

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KONJUGE PNÖMOKOK AŞISININ (PCV7) SAĞLIKLI
ÇOCUKLARDA NAZOFARENGEAL PNÖMOKOK
TAŞIYICILIK SIKLIĞI, SEROTİP DAĞILIMI VE
ANTİBİYOTİK DİRENCİNE ETKİLERİNİN SAPTANMASI İLE
TAŞIYICILIK, SEROTİP DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK
DİRENCİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Halil ÖZDEMİR

**ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI BİLİM DALI
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Erdal İNCE

ANKARA

2012

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KONJUGE PNÖMOKOK AŞISININ (PCV7) SAĞLIKLI
ÇOCUKLARDA NAZOFARENGEAL PNÖMOKOK
TAŞIYICILIK SIKLIĞI, SEROTİP DAĞILIMI VE
ANTİBİYOTİK DİRENCİNE ETKİLERİNİN SAPTANMASI İLE
TAŞIYICILIK, SEROTİP DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK
DİRENCİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Halil ÖZDEMİR

**ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI BİLİM DALI
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Erdal İNCE

**Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
10B3330033 proje numarası ile desteklenmiştir**

ANKARA

2012

KABUL ve ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

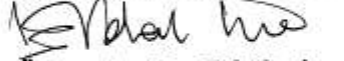
Tıpta Yan Dal Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Konjuge Pnömonokok Aşısının (PCV7) Sağlıklı Çocuklarda Nazofarengeal Pnömonokok Taşıyıcılık Sıklığına, Pnömonokok Serotip Dağılımına ve Antibiyotik Direncine Etkilerinin Saptanması ile Taşıyıcılık, Serotip Dağılımı ve Antibiyotik Direnci İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ”
başlıklı

Uzm. Dr. Halil Özdemir’e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 06/02/2012

Prof. Dr. Erdal İNCE



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Jüri Başkanı

Tez Danışmanı



Prof. Dr. Ahmet Derya AYSEV



Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Öğretim Üyesi

Üye

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Üye

ÖNSÖZ

Yandal eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile büyük bir sabır ve içtenlikle bana yol gösteren ve manevi desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Erdal İnce başta olmak üzere, bu yoldaki ilerlememde üzerimde büyük emekleri olan ve her zaman birlikte çalışmaktan büyük bir mutluluk ve onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Ülker Doğru ve Prof. Dr. Ergin Çiftçi'ye sonsuz şükranlarımı sunarım.

Birlikte yandal eğitimi aldığımız sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Anıl Tapısız ve Uzm. Dr. Adem Karbuz'a, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nın tüm hemşire ve personeline bütün desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tezimin örnek toplama aşamasında desteklerini esirgemeyen Çocuk Acil Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emine Suskan ve Sosyal Pediatri Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Betül Ulukol'a ve tüm pediatri asistanlarına; alınan örneklerin besi yerlerine ekimi, izolatların belirlenmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanması aşamasında bana destek olan Prof. Dr. Ahmet Derya Aysev, Uzm. Dr. Haluk Güriz ve Bio. Refik Gökdemir başta olmak üzere tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına da teşekkür ederim.

Tezimin son aşaması olan elde edilen izolatların serotip tayininde olağanüstü gayretleri olan Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Moleküler Mikrobiyoloji Araştırma ve Uygulama Laboratuvarı Şefi Prof. Dr. Rıza Durmaz başta olmak üzere tüm laboratuvar çalışanlarına ve tezimin istatistik aşamasındaki değerli katkıları ve desteklerinden dolayı Bioistatistik Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Kenan Köse'ye teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bugünlere gelmemde büyük emekleri olan aileme, bana her zaman destek olan sevgili eşim Sonay'a ve varlıkları ile bana güç veren ve yeterince vakit ayıramadığım biricik kızlarım Defne ve Sedef'e çok teşekkür ederim.

Dr. Halil ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	vi
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
1. 1. Araştırmanın Amacı	3
1. 2. Araştırmanın Hipotezleri.....	3
1. 3. Araştırmanın Önemi.....	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2. 1. Tarihçe.....	5
2. 2. Sınıflandırma.....	6
2. 3. Mikrobiyoloji	7
2. 4. Anatomi ve Fizyoloji	10
2. 5. Patogenez ve Virülans.....	14
2. 6. Kolonizasyon ve İmmünite	16
2. 7. Pnömonokok Enfeksiyonuna Yatkınlığa Neden Olan Faktörler.....	18
2. 8. Pnömonokok Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Pnömonokok Serotipleri	18
2. 9. Pnömonokok Taşıyıcılığı ve Pnömonokok Serotipleri	21
2. 10. Pnömonokoklarda Antibiyotik Direnci ve Serotipler	23
2. 11. PCV7'nin Pnömonokok Enfeksiyonu, Taşıyıcılık, Antibiyotik Direnci ve Serotiplere Etkisi	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
3. 1. Çalışmanın Hazırlık Aşamaları ve Çalışma Süresi	33
3. 2. Çalışmaya Alınan Çocukların Özellikleri ile Örnek Alımı Öncesinde Yapılan İşlemler	33
3. 3. Örneklerin Alınması.....	34
3. 4. Örneklerin Kültürü ve <i>S. pneumoniae</i> 'nin İdentifikasyonu	37
3. 4. 1. Optokin Duyarlılık Testi	37

3. 4. 2. Safrada Erime Testi.....	38
3. 5. Elde Edilen Pnömonokok Suşlarının Antibiyotik (Penisilin ve Seftriakson) Duyarlılıklarının Belirlenmesi	39
3. 6. İzolatların Saklanması ve RSHM'ye Transportu	39
3. 7. İzolatların Kapsüler Serotiplendirilmesi (Quellung Reaksiyonu).....	40
3. 8. İstatistiksel Yöntemler	41
4. BULGULAR	42
4. 1. Çalışmaya Katılan Çocukların Demografik Özellikleri ve Pnömonokok Taşıyıcılığı, Antibiyotik Duyarlılığı ve Serotip Dağılımı ile İlgili Risk Faktörler	42
4. 2. Nazofarengeal Pnömonokok Taşıyıcılık Sıklığı ve Taşıyıcılıkla İlgili Faktörleri	46
4. 2. 1. 0-24 Ay Arası Çocuklarda Taşıyıcılık ile İlgili Faktörler	47
4. 2. 2. 25-60 Ay Arası Çocuklarda Taşıyıcılık ile İlgili Faktörler	48
4. 2. 3. 0-60 Ay Arası Çocuklarda Taşıyıcılık ile İlgili Faktörler	49
4. 2. 4. 60 Aydan Büyük Çocuklarda Taşıyıcılık ile İlgili Faktörler.....	50
4. 2. 5. Taşıyıcılık ile İlgili Faktörlerin Logistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi.....	51
4. 3. Elde Edilen Pnömonokok İzolatlarının Antibiyotik (Penisilin ve Seftriakson) Duyarlılıkları ve Antibiyotik Direnci ile İlgili Faktörler.....	51
4. 3. 1. Elde Edilen Pnömonokok İzolatlarının Penisilin Direnci ile İlgili Risk Faktörleri	52
4. 3. 2. Elde Edilen Pnömonokok İzolatlarının Seftriakson Direnci ile İlgili Risk Faktörleri.....	57
4. 4. Elde Edilen Pnömonokok İzolatlarının Serotip Dağılımı ve Serotip Dağılımı ile İlgili Faktörler	60
5. TARTIŞMA	69
5. 1. Nazofarengeal Pnömonokok Taşıyıcılık Sıklığı ve Taşıyıcılıkla İlgili Faktörler	71
5. 1. 1. Nazofarengeal Pnömonokok Taşıyıcılık Sıklığı	71
5. 1. 2. Taşıyıcılıkla İlgili Faktörler	77

5. 2. Elde Edilen Pnömonokok İzolatlarının Antibiyotik (Penisilin ve Seftriakson) Direnç Oranları ve Antibiyotik Direnci ile İlgili Risk Faktörleri.....	82
5. 2. 1. Pnömonokok İzolatlarının Antibiyotik Direnç Oranları	82
5. 2. 2. Antibiyotik Direnci ile İlgili Risk Faktörleri	89
5. 3. Elde Edilen Pnömonokok İzolatlarının Serotip Dağılımı ve Serotip Dağılımı ile İlgili Faktörler	93
6. SONUÇLAR	103
ÖZET.....	107
SUMMARY	109
KAYNAKLAR	111

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACIP:	Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi
AÜTF:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
CDC:	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CLSI:	Clinical and Laboratory Standards Institute
DDD:	Düşük derecede dirençli
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ermB:	Eritromisin ribozomal metilaz
MİK:	Minimum inhibitör konsantrasyon
PBP:	Penisilin bağlayan protein
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PCV7:	7 bileşenli konjuge pnömokok aşısı
PCV13:	13 bileşenli konjuge pnömokok aşısı
PspA:	Pnömokokkal yüzey proteinleri A
PspC:	Pnömokokkal yüzey proteinleri C
rRNA:	Ribozomal ribonükleik asit
RSHM:	Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi
SSS:	Santral sinir sistemi
TL:	Türk Lirası
TMP-STX:	Trimetoprim-sulfametoksazol
UHY:	Ulusal Hastalık Yüğü
UNICEF:	Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1.	Balgamdan elde edilen Gram yaymasında gram pozitif diplokoklar halinde görülen <i>S. pneumoniae</i>	8
Şekil 2. 2.	<i>S. pneumoniae</i> 'nin kanlı agar besi yerindeki optokin duyarlılığı	9
Şekil 2. 3.	<i>S. pneumoniae</i> 'nin hücre zarı, hücre duvarı ve kapsül yapısı.....	11
Şekil 3. 1.	Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu.....	35
Şekil 3. 2.	Olgu rapor formu	36
Şekil 3. 3.	Nazofarengeal örnek almada kullanılan steril dacron uçlu, esnek burgulu ve alüminyum gövdeli ince eküvyon çubuğu.....	37
Şekil 3. 4.	İki farklı hastaya ait örnekte optokin diski etrafında inhibisyon zonu oluşturan <i>S. pneumoniae</i> kolonileri.....	38
Şekil 3. 5.	Penisilin ve seftriakson için E test ile MİK değerlerinin saptanması.....	40
Şekil 3. 6.	Amies kömürlü transport besi yeri.....	40
Şekil 4. 1.	Çalışmaya katılan çocukların yaş dağılımı	42
Şekil 4. 2.	Çalışmaya katılan çocukların ailelerinin ortalama aylık gelirleri (TL).....	44
Şekil 4. 3.	Çalışmaya katılan çocukların PCV7 ile aşılama durumları	44
Şekil 4. 4.	Çalışmaya katılan çocukların yaş dağılımına göre PCV7 ile aşılama durumları	45
Şekil 4. 5.	Çalışmaya alınan çocuklarda pnömokok taşıyıcılık oranı	46
Şekil 4. 6.	Serotiplerin PCV7 ve PCV13'deki serotipleri kapsama oranları	60

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1.	Pnömonokok serotiplerinin Danimarka ve Amerikan sistemlerine göre sınıflandırılması	13
Tablo 2. 2.	2008 yılı CLSI'ye göre pnömonokokların penisilin ve diğer beta-laktamlara ait antibiyotik duyarlılıkları için belirlenmiş olan MİK değerleri	27
Tablo 4. 1.	Çalışmaya alınan çocukların demografik özelliklerinin göre sınıflandırılması	45
Tablo 4. 2.	Taşıyıcılık ile yaş arasındaki ilişki	46
Tablo 4. 3.	0-24 ay arası çocuklarda taşıyıcılık ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan faktörler.....	47
Tablo 4. 4.	25-60 ay arası çocuklarda taşıyıcılık ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan faktörler.....	48
Tablo 4. 5.	0-60 ay arası çocuklarda taşıyıcılık ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan faktörler.....	49
Tablo 4. 6.	60 aydan büyük çocuklarda taşıyıcılık ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan faktörler.....	50
Tablo 4. 7.	Logistik regresyon analizine göre taşıyıcılık ile ilişkili faktörler	51
Tablo 4. 8.	Elde edilen izolatların penisilin duyarlılıkları	52
Tablo 4. 9.	Elde edilen izolatların seftriakson duyarlılıkları.....	52
Tablo 4. 10.	Penisilin direnci ile ortalama antibiyotik kullanma sayısı arasındaki ilişki.....	54
Tablo 4. 11.	Penisilin direnci ile PCV7 ile aşılama arasındaki ilişki.....	55
Tablo 4. 12.	Penisilin direnci ile PCV7 doz sayısı arasındaki ilişki	56
Tablo 4. 13.	Regresyon analizine göre penisilin (oral ve SSS-parenteral) direncini etkileyen faktörler.....	57
Tablo 4. 14.	Seftriakson direnci ile ortalama antibiyotik kullanma sayısı arasındaki ilişki.....	58
Tablo 4. 15.	Seftriakson direnci ile çocukların yaş dağılımı arasındaki ilişki.....	59
Tablo 4. 16.	Regresyon analizine göre seftriakson (parenteral ve SSS-parenteral) direncini etkileyen faktörler	59

Tablo 4. 17. İzolatların serotip dağılımı.....	61
Tablo 4. 18. Yaş dağılımına göre PCV7 ile aşılanmanın saptanan serotiplerin PCV7 ve PCV13'teki serotipleri kapsama oranları üzerine etkisi.....	62
Tablo 4. 19. Yaş dağılımına göre PCV7 ile aşılanma dozunun saptanan serotiplerin PCV7 ve PCV13'teki serotipleri kapsama oranları üzerine etkisi.....	63
Tablo 4. 20. Penisilin (oral) direnci ile serotip dağılımı arasındaki ilişki.....	64
Tablo 4. 21. Penisilin (SSS-parenteral) direnci ile serotip dağılımı arasındaki ilişki	65
Tablo 4. 22. Seftriakson (SSS-parenteral) direnci ile serotip dağılımı arasındaki ilişki.....	66
Tablo 4. 23. Beş yaş altı çocuklarda dirençli serotip ve aşılanma arasındaki ilişki	67
Tablo 4. 24. Beş yaş altı çocuklarda dirençli serotip ve PCV7 doz sayısı arasındaki ilişki.....	67
Tablo 4. 25. Tanımlanan izolatların PCV7 veya PCV13'teki serotipleri kapsama durumlarına göre antibiyotik duyarlılık durumları.....	68
Tablo 5. 1. PCV7 ile aşılanma öncesinde ve sonrasında diğer ülkelerdeki pnömokok taşıyıcılık sıklıkları	74
Tablo 5. 2. PCV7 ile aşılanma öncesinde ülkemizdeki pnömokok taşıyıcılık sıklıkları	75
Tablo 5. 3. Diğer ülkelerdeki pnömokok taşıyıcılığı ile ilgili risk faktörleri.....	80
Tablo 5. 4. Ülkemizdeki pnömokok taşıyıcılığı ile ilgili risk faktörleri	81
Tablo 5. 5. Diğer ülkelerde PCV7 ile aşılanma öncesi ve sonrasında taşınan pnömokoklardaki antibiyotik direnç oranları	86
Tablo 5. 6. Ülkemizde PCV7 ile aşılanma öncesinde taşınan pnömokoklardaki antibiyotik direnç oranları	87
Tablo 5. 7. Ülkemizde PCV7 ile aşılanma öncesinde ve diğer ülkelerde PCV7 ile aşılanma sonrasındaki dönemde yapılan çalışmalarda antibiyotik direncinden sorumlu olan serotipler	92
Tablo 5. 8. PCV7'nin ülkemizde ve diğer ülkelerdeki 5 yaş ve altındaki çocuklarda taşınan pnömokok serotip dağılımına etkileri	99

1. GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae, toplum kaynaklı pnömoni, gizli bakteriyemi, akut sinüzit ve akut otitis mediaya en sık neden olan bakteridir. Konjuge pnömokok aşısının rutin olarak uygulanmadığı ülkelerde akut bakteriyel menenjitin en sık görülen etkenidir, aşının rutin olarak uygulandığı ülkelerde ise *Neisseria meningitidis* ile birlikte ilk sırada görülen nedenidir. Osteomyelit, septik artrit, endokardit, peritonit, perikardit ve beyin abselerinde de önemli etkenler arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) pnömokoka bağlı yılda 13 bin bakteriyemi, 700 menenjit, 5 milyon akut otitis media ve bunlara bağlı olarak 200 ölüm gözlenmektedir (1). Dünyada her yıl 10 milyon çocuk ölmekte ve ölümlerin beşte biri pnömoni nedeniyle olmaktadır. Ağır pnömonilerin yarısında etken *S. pneumoniae*'dir (2).

Pnömokoklar gram pozitif, hareketsiz, sporsuz ve kapsüllü bakterilerdir. Kapsül, pnömokokları fagositoza karşı koruyarak virülanslarını etkiler. Pnömokoklar, kapsül yapısında yer alan polisakkaritin yapısına göre farklı serogruplara ayrılır. Serumunda belli bir pnömokok serogrubun kapsül polisakkaritine karşı antikor bulunan kişide, o serogruba yer alan pnömokokun neden olabileceği invaziv enfeksiyon olasılığı çok azalır. Pnömokokun invazivitesini de belirleyen polisakkarid yapısındaki kapsülün antijenik farklılıkları ile *S. pneumoniae*'nin serotipleri belirlenir. Her serotip farklı bir antijenik kapsüle sahiptir. Her ne kadar *S. pneumoniae*'de 91 civarında serotip varsa da, bunların sadece belli bir kısmı invaziv hastalıklara neden olur. En invaziv serotipler (invaziv hastalığa yol açıp, invaziv olmayan hastalıklarda ve taşıyıcılarda nadir olarak olarak görülen) 1, 5 ve 12F'dir. Ancak, serotiplerin invaziv hastalıklarda görünme oranı invaziveleri yanında, toplumda bulunma oranları ile de yakından ilişkilidir. ABD'de yapılan çalışmalara göre, invaziv enfeksiyonların %80,5'ine 7 serotip (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), %88,9'una ise 12 serotip (öncekilere ek olarak 6A, 9N, 18B, 18F, 19A) neden olmaktadır. Bu durum yıllar içerisinde değişiklik gösterebilir. Özellikle aşının rutin olarak yapıldığı ülkelerde aşı ile korunulamayan bazı serotiplerin invaziv hastalıklarda izole edilme oranları artmaktadır (3).

Böylesine yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan invaziv pnömokok enfeksiyonlarının önlenmesi ve 2 yaşın altındaki çocukların aşılabilmesi amacı ile invaziv enfeksiyonların büyük bölümünden sorumlu olan 7 serotipi içeren 7 bileşenli konjuge pnömokok aşısı (PCV7), ABD’de 2000 yılında ulusal aşı takvimine alınmıştır. PCV7’nin kullanımından önce ABD’de sağlıklı çocuklarda pnömokoka bağlı invaziv hastalık insidansı 540/100000 idi. İki yaşın altındaki çocuklarda PCV7’den önce bu oran 235/100000 iken, PCV7’den sonra 46/100000 olmuştur (4). Ülkemizde geçmiş yıllarda invaziv pnömokok hastalıklarının bildirimi etkin bir şekilde yapılmadığından hastalığın epidemiyolojisi, morbidite ve mortalitesi hakkında bilgiler yetersizdir.

Pnömokok enfeksiyonlarında kaynak esas olarak asemptomatik taşıyıcılardır. Taşıyıcı kişiler solunum yolu ile bakteriyi bulaştırırlar. Pnömokokların nazofarengeal kolonizasyonu erken bebeklik döneminde başlamaktadır. Taşıyıcılık oranı yaş, coğrafi bölge ve popülasyona göre değişmekle birlikte %11 ile %93 arasındadır (1). Ülkemizde yapılan lokal çalışmalarda nazofarengeal taşıyıcılık oranı %13 ile %43 arasında bulunmuştur (5-8). PCV7 kullanımı öncesinde gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda taşıyıcılarda tespit edilen serotiplerin çoğunluğunu PCV7’nin içeriğinde bulunan 7 serotipin oluşturduğu saptanmıştır (9).

Tedavide ilk seçenek olan penisilinlere karşı direnç oranı son yıllarda giderek artmaktadır. Bu da toplumda dirençli suşların sirkülasyonunu gösterir. Sağlıklı taşıyıcılarda penisilin ve çoklu ilaç dirençli suşların varlığı ampirik tedaviyi zorlaştırır (10). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda PCV7’de bulunan serotiplerin en yüksek penisilin direnci taşıyan serotipler olduğu görülmüştür. PCV7 ile aşının içerdiği serotiplere bağlı enfeksiyon sıklığının azalmasına bağlı olarak toplum genelinde antibiyotik direnç oranının azaldığı görülürken, aşının kapsamadığı serotiplerin antibiyotik direnç oranının arttığı saptanmıştır (11).

ABD’de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi’nin (CDC) verilerine göre, PCV7 ile aşının içerdiği serotiplerle ortaya çıkan invaziv enfeksiyonlarda çocuklarda %75, yetişkinlerde ise %35 oranında azalma gözlenmiştir. Ancak, pnömokok aşılamaında

önemli problemlerden biri aşı ile önlenebilen serotipler azalırken, aşı ile önlenemeyen serotiplerin bunların yerini alma olasılığıdır. PCV7 aşısından sonra ABD, Fransa ve Portekiz’de yapılan çalışmalarda çocuklarda nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığı oranlarının aşı öncesi dönemlerde yapılan çalışmalardakine benzer oranda olduğu tespit edilirken, PCV7’deki serotip oranlarında belirgin düşme olduğu ve aşı dışı serotiplerde belirgin artış olduğu saptanmıştır (12-14).

Ülkemizde PCV7 2005 yılının Eylül ayında ruhsatlanarak kullanıma girmiş ve 2008 yılı Kasım ayından itibaren de ulusal aşı takvimine eklenerek 2008 yılının Mayıs ayından itibaren doğan tüm bebeklere yapılması sağlanmıştır. Aşının kullanıma girmesinden sonraki süreçte ülkemizde sağlıklı çocuklardaki nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığına, toplumda dolaşmakta olan pnömokokların serotip dağılımına ve antibiyotik direncine etkilerinin olduğu düşünülerek bu çalışmanın yapılmasının ülkemiz için çok faydalı olacağı ön görülmüştür.

1. 1. Araştırmanın Amacı

- ❖ 0-18 yaş arası sağlıklı çocuklarda nazofarengeal pnömokok taşıyıcılık sıklığının saptanması,
- ❖ 0-18 yaş arası sağlıklı çocukların nazofarenkslerinden elde edilen pnömokok suşlarının serotip dağılımının ve antibiyotik direnç durumlarının belirlenmesi,
- ❖ 0-18 yaş arası sağlıklı çocuklardaki nazofarengeal pnömokok taşıyıcılık sıklığı ile elde edilen pnömokok suşlarının serotip dağılımı ve antibiyotik direnç durumlarına ilişkin risk faktörlerinin tespit edilmesidir.

1. 2. Araştırmanın Hipotezleri

- ❖ Pnömokok taşıyıcılık sıklığının %20-25 oranında olacağı tahmin edilmekte ve 2 yaş altındaki çocuklarda bu oranın %25-30, 5 yaş üzerindeki çocuklarda ise %15 olacağı düşünülmektedir.
- ❖ Elde edilen izolatların PCV7’deki serotipleri kapsama oranının yaklaşık olarak %50-60 olacağı tahmin edilmektedir.

- ❖ PCV7 ile aşılananlarda aşı dışı serotiplerin saptanma olasılığının yüksek olacağı beklenmektedir.
- ❖ Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu açısından değerlendirildiğinde elde edilen pnömokok suşlarında penisilin direncinin %40-60, seftriakson direncinin ise %15-25 oranında olacağı öngörülmektedir.
- ❖ Kreşe gitme ve/veya kreşe giden kardeş varlığı, kalabalık aile ortamında büyüme, 5 yaşından küçük kardeşe sahip olma, düşük sosyoekeonomik koşullara sahip bir ailenin üyesi olma ve son 1 ay, 3 ay ve 1 yılda antibiyotik kullanmış olmanın pnömokok taşıyıcılığı ve pnömokoklardaki antibiyotik direncini olumsuz etkileyeceği düşünülmektedir.
- ❖ Ülkemizde PCV7'nin rutin olarak kullanıma girmesinden önce yapılan çalışmalara göre bu çalışmada; pnömokok taşıyıcılık oranında belirgin bir farklılık beklenmemekle birlikte, serotip dağılımında aşı dışı serotiplerin oranında artış olacağı ve ülkemizde her geçen yılda bilinçsiz ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımındaki artış nedeniyle PVC7 ile aşılama rağmen elde edilen izolatlarda antibiyotik direncinde artış saptanacağı beklenmektedir. Ayrıca, taşıyıcılık ve antibiyotik direnci ile ilgili risk faktörlerinde bir değişikliğin olacağı öngörülmemektedir.

1. 3. Araştırmanın Önemi

Pnömokok enfeksiyonlarında kaynak esas olarak asemptomatik taşıyıcılardır. Tüm dünyadaki ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de PCV7'nin kullanımının yaygınlaşması ile birlikte taşıyıcıların oranının azalmasına paralel olarak invaziv pnömokok hastalığı sıklığı azalması beklenmektedir. Yine aşıya bağlı olarak toplumumuzdaki dolaşan pnömokokların serotip dağılımı ve bunların antibiyotik direnç durumlarının da değişeceği kaçınılmazdır. Ülkemizde aşı öncesi dönemde bu konu ile ilgili birçok araştırma yapılmış ve pnömokok taşıyıcılığı ile ilgili risk faktörlerinin saptanmasına yönelik farklı merkezlerin çalışmaları bulunmaktadır. Ancak, aşı sonrası dönemde bu tür bir çalışmanın ilk defa yapılması ve aşı öncesi dönemde yapılan çalışmalarla karşılaştırma yapılması yönünden büyük önem teşkil etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Tarihçe

S. pneumoniae, 1881 yılında eş zamanlı olarak Fransa'da Pasteur ve ABD'de Sternberg tarafından insan tükürüklerinden ayrı ayrı izole edilmiş ve o zamandan beri en fazla klinik öneme sahip bakterilerden biri olmuşlardır. Pasteur tarafından "*Microbe septicemique du saliva*" olarak isimlendirilirken, Sternberg tarafından "*Micrococcus pasteurii*" olarak isimlendirilmiştir. O yıllarda, bu bakteriler hafif uzamış diplokoklar olarak bilinmekteydiler. Yapılan çalışmalarda bu bakterilerin hayvanlarda olası patojen olabileceği gösterilmiştir. *S. pneumoniae*'nin lobar pnömoninin en sık sebebi olarak kabul edilmesiyle beraber 1886 yılında bu organizmanın ismi "*Pneumococcus*" olarak konulmuş, ancak 1926'da Gram boyalı balgam örneklerinde mikroskoptaki görüntüsünün diplokok olmasından dolayı "*Diplococcus pneumoniae*" olarak yeniden adlandırılmıştır. Sıvı besiyerinde kok zincirleri şeklinde üreme özelliklerinden dolayı da 1974 yılında günümüzde bilinen adı olan "*Streptococcus pneumoniae*" olarak anılmaya başlanmıştır (15, 16).

S. pneumoniae, ekstraselüler bakteriyel patojenlerin bir prototipi gibi davrandığı gösterilen ilk organizmadır. Felix ve Georg Klemperer'in 1890'ların başlarında ölü pnömokoklarla bağışıklanmış hayvanların sonraki pnömokok enfeksiyonuna karşı koruma sağladığını ve bağışık hayvanlardan alınan serum ile bu bağışıklığın başkalarına aktarılabilirdiğini göstermesi bugün humoral immunité olarak adlandırılan bağışıklık tipinin temelini oluşturmuştur. Yirminci yüzyılın başında pnömokok süspansiyonuna tavşanlara ölü bakteri enjekte edilmesinden sonra elde edilen antiserumun eklenmesiyle bakterinin hücre duvarının dışında bulunan kapsülün mikroskobik olarak şiştiği ayrıca makroskobik olarak da aglütinasyon reaksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Ancak, bu durumun bazı pnömokok izolatlarında gözlemediği ve bazılarında ise gözlenmediği saptanmıştır. Aglütinasyon gelişen pnömokoklar serotip 1, 2 ve 3 olarak gruplandırılmış ve diğerleri ise grup 4 olarak isimlendirilmiştir (15).

Yirminci yüzyılın ilk dekatında Maynard, Lister, Wright ve diğerleri her yıl Afrikalı madencilerin onda birini etkileyerek epidemik bir sorun haline gelen lobar pnömoniye çözüm bulmak için humoral immünite ile ilgili kavramları uygulamışlardır. Ölü pnömokokların inokülasyonu ile pnömoni insidansında belirgin bir azalma olmuştur (17). 1920'lerde Heidelberger ve Avery yüzey kapsüler polisakkaritlere karşı koruyucu antikorların geliştiğini gösterdiler. Felton, insanlarda kullanılmak üzere ilk saflaştırılmış pnömokokkal polisakkaritleri hazırladı ve 1937-1938 kışında ABD'deki bir hastanede pnömoni epidemisini yok etmek için hazırlamış olduğu tip 1 polisakkariti kullandı. Bütün bunlar birlikte ele alındığında, bu çalışmalar spesifik bir bakteriyel polisakkarit antijenin epidemik insan enfeksiyonlarına karşı koruyucu olan humoral antikorların uyarılmasını sağlayabileceğini göstermiştir. MacLeod ve arkadaşları II. Dünya Savaşı sırasında 4 serotipi içeren pnömokok kapsüler materyali ile aşılanan askerlerde aşının içerdiği serotiplerin neden olduğu pnömoni insidansında büyük bir azalmanın olduğunu, ancak aşının içermediği serotiplerle meydana gelen pnömonide ise azalmanın olmadığını tespit etmişlerdir (15).

S. pneumoniae, deoksiribonükleik asidin (DNA) keşfinde de merkezi bir rol oynamıştır. 1920'lerde Griffith tarafından yapılan deneylerde canlı kapsülsüz (mutant) pnömokokları ısı ile öldürülmüş kapsüllü pnömokoklarla birlikte farelere intraperitoneal olarak enjekte ettiğinde, canlı kapsüllü bakterilerin ortaya çıktığı göstermiş ve bu olaya transformasyon adını vermiştir. 1940'lara kadar açıklanamayan bu durumu Avery ve arkadaşları mutant bakterilerin ölü virülant organizmalardan DNA alarak kapsül üretme kapasitesine eriştiklerini, bir başka deyişle transformasyondan fenotipi kodlayan genetik materyal olan DNA'nın sorumlu olduğunu kanıtlamışlardır (15).

2.2. Sınıflandırma

Pnömokoklar, *Streptococcaceae* ailesi içindeki mikroorganizmalardır. *Streptococcaceae* ailesindeki mikroorganizmalar 16S rRNA dizi analizine göre 7 gruba ayrılmışlardır. Bu sınıflamada pnömokoklar piyojenik bakteriler olmalarına

rağmen genetik olarak viridans streptokoklara (*S. mitis*, *S. gordonii*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. parvasanguis*) benzer olduklarından aynı grupta yer almaktadırlar. Streptokoklar kanlı agardaki hemolizlerine ve Lancefield sistemine göre gruplandırılmaktadırlar:

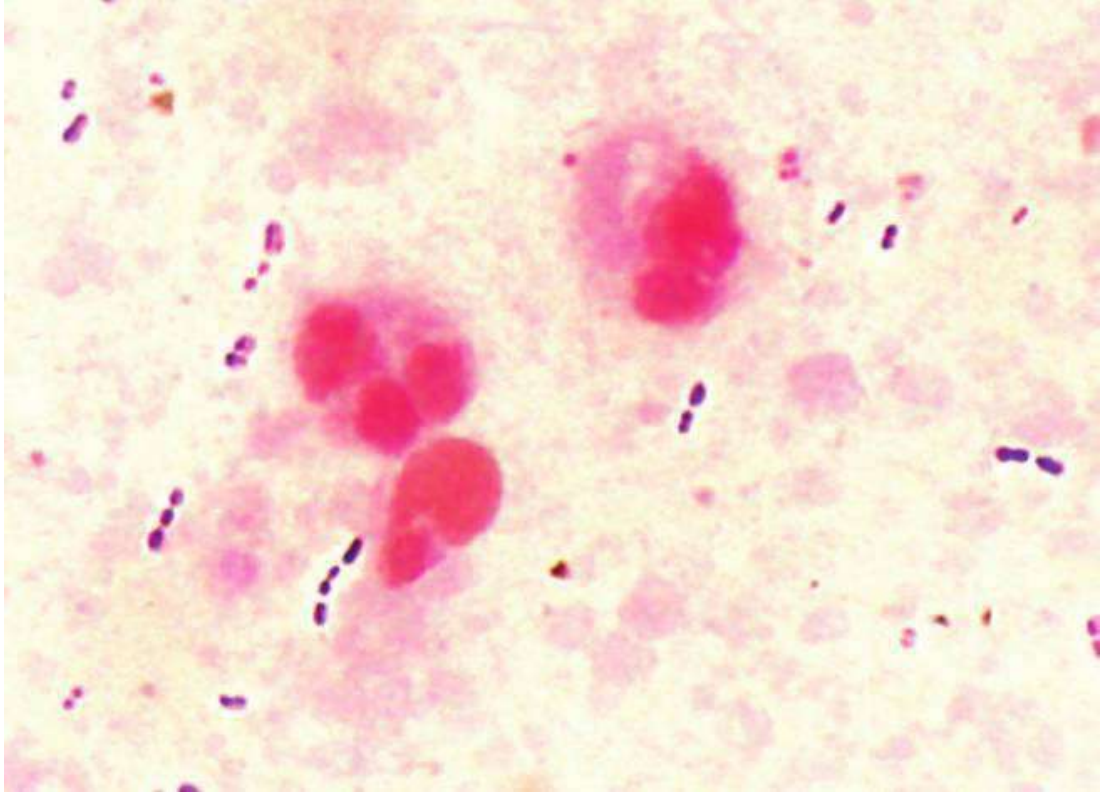
1. Beta hemolitik streptokoklar: Kanlı agarda ürediklerinde kolonilerin etrafında şeffaf zonlar oluşur. Bunu oluşturan streptokoklara beta hemolitik streptokoklar denir.
2. Alfa hemolitik streptokoklar: Kanlı agarda üretildiklerinde koloni çevresinde tam olmayan, yeşilimsi bir hemoliz oluşur. Bu gruptaki streptokokların çoğunda polisakkarit bir kapsül yoktur; *S. pneumoniae* bir istisnadır.
3. Gama hemolitik ya da non hemolitik streptokoklar: Kanlı agarda üretildiklerinde hemoliz yapmayan streptokoklar bu gruptadır. Bu grup içerisinde yer alan streptokoklar genellikle patojen değildir.

Lancefield sistemine göre yapılan sınıflamada ise *S. pneumoniae*'nin gruba özgül hücre duvarı antijenleri bulunmadığı için bu sistemle sınıflandırılmaz (18).

2. 3. Mikrobiyoloji

Pnömonokoklar, birbirine bakan yüzleri düz diğer uçları sivri, 0,5-1,2 µm boyutlarında oval ya da lanset şekilli, kısa zincirler veya ikili koklar (diplokoklar) halinde dizilim gösteren, tipe özgül olarak kapsüllü ya da kapsülsüz bakterilerdir. Balgam, irin ve seröz sıvıda kısa zincirler halinde bulunurlar. Hareketsiz, sporsuz, katalaz negatif ve fakültatif anaeropturlar (15). Kapsüllü suşların kolonileri genelde büyük (kanlı agarda 1-3 mm eninde; çukulata agarda veya ısıtılmış kanlı agarda daha küçük), yuvarlak ve mukoid iken kapsülsüz suşların kolonileri daha küçük ve düz görünmektedir. Tüm koloniler yaşlanmayla otolizise uğramaktadırlar (19).

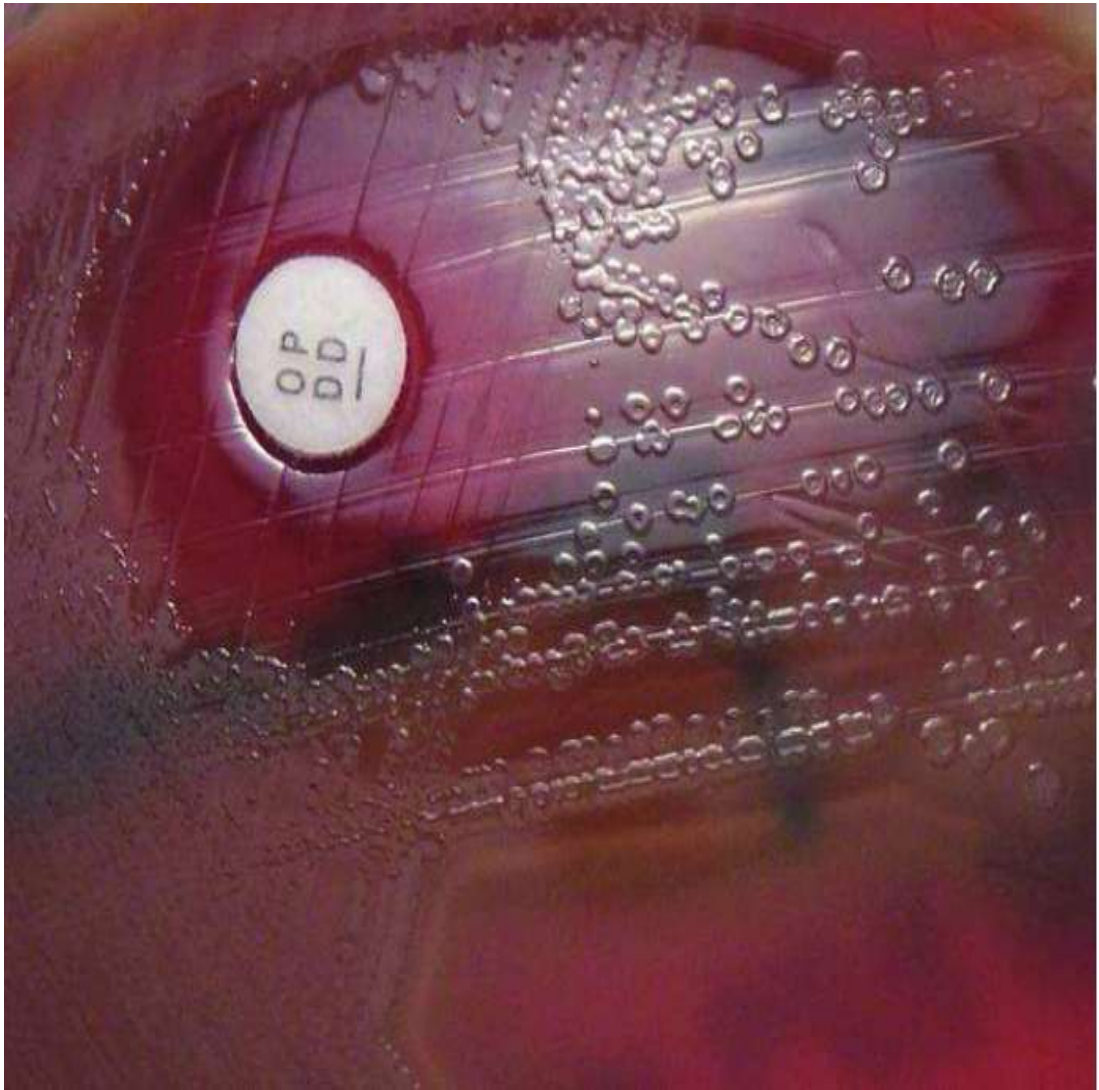
Pnömonokoklar, gram pozitif olup bakteriyolojik boyalarla kolay boyanırlar (Şekil 2. 1). Ancak besiyerindeki pasajlarında yaşlı hücreler kolay dekolorize olarak gram negatif boyanma eğilimi gösterirler (15, 19).



Şekil 2. 1. Balgamdan elde edilen Gram yaymasında gram pozitif diplokoklar halinde görülen *S. pneumoniae*

Pnömonokoklar basit besiyerlerinde üremeyip kan, serum, haben sıvısı gibi maddeler içeren zenginleştirilmiş besiyerlerinde %5-10 CO₂ varlığında 18-24 saatte küçük, nemli, yuvarlak ve yüzeyden az kabarık, 0,5-1,5 mm çapında koloniler oluşturarak üremektedirler. Optimal üreme ısısı 37 °C’de pH 7,4-7,8 olarak bilinmektedir. Fakültatif anaerob olduklarından karbondhidratları laktik asite fermente ederek enerji kazanırlar. Açığa çıkan laktik asit ise hızlıca toksik seviyelere ulaşp bakterilerin üremelerini sınırlar (15). Pnömonokoklar, oksijenli ortamda metabolizma ürünü olarak H₂O₂ açığa çıkarır. Eğer dış kaynaklar yoluyla katalaz enzimi sağlanmazsa H₂O₂ birikimi pnömonokokların üremesini inhibe eder (15, 19). Pnömonokoklar kanlı agarda alfa hemolitik koloniler olarak görünürler. Optokinin çok az miktarları üremelerini engeller (Şekil 2. 2). Sığır safrasının %10 veya safra tuzlarının %2 yoğunluklarında erirler. Bu özellikleriyle kanlı agarda alfa hemoliz yapan diğer streptokoklardan ayrılırlar (19).

Sonuç olarak *S. pneumoniae*, mikrobiyoloji laboratuvarlarında 4 reaksiyon ile tanımlanır: Kanlı agarda alfa hemoliz yapması, katalaz negatifliği, optokine duyarlı olmaları ve safra tuzlarında çözünmeleri. Bazı pnömokoklar optokine dirençlidir ve *Streptococcus pseudopneumoniae* olarak isimlendirilen bu yeni türler, kronik obsrtüktif akciğer hastalığı olanların akut alevlenmeleri ve pnömoni ile ilişkilidir; oda havasında ve 37 °C’de optokine duyarlı iken, ortamda artmış CO₂ varlığında optokine dirençli hale gelirler. Bu faktörler, safra çözünürlüğünün kullanımının daha güvenilir hale gelmesine yol açmıştır (15).

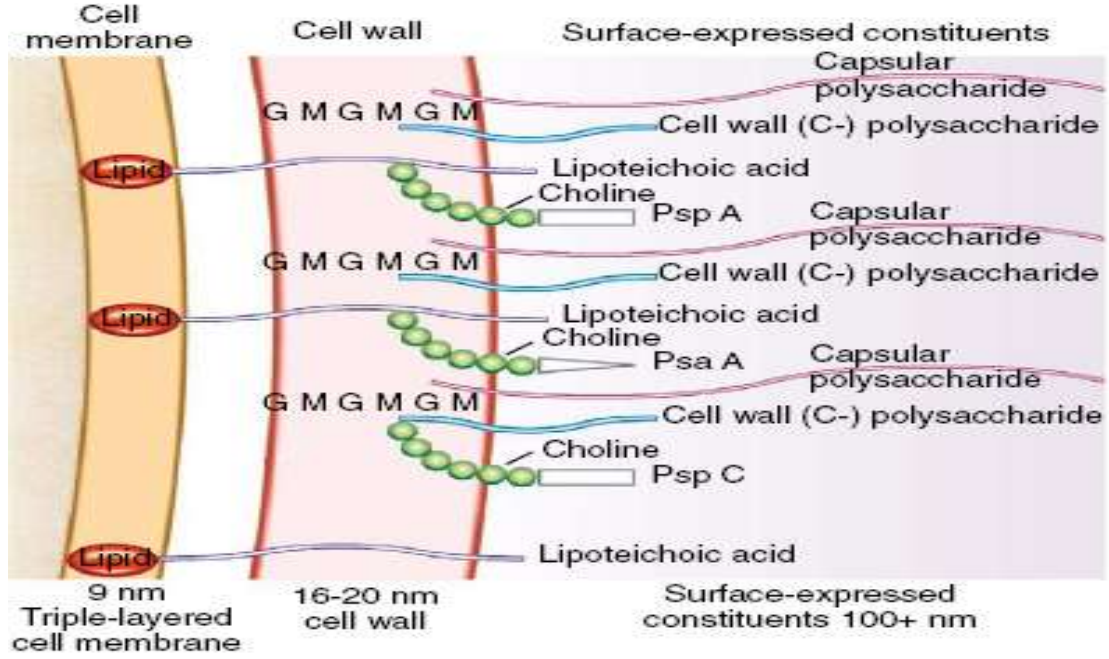


Şekil 2. 2. *S. pneumoniae*’nin kanlı agar besiyerindeki optokin duyarlılığı

2. 4. Anatomi ve Fizyoloji

Peptidoglikan ve teikoik asit pnömokok hücre duvarının temel bileşenleridir (20). Peptidoglikan uzun N-asetil-d-glukozamin ve N-asetilmuramik asit zincirlerinin ardına dizilmesiyle oluşur ve bu aminoasitler 4-6 tanesi bir araya gelerek kök peptidleri oluşturular. Kök peptidler ise, pentaglisin köprüleri ile çapraz olarak bağlanırlar ve hücre duvarının güçlenmesini sağlar. Bir karbonhidrat polimer olan ve fosforilkolin içeren teikoik asit, bakteriyel duvarın en dış yüzeyinde peptidoglikana kovalent olarak bağlıdır ve kapsül içine doğru uzanır. Bu teikoik asit peptidoglikana sıkıca bağlı parçaları ile birlikte C polisakkariti oluşturur. C polisakkarit, tüm pnömokoklarda ve nadiren bazı viridans streptokoklarda bulunur. C polisakkarit, inflamatuvar durumlarda kan akımında ortaya çıkan proteinlerle reaksiyona girer (akut faz reaktanları veya C-reaktif proteinler olarak adlandırılırlar). Pnömokok hücre yüzeyinde birçok protein vardır. Bu proteinler koline bağlanarak hastalık patagenezinde önemli role sahiptirler. Bu proteinlerden bazıları pnömokokkal yüzey proteinleri A ve C (Psp A ve Psp C), pnömokokkal yüzey adhezin (kolin bağlayıcı protein) A ve kolin bağlayıcı protein C'dir. Karakteristik 3 katlı hücre zarı lipid ve teikoik asitten oluşur ve Forssman antijenleri ile çapraz reaksiyon vermeleri nedeniyle F antijeni olarak isimlendirilmiştir (Şekil 2. 3) (15).

S. pneumoniae'nin hemen neredeyse tüm klinik izolatları eksternal bir kapsüle sahiptir; kapsülsüz izolatlara büyük ölçüde konjuktivit salgınlarında rastlanmaktadır (21). Kapsüller, sitoplazmada sentezlenip polimerize hale getirilen tekrarlayan oligosakkaritlerden meydana gelir ve bakteriyel yüzeye hücre zarı transferazları ile taşınırlar. Bu polisakkaritlerin peptidoglikan ve C polisakkarite kovalent olarak bağlı olması, kapsülün hücre duvarı polisakkaritinden neden zor ayrıldığını açıklar. Bu karmaşık olayların genetik kontrolü bazı serotipler için aydınlatılmıştır; örneğin kapsülleşmeden sorumlu tek bir transkripsiyonel birim olarak fonksiyon gören 15 genden oluşan bir kaset serogrup 19 için tanımlanmıştır (22, 23).



Şekil 2. 3. *S. pneumoniae*'nin hücre zarı, hücre duvarı ve kapsül yapısı

Kapsüller polisakkarit antijenik farklılıklarına göre *S. pneumoniae* için 91 serotip tanımlanmıştır. Kapsül üretimini kodlayan genler arasında bazıları özel polisakkaritler için, diğerleri ise neredeyse tüm pnömokoklar ve hatta bazı diğer streptokoklar için vardır (24). Tavşanların spesifik kapsüler tipli pnömokoklarla bağışıklanması aglütinasyon ve mikroskopik olarak kapsülün görünebilir hale gelmesine neden olan antikorların ortaya çıkmasını stimüle etmekte; Quellung reaksiyonu denilen ikinci reaksiyonda ise antikor kapsülü refraktif hale getirir ve bu yüzden görünebilirliği arttığı için yanlışlıkla reaksiyonun kapsül şişme olarak isimlendirilmesine neden olmaktadır. Pnömokokların tipinin belirlenmesi serum antikor temeline dayandığından onlara serotipler denilir (15).

Pnömokoklar serolojik olarak 3 şekilde tiplendirilmektedir;

1. Tipe özgül antiserumlarla aglütinasyon
2. Tipe özgül antiserumlarla suda çözünür yapıdaki kapsüler polisakkaritlerin presipitasyonu
3. Kapsül şişme (Quellung) reaksiyonu

Bazı pnömokokların kapsüler polisakkaritleri, diğer pnömokok tiplerinin kapsüler antijenleriyle, ya da alfa hemolitik ve non hemolitik streptokoklar, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve bazı *Salmonella* türleri ile çapraz reaksiyonlar verebilmektedirler. Günümüzde tip tayininde en sık kapsül şişme reaksiyonu kullanılmaktadır (15, 25). Ancak, kapsül şişme reaksiyonu pnömokokların serotiplendirmesinde altın standart olsa da, kullanılan antiserumların yüksek maliyetli oluşu, değerlendirme için bu konuda özel tecrübeye sahip uzman kişilere ihtiyacın olması ve sonuçların değerlendiren kişiye bağlı olarak değişkenlik gösterebilmesi nedeniyle günümüzde daha ekonomik ve pratik olan ve özellikle de öncelikle pnömokokun serogrubunun belirlenmesinden sonra serotipinin belirlenmesini daha kolay hale getirmesi nedeniyle polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli metotlar ile serotiplendirme de yapılmaktadır (26, 27).

Amerikan numaralandırma sisteminde serotipler 1'den 91'e kadar tespit edildikleri sıraya göre numaralandırılmıştır. Daha yaygın olarak kabul edilen Danimarka numaralandırma sistemi ise antijenik olarak ilişkili serotipleri içeren gruplara göre pnömokokları 46 serogruba ayırmaktadır. Örneğin Danimarka serogrup 19, 19F, 19A, 19B ve 19C (F harfi ilk saptananı temsil eder, daha sonra bulunanlar sırasıyla A, B, C diye devam eder) serotiplerini içerirken, Amerikan sisteminde bu serotipler sırasıyla 19, 57, 58 ve 59'dur (Tablo 2. 1). İnsanlarda daha sık hastalığa neden olan serotipler daha önce tanımlanmış ve küçük numaralar ile numaralandırılmış olduğundan, insanlardaki enfeksiyonlarda küçük numaralı serotipler daha sık olarak görülmektedir. Tedavi için antiserumların kullanılmaya başlanması 1930'larda serotiplendirmenin ilgi çekici hale gelmesine başladı ve günümüzde pnömokok enfeksiyonu olan hastası bulunan bir klinisyen için bir şey ifade etmezken, özellikle yeni aşılarda geliştirilmiş olması yönünden epidemiyoloji ve halk sağlığı için çok önemlidir (15).

Tablo 2. 1. Pnömonokok serotiplerinin Danimarka ve Amerikan sistemlerine göre sınıflandırılması

Serogrup	Danimarka serotip sınıflaması	ABD serotip sınıflaması	Serogrup	Danimarka serotip sınıflaması	ABD serotip sınıflaması
Grup 6	1	1	Grup 19	19F	19
	2	2		20	20
	3	3		21	21
	4	4	Grup 22	22A	63
	5	5		22F	22
Grup 6	6A	6	Grup 23	23A	46
	6B	26		23B	64
	6C			23F	23
Grup 7	7A	7	Grup 24	24A	65
	7B	48		24B	60
	7C	50		24F	24
	7F	51	Grup 25	25A	
	8	8		25F	25
Grup 9	9A	33		27	27
	9L	49	Grup 28	28A	79
	9N	9		28F	28
	9V	68		29	29
Grup 10	10A	34		31	31
	10B		Grup 32	32A	67
	10C			32F	32
	10F	10	Grup 33	33A	40
Grup 11	11A	43		33B	42
	11B	76		33C	39
	11C	53		33D	
	11D			33F	70
	11F	11		34	41
Grup 12	12A	83	Grup 35	35A	47, 62
	12B			35B	66
	12F	12		35C	61
	13	13		35F	35
	14	14		36	36
Grup 15	15A	30		37	37
	15B	54		38	71
	15C	77		39	69
	15F	15		40	45
Grup 16	16A		Grup 41	41A	74
	16F	16		41F	38
Grup 17	17A	78		42	80
	17F	17		43	75
Grup 18	18A	44		44	81
	18B	55		45	72
	18C	56		46	73
	18F	18	Grup 47	47A	84
Grup 19	19A	57		47F	52
	19B	58		48	82
	19C	59			

2. 5. Patogenez ve Virölans

Çocuklarda pnömokokal hastalık gelişimi için en önemli faktörler serotipin virölansı, tip spesifik humoral immüitenin olmaması ve viral solunum yolu hastalığının varlığıdır. *S. pneumoniae*, üst solunum yoluna kolonize olur ve sağlıklı çocukların nazofarenksinin normal florasının bir komponentidir. Organizma orta kulak, sinüsler ve akciğerleri komşuluk yoluyla enfekte edebilir ve kan akımına invazyon gösterebilir ve meninks ve diğer bölgelerde fokal odaklar oluşturabilir (1). Pnömokokal otitis media uzun süredir kolonize olan veya taşınan serotipten ziyade, örneğin 1 aylık bir süre içerisinde nazofarenkse yeni yerleşmiş bir serotiple ilişkilidir (28, 29). Yakın zamanda yerleşme invaziv hastalıkla da ilişkilidir. Tüm pnömokokal serotiplerin hepsi eşit derecede invaziv değildir. Kapsüler polisakkaritin yapısı ve miktarı virölansda büyük rol oynamakta, en büyük miktarda polisakkarit üreten türler en virölans olanlar gibi gözükmemektedir (1). Mikroorganizma, kan akımına karıştığında kapsül sayesinde nötrofillerin fagositozunu ve klasik kompleman aracılı bakterisidal aktiviteyi inhibe ederek organizmanın savunma mekanizmalarından korunur. Deneysel hayvan modeli çalışmalarında pnömolizin ve Psp A gibi birçok protein virölans faktörleri tespit edilmiştir (30).

Normal bir insanda akciğere ulaşan bakteri genellikle alveolar makrofajlar veya göç eden nötrofiller tarafından hızlıca temizlenir. Alt solunum yolu epitelinin mikrobiyolojik (örneğin viral enfeksiyon), kimyasal (örneğin alkol veya kortikosteroidler) veya mekanik (örneğin aspirasyon veya kalp yetmezliğine sekonder sıvı birikimi) faktörlerle bütünlüğünün bozulması sonucunda pnömoni gelişir. Bakteriyel temizlenmenin gecikmesi mikroorganizmanın çoğalması ve dokuda inflamasyon gelişmesi ile sonuçlanır (1). *S. pneumoniae* ile birlikte eş zamanlı veya öncül patojen olarak viral enfeksiyonun rolü, viral pnömonili çocukların %31'nin 9 bileşenli konjuge pnömokok aşısı ile korunduğunun saptanması ile desteklenmiştir (31).

Pnömokok enfeksiyonlarının önlenmesi ve sınırlanmasında en önemli iki konak savunma faktörü; hava yollarının silier epiteli ve dalaktır. Enfeksiyon gelişmesinde

birinci basamak bakterinin nazofarenksde kolonizasyonudur. Bu aşamada bakteri bir taraftan adhezinleri ile epitelyal hücrelerdeki glikolipid reseptörlere bağlanıp tutunurken diğer taraftan da hava yollarındaki mukusla atılmaktan kaçınmak için proteaz salgılar (15). Kolonizasyondan sonra silier epitelin savunmasından kurtulan pnömokoklar alt solunum yollarına ulaşır. Bu savunmanın geçilmesinde virülans faktörü olarak kabul edilen ve bir hücre içi proteini olup bakteri parçalandığında açığa çıkan pnömolizinlerin, konak hücre membranlarına bağlanıp porlar oluşturarak parçalamasının rolü olduğu düşünülmektedir. Silier epitelin temizleme mekanizmalarından kurtulan bakteