki artışıyla tutarlıdır. Aynı çalışmada tüm serotiplerde % 11 direnç saptanmış, toplam dirençlilik oranında değişiklik izlenmemiştir (92).

Aşı uygulaması sonrası, İPH sayılarında belirgin azalma izlenmiştir. ABD Hastalık Denetim ve Önleme Dairesi (CDC)'nin pnömokok sürveyans çalışmasına ait verileri Şekil 2.4'te paylaşılmıştır.



Şekil 2.4 ABD genelinde yıllara göre 100.000 hastada İPH sayısı (Mavi: Tüm İPH, Gri: 13 bileşenli KPA tarafından kapsanan serotiplerle İPH), ABD Hastalık Denetim ve Önleme Dairesi (CDC) Pnömonokok Sürveyans Çalışması Verileri (Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance, Emerging Infections Program Network, Trends by serotype group — *Streptococcus pneumoniae*, 1998–2015’den alınmıştır).

Gerek ABD’den, gerek diğer gelişmiş ülkelerden bildirimlerde de, yedi bileşenli KPA uygulamaları sonrası toplam İPH sayısının % 50’den fazla oranlarda azaldığı gösterilmiştir (93-95). Bununla beraber, aşının kapsamadığı serotiplere bağlı İPH sayısının % 180’e varan oranlarda arttığı gösterilmiştir (93, 94). Aşının kapsamadığı serotiplerde görülen bu artış, 13 bileşenli KPA uygulaması başlatılana kadar toplam İPH sayısının belli bir düzeyin altına inmesine engel olmuştur (Şekil 2.4) (95). Bu dönemde aşının kapsamadığı 19A serotipi ABD’de en fazla İPH nedeni olan serotip haline gelmiştir (95). *S. pneumoniae* ilişkili HÜS, en sık, serotip 19A ile birlikte görülür ve bu bulguyla tutarlı olarak yedi bileşenli KPA uygulamaları sonrası bildirim artmıştır. 19A serotipinin, ABD’de rutin aşı uygulamasına başlanmadan önce, Güney Kore’de tüm serotipler içerisindeki oranının % 26’ya kadar çıktığının gösterilmiş olması, bu artışın aşının öncesinde ve aşından bağımsız olarak 19A serotipinin kazandığı yeni bir fenotipe bağlı geliştiğini düşündürmektedir (96). Aşının kapsamadığı serotiplerden 6A serotipine bağlı İPH

ise azalmıştır (79). Bu durum, 6B serotipinin 6A serotipine çapraz koruma sağladığını ama 19F serotipinin 19A serotipine sağlamadığını düşündürmüştür. Ülkemizde de benzer bir serotip değişimi gözlenmiş, yedi bileşenli KPA uygulaması sonrası İPH sebebi olan başlıca serotipler 3, 6A ve 19A olarak saptanmıştır (78).

Yedi bileşenli KPA uygulamasına başlanmasının ardından toplam İPH sayısında, geri kalmış ülkelerde de gelişmiş ülkelerdeki oranlara yakın azalma gerçekleştiği gösterilmiştir. Dünyada en fazla İPH ve invazif pnömokokkal hastalığa bağlı ölümün görüldüğü Afrika kıtasının çeşitli bölgelerinde, yedi bileşenli KPA uygulamasının ardından, HIV enfeksiyonu olmayan iki yaş altı çocuklardaki İPH sayısında yaklaşık % 55 azalma bildirilmiştir (93, 97). Afrika kıtasının bu açıdan bir başka büyük sorunu HIV endemik bölgeleri olması ve HIV enfeksiyonu varlığında aşı etkinliğinin % 55-60'lara düşmesidir (97).

İPH sayısındaki belirgin azalmayı gösteren çalışmalar, bakteriyemileri tek havuza toplayarak değerlendirme yapmaktadır ama sayılardaki belirgin azalmalar ayrı ayrı İPH klinikleri için de geçerlidir. Yedi bileşenli KPA uygulaması ardından, tüm bakteriyemi olgularında % 67, *S. pneumoniae*'ye bağlı bakteriyemide % 84 azalma kaydedilmiştir (39). Böylelikle, *H. influenza* tip b aşısı sonrası dönemde sayı olarak yenidoğan dönemi hariç tüm çocukluk çağında açık ara farkla en fazla bakteriyemi sebebi olan *S. pneumoniae*, tüm yaş gruplarında *E.coli*'nin arkasına geriletilmiştir (39). Aşının kapsadığı serotiplere bağlı bakteriyemi vakası artık oldukça nadirdir, yedi bileşenli KPA uygulaması ardından en sık görülen serotip 19A olmuştur (39). Yedi bileşenli KPA uygulaması ardından pnömokok menenjitleri % 64, aşısındaki yedi serotipe bağlı menenjit sayısı % 73 azalmıştır (98). Bütün menenjit sayısında görülen azalmadaki fark, toplam İPH sayısındakine benzer şekilde, KPA'nın etkili olmadığı serotiplerle gelişen menenjitlerin sayısında görülen % 60 artıştan kaynaklanmaktadır (98). Bakteriyemik pnömonilerde, yedi bileşenli KPA uygulaması ardından azalma, bakteriyeminin birkaç sene arkasından gelmiştir (99). Yedi bileşenli KPA uygulaması ardından, bakteriyeminin % 49 azaldığı bir çalışmada, bakteriyemik pnömonide değişiklik görülmemiştir, ancak yedi bileşenli KPA uygulamasının başlamasının iki sene ardından 13 bileşenli KPA uygulamasına geçtikten hemen sonra başlayan azalma % 56'ya varmıştır (99). Aşı uygulaması sonrası toplam pnömoni vakalarının artmış bildirildiği alanlarda bile bakteriyemik

pnömokokkal pnömoninin azaldığı görülmüştür (86). Toplam pnömoni vakasında artış bildirilen çalışmalarda, ağır pnömoni olgularında azalma ifade edilmesi, aşının invazif pnömokokkal hastalığa karşı mutlak olarak koruma sağladığı düşüncesi ile de uyumludur. Bakteriyemik pnömoni hastalarında, yedi bileşenli KPA'nın kapsadığı serotip oranı daha az olmakla beraber % 50'den fazladır, bu durumda bu gecikme muhtemelen, pnömonilerin de azalması için yeterli bağışıklık düzeyinin bir yıl daha fazla süre gerektiren bir aşılama ile yakalanabiliyor olmasından kaynaklanabilir (99).

Yedi bileşenli KPA, bütün penisilin dirençli pnömokokların yaklaşık % 80'inin toplandığı beş serotip olan 6B, 9V, 14, 19F ve 23F serotiplerini kapsamaktadır (79). Bu oran, Türkiye özelinde % 77 olarak saptanmıştır (34). Yedi bileşenli KPA uygulamasının ardından, tüm İPH vakalarının içerisinde dirençli pnömokok suşlarına bağlı hastalık oranlarında da azalma görülmüştür. Yedi bileşenli KPA uygulaması ardından iki yaş altındaki çocuklarda penisilin dirençli pnömokoka bağlı İPH sayısında % 81'e, iki yaş altındaki çocuklarda aşının kapsadığı serotiplerden penisilin dirençli olanlarına bağlı İPH sayısında % 87'e varan düşüşler kaydedilmiştir (79). İkiyle dört yaş arasındaki çocuklarda, penisilin dirençli pnömokoka bağlı invazif pnömokokkal hastalıkta % 60'ı aşkın azalmalar gösterilmiştir (79). Bununla beraber, yedi bileşenli KPA uygulaması sonrası, aşının kapsamadığı 6A ve 19A serotiplerinin penisilin dirençli olanlarına bağlı İPH sayısı artmıştır. Bu durum, Güney Kore'de aşı uygulamasından önce arttığı gösterilen 19A serotipinin, yüksek İPH riski taşıyan serotiplerden plasmid aracılığıyla bir virulans faktörü edindiğine veya yüksek İPH riski taşıyan serotiplerden birine 19A serotipinin kapsülünü verdiğine işaret eder. Bu veriyle tutarlı olarak, yatış gerektiren penisilin dirençli pnömokoka bağlı otit ve mastoidit vakalarında yedi bileşenli pnömokok serotiplerinin neredeyse kaybolduğu ancak 19A serotipinin arttığı bildirilmiştir (100). Bir başka çalışmada ise, toplum kökenli pnömoniyeye sebep olmuş pnömokoklar arasında PDP oranının % 13 ölçüldüğü ancak tamamının 19A serotipine ait görüldüğü ifade edilmiştir (101). 19A serotipinin bu davranışı aşı ilişkili olarak değerlendirilmemelidir.

Yedi bileşenli KPA ülkemizde aşı uygulaması öncesi taşınan serotiplerin % 49'unu kapsamaktadır (20). Yedi bileşenli KPA uygulaması sonrası, toplumdaki genel taşıyıcılık oranı sabit kalmakla beraber, aşı serotiplerinin nazofarengeal

taşıyıcılık oranlarında da belirgin azalma görülmüştür. Örnek olarak yedi bileşenli KPA serotiplerinin tüm taşınan serotipler içinde oranının % 36'dan % 2'ye düştüğü gösterilmiştir (102). Toplam taşıyıcılık hemen hemen sabit kalmasına karşın, İPH sayısında gözlenen belirgin düşüş, aşının kapsadığı serotiplerin daha virulan olduğu öngörüsüyle de tutarlıdır. Bu bilgi, aşı öncesinde saptanan taşıyıcılardaki serotip dağılım oranında, sık İPH nedeni olmayan serotiplerin invazif pnömokokkal hastalıklar içinde gözlenen oranlardan daha yüksek oranlarda bulunuyor olması ile de tutarlıdır. Benzer bulgu Türkiye için de saptanmıştır (20). Doğrudan bağışıklık yanında, virulan serotiplerin nazofarengeal taşıyıcılığını azaltarak aşılammış toplum kesimlerinin temasını azaltmak suretiyle kazandırdığı dolaylı bağışıklık, aşının, İPH sayısında yaptığı azalmaya ciddi katkı sunmuştur (103). Örnek olarak, aşının olgu sayısında azalmaya en fazla etki ettiği yaş iki yaş altı çocuklardır, beş yaştan büyük aşılammış yaş grubu çocuklarda da dolaylı etkisiyle İPH sayısında % 16-48 arasında oranlarda azalma bildirilmiştir (93). Bir başka çalışmada hiçbir şekilde aşılammış, orta yaşlı ve yaşlı kişilerde görülen pnömokokkal pnömoni sayısının çocuklara aşı uygulaması sonrası % 50'yi aşkın oranda düştüğü gösterilmiştir (31). Aşının kapsadığı serotiplerle uyumlu olarak, aşı olmanın PDP taşıyıcılığı yönünden riski azalttığı saptanmıştır (104).

Onüç bileşenli konjuge pnömokok aşısında, 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V 14, 18C, 19A, 19F, 23F serotiplerinin antijenleri bulunur. Bir başka deyişle, yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısında bulunan serotiplerin yanına 1, 3, 5, 6A, 7F ve 19A serotipleri eklenmiştir. yedi bileşenli KPA uygulaması ardından yaşanan serotip dönüşümü sonrası, 13 bileşenli KPA kapsama oranı, ülkemiz için beş yaş altında % 71, 5-18 yaş arasında % 44 olarak saptanmıştır (48).

Onüç bileşenli KPA için, yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının üstün etkinliği göz önünde bulundurularak lisans öncesi etkinlik çalışmaları yapılmamıştır. Bununla beraber, lisans sonrası başlanan çalışmalarla, etkinliği yedi bileşenli KPA serotipleri için % 90, diğer serotipler için % 73 olarak saptanmış, etkinlik 7F ve 19A için % 90'ın üzerindeyken, serotip 1 için daha düşük saptanmıştır, serotip 3 özelinde etkinlik tam olarak ispatlanamamıştır (105, 106). Bu açıdan serotip 3'e bağlı olgular açısından izlemde dikkatli olunmalıdır.

Onüç bileşenli KPA uygulaması ardından, yedi bileşenli KPA uygulaması ardından olduğu gibi, invazif olmayan hastalık gruplarında aşının hastalık sayılarını azalttığını gösteren çalışmalarla birlikte hastalık sayısına etki etmediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Örnek olarak, yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısından 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısına geçtikten sonra, tüm pnömoni başvurularında ilave % 16, plevral efüzyonun eşlik ettiği pnömoni ile başvurularda % 52 ve pnömokal pnömoni sayısında 13 bileşenli KPA uygulamasının başlamadan hemen öncesine göre % 63 düşüş gözlenmiştir (101). Pnömoni sayısında görülen düşüş iki yaş altında daha fazla olup % 32'dir. Bir başka çalışmada, 13 bileşenli KPA uygulaması başladıktan sonra çocukluk çağında klinik olarak tanı verilen tüm pnömoni olgularında % 30 azalma izlenmiştir (107). Bir başka çalışma 13 bileşenli KPA uygulaması sonrası yedi bileşenli KPA uygulaması sonrası düzeye göre, iki yaş altında toplam pnömoni olgularında % 21, ampiyem olgularında % 50 azalma gözlemlenmiştir (108). Buna karşın, ağır olgular azalmakla beraber tüm pnömoni vakalarının % 4 arttığı, pnömoniye bağlı yatışların değişiklik göstermediği bir çalışmada ne yedi bileşenli aşının ne de 13 bileşenli aşının pnömoni sayılarını azaltmadığı iddia edilmiştir (86). Bir başka çalışmada 13 bileşenli aşı uygulaması sonrası ağır olgularda azalmaya karşın toplam pnömoni olgularında artış bildirilmiştir (109). Onüç bileşenli KPA uygulaması ardından yedi bileşenli KPA uygulamasına benzer şekilde, aşının kapsadığı serotiplerde azalma görülmüştür. Örnek olarak, yedi bileşenli KPA uygulaması sonrası, yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotiplerin oranının % 4, 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı diğer serotiplerin oranının % 82 olarak gözlemlendiği bir alanda, 13 bileşenli KPA uygulaması sonrası, 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı diğer serotiplerden oluşan gruba bağlı pnömoni sayısı % 74 azalmıştır (101). Bununla beraber, diğer serotiplerde sayıca bir artış kaydedilmemiştir (101). Bu durum, serotip 19A'nın yükselişinin aşı ilişkili olmaktan çok, yedi bileşenli KPA uygulaması dönemine denk gelmiş bir virülans artışından kaynaklandığı düşüncesini de doğrular.

Onüç bileşenli konjuge pnömokok aşısının ilave etkisi üzerinde otitte de tam görüş birliği yoktur. Örnek olarak, bir çalışmada yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının uygulamaya girmesiyle yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı

serotiplere bağlı otit % 73 azalmış, 13 bileşenli KPA uygulamasına geçilmesiyle yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotiplere bağlı otit % 23 daha azalarak, aşı öncesine göre % 4'üne inmiştir (110). Onüç bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı diğer serotiplere bağlı otit ise onüç bileşenli KPA uygulamasına geçilmesinin ardından % 85 düşmüştür (110). Bu durum, toplam pnömokokal otit sayısında % 77, toplam otit sayısında % 60 azalmaya neden olmuştur (110). Bununla beraber, yedi bileşenli aşı uygulaması sonrasında da fark izlenmeyen bir merkezde onüç bileşenli aşı uygulaması sonrası da otit ile başvuruda fark izlenmemiştir (91). Yedi bileşenli KPA döneminde, 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı diğer serotiplere bağlı otit, serotip 19A'ya bağlı olarak belirgin artmış, 13 bileşenli KPA döneminde ise aşının kapsamadığı serotiplerde herhangi bir artış olmamıştır (110).

Onüç bileşenli KPA uygulaması sonrası İPH sayıları, yedi bileşenli KPA uygulaması sonrası indirildiği düzeyden daha da aşağıya indirilebilmiştir. CDC'nin pnömokok sürveyans çalışmasına ait verilerine göre, 13 bileşenli KPA uygulaması sonrası İPH sayısında daha da fazla azalma gözlenmiştir (şekil 2.4). Yedi bileşenli KPA uygulaması sonrası, invazif pnömokokal hastalıkların çoğunluğundan, pnömoni ve otit gibi, yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısında olmayan ama 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler sorumlu hale gelmiştir (106). Onüç bileşenli KPA uygulaması sonrası bu serotiplere bağlı invazif pnömokokal hastalıklarda da belirgin azalma olmuştur. Onüç bileşenli KPA uygulamasına geçilmesiyle mevcut İPH sayısı % 50'den fazla azalmıştır (106). Böylelikle, 13 bileşenli KPA aşılama uygulaması sonrası İPH sayısında aşı öncesi döneme göre toplam azalma % 70'leri bulmuş, toplam hastalara kıyasla daha az oranda da olsa, dolaylı etkisine bağlı olarak beş yaştan büyük çocuklarda da İPH sayısında azalma gözlenmiştir (93). Bu etki diğer gelişmiş ülkelerde de kaydedilmiştir (111). Dolaylı etki, 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kullanılmaya başlanması ardından, çocuklardaki kadar yüksek olmasa da anlamlı bir düzeyde düşüş görülen erişkin vakaları üzerinde de görülebilir (78). Bakteriyemide 13 bileşenli KPA uygulamasına geçilmesiyle mevcut İPH sayısı % 50 daha düşmüş, aşı öncesine kıyasla % 70'lerin üzerinde azalma sağlanmış, bakteriyemili pnömonide düşüşün daha geç başladığı bir etki sonucu toplam % 56 düşüş izlenmiştir (99).

Türkiye’de yedi bileşenli KPA uygulaması ardından ilk senelerde yapılan ölçümlerde, menenjitte sebep olma oran ve sayısı açısından belirgin değişiklik izlenmese de 13 bileşenli KPA uygulaması ardından, muhtemelen ilk aşılama dan itibaren yeterli sürenin ancak geçmiş olması nedeniyle, pnömokok menenjitinde dramatik düşüş izlenmiştir. 2014 yılında *N. meningitidis* tüm menenjit vakalarının % 90’ından sorumlu iken ancak % 10’u pnömokok kaynaklı gerçekleşmiştir. Türkiye’de *H. influenzae* menenjiti son dört yılda saptanmamıştır (112).

Yapılan serotip çalışmalarında, infektif endokarditte serotip 12 daha çok görülmekle beraber, vakaların Kuzey Amerika’da % 80’inin, Avrupa’da % 60’ının yedi bileşenli KPA tarafından kapsandığı görülmüştür. Vaka azlığına bağlı olarak aşı sonrası sadece enfektif endokardit kıyaslayan çalışma yoktur.

Onüç bileşenli KPA uygulaması invazif pnömokokkal hastalığa neden olan dirençli pnömokok sayılarını oldukça azaltmıştır. Penisilin dirençli pnömokoklara bağlı invazif pnömokokkal hastalıkların 13 bileşenli KPA tarafından kapsanma oranı, Türkiye özelinde % 91 olarak gösterilmiştir (34). Onüç bileşenli KPA uygulaması sonrasında ülkemizde penisilin dirençli pnömokoklara bağlı İPH oranının % 34’ten % 16’ya düştüğü bildirilmiştir (48).

Onüç bileşenli KPA uygulamasından sonra, yedi bileşenli KPA uygulaması sonrasında olduğu gibi taşıyıcılık oranı aynı düzeylerde seyretmeye devam etmiş, aşının kapsadığı serotiplerin oranı azalmış, taşınan serotiplerdeki direnç oranları azalmıştır. Onüç bileşenli konjuge pnömokok aşısının, kapsadığı serotiplerin yeni bulaş ile taşıyıcılık oluşturarak yayılmasını engellediği, çapraz reaksiyonla 6C’den de koruduğu, ancak serotip 3’ün kolonizasyonunun değiştirmedeği gözlenmiştir (113). Bir başka örnekte, Avrupa’dan bir çalışmada 13 bileşenli KPA uygulamasından sonra taşıyıcılık % 37 olarak tespit edilmiş, en fazla taşınan serotipler 14, 19F, 23F, 6A, 6B olmakla beraber, 15B, 11A, 13, 10A, 37 gibi aşının kapsamadığı serotiplerin oranı oldukça artmıştır (114). Taşınan tüm serotip 6A’lar makrolid dirençli ve penisiline orta dirençli olmakla beraber, yedi bileşenli aşının kapsadığı ve penisilin dirençli pnömokokların çoğunu oluşturan serotiplerde penisilin direncine rastlanmamıştır (114). Asya’dan yapılan bir başka çalışmada 13 bileşenli KPA uygulaması sonrası taşıyıcılık % 10 olarak tespit edilmiş, en fazla taşınan serotipler 19A, 23A, 15B, 11A, 6C, 6A ve 19F olarak tespit edilmiştir (115). Onüç

bileşenli KPA uygulaması öncesinde, yedi bileşenli KPA uygulaması sırasında % 25 ve % 33 olarak tespit edilen yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotiplerin taşıma oranı ve 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsama aldığı yeni serotiplerin oranı, sırasıyla tüm taşıyanlar içinde % 8 ve 9'a düşmüştür (115). PDP oranı aynı kalmakla beraber, yedi bileşenli KPA uygulamasının kapsadığı serotiplere ait sayı çok büyük miktarda azalmışken, 19A serotipine ait PDP sayıları 13 bileşenli KPA uygulamasına rağmen artmış bulunmuştur (115).

2.2.3. Konjuge Pnömokok Aşısının Türkiye'deki Uygulaması

Türkiye 2008 yılının sonunda Bağışıklama Danışma Kurulu'nun önerisi ve Sağlık Bakanlığı'nın kararı ile dünyada rutin uygulamaya geçen yirminci ülke olarak, yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısını ulusal bağışıklama programına almıştır. Kasım 2008'de ilk olarak Mayıs 2008 doğumlu çocuklardan başlanarak rutin aşılama başlatılmıştır (116). Nisan 2011 tarihinden itibaren, koruyuculuk kapsamının genişletilmesi bağlamında, yedi bileşenli KPA uygulaması terk edilmiş, 13 bileşenli KPA uygulanmaya başlanmıştır (116). Şu anda, 13 bileşenli KPA, ikinci ayın sonunda, dördüncü ayın sonunda, altıncı ayın sonunda birer doz ve onikinci ayda pekiştirici doz yapılmak suretiyle uygulanmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Türkiye’de rutin pnömokok aşısı uygulaması sonrası hastanemizdeki pnömokok etkeni olabilecek vaka sayılarında, varsa değişimin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın amacı 2005 ve 2008 yılları arasında rutin aşı takviminde pnömokok aşısının uygulanmadığı dönemde, 2008 ve 2011 yılları arasında yedi bileşenli, 2012 ve 2017 tarihleri arasında 13 bileşenli konjuge pnömokok aşı uygulaması sırasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi’nde otit, sinüzit, pnömoni, bakteriyel menenjit ve sepsis tanısıyla izlenen 1 ay - 18 yaş arasındaki hastaları belirlemek ve hastalık insidanslarındaki aşuya bağlı olası azalmaları tespit etmektir.

Bu çalışma, 1 Ocak 2005 – 31 Aralık 2016 tarihleri arasındaki çocukları kapsamaktadır. Hastanenin Nucleus® bilgi işlem sisteminde anılan tarihlerde, pnömoni, otit, sinüzit, bakteriyel menenjit ve sepsis tanı kodları girilmiş hastalar taranmış, elde edilen hasta listesinin hastalık tanı ölçütlerine uyumluluğu kayıtlardan denetlenerek doğrulanmıştır. Pnömoni tanı ölçütü, hastaların ateş ve/veya öksürük yakınmaları ile başvurularında, taşipne yada artmış solunum eforu bulguları (çekinti, inleme yada burun kanadı solunumu) saptanması şeklinde belirlenmiştir. Pnömoni tanısı konulmuş hastaların varsa radyolojik tetkikleri incelenmemiştir. Otit tanı ölçütü, hastaların ateş, kulak ağrısı/kulak tutma ve/veya kulakta akıntı yakınmaları ile başvurularında, kulakta püy görülmesi veya pnömatik otoskop ile timpanik zar muayenesinde zarın kırmızı renkte, gergin ve hareketsiz saptanmış olması şeklinde belirlenmiştir. Sinüzit tanı ölçütü, üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulmuş bir hastada, burun akıntısının yada öksürüğün on günden uzun süreyle devam etmesi, burun akıntısının yada öksürüğün on günü doldurmasa bile ilk günlerde iyileşme izlendikten sonra tekrar kötüleşmesi yada ilk günlerde düşmüş ateşin tekrarlaması veya 39°C ve üzerinde ateşin eşlik ettiği en az üç ardışık gün devam eden pürülan burun akıntısı olarak tanımlanmıştır. Menenjit olguları; özgül olmayan ateş, kusma, baş ağrısı, fotofobi, bilinç durum değişikliği, nöbet ve meningeal iritasyon bulgularının birkaçının birlikte bulunması nedeniyle klinik olarak şüphelenilmiş ve lomber ponksiyon yapılmış hastalardan, BOS Gram boyama incelemesinde mikroorganizma saptanan veya Gram boyama incelemesinde mikroorganizma

saptanmasa da BOS'ta pleositoz, BOS protein düzeyi ve BOS glukoz düzeyi tetkikleri neticesinde meninkste bakteriyel kaynaklı inflamasyon olduğu kanısına varılanlar ile klinik olarak şüphelenilmiş ancak kontraendikasyon nedeniyle lumbar ponksiyon yapılmamış ve menenjit tedavisi başlanmış hastaları kapsamaktadır. Sepsis tanı ölçütü, sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna eşlik eden ispatlı enfeksiyon veya enfeksiyon şüphesi olarak belirlenmiştir.

Her hastanın dosya numarası, cinsiyeti, yaşı, tanısı, tanı anındaki yaşı, başvuru yakınması, hastaneye yatışının gerekip gerekmediği, aldığı antibiyotik tedavisi ve süresi, antibiyotik tedavisine yanıtı, konjenital immün yetmezlik, malignensi, kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, nefrotik sendrom, diabet mellitus, orak hücreli anemi, konjenital aspleni, anatomik yada fonksiyonel diğer splenik disfonksiyonlar, kafa kaidesi kırığı ya da başka herhangi bir kronik hastalık sebebiyle izlenip izlenmediği, kemoterapi, radyoterapi yada immüsupresif tedavi alıp almadığı, hastalardan bu tedavileri alanların aldığı tedavi rejimleri ve bakteriyolojik örneklerinde saptanan üremeleri ve bunların antibiyotik direnç paneli ile hastaların aşı hikayeleri kaydedilmiştir. Hastalara ait veriler Nucleus® bilgi işlem sisteminden incelenerek toplanmıştır. Hastalar, ülkemiz aşı uygulama şemaları göz önünde bulundurularak, 2005-07 döneminde tanı alanlar, 2008-10 döneminde tanı alanlar, 2011-13 döneminde tanı alanlar ve 2014-16 döneminde tanı alanlar şeklinde üç yıllık dört gruba ayrılmıştır.

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Hasta alt grupları arasında bağımlılık olup olmadığını değerlendirmek için Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.09.2017 tarihli 17/746-20 numaralı izni ile yürütülmüştür.

4. BULGULAR

Hastanemizde 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında toplam 26.430 pnömoni tanısı konulduğu saptanmıştır. Hastaların 15.000'i (% 57) erkek, 11.430'u (% 43) kızdır. Yirmidört aylık ve daha küçük 8.790 hasta (% 33), yaşı 25 ay ile 60 ay arasında 5.949 hasta (% 23) ve 60 aydan daha büyük 11.691 hasta (% 44) vardır. 2005-07 döneminde 2.029 hasta (% 8), 2008-10 döneminde 2.793 hasta (% 10), 2011-13 döneminde 15.327 hasta (% 58) ve 2014-2016 döneminde 6.281 hasta (% 24) tanı almıştır. Yirmidört aylık ve daha küçük hastalardan 726'sı (% 8) 2005-07 döneminde, 834'ü (% 9) 2008-10 döneminde, 5.235'i (% 60) 2011-13 döneminde ve 1995'i (% 23) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Yaşı 25 ay ile 60 ay arasında hastalardan 446'sı (% 8) 2005-07 döneminde, 615'i (% 10) 2008-10 döneminde, 3.508'i (% 59) 2011-13 döneminde ve 1380'i (% 23) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Altmış aydan daha büyük hastalardan 857'si (% 7) 2005-07 döneminde, 1.344'ü (% 12) 2008-10 döneminde, 6.584'ü (% 56) 2011-13 döneminde ve 2.906'sı (% 25) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Dönemler arasındaki fark incelendiğinde, hem bütün hasta grubunda hem de her bir yaş grubunda saptanan pnömoni sayısında 2011-14 döneminde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ($p=0,000$). 2014-16 döneminde vaka sayılarında tekrar düşüş olmuştur. Pnömoni hastalarına ait veriler Tablo 4.1'de ve Şekil 4.1'de sunulmuştur.

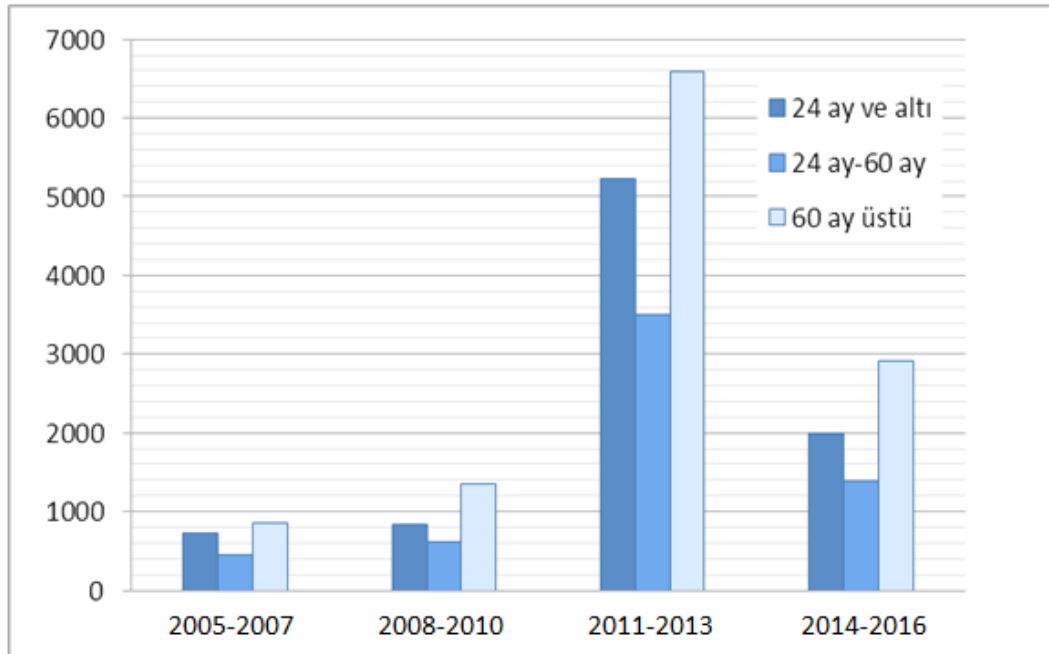
Tablo 4.1 Pnömoni olgularının dönemlere göre dağılımı.

Yaş	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	Toplam
24 ay ve altı	726	834	5235	1995	8790
Yüzde A*	% 8	% 9	% 60	% 23	% 100
Yüzde B**	% 36	% 30	% 34	% 32	% 33
25 ay – 60 ay	446	615	3508	1380	5949
Yüzde A*	% 8	% 10	% 59	% 23	% 100
Yüzde B**	% 22	% 22	% 23	% 22	% 24
60 ay üstü	857	1344	6584	2906	11691
Yüzde A*	% 7	% 12	% 56	% 25	% 100
Yüzde B**	% 42	% 48	% 43	% 46	% 44
Toplam	2029	2793	15327	6281	26430
Yüzde A*	% 8	% 10	% 58	% 24	% 100
Yüzde B**	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100

p=0,000

* Yüzde A: Her bir yaş grubundaki vakaların dönemlere göre yüzdesinin dağılımı

** Yüzde B: Her bir dönemdeki vakaların yaş grubuna göre yüzdesinin dağılımı

**Şekil 4.1.** Pnömoni olgularının dönemlere göre dağılımı.

Hastanemizde 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında toplam 15.295 otit tanısı konulduğu saptanmıştır. Hastaların 8.588'i (% 56) erkek, 6.707'si (% 44) kızdır. Yirmidört aylık ve daha küçük 3.181 hasta (% 21), yaşı 25 ay ile 60 ay arasında 4.750 hasta (% 31) ve 60 aydan daha büyük 7.364 hasta (% 48) vardır. 2005-07 döneminde 958 hasta (% 6), 2008-10 döneminde 2.793 hasta (% 18), 2011-13 döneminde 4.455 hasta (% 29) ve 2014-2016 döneminde 7.089 hasta (% 47) tanı almıştır. Yirmidört aylık ve daha küçük hastalardan 321'i (% 10) 2005-07 döneminde, 801'i (% 25) 2008-10 döneminde, 712'si (% 23) 2011-13 döneminde ve 1347'si (% 42) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Yaşı 25 ay ile 60 ay arasında hastalardan 208'i (% 4) 2005-07 döneminde, 885'i (% 19) 2008-10 döneminde, 1.307'si (% 28) 2011-13 döneminde ve 2.350'si (% 49) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Altmış aydan daha büyük hastalardan 429'u (% 6) 2005-07 döneminde, 1.107'si (% 15) 2008-10 döneminde, 2.436'sı (% 33) 2011-13 döneminde ve 3392'si (% 46) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Dönemler arasındaki fark incelendiğinde, hem bütün hasta grubunda hem de her bir yaş grubunda saptanan otit sayısında 2014-16 döneminde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ($p=0,000$). Yıllar içerisinde artış eğilimi dikkat çekmektedir. Otit hastalarına ait veriler Tablo 4.2'de ve Şekil 4.2'de sunulmuştur.

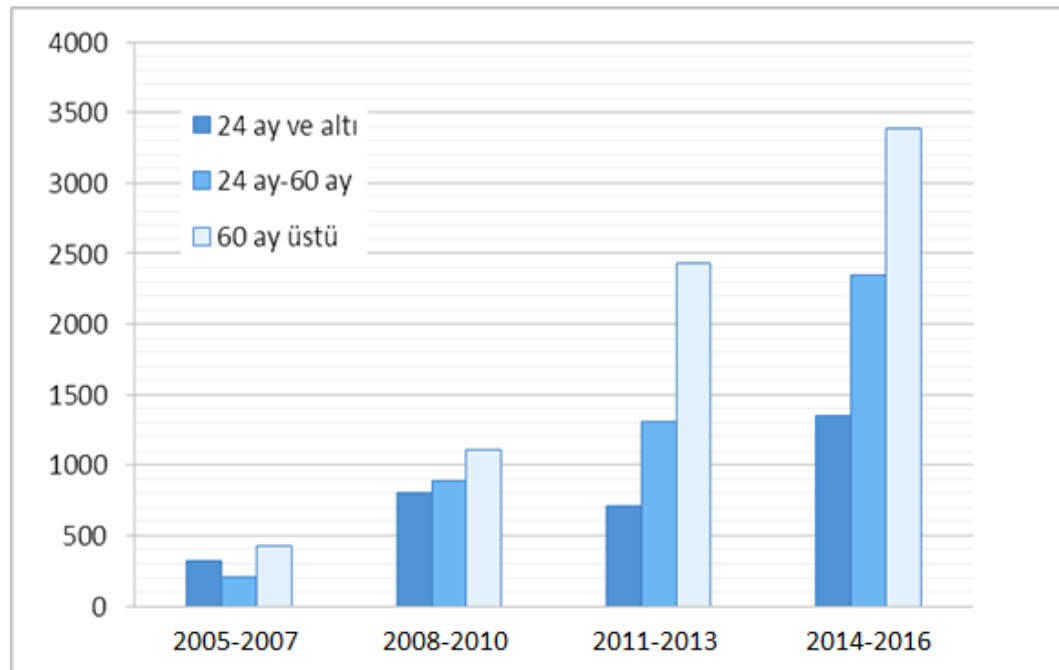
Tablo 4.2 Otit olgularının dönemlere göre dağılımı.

Yaş	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	Toplam
24 ay ve altı	321	801	712	1347	3181
Yüzde A*	% 10	% 25	% 23	% 42	% 100
Yüzde B**	% 33	% 29	% 16	% 19	% 21
25 ay – 60 ay	208	885	1307	2350	4750
Yüzde A*	% 4	% 19	% 28	% 49	% 100
Yüzde B**	% 22	% 32	% 29	% 33	% 31
60 ay üstü	429	1107	2436	3392	7364
Yüzde A*	% 6	% 15	% 33	% 46	% 100
Yüzde B**	% 45	% 39	% 55	% 48	% 48
Toplam	958	2793	4455	7089	15295
Yüzde A*	% 6	% 18	% 29	% 47	% 100
Yüzde B**	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100

p=0,000

* Yüzde A: Her bir yaş grubundaki vakaların dönemlere göre yüzdesinin dağılımı

** Yüzde B: Her bir dönemdeki vakaların yaş grubuna göre yüzdesinin dağılımı

**Şekil 4.2** Otit olgularının dönemlere göre dağılımı.

Hastanemizde 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında toplam 10.701 sinüzit tanısı konulduğu saptanmıştır. Hastaların 5.976'sı (% 56) erkek, 4.725'i (% 44) kızdır. Yirmidört aylık ve daha küçük 1.604 hasta (% 15), yaşı 25 ay ile 60 ay arasında 2.251 hasta (% 21) ve 60 aydan daha büyük 6.846 hasta (% 64) vardır. 2005-07 döneminde 5.714 hasta (% 53), 2008-10 döneminde 1.256 hasta (% 12), 2011-13 döneminde 1.670 hasta (% 16) ve 2014-2016 döneminde 2.061 hasta (% 19) tanı almıştır. Yirmidört aylık ve daha küçük hastalardan 1200'ü (% 75) 2005-07 döneminde, 164'ü (% 10) 2008-10 döneminde, 131'i (% 8) 2011-13 döneminde ve 109'u (% 7) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Yaşı 25 ay ile 60 ay arasında hastalardan 1324'ü (% 59) 2005-07 döneminde, 255'i (% 11) 2008-10 döneminde, 315'i (% 14) 2011-13 döneminde ve 357'si (% 16) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Altmış aydan daha büyük hastalardan 3190'ı (% 47) 2005-07 döneminde, 837'si (% 12) 2008-10 döneminde, 1224'ü (% 18) 2011-13 döneminde ve 1595'i (% 23) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Dönemler arasındaki fark incelendiğinde, hem bütün hasta grubunda hem de her bir yaş grubunda saptanan sinüzit sayısında 2005-07 döneminde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik ve sonrasında azalma gözlenmiştir ($p=0,000$). Sinüzit hastalarına ait veriler Tablo 4.3'te ve Şekil 4.3'te toplu olarak sunulmuştur.

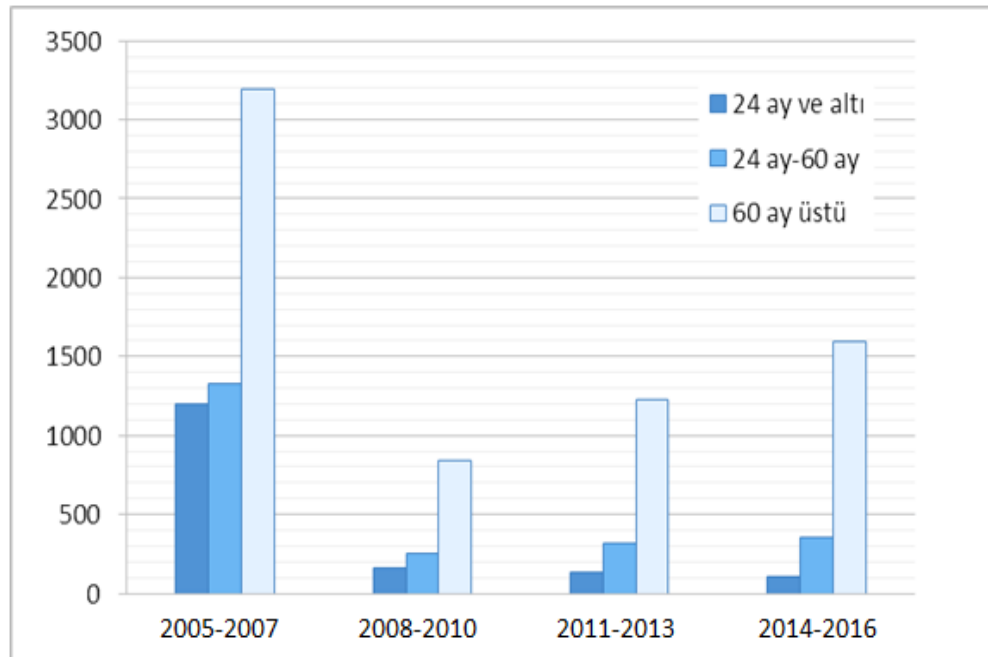
Tablo 4.3 Sinüzit olgularının dönemlere göre dağılımı.

Yaş	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	Toplam
24 ay ve altı	1200	164	131	109	1604
Yüzde A*	% 75	% 10	% 8	% 7	% 100
Yüzde B**	% 21	% 13	% 8	% 5	% 15
25 ay – 60 ay	1324	255	315	357	2251
Yüzde A*	% 59	% 14	% 11	% 16	% 100
Yüzde B**	% 23	% 20	% 19	% 17	% 21
60 ay üstü	3190	837	1224	1595	6846
Yüzde A*	% 47	% 12	% 18	% 23	% 100
Yüzde B**	% 56	% 67	% 73	% 78	% 64
Toplam	5714	1256	1670	2061	10701
Yüzde A*	% 53	% 12	% 16	% 19	% 100
Yüzde B**	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100

p=0,000

* Yüzde A: Her bir yaş grubundaki vakaların dönemlere göre yüzdesinin dağılımı

** Yüzde B: Her bir dönemdeki vakaların yaş grubuna göre yüzdesinin dağılımı

**Şekil 4.3** Sinüzit olgularının dönemlere göre dağılımı.

Hastanemizde 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında toplam 220 hastanın sepsis klinik tanısı ile izlendiği saptanmıştır. Hastaların 121'i (% 55) erkek, 99'u (% 45) kızdır. Yirmidört aylık ve daha küçük 97 hasta (% 44), yaşı 25 ay ile 60 ay arasında 30 hasta (% 14) ve 60 aydan daha büyük 93 hasta (% 42) vardır. 2005-07 döneminde 36 hasta (% 16), 2008-10 döneminde 29 hasta (% 13), 2011-13 döneminde 39 hasta (% 18) ve 2014-2016 döneminde 116 hasta (% 53) tanı almıştır. Yirmidört aylık ve daha küçük hastalardan 20'si (% 21) 2005-07 döneminde, 14'ü (% 14) 2008-10 döneminde, 16'sı (% 16) 2011-13 döneminde ve 47'si (% 49) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Yaşı 25 ay ile 60 ay arasında hastalardan beşi (% 17) 2005-07 döneminde, beşi (% 17) 2008-10 döneminde, sekizi (% 26) 2011-13 döneminde ve 12'si (% 40) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Altmış aydan daha büyük hastalardan 11'i (% 12) 2005-07 döneminde, 10'u (% 11) 2008-10 döneminde, 15'i (% 16) 2011-13 döneminde ve 57'si (% 61) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Dönemler arasındaki fark incelendiğinde, hem bütün hasta grubunda hem de her bir yaş grubunda sepsis kliniği ile izlenen hasta sayısında 2014-16 döneminde istatistiksel olarak anlamlı yükselme gözlenmiştir (p=0,043) (Tablo 4.4). Yaş ve dönemlere göre sepsis ile izlenen hasta sayıları Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4 Sepsis olgularının dönemlere göre dağılımı.

Yaş	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	Toplam
24 ay ve altı	20	14	16	47	97
Yüzde A*	% 21	% 14	% 16	% 49	% 100
Yüzde B**	% 56	% 48	% 41	% 41	% 44
25 ay – 60 ay	5	5	8	12	30
Yüzde A*	% 17	% 17	% 26	% 40	% 100
Yüzde B**	% 14	% 17	% 21	% 10	% 14
60 ay üstü	11	10	15	57	93
Yüzde A*	% 12	% 11	% 16	% 61	% 100
Yüzde B**	% 30	% 35	% 38	% 49	% 42
Toplam	36	29	39	116	220
Yüzde A*	% 16	% 13	% 18	% 53	% 100
Yüzde B**	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100

p=0,043

* Yüzde A: Her bir yaş grubundaki vakaların dönemlere göre yüzdesinin dağılımı

** Yüzde B: Her bir dönemdeki vakaların yaş grubuna göre yüzdesinin dağılımı

Hastanemizde 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında sepsis klinik tanısı ile izlenen hastaların 47'sinde (% 21) pnömokok üremesi saptanmıştır. 2005-07 döneminde 16 hastada (% 34), 2008-10 döneminde 12 hastada (% 26), 2011-13 döneminde 10 hastada (% 21) ve 2014-2016 döneminde dokuz hastada (% 19) pnömokok üremesi vardır. Yirmidört aylık ve daha küçük 18 hastada (% 38), yaşı 25 ay ile 60 ay arasında dokuz hastada (% 19) ve 60 aydan daha büyük 20 hastada (% 43) pnömokok üremesi bulunmaktadır. Yirmidört aylık ve daha küçük olup pnömokok üremesi saptanan hastalardan altısı (% 33) 2005-07 döneminde, dördü (% 22) 2008-10 döneminde, üçü (% 17) 2011-13 döneminde ve beşi (% 28) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Yaşı 25 ay ile 60 ay arasında pnömokok üremesi saptanan hastalardan üçü (% 33) 2005-07 döneminde, ikisi (% 22) 2008-10 döneminde, üçü (% 33) 2011-13 döneminde ve biri (% 11) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Altmış aydan daha büyük pnömokok üremesi saptanan hastalardan yedisi (% 35) 2005-07 döneminde, altısı (% 30) 2008-10 döneminde, dördü (% 20) 2011-13 döneminde ve üçü (% 15) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. (Tablo 4.5).

Pnömokokkal sepsis sayıları, tüm sepsis olgularının, 2005-2007 döneminde % 44, 2008-2010 döneminde % 41, 2011-2013 döneminde % 26, 2014-2016 döneminde % 8 kadarını oluşturmaktadır. Dönemler arasındaki fark incelendiğinde, sepsis kliniği ile izlenen hastalarda görülen pnömokok üreme oranında 2011-13 döneminde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,000$) (Tablo 4.6).

Pnömokokkal sepsis ile izlenen hasta sayıları ve pnömokokkal sepsislerin tüm sepsislerin içindeki payı Tablo 4.5, Tablo 4.6 ve Şekil 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.5 Pnömonoka bağlı sepsis olgularının dönemlere göre dağılımı.

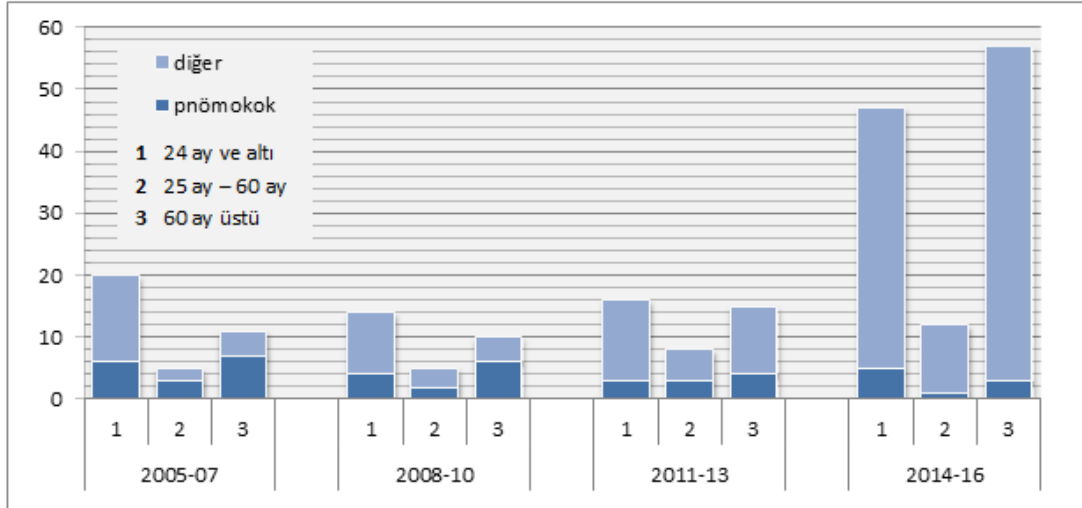
Yaş	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	Toplam
24 ay ve altı	6	4	3	5	18
Yüzde A*	% 33	% 22	% 17	% 28	% 100
Yüzde B**	% 56	% 48	% 30	% 41	% 38
25 ay – 60 ay	3	2	3	1	9
Yüzde A*	% 33	% 22	% 33	% 11	% 100
Yüzde B**	% 14	% 17	% 30	% 10	% 19
60 ay üstü	7	6	4	3	20
Yüzde A*	% 35	% 30	% 20	% 15	% 100
Yüzde B**	% 30	% 35	% 40	% 49	% 43
Toplam	16	12	10	9	47
Yüzde A*	% 34	% 26	% 21	% 19	% 100
Yüzde B**	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100

* Yüzde A: Her bir yaş grubundaki vakaların dönemlere göre yüzdesinin dağılımı

** Yüzde B: Her bir dönemdeki vakaların yaş grubuna göre yüzdesinin dağılımı

Tablo 4.6 Sepsis olgularında pnömonok üremeleri.

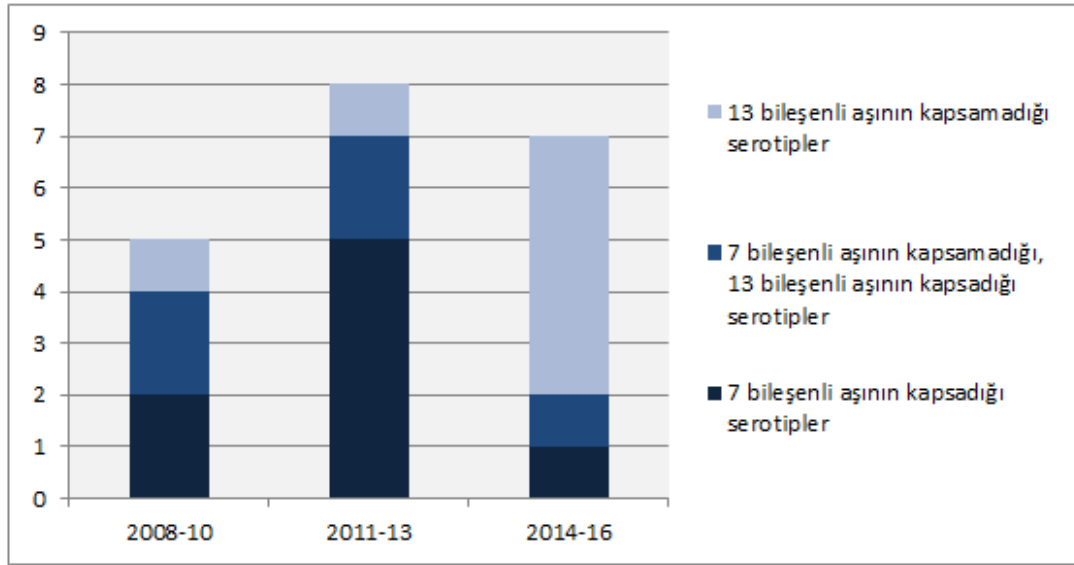
	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	Toplam
Pnömonok	Sayı	Sayı	Sayı	Sayı	Sayı
+	16 (% 44)	12 (% 41)	10 (% 26)	9 (% 8)	47 (% 21)
-	20 (% 56)	17 (% 59)	29 (% 74)	107 (% 92)	173 (% 79)
Toplam	36 (% 100)	29 (% 100)	39 (% 100)	116 (% 100)	220 (% 100)
p=0,000					



Şekil 4.4 Sepsis olgularının dönemlere göre dağılımı.

Hastanemizde, 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında saptanan 47 pnömokkal sepsis olgusunun 20'sinde pnömokok serotipi belirlenmiştir. Yirmidört aylık ve daha küçük beş hastada, yaşı 25 ay ile 60 ay arasında dört hastada ve 60 aydan daha büyük 11 hastada pnömokok serotiplendirmesi yapılmıştır. 2005-07 döneminde serotip çalışması bulunmamaktadır. 2008-10 döneminde, hastaların ikisinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, ikisinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı ancak 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, birinde 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı serotipler saptanmıştır. 2011-13 döneminde, hastaların beşinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, ikisinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı ancak 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, birinde 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı serotipler saptanmıştır. 2014-16 döneminde, hastaların birinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, birinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı ancak 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, beşinde 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı serotipler saptanmıştır.

Saptanan pnömokok serotiplerinin üç yıllık dönemlere göre dağılımı ve Şekil 4.5'te ve Tablo 4.7'de verilmiştir.



Şekil 4.5 Aşıların sepsis olgularında pnömokok serotipleri kapsama oranlarının dönemsel dağılımı.

Tablo 4.7 Pnömonokokkal sepsislerde saptanan pnömonokok serotipleri.

	2008-2010				2011-2013				2014-2016			
	24 ay ve altı	25 ay – 60 ay	60 ay üstü	Toplam	24 ay ve altı	25 ay – 60 ay	60 ay üstü	Toplam	24 ay ve altı	25 ay – 60 ay	60 ay üstü	Toplam
4	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-
6B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-
18C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19F	-	-	-	-	-	-	2	2	-	-	-	-
23F	-	-	-	-	-	2	-	2	-	-	-	-
7 bileşenli KPA serotipleri	0	0	2	2	1	2	2	5	0	0	1	1
1	-	-	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7F3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-
6A	-	1	-	1	-	-	1	1	-	-	-	-
19A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13 bileşenli KPA ile kapsama eklenen serotipler	0	1	1	2	1	0	1	2	0	1	0	1

Tablo 4.7 Pnömonokokkal sepsislerde saptanan pnömonokok serotipleri - devam.

	2008-2010				2011-2013				2014-2016			
	24 ay ve altı	25 ay – 60 ay	60 ay üstü	Toplam	24 ay ve altı	25 ay – 60 ay	60 ay üstü	Toplam	24 ay ve altı	25 ay – 60 ay	60 ay üstü	Toplam
23A	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
8	-	-	1	1	-	-	-	--	-	-	-	-
C+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
D+	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
18F	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
18A/B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
13 bileşenli KPA ile kapsam dışında kalan serotipler*	0	0	1	1	0	0	1	1	3	-	2	5

* Listede yalnız rastlanan serotiplere yer verilmiştir.

Hastanemizde sepsis klinik tanısı ile izlenen hastaların 178'sinde (% 81), hastanın eşlik eden bir hastalığı olduğu gözlenmiştir. 2005-07 döneminde sepsis klinik tanısı ile izlenen hastaların % 67'sinde, 2008-10 döneminde % 69'unda, 2011-13 döneminde % 80'inde ve 2014-2016 döneminde % 90'ında eşlik eden bir hastalık bulunmaktadır. Eşlik eden hastalık oranı, 2014-2016 döneminde istatistik olarak anlamlı oranda artmıştır ($p=0,003$).

Hastaların eşlik eden hastalıkları, tutulum gösteren organ sistemine göre sınıflanmıştır. Dönemlere göre ayrılmış ve eşlik eden hastalığının tutulum gösterdiği organ sistemine göre sınıflanmış sepsis klinik tanısı ile izlenmiş hasta sayıları Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8 Sepsis olgularının eşlik eden hastalıklara göre dağılımı*.

	2005-2007		2008-2010		2011-2013		2014-2016		Toplam	
	Tüm	PÜO**	Tüm	PÜO**	Tüm	PÜO**	Tüm	PÜO**	Tüm	PÜO**
Eşlik eden hastalık yok	12	4	9	0	9	1	12	1	42	6
Eşlik eden hastalık var	24	12	20	12	30	9	104	8	178	41
hematolojik	6	5	7	6	13	7	35	0	61	18
onkolojik	1	0	3	3	4	1	15	3	23	7
kalıtsal immün yetmezlik	1	1	1	0	4	0	3	1	9	2
kafa kaidesi kırığı	1	1	1	1	0	0	2	2	4	4
ventriküloperitoneal (V-P) şant	0	0	1	0	0	0	2	0	3	0
santral sinir sistemi (V-P şant dahil)	5	2	2	1	1	0	19	2	27	5
kardiyovasküler sistem	2	1	2	0	1	0	19	0	24	1
solunum sistemi	4	2	1	1	0	0	18	1	23	4
gastroenterolojik	5	1	1	0	4	0	16	1	26	2
metabolik hastalık	3	1	1	0	3	0	9	1	16	2
nefrolojik	2	1	0	0	2	1	8	1	12	3
endokrinolojik	1	0	3	1	0	0	6	2	10	3
romatolojik	0	0	0	0	0	0	3	0	3	0
genetik sendromik	0	0	6	1	2	0	13	1	21	2
Toplam	36	16	29	12	39	10	116	9	220	47

* Hastaların birden fazla sistem tutulumu varsa, hastalar her sistemde ayrı ayrı birer defa sayılmıştır. ** pnömokok üremesi olan olgular

Başvuru anında, sepsis klinik tanısı ile izlenen 220 hastanın yetmiş üçünün (% 33) kortikosteroid, ellidokuzunun (% 27) kortikosteroid dışında immün supresif ilaç kullanmakta olduğu, ikisinin (% 1) splenektomi geçirmiş olduğu tespit edilmiştir. Başvuru anında, pnömokoka bağlı sepsis geçiren 47 hastanın yirmialtısının (% 55) kortikosteroid, yirmisinin (% 43) kortikosteroid dışında immünsupresif ilaç kullanmakta olduğu tespit edilmiştir. Kortikosteroid kullanmak ve kortikosteroid dışında immünsupresif ilaç kullanmanın pnömokok sepsisi için diğer sepsislere göre anlamlı derecede daha yüksek risk taşıdığı bulunmuştur (sırasıyla p=0,001 ve p=0,005). Pnömokok üremesi tespit edilen sepsis hastalarının hiçbirine splenektomi yapılmamıştır.

Sepsis tedavisi verilmiş 220 hastanın seksenüçü (% 39), pnömokok üremesi olan 47 hastanın ise sekizi (% 20) eks olmuştur. Pnömokok sepsisinde ölüm oranı tüm sepsislere kıyasla daha düşük bulunmuştur (p=0,006). Ölümle sonuçlanan pnömokok sepsislerinin klinik özeti Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9 Pnömokok sepsisi ile kaybedilen olguların klinik özeti.

	Yıl	Yaş	Eşlik eden hastalık	Direnç paneli
1	2005	7 ay	yok	penisilin duyarlı eritromisin duyarlı
2	2005	7 yaş	kafa kaidesi kırığı	penisilin duyarlı eritromisin duyarlı
3	2007	2 yaş	akut myeloid lösemi M7	penisilin dirençli eritromisin dirençli
4	2008	1 yaş	akut lenfoblastik lösemi	eritromisin duyarlı
5	2008	15 yaş	Akut lenfoblastik lösemi, epilepsi	penisilin duyarlı eritromisin dirençli
6	2009	5 yaş	toplum kökenli pnömoni	penisilin dirençli eritromisin dirençli
7	2011	6 yaş	hemofagositik sendrom	penisilin duyarlı eritromisin dirençli
8	2016	15	torakal ependimom	penisilin dirençli eritromisin dirençli sefalosporin dirençli

Sepsis klinik tanısı ile izlenen hastalardan pnömokok üremesi olanlar içerisinde, 10 üremede (% 25) hiçbir antibiyotiğe karşı direnç görülmemiştir. Penisiline orta düzeyde direnç 19 olguda (% 51), ağır düzeyde direnç 5 olguda (% 14), eritromisine direnç 23 olguda (% 59) gözlenmiştir. Direnç oranlarında dönemler arasında penisilin direnç oranı veya eritromisin direnç oranı için fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,051$ ve $p=0,104$). Pnömokoka bağlı sepsis olgularında antibiyotik direnci olan ve olmayan pnömokok üremelerinin dönemlere göre dağılımı Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10 Pnömokoka bağlı sepsis olgularında antibiyotik direnci ve dönemlere göre dağılımı*.

	2005-2007			2008-2010			2011-2013			2014-2016			Toplam		
	d	o	di	d	o	di	d	o	di	d	o	di	d	o	di
Penisilin	7	8	1	4	6	1	-	2	1	2	3	2	13	19	5
	p=0,051														
	d	di	d	di	d	di	d	di	d	di	d	di	d	di	
Eritromisin	9	6	6	6	-	3	1	8	16	23					
	p=0,104														
	d	di	d	di	d	di	d	di	d	di	d	di	d	di	
Sefalosporin	2	1	3	-	-	-	2	2	7	3					

*Her üreme için her üç antibiyotik de çalışılmamıştır. d. duyarlı, o. orta duyarlı, di. dirençli

Hastanemizde 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında toplam 419 hastanın menenjit tanısı ile izlendiği saptanmıştır. Hastaların 270'i (% 64) erkek, 149'u (% 36) kızdır. Yirmidört aylık ve daha küçük 201 hasta (% 48), yaşı 25 ay ile 60 ay arasında 46 hasta (% 11) ve 60 aydan daha büyük 172 hasta (% 41) vardır. 2005-07 döneminde 137 hasta (% 33), 2008-10 döneminde 141 hasta (% 34), 2011-13 döneminde 114 hasta (% 27) ve 2014-2016 döneminde 27 hasta (% 6) tanı almıştır. Yirmidört aylık ve daha küçük hastalardan 59'u (% 29) 2005-07 döneminde, 68'i (% 34) 2008-10 döneminde, 62'si (% 31) 2011-13 döneminde ve 12'si (% 6) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Yaşı 25 ay ile 60 ay arasında hastalardan

18'i (% 39) 2005-07 döneminde, 16'sı (% 35) 2008-10 döneminde, dokuzu (% 20) 2011-13 döneminde ve üçü (% 6) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Altmış aydan daha büyük hastalardan 60'ı (% 35) 2005-07 döneminde, 57'si (% 33) 2008-10 döneminde, 43'ü (% 25) 2011-13 döneminde ve 12'si (% 7) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Dönemler arasındaki fark incelendiğinde, hem bütün hasta grubunda hem de her bir yaş grubunda menenjit tanısı ile izlenen hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (p=0,588) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Menenjit olgularının dönemlere göre dağılımı.

Yaş	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	Toplam
24 ay ve altı	59	68	62	12	201
Yüzde A*	% 29	% 34	% 31	% 6	% 100
Yüzde B**	% 43	% 48	% 54	% 44	% 48
25 ay – 60 ay	18	16	9	3	46
Yüzde A*	% 39	% 35	% 20	% 6	% 100
Yüzde B**	% 13	% 11	% 8	% 12	% 11
60 ay üstü	60	57	43	12	172
Yüzde A*	% 35	% 33	% 25	% 7	% 100
Yüzde B**	% 44	% 41	% 38	% 44	% 41
Toplam	137	141	114	27	419
Yüzde A*	% 33	% 34	% 27	% 6	% 100
Yüzde B**	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100

p=0,588

* Yüzde A: Her bir yaş grubundaki vakaların dönemlere göre yüzdesinin dağılımı

** Yüzde B: Her bir dönemdeki vakaların yaş grubuna göre yüzdesinin dağılımı

Hastanemizde 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında menenjit tanısı ile izlenen hastaların 23'ünde (% 5) pnömokok üremesi saptanmıştır. 2005-07 döneminde dört hastada (% 17), 2008-10 döneminde dokuz hastada (% 39), 2011-13 döneminde altı hastada (% 27) ve 2014-2016 döneminde dört hastada (% 17) pnömokok üremesi vardır. Pnömokokkal menenjit sayıları, tüm menenjit olgularının, 2005-2007 döneminde % 3, 2008-2010 döneminde % 7, 2011-2013 döneminde % 5, 2014-2016 döneminde % 15 kadarını oluşturmaktadır. Dönemler arasındaki fark incelendiğinde, menenjit ile izlenen hastalarda görülen pnömokok üreme sayısında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,168$). Yirmidört aylık ve daha küçük 10 hastada (% 43), yaşı 25 ay ile 60 ay arasında iki hastada (% 9) ve 60 aydan daha büyük 11 hastada (% 48) pnömokok üremesi bulunmaktadır. Yirmidört aylık ve daha küçük olup pnömokok üremesi saptanan hastalardan üçü (% 30) 2005-07 döneminde, dördü (% 40) 2008-10 döneminde, biri (% 10) 2011-13 döneminde ve ikisi (% 20) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. Yaşı 25 ay ile 60 ay arasında pnömokok üremesi saptanan iki hastadan biri (% 50) 2005-07 döneminde, diğeri (% 50) 2008-10 döneminde muayene edilmiştir. 2011-13 döneminde ve 2014-16 döneminde yaşı 25 ay ile 60 ay arasında olup pnömokok üremesi saptanan hasta olmamıştır. Altmış aydan daha büyük pnömokok üremesi saptanan hastalardan dördü (% 36) 2008-10 döneminde, beşi (% 46) 2011-13 döneminde ve ikisi (% 18) 2014-2016 döneminde muayene edilmiştir. 2005-07 döneminde, yaşı 25 ay ile 60 ay arasında olup pnömokok üremesi saptanan hasta olmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 Pnömokoka bağlı menenjit olgularının dönemlere göre dağılımı.

Yaş	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	Toplam
24 ay ve altı	3	4	1	2	10
Yüzde A*	% 30	% 40	% 10	% 20	% 100
Yüzde B**	% 75	% 44	% 17	% 50	% 43
25 ay – 60 ay	1	1	0	0	2
Yüzde A*	% 50	% 50	% 0	% 0	% 100
Yüzde B**	% 25	% 12	% 0	% 0	% 9
60 ay üstü	0	4	5	2	11
Yüzde A*	% 0	% 36	% 46	% 18	% 100
Yüzde B**	% 0	% 44	% 83	% 50	% 48
Toplam	4	9	6	4	23
Yüzde A*	% 17	% 39	% 27	% 17	% 100
Yüzde B**	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100

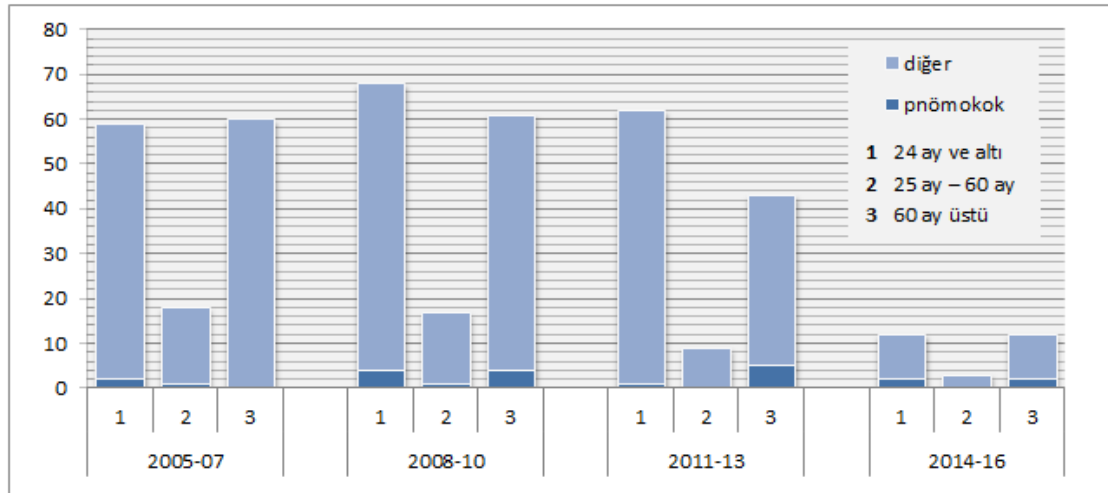
* Yüzde A: Her bir yaş grubundaki vakaların dönemlere göre yüzdesinin dağılımı

** Yüzde B: Her bir dönemdeki vakaların yaş grubuna göre yüzdesinin dağılımı

Menenjit ve pnömokokkal menenjit ile izlenen hastalar, Tablo 4.13 ve Şekil 4.6'da sunulmuştur.

Tablo 4.13 Menenjit olgularında pnömokok üremeleri.

	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	Toplam
Pnömokok	Sayı	Sayı	Sayı	Sayı	Sayı
+	4 (% 3)	9 (% 7)	6 (% 5)	4 (% 15)	23 (% 5)
-	133 (% 97)	132 (% 93)	108 (% 95)	23 (% 85)	396 (% 95)
Toplam	137 (% 100)	141 (% 100)	114 (% 100)	27 (% 100)	419 (% 100)
p=0,168					

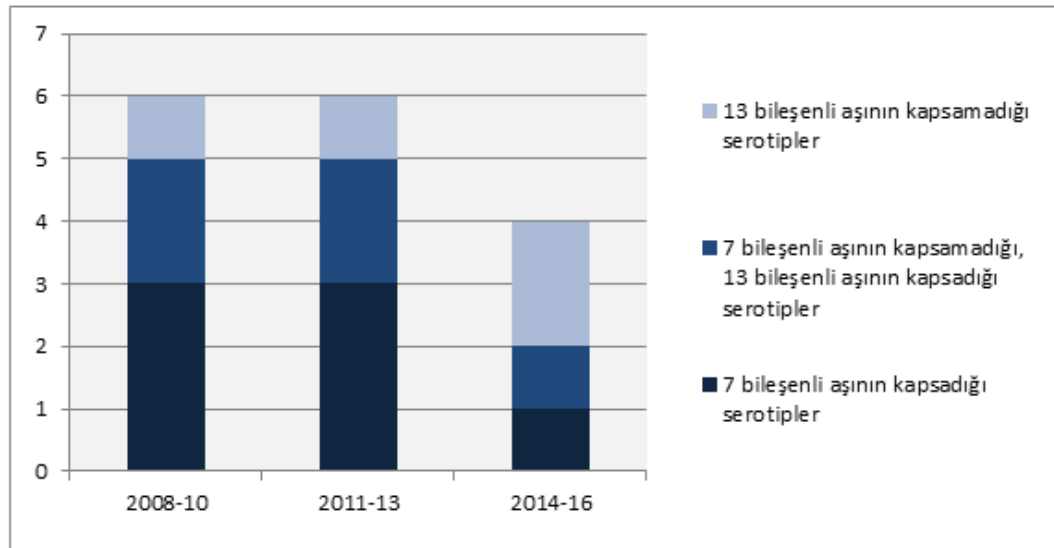


Şekil 4.6 Menenjit olgularının dönemlere göre dağılımı.

Hastanemizde, 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında saptanan 22 pnömokokkal menenjit olgusunun 16'sında pnömokok serotipi belirlenmiştir. Yirmidört aylık ve daha küçük dört hastada, yaşı 25 ay ile 60 ay arasında bir hastada ve 60 aydan daha büyük 11 hastada pnömokok serotiplendirmesi yapılmıştır. 2005-07 döneminde serotip çalışması bulunmamaktadır. 2008-10 döneminde, hastaların üçünde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, ikisinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı ancak 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, birinde 13 bileşenli konjuge pnömokok

aşısının kapsamadığı serotipler saptanmıştır. 2011-13 döneminde, hastaların üçünde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, ikisinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı ancak 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, birinde 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı serotipler saptanmıştır. 2014-16 döneminde, hastaların birinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, birinde yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı ancak 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsadığı serotipler, ikisinde 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı serotipler saptanmıştır.

Saptanan pnömokok serotiplerinin üç yıllık dönemlere göre dağılımı ve Şekil 4.7’de ve Tablo 4.14’te verilmiştir.



Şekil 4.7 Aşıların menenjit olgularında pnömokok serotipleri kapsama oranlarının dönemsel dağılımı.

Tablo 4.14 Pnömonokokkal menenjitlerde saptanan pnömonokok serotipleri.

	2008-2010				2011-2013				2014-2016			
	24 ay ve altı	25 ay – 60 ay	60 ay üstü	Toplam	24 ay ve altı	25 ay – 60 ay	60 ay üstü	Toplam	24 ay ve altı	25 ay – 60 ay	60 ay üstü	Toplam
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6B	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-
9V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18C	-	1	-	1	-	-	2	2	-	-	-	-
19F	-	-	1	1	-	-	-	-	1	-	-	1
23F	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
7 bileşenli KPA serotipleri	0	1	2	3	1	0	2	3	1	0	0	1
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7F3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	2	2	-	-	-	-
6A	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
19A	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
13 bileşenli KPA ile kapsama eklenen serotipler	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	1	1

Tablo 4.14 Pnömonokokkal menenjitlerde saptanan pnömonokok serotipleri - devam.

	2008-2010				2011-2013				2014-2016			
	24 ay ve altı	25 ay – 60 ay	60 ay üstü	Toplam	24 ay ve altı	25 ay – 60 ay	60 ay üstü	Toplam	24 ay ve altı	25 ay – 60 ay	60 ay üstü	Toplam
R+	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
33B	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
15B	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
15A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
13 bileşenli KPA ile kapsam dışında kalan serotipler*	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	2

* Listede yalnız rastlanan serotiplere yer verilmiştir.

Hastanemizde menenjit tanısı ile izlenen hastaların 145'inde (% 35), hastanın eşlik eden bir hastalığı olduğu gözlenmiştir. 2005-07 döneminde eşlik eden hastalığı olan 41 hastada (% 29), 2008-10 döneminde 44 hastada (% 30), 2011-13 döneminde 39 hastada (% 27) ve 2014-2016 döneminde 21 hastada (% 14) menenjit gelişmiştir. Bu sayılar, menenjit tanısı ile izlenen hastaların 2005-07 döneminde % 30'una, 2008-10 döneminde % 31'ine, 2011-13 döneminde % 34'üne ve 2014-2016 döneminde % 78'ine karşılık gelmektedir. Eşlik eden hastalık oranı, 2014-2016 döneminde istatistik olarak anlamlı şekilde artmıştır ($p=0,000$). Hastaların eşlik eden hastalıkları, tutulum gösteren organ sistemine göre sınıflanmıştır. Eşlik eden hastalığı olanların % 73'ünde santral sinir sistemi tutulumlu bir hastalık bulunmaktadır. Santral sinir sistemi tutulumu olan hastaların % 62'sini tek başına V-P şant taşıyan hastalar oluşturmaktadır. Ventriküloperitoneal şant taşıyan 66 hastada menenjit geliştiği gözlenmiştir. Bu hastaların üçünde (% 5) beyin omurilik sıvısı kültüründe pnömok saptanmıştır. Ventriküloperitoneal şant taşıyan hastalarda görülen menenjitler içinde pnömokok menenjiti oranı, tüm menenjitler içinde izlenen pnömokok oranından yüksek değildir ($p=0,92$). Ventrikoperitoneal şant hastalarında menenjit sayısı, 2005-07 döneminde 20 hastada (% 30), 2008-10 döneminde 17 hastada (% 26), 2011-13 döneminde 20 hastada (% 30) ve 2014-2016 döneminde toplam menenjit sayısı gibi azalarak 9 hastada (% 14) gözlenmiştir. Bununla birlikte, menenjit sayısı içindeki toplam payı % 15'ten % 33'e çıkmıştır. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,043$).

Dönemlere göre ayrılmış ve eşlik eden hastalığının tutulum gösterdiği organ sistemine göre sınıflanmış menenjit tanısı ile izlenmiş hasta sayıları Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15 Menenjit olgularının eşlik eden hastalıklara göre dağılımı*.

	2005-2007		2008-2010		2011-2013		2014-2016		Toplam	
	Tüm	PÜO**	Tüm	PÜO**	Tüm	PÜO**	Tüm	PÜO**	Tüm	PÜO**
Eşlik eden hastalık yok	96	4	97	3	75	2	6	1	274	9
Eşlik eden hastalık var	41	0	44	6	39	4	21	3	145	13
hematolojik	1	0	3	1	0	0	2	0	6	1
onkolojik	3	0	5	0	5	0	0	0	13	0
kalıtsal immün yetmezlik	0	0	3	0	0	0	1	0	4	0
kafa kaidesi kırığı	3	0	2	0	6	2	3	1	14	3
V-P şant	20	0	17	2	20	1	9	0	66	3
santral sinir sistemi (V-P şant dahil)	31	0	30	4	30	2	15	1	106	7
kardiyovasküler sistem	1	0	0	0	2	0	2	0	5	0
solunum sistemi	0	0	2	1	0	0	1	0	3	1
nefrolojik	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
gastroenterolojik	0	0	1	0	0	0	2	1	3	1
metabolik hastalık	2	0	0	0	1	0	0	0	3	0
endokrinolojik	3	0	4	1	1	0	0	0	8	1
romatolojik	0	0	3	0	1	0	1	0	5	0
genetik sendromik	1	0	1	1	0	0	0	0	2	1
Toplam	137	4	141	9	114	6	27	4	419	23

* Pnömokoksik ve genel anlamda menenjit içinrisk oluşturabilecek hastalıklar eşlik eden hastalık olarak değerlendirilmiştir. Hastaların birden fazla sistem tutulumu varsa, hastalar her sistemde de birer defa sayılmıştır. ** pnömokok üremesi olan olgular

Menenjit tedavisi alan 419 hastanın yedisinin (% 2) başvuru anında kortikosteroid, dördünün (% 1) başvuru anında kortikosteroid dışında immünsupresif ilaç kullanmakta olduğu, birinin ise (% 2) splenektomi geçirmiş olduğu tespit edilmiştir. Başvuru anında, pnömokoka bağlı menenjit geçiren 18 hastanın ikisinin (% 11) kortikosteroid, birinin (% 6) kortikosteroid dışında immünsupresif ilaç kullanmakta olduğu tespit edilmiştir. Kortikosteroid kullanmak ve kortikosteroid dışında immünsupresif ilaç kullanmanın pnömokok menenjiti için diğer menenjitlere göre anlamlı derecede daha yüksek risk taşıdığı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,041$). Pnömokok üremesi tespit edilen menenjit hastalarının hiçbirine splenektomi yapılmamıştır.

Menenjit tedavisi verilmiş 419 hastanın 18'i, pnömokok üremesi olan 23 hastanın ise üçü kaybedilmiştir. Pnömokok menenjitinde ölüm oranı, tüm menenjitlerdeki ölüm oranından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). Ölümle sonuçlanan pnömokok menenjitlerinin klinik özeti Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16 Pnömokok menenjiti ile kaybedilen olguların klinik özeti.

	Dönem	Yaş	Altta yatan hastalık	Direnç paneli
1	2008	15 yaş	akut lenfosittik lösemi, epilepsi	penisilin duyarlı eritromisin duyarlı
2	2009	5 yaş	toplum kökenli pnömoni	penisilin duyarlı eritromisin dirençli
3	2014	14 ay	geçirilmiş sitomegalovirus ensefaliti, hidrosefali, V-P şant,	penisilin dirençli eritromisin dirençli

Menenjit tanısı ile izlenen hastalardan pnömokok üremesi olanlar içerisinde, yedi üremede (% 39) hiçbir antibiyotiğe karşı direnç görülmemiştir. Penisiline orta düzeyde direnç 5 üremede (% 26), ağır düzeyde direnç 9 üremede (% 47), eritromisin direnç oranı % 50 olarak gözlenmiştir. Pnömokoka bağlı menenjit olgularında antibiyotik direnci olan ve olmayan pnömokok üremelerinin dönemlere göre dağılımı Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17 Pnömokoka bağlı menenjit olgularında antibiyotik direnci ve dönemlere göre dağılımı*.

	2005-2007			2008-2010			2011-2013			2014-2016			Toplam		
	d	o	di	d	o	di	d	o	di	d	o	di	d	o	di
Penisilin	2	1	1	1	3	4	1	1	1	1	-	3	5	5	9
	d	di		d	di		d	di		d	di		d	di	
Eritromisin	1	2		4	4		3	-		1	3		9	9	
	d	di		d	di		d	di		d	di		d	di	
Sefalosporin	1	-		-	-		-	-		2	1		3	1	

*Her üreme için her üç antibiyotik de çalışılmamıştır. d. duyarlı, o. orta duyarlı, di. dirençli

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, sepsis klinik tanısı ile antibiyotik tedavisi verilmiş hastaların yüzde sekseninde, bu hastalardan pnömokok bakteriyemisi tespit edilen hastaların yüzde seksesekizinde altta yatan bir hastalık olduğu gözlenmiştir. Pnömokok bakteriyemilerinin, bakteriyemi tedavisi alan hastaların yüzde yirmisini oluşturduğu görülmektedir. Bakteriyemilerin, özellikle aşı öncesi dönemde, en sık pnömokok nedeni olduğu bilinmektedir (39). Pnömokokal bakteriyeminin sıklıkla altta yatan hastalık olmayan çocuklarda görüldüğü ve gram negatif bakterilere oranla septik şok riskinin düşük olduğu bilgisi de uzun süredir geçerlidir (39). Çalışmamızdaki bu veri, bu bilgilerle esasında tutarlıdır çünkü ülkemizde Avrupa'ya daha benzer şekilde ve Kuzey Amerika'nın aksine, başvuruda toksik olmayan çocuklardan ateş nedenine yönelik kan kültürü alma alışkanlığı yüksek değildir. Bu durum, saptanan bakteriyemilerin, çok büyük bir kısmının sepsis şüphesiyle alınan kan kültürlerinden öğrenilmesini ve dolayısıyla elimizdeki örneklemin sepsis kliniğini daha iyi karşılmasına neden olur. Böylesi bir örnekleme, immünsupresif olan ya da diğer risk faktörlerini taşıyan kronik hastaların yüksek yoğunlukta çıkması şaşırtıcı olmaz. Çalışma örnekleminin bu kısıtı nedeniyle, aşının bakteriyemi üzerine etkilerine ilişkin yorum yapılamaz. Çalışma, sepsise odaklanmıştır.

2014-2016 döneminde, dönemler arasında pnömokokal sepsis sayısını kıyaslayacak düzeyde veri elde edilememiştir, bununla beraber, bir gözlem olarak toplam pnömokokal sepsis sayısının dönemler ilerledikçe azaldığı görülmüştür. Pnömokokal sepsis olgularının tüm sepsisler içerisindeki payında, 2014-16 döneminde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir. Bu bulgu, yedi bileşenli aşının uygulamaya başlandıktan sonra invazif pnömokokal hastalıklara karşı koruyucu özellik göstermeye başladığına kanıttır. Bu savı destekler şekilde, aşı uygulaması başladıktan sonra tespit edilebilen pnömokok serotiplerinin büyük çoğunluğunun, aşı öncesinde daha az sayıda rastlanan aşının kapsamadığı serotiplerden oluştuğu ve aşılardan kapsadığı serotiplerin tespit sayısının paralel olarak azaldığı da görülmektedir.

2014-2016 döneminde, toplam sepsis sayısında üç kata varan anlamlı derecede artış gözlenmiştir. Pnömokok, en yüksek sayıda ve oranda sepsise neden olan etken olduğu için (39), pnömokok sepsisinde azalma varken, toplam sepsis

sayısında artış gözlenmesi izaha muhtaçtır. Bu durum, pnömokokkal sepsis sayısı ve oranı azalmakta olduğu için, pnömokok aşısının etkisizliği ile ilişkilendirilemez. Alt hasta grupları incelendiğinde, sepsis sayısında artışta iki sebep göze çarpmaktadır. Birincisi, hematoloji ve onkoloji polikliniklerimizde izlenmekte olan kronik immünsupresif hastalığı olan hasta sayısında görülen artış, bu hasta gruplarında görülen sepsis sayısını yükseltmiştir. Tek başına bu etki, pnömokokkal sepsis oranı sabit kalarak, hastanemizde tedavi edilen tüm sepsis hastalarının sayıca artmasına sebep olabilir, bununla birlikte sepsis sayısındaki artış, hematoloji ve onkoloji takipli kronik hasta kaynaklı artışın ötesindedir. Sepsis sayısındaki artışın ikinci sebebi, çocuk yoğun bakım ünitesinin toplam yatak sayısındaki artış ve ileri yaşam destek kapasitesindeki yükselmedir. Hematoloji ve onkoloji dışındaki alt gruplardaki değişimler incelendiğinde, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem sorunları 2014-2016 döneminde sayıca oldukça arttığı görülmektedir. Bu sorunların çoğunlukla, pozitif inotropik tedavi, mekanik ventilasyon tedavisi ve iskemik hepatit olduğu, hastaların çoklu organ yetmezliğinde izlendiği görülmektedir. Hasta profilleri incelendiğinde, bu hastaların büyük çoğunluğunda, kronik primer bir gastrointestinal ya da solunum sistemi hastalığı bulunmamaktadır. Daha öncesinden altta yatan kronik hastalık açısından bakıldığında konjenital kalp hastalığı ve metabolik hastalıklar bu grupta ilk sıradadır. Sepsis sayısında kaydedilen bu dramatik artış, kısmen gram negatif ve kateter ilişkili *Staphylococcus* bakteriyemilerindeki artış kaynaklı düşünülebilir. Bununla birlikte, bu hasta grubundaki toplam kan aerob bakteriyel kültür sayısında bu yükselişi açıklayacak büyüklükte bir artış yoktur. Bu durum, ayırıcı tanıda sepsisin ekarte edilemeyeceği bu hasta grubunda, çoklu organ yetmezliğinin sepsisten daha çok fokal enfeksiyon ile tetiklenmiş kardiyolojik ya da metabolik sebeplerle gerçekleştiğini kuvvetle düşündürmektedir.

Çalışmamızda literatürü doğrular biçimde, hematolojik, onkolojik hastalık, steroid ve immünsupresif kullanımının pnömokok sepsisi açısından ek risk taşıdığı görülmektedir. Bununla beraber, asplenili hasta popülasyonu içerisinde pnömokok sepsisi çok nadir gözlenmiştir. Splenektomili hastaların bütün hastalar içinde çok seyrek olarak görülmesi, pnömokok sepsisi için en yüksek risklerden birine sahip olduğu bilinen bu hastaların profilaksi rejimlerine katı bir şekilde uyduklarını ya da

hastanemizde splenektomi ameliyat uygulamasının eskiye kıyasla çok azaldığını gösteriyor olabilir.

Ülkemizde yapılan çok merkezli sürveyans çalışmaları sayesinde, *Haemophilus influenza* aşılama sonrası ardından, rutin pnömokok aşısı uygulaması öncesinde, en sık görülen menenjit nedeninin pnömokok olduğu tespit edilmiş, 13 bileşenli aşı uygulaması ardından, pnömokokal menenjitte görülen dramatik düşüş ile menenjitin % 90 nedeni *Neisseria meningitidis* olarak değişmiştir (112). Bu düşüş için geçen üç senelik aşılama süresi, yedi bileşenli aşı sonrası, toplumda yeterli bağışıklama oranı için geçmesi gereken süre olarak düşünülmüştür (112). Çalışmamızda bu bulgularla uyumlu bir şekilde, hastanemizde izlenen menenjit sayısı, 2014-2016 dönemine erişildiğinde, istatistiksel olarak anlam gösterilemese de, yüzde yetmişbeşe varan oranda düşmüştür. Aşının pnömokokal menenjite karşı koruyucu olduğu savını destekler şekilde, aşı uygulaması başladıktan sonra tespit edilebilen pnömokok serotiplerinin büyük çoğunluğunun, aşı öncesinde daha az sayıda rastlanan aşının kapsamadığı serotiplerden oluştuğu ve aşıların kapsadığı serotiplerin tespit sayısının paralel olarak azaldığı da görülmektedir.

Klinik olarak menenjit düşünülerek tedavi verilmiş hastaların yüzde altmışdördünde altta yatan bir hastalık yoktur. Bütün menenjitlerin yüzde yirmidörtlük bir oranında eşlik eden santral sinir hastalıkları vardır. Bu oran, eşlik eden hastalığı olan menenjit tanılı çocukların yüzde yetmişdördüne denk gelir. Toplam içindeki yüzde onaltılık bir pay sadece V-P şant taşıyan hastalardır. Diğer hastaların büyük çoğunluğunun nöroşirurjik girişim öyküsü vardır. Toplam içinde % 3'lük bir pay ise tek başına kafa kaidesi kırıklarına aittir. Bu veriler, altta yatan hastalıklar açısından, en sık karşılaştığımız bilinen menenjit riskinin dura bütünlüğünün bozulması halleri olduğunu göstermektedir. Aşı uygulaması ile hem daha öncesinde sağlıklı olan çocuklarda hem de eşlik eden hastalığı olan çocuklarda menenjit sayısında azalma vardır. Bununla birlikte, 2014-2016 döneminden önce, tüm menenjit olgularının yaklaşık üçte ikisi eşlik eden herhangi bir hastalığı olmayan çocuklarda görülmekte iken, 2014-2016 dönemiyle tüm menenjit olgularının yaklaşık beşte dördü eşlik eden hastalığı olan çocuklarda gözlenmeye başlanmıştır. Bu durum, aşının koruyucu etkisinin sağlıklı çocuklarda net bir şekilde izlendiğine, ancak,

özellikle anatomik bariyer bütünlüğünde bozukluk bulunan çocuklarda koruyuculuğunun daha sınırlı olduğuna işaret etmektedir.

Toplam menenjit sayısındaki değişimle tutarsız olarak, aşı uygulaması öncesi dönem ile aşı uygulaması başladıktan sonra, BOS kültüründe pnömokok üreme sayıları arasında fark bulunamamıştır. Bunun nedeni, aşılama uygulamaları öncesindeki dönemde de BOS kültüründe pnömokok üreme sayısının düşük olmasıdır. Kapsamlı çalışmalarla ülkemiz çapındaki aşılama öncesi en önemli menenjit etkeninin pnömokok olduğu bilinmekte iken ve pnömokok aşılması ardından menenjit sayısının düştüğü gözlemi bizim çalışmamızda da teyit edilmişken, bu bulgu hastanemizdeki menenjitlerde pnömokokun BOS kültürlerinde gösterilememiş olmasıyla açıklanır. Bu durum, üçüncü basamak bir hastane olarak, menenjit vakalarının önemli bir kısmının, sevk öncesi olasılıkla birkaç doz antibiyotik tedavisi almış olarak kabul edilmesi ile ilişkilendirilebilir. Olasıdır ki özellikle aşılama uygulamaları öncesinde pnömokok olarak adlandırılmamış menenjitlerin önemli bir kısmı gerçekte pnömokoktur. Her durumda, hızlı antijen testlerinin önemi bir daha ortaya çıkmaktadır.

Steroid ya da başka bir immünsupresif kullanmanın pnömokok menenjiti için ilave risk taşıdığı gözlenmiştir. Pnömokoka bağlı menenjitlerde ölüm oranının tüm menenjitlere kıyasla daha yüksek olduğu da hesaplanmıştır. Bu bulgular literatürle uyumlu olmasına karşın, pnömokok üremelerinin, bütün içindeki pnömokokkal menenjitleri karşılamadığı göz önüne alındığında, bu çalışma özelinde bu veri anlamlı olarak öne sürülemez.

Hem menenjit olgularından elde edilen pnömokok üremelerinde hem sepsis olgularından elde edilen pnömokok üremelerinde, daha önce Türkiye'den bildirilen direnç oranlarının üzerinde direnç gözlenmiştir (34). Direnç oranlarının azalması üzerinde aşı dönemleri arasında fark bulunamamıştır. Hastalık kliniklerinin ağırlığı incelenmemekle birlikte, son dönemdeki ölüm olgularında izole edilen pnömokokların çoklu direnç taşıyor olduğu dikkat çekmektedir.

Literatürde, bazı çalışmalar pnömoni olgularının toplam sayısının aşı uygulamalarının ardından azaldığını (101, 107, 108, 117), bazı çalışmalar ise değişmediğini ya da arttığını bildirmektedir (86, 109). Çalışmamızda bizim gözlemimiz, pnömokok aşı uygulaması ardından hastanemizde pnömoni toplam

sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmediğidir. 2014-2016 döneminde, 2005-2007 dönemine kıyasla azalmak bir yana, pnömoni olgularında sayıca artış vardır. 2008-2011 döneminde herhangi bir azalma gözlenmeyişi, o dönemde pnömonilerin önlenmesi için ulaşılmaması gereken toplam bağışıklama oran ve süresine henüz ulaşılmamış olduğunu düşündürebilir. Bununla beraber, 2014-2016 döneminde halen herhangi bir azalma gözlenmemiş olması, bu savın aleyhinedir. Pnömoni sayısında azalma gözlenmeyişi, tek başına, aşı uygulamasının pnömoni sayısına etki etmediğine delil olarak öne sürülemez. Bunun olası nedeni, çalışmanın çok merkezli olmaması nedeniyle, yalnız hastanemize başvuran hastaları incelemiş olmasından kaynaklanan bir gözlem hatasıdır. Hastanemize toplam başvuru sayıları, ülkemiz sağlık kuruluşu başvuru kurallarının değişmesine paralel olarak, tüm toplumun herhangi bir sağlık kuruluşuna toplam başvuru sayısındaki değişimin üzerinde oranlarda artmıştır. Bu durum, kaçınılmaz olarak, daha fazla sayıda ayaktan izlenebilecek pnömoni olgusunun hastanemizde tanı alması sonucunu doğurmuştur. Literatürdeki toplam pnömoni sayısında artış bildiren çalışmalarda, radyolojik olarak gösterilmiş lobar pnömoni sayısında, hipoksik pnömoni sayısında ve hastaneye yatış sayılarında azalma bildirmiştir (86). Hipoksik ve toksik pnömoni tablosundaki azalma, kısmen aşılardan bakteriyemik pnömoniye karşı koruyucu olması ile açıklanabilir. Buna karşın, daha hafif kliniklerin bölgeler arası bildirimlerindeki ciddi düzeydeki fark, invazif olmayan pnömoninin önlenmesinde aşının koruyucu etkisinin daha sınırlı olduğu ve başka halk sağlığı önlemlerindeki farklılıklardan kaynaklı değişiklikler görüldüğü savını destekleyebilir. Çalışmamızda, hastanemizdeki pnömoni olgularının klinik ve radyolojik özellikleri incelenmemiştir.

Pnömonokok aşı uygulaması ardından, otit başvurularında azalma gözlenen çalışmalar olduğu gibi, değişiklik gözlenmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (88-90). Bununla beraber, pnömonokok aşılması sonrasında, hastaneye yatış gerektiren komplike otit vakalarında ve mastoidit sayılarında azalma bildirilmiştir (118). Pnömonokok aşılması sonrası, otit olgularının sayısındaki azalmanın yalnız pnömonokoka bağlı otitlerde azalmadan değil, aynı zamanda pnömonokok harici mikroorganizmalara bağlı otit olgularında da görülen azalmadan olduğu gösterilmiştir (119). Bu durumun, pnömonokoka bağlı otitin erken eliminasyonuna bağlı olarak, mikst veya diğer ajanlara bağlı sekonder otit olgularının da

azalmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (119). Aşı serotiplerinin komplike vakalarda daha çok izole edildiği bilgisi de bu veriyle uyumludur (119). Çalışmamızda ise hastanemizde otit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Aşının herhangi bir koruyucu etkisi gözlenmemiştir. Bu durum aşının otit üzerinde koruyucu etkisi olmamasına yorulmamalıdır. Çalışmanın kapsadığı dönemde, yukarıda pnömoni konusunda bahsedildiği üzere, hastanemizde muayene edilen toplam hasta sayısında artışın otit tanısı sayısında da artışa neden olduğu düşünülmüştür. Ülkemiz sağlık kuruluşu başvuru kuralları değişikliği nedeniyle, öncesinde birinci basamak sağlık kuruluşunda muayene edilen pek çok otit, komplike olmadığı halde ilk tanısını hastanemiz polikliniklerinde almaya başlamıştır. Bu durum, kaçınılmaz olarak, çalışmamızda hastanemize başvuran otit sayısında artış olduğu verisinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Çalışmamızda, yatış gerektiren otit, komplike otit ve mastoidit olgularına ilişkin veri toplanmadığından, bu konuya ilişkin yorumda bulunulmamıştır.

Yapılan az sayıda çalışmada, yedi bileşenli aşı uygulaması sonrasında, sinüzit komplikasyonlarına bağlı yatışlarda, 5 yaştan büyük çocuklarda bir etki gözlenmezken, 2 yaştan küçük çocuklarda, hastane yatış sayılarında azalma bildirilmiştir (120). Bütün pnömokokkal sinüzit olgularında ise % 22 azalma bildirilmiştir (121). Otit veya pnömoni kadar fazla kayıt bulunmamaktadır. Çalışmamızda, 2008-2011 döneminde, 2005-2007 dönemine kıyasla sinüzit olgularında dört kata varan azalma vardır. Bununla birlikte, sonraki dönemde, sinüzit olguları kademeli olarak artış göstermektedir. Pnömoni ve otit olgularındaki değişimle beraber değerlendirildiğinde, 2005-2007 döneminde, muayene eden hekimler tarafından hata olarak yüksek sayıda sinüzit tanısı kaydedildiği düşünülmüş, pnömoni ve otite benzer olarak hastanemizde tanı konan sinüzit olgu sayısının giderek arttığı öngörülmüştür. Bu verilerle pnömokok aşılarının sinüzit lehine koruyuculuk oluşturduğuna ilişkin kanıt ileri sürülemez.

6. SONUÇLAR

1- Pnömonokok aşılama uygulaması sonrasında hastanemize başvuran pnömoni olgularının sayısında herhangi bir azalma olmamıştır. İnvazif pnömoniler ayrıca incelenmediğinden invazif pnömoni sayısında değişime dair veri yoktur.

2- Pnömonokok aşılama uygulaması sonrasında, hastanemize başvuran otit olgularının sayısında herhangi bir azalma olmamıştır. Yatış getektiren ve komplike otite dair ayrıca bir veri toplanmamıştır.

3- Pnömonokok aşılama uygulaması sonrası, hastanemize başvuran sinüzit sayısında herhangi bir azalma olmamıştır.

4- İnvazif olmayan hastalıkların sayısında herhangi bir fark bulunamaması, literatürde aşının invazif olmayan hastalıkların sayısında azalmaya doğrudan yol açmadığı ve bu hastalıkların sayısında azalmanın diğer halk sağlığı önlemleri varlığında ortaya çıkabildiğini savunan çalışmalarla uyumlu değerlendirilebilecek olsa da, çalışma döneminde herhangi bir sebeple hastanemize başvuru sayılarındaki artış göz önüne alındığında, aşının bu hastalıkların sıklığına kesin olarak etki etmediğine yorulamaz.

5- Pnömonokok aşılama uygulaması sonrası, aynı dönemde, herhangi bir sebeple hastanemize başvuru sayısının ve yoğun bakım kapasitesinin artmış olmasına bağlı olarak değerlendirilebilecek toplam sepsis sayısında görülen artışa rağmen, tespit edilen pnömonokok sepsisi oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma kaydedilmiştir. Bu veri, aşının sepsis ve bakteriyemiden koruduğuna bir kanıt olarak öne sürülebilir.

6- Pnömonokok aşılama uygulaması sonrası, hastanemize herhangi bir sebeple başvuran hasta sayısı artmasına rağmen, hastanemize başvuran menenjit sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma vardır. Bu veri, çalışmanın incelediği dönemde menenjitin en sık etkeninin pnömonokok olduğunun bilindiği ülkemizde, aşının menenjitten koruduğuna bir kanıt olarak öne sürülebilir. Bununla beraber pnömonokok menenjiti sayısında istatistiki olarak anlamlı azalma gösterilememiştir. Pnömonokokun gösterilebildiği menenjit vakaları, çalışmanın incelediği tüm dönemler boyunca, tüm menenjitlerin küçük bir kısmını oluşturabilmiştir. Bu durum muhtemelen, hastalardan alınan örneklerde, üçüncü basamak sağlık merkezi olarak, antibiyotik

sonrası sevk ile gelen hastaların yoğunluğuna bağlı şekilde, pnömokok gösterilememiş olması ile ilişkilidir. Aşının koruyucu olmadığına işaret etmez.

7- Çalışmamızda sepsis tanısı ile tedavi başlanan hastalar alınmıştır, bu durumda beklenir şekilde alta yatan hastalık oranı çok yüksektir. Bu nedenle, okkült bakteriyemi ve toplam bakteriyemi sayısındaki değişim hakkında yorum yapılamaz.

8- Çalışmamızda, pnömokok aşılama uygulaması sonrası, tanı öncesinde tamamen sağlıklı çocuklarda görülen menenjit sayısında, istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur. Yatkınlık oluşturan hastalık varlığında gelişen menenjit hastalarının sayısında da azalma olmasına rağmen, bu hasta grubu tüm menenjitler içinde çoğunluk haline gelmiştir. Bu durum, aşının menenjitten koruduğuma ek kanıt olarak ileri sürülebilir.

9- Pnömokok aşılama uygulaması sonrası, hem menenjite neden olan pnömokok serotiplerinin hem de sepsise neden olan pnömokok serotiplerinin çoğunluğunun, beklendiği üzere, aşı ile kapsamaya alınmamış serotiplerden oluşur hale geldiği gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Ceyhan M. Çocuklarda Pnömonokok Enfeksiyonları ve Aşılama. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2009(52):91-9.
2. Ceyhan M, Gurler N, Ozsurekci Y, ve ark. Meningitis caused by Neisseria Meningitidis, Hemophilus Influenzae Type B and Streptococcus Pneumoniae during 2005-2012 in Turkey. A multicenter prospective surveillance study. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(9):2706-12.
3. Elliott SR, Beeson JG. Estimating the Burden of Global Mortality in Children Aged ≤ 5 Years by Pathogen-Specific Causes. Clin Infect Dis. 2008;46(11):1794-5.
4. Adelberg EA, Brooks GF, Jawetz E, ve ark. Jawetz, Melnick, & Adelberg's medical microbiology. 27th ed. ed. New York, N.Y.2015.
5. Wessels E, Schelfaut JJG, Bernards AT, ve ark. Evaluation of Several Biochemical and Molecular Techniques for Identification of Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pseudopneumoniae and Their Detection in Respiratory Samples. J Clin Microbiol. 2012;50(4):1171-7.
6. van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. Lancet. 2009;374(9700):1543-56.
7. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, ve ark. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. Clin Microbiol Rev. 2015;28(3):871-99.
8. Skov Sørensen UB, Blom J, Birch-Andersen A, ve ark. Ultrastructural localization of capsules, cell wall polysaccharide, cell wall proteins, and F antigen in pneumococci. Infect Immun. 1988;56(8):1890-6.
9. Volanakis JE, Kaplan MH. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. Proc Soc Exp Biol Med. 1971;136(2):612-4.
10. Maestro B, Sanz JM. Choline Binding Proteins from Streptococcus pneumoniae: A Dual Role as Enzybiotics and Targets for the Design of New Antimicrobials. Antibiotics (Basel). 2016;5(2).
11. Zhang JR, Mostov KE, Lamm ME, ve ark. The polymeric immunoglobulin receptor translocates pneumococci across human nasopharyngeal epithelial cells. Cell. 2000;102(6):827-37.

12. Tong HH, Blue LE, James MA, ve ark. Evaluation of the Virulence of a *Streptococcus pneumoniae* Neuraminidase-Deficient Mutant in Nasopharyngeal Colonization and Development of Otitis Media in the Chinchilla Model. *Infect Immun.* 2000;68(2):921-4.
13. Feldman C, Cockeran R, Jedrzejewski MJ, ve ark. Hyaluronidase augments pneumolysin-mediated injury to human ciliated epithelium. *Int J Infect Dis.* 2007;11(1):11-5.
14. Baba H, Kawamura I, Kohda C, ve ark. Essential role of domain 4 of pneumolysin from *Streptococcus pneumoniae* in cytolytic activity as determined by truncated proteins. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;281(1):37-44.
15. Kilian M, Reinholdt J, Lomholt H, ve ark. Biological significance of IgA1 proteases in bacterial colonization and pathogenesis: critical evaluation of experimental evidence. *Apmis.* 1996;104(5):321-38.
16. Yuste J, Sen A, Truedsson L, ve ark. Impaired Opsonization with C3b and Phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae* in Sera from Subjects with Defects in the Classical Complement Pathway. *Infect Immun.* 2008;76(8):3761-70.
17. Lammers AJ, de Porto AP, Florquin S, ve ark. Enhanced vulnerability for *Streptococcus pneumoniae* sepsis during asplenia is determined by the bacterial capsule. *Immunobiology.* 2011;216(8):863-70.
18. Hill PC, Akisanya A, Sankareh K, ve ark. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian villagers. *Clin Infect Dis.* 2006;43(6):673-9.
19. Leino T, Auranen K, Jokinen J, ve ark. Pneumococcal carriage in children during their first two years: important role of family exposure. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(11):1022-7.
20. Ozdemir B, Beyazova U, Camurdan AD, ve ark. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Turkish infants. *J Infect.* 2008;56(5):332-9.
21. Abdullahi O, Karani A, Tigoi CC, ve ark. The Prevalence and Risk Factors for Pneumococcal Colonization of the Nasopharynx among Children in Kilifi District, Kenya. *PLoS One.* 2012;7(2).

22. Millar EV, Watt JP, Bronsdon MA, ve ark. Indirect effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal colonization among unvaccinated household members. *Clin Infect Dis*. 2008;47(8):989-96.
23. Hussain M, Melegaro A, Pebody RG, ve ark. A longitudinal household study of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in a UK setting. *Epidemiol Infect*. 2005;133(5):891-8.
24. Lopez B, Cima MD, Vazquez F, ve ark. Epidemiological study of *Streptococcus pneumoniae* carriers in healthy primary-school children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(11):771-6.
25. Bogaert D, Engelen MN, Timmers-Reker AJ, ve ark. Pneumococcal carriage in children in The Netherlands: a molecular epidemiological study. *J Clin Microbiol*. 2001;39(9):3316-20.
26. Hendley JO, Sande MA, Stewart PM, ve ark. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families. I. Carriage rates and distribution of types. *J Infect Dis*. 1975;132(1):55-61.
27. Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, ve ark. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *Bmj*. 1996;313(7054):387-91.
28. Musher DM, Groover JE, Reichler MR, ve ark. Emergence of antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* during outbreaks of pneumonia: association with nasopharyngeal colonization. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):441-6.
29. Auranen K, Syrjanen R, Leino T, ve ark. New Pneumococcal Carriage Acquired in Association with Acute Respiratory Infection Is Prone to Cause Otitis Media. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156343.
30. Diavatopoulos DA, Short KR, Price JT, ve ark. Influenza A virus facilitates *Streptococcus pneumoniae* transmission and disease. *Faseb j*. 2010;24(6):1789-98.
31. Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, ve ark. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):933-44.

32. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, ve ark. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *J Infect Dis.* 1996;174(4):752-9.
33. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, ve ark. Which Pneumococcal Serogroups Cause the Most Invasive Disease: Implications for Conjugate Vaccine Formulation and Use, Part I. *Clinical Infectious Diseases.* 2000;30(1):100-21.
34. Ceyhan M, Gurler N, Yaman A, ve ark. Serotypes of Streptococcus pneumoniae Isolates from Children with Invasive Pneumococcal Disease in Turkey: Baseline Evaluation of the Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine Nationwide. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(6):1028-30.
35. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report Emerging Infections Program Network Streptococcus pneumoniae. Centers for Disease Control and Prevention 2015.
36. Greenwood B. The epidemiology of pneumococcal infection in children in the developing world. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1999;354(1384):777-85.
37. Lopes CR, Berezin EN, Ching TH, ve ark. Ineffectiveness for infants of immunization of mothers with pneumococcal capsular polysaccharide vaccine during pregnancy. *Braz J Infect Dis.* 2009;13(2):104-6.
38. Dowell SF, Whitney CG, Wright C, ve ark. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(5):573-9.
39. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, ve ark. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(4):293-300.
40. Bachur R, Harper MB. Reevaluation of outpatients with Streptococcus pneumoniae bacteremia. *Pediatrics.* 2000;105(3 Pt 1):502-9.
41. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, ve ark. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):695-701.

42. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, ve ark. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):672-7.
43. Shann F. Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatr Infect Dis*. 1986;5(2):247-52.
44. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, ve ark. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004;113(4):701-7.
45. Tan TQ, Mason EO, Jr., Barson WJ, ve ark. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics*. 1998;102(6):1369-75.
46. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, ve ark. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis*. 2002;34(4):434-40.
47. Banerjee R, Hersh AL, Newland J, ve ark. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome among children in North America. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(9):736-9.
48. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N, ve ark. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in children with invasive diseases in Turkey: 2008–2014. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(2):308-13.
49. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, ve ark. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics*. 2010;126(5):952-60.
50. Bonsu BK, Harper MB. Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment, and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2001;32(4):566-72.
51. Arditi M, Mason EO, Jr., Bradley JS, ve ark. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics,

- and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics*. 1998;102(5):1087-97.
52. Jacobs MR, Dagan R, Appelbaum PC, ve ark. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in middle ear fluid: multinational study of 917 children with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(3):589-95.
 53. Joloba ML, Windau A, Bajaksouzian S, ve ark. Pneumococcal Conjugate Vaccine Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* Isolates and the Antimicrobial Susceptibility of Such Isolates in Children with Otitis Media. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(9):1489-94.
 54. Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R, ve ark. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(11):1008-16.
 55. Palmu AA, Herva E, Savolainen H, ve ark. Association of clinical signs and symptoms with bacterial findings in acute otitis media. *Clin Infect Dis*. 2004;38(2):234-42.
 56. Wald ER, Reilly JS, Casselbrant M, ve ark. Treatment of acute maxillary sinusitis in childhood: a comparative study of amoxicillin and cefaclor. *J Pediatr*. 1984;104(2):297-302.
 57. Choi M, Mailman TL. Pneumococcal endocarditis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(2):166-71.
 58. Givner LB, Mason EO, Jr., Tan TQ, ve ark. Pneumococcal endocarditis in children. *Clin Infect Dis*. 2004;38(9):1273-8.
 59. Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 1988;81(6):849-56.
 60. Uncu N, Bulbul M, Yildiz N, ve ark. Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. *Eur J Pediatr*. 2010;169(1):73-6.
 61. Feinstein Y, Falup-Pecurariu O, Mitrica M, ve ark. Acute pericarditis caused by *Streptococcus pneumoniae* in young infants and children: three case reports and a literature review. *Int J Infect Dis*. 2010;14(2):e175-8.
 62. Foss Abrahamsen A, Hoiby EA, Hannisdal E, ve ark. Systemic pneumococcal disease after staging splenectomy for Hodgkin's disease 1969-1980 without

- pneumococcal vaccine protection: a follow-up study 1994. *Eur J Haematol.* 1997;58(2):73-7.
63. Chong J, Jones P, Spelman D, ve ark. Overwhelming post-splenectomy sepsis in patients with asplenia and hyposplenia: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect.* 2017;145(2):397-400.
 64. Schutze GE, Mason EO, Jr., Barson WJ, ve ark. Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(4):278-82.
 65. Cofre F, Cofre J. Asplenia e hiposplenia en pediatría. Prevención de sepsis bacteriana fulminante. *Rev Chilena Infectol.* 2014;31(1):66-72.
 66. Gaston MH, Verter JI, Woods G, ve ark. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med.* 1986;314(25):1593-9.
 67. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, ve ark. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *Jama.* 2014;312(10):1033-48.
 68. Pagonis S, Patamasucon P, Fitzpatrick E. Pneumococcal Sepsis Complicated by Splenic Abscesses and Purpura Fulminans in a 15-Month-Old Child: Case Report and Review of the Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2016;4(1).
 69. Pittet LF, Posfay-Barbe KM, Chehade H, ve ark. Optimizing seroprotection against pneumococcus in children with nephrotic syndrome using the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2016;34(41):4948-54.
 70. Felmingham D, Canton R, Jenkins SG. Regional trends in beta-lactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates 2001-2004. *J Infect.* 2007;55(2):111-8.
 71. Hakenbeck R, Bruckner R, Denapaite D, ve ark. Molecular mechanisms of beta-lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Future Microbiol.* 2012;7(3):395-410.
 72. Gay K, Stephens DS. Structure and dissemination of a chromosomal insertion element encoding macrolide efflux in *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis.* 2001;184(1):56-65.

73. Widdowson CA, Klugman KP. Molecular mechanisms of resistance to commonly used non-beta-lactam drugs in *Streptococcus pneumoniae*. *Semin Respir Infect.* 1999;14(3):255-68.
74. Henriques Normark B, Novak R, Ortqvist A, ve ark. Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* that exhibit tolerance of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2001;32(4):552-8.
75. Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, ve ark. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(7):405-10.
76. Hausdorff WP, Hajjeh R, Al-Mazrou A, ve ark. The epidemiology of pneumococcal, meningococcal, and *Haemophilus* disease in the Middle East and North Africa (MENA) region--current status and needs. *Vaccine.* 2007;25(11):1935-44.
77. Singh J, Sundaresan S, Manoharan A, ve ark. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility pattern in children ≤ 5 years with invasive pneumococcal disease in India - A systematic review. *Vaccine.* 2017;35(35 Pt B):4501-9.
78. Ceyhan M, Dagan R, Sayiner A, ve ark. Surveillance of pneumococcal diseases in Central and Eastern Europe. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(8):2124-34.
79. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, ve ark. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *New England Journal of Medicine.* 2006;354(14):1455-63.
80. Tontini M, Romano MR, Proietti D, ve ark. Preclinical studies on new proteins as carrier for glycoconjugate vaccines. *Vaccine.* 2016;34(35):4235-42.
81. Henaff F, Levy C, Cohen R, ve ark. Risk Factors in Children Older Than 5 Years With Pneumococcal Meningitis: Data From a National Network. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(5):457-61.
82. Nieddu F, Moriondo M, De Vitis E, ve ark. PCV13 serotype decrease in Italian adolescents and adults in the post-PCV13 era: Herd protection from children or secular trend? *Vaccine.* 2017;35(11):1544-50.

83. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, ve ark. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006;368(9546):1495-502.
84. Black SB, Shinefield HR, Ling S, ve ark. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(9):810-5.
85. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, ve ark. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007;369(9568):1179-86.
86. Mackenzie GA, Hill PC, Sahito SM, ve ark. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on pneumonia in The Gambia: population-based surveillance and case-control studies. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):965-73.
87. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, ve ark. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835-45.
88. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, ve ark. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344(6):403-9.
89. Black S, Shinefield H, Fireman B, ve ark. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(3):187-95.
90. Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, ve ark. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2007;119(4):707-15.
91. Sasaki A, Kunimoto M, Takeno S, ve ark. Influence of pneumococcal conjugate vaccines on acute otitis media in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2017.
92. Mahjoub-Messai F, Doit C, Mariani-Kurkdjian P, ve ark. Épidémiologie des otites moyennes aiguës à pneumocoque : émergence du sérotype 19A. *Arch Pediatr*. 2008;15(11):1713-6.
93. Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, ve ark. Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in The

- Gambia: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):703-11.
94. Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, ve ark. Decrease of Invasive Pneumococcal Infections in Children Among 8 Children's Hospitals in the United States After the Introduction of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics.* 2004;113(3):443-9.
 95. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, ve ark. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201(1):32-41.
 96. Choi EH, Kim SH, Eun BW, ve ark. Streptococcus pneumoniae serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(2):275-81.
 97. von Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S, ve ark. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1889-99.
 98. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, ve ark. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2009;360(3):244-56.
 99. Ben-Shimol S, Greenberg D, Hazan G, ve ark. Differential impact of pneumococcal conjugate vaccines on bacteremic pneumonia versus other invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(4):409-16.
 100. Ongkasuwan J, Valdez TA, Hulten KG, ve ark. Pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug-resistant serotype 19A isolates. *Pediatrics.* 2008;122(1):34-9.
 101. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, ve ark. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis.* 2014;58(7):918-24.
 102. Wroe PC, Lee GM, Finkelstein JA, ve ark. Pneumococcal carriage and antibiotic resistance in young children before 13-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(3):249-54.
 103. O'Brien KL, Dagan R. The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine.* 2003;21(17-18):1815-25.

104. Givon-Lavi N, Fraser D, Dagan R. Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of *Streptococcus pneumoniae* among their younger siblings. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(6):524-32.
105. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, ve ark. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):839-46.
106. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, ve ark. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29(49):9127-31.
107. Becker-Dreps S, Blette B, Briceno R, ve ark. Changes in the incidence of pneumonia, bacterial meningitis, and infant mortality 5 years following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in a "3+0" schedule. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183348.
108. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, ve ark. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):387-94.
109. McCollum ED, Nambiar B, Deula R, ve ark. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Clinical and Hypoxemic Childhood Pneumonia over Three Years in Central Malawi: An Observational Study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168209.
110. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, ve ark. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):1724-32.
111. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, ve ark. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013;31(52):6232-8.
112. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gurler N, ve ark. Bacterial agents causing meningitis during 2013-2014 in Turkey: A multi-center hospital-based prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(11):2940-5.

113. Dagan R, Patterson S, Juergens C, ve ark. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57(7):952-62.
114. Tothpal A, Kardos S, Hajdu E, ve ark. Nasal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among Hungarian children before the wide use of the conjugate vaccine. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2012;59(1):107-18.
115. Lee JK, Yun KW, Choi EH, ve ark. Changes in the Serotype Distribution among Antibiotic Resistant Carriage *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Children after the Introduction of the Extended-Valency Pneumococcal Conjugate Vaccine. *J Korean Med Sci*. 2017;32(9):1431-9.
116. Aşı ile Önlenebilir İnvazif Bakteriyel Hastalıklar Sürveyansı Genelgesi. Halk Sağlığı Genele Müdürlüğü Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı; 2016.
117. Saxena S, Atchison C, Cecil E, ve ark. Additive impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumonia and empyema hospital admissions in England. *J Infect*. 2015;71(4):428-36.
118. Marom T, Bookstein Peretz S, Schwartz O, ve ark. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Selected Head and Neck Infections in Hospitalized Israeli Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(3):314-8.
119. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, ve ark. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):611-8.
120. Lindstrand A, Bennet R, Galanis I, ve ark. Sinusitis and pneumonia hospitalization after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2014;134(6):e1528-36.
121. Pena MT, Preciado D, Orestes M, ve ark. Orbital complications of acute sinusitis: changes in the post-pneumococcal vaccine era. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(3):223-7.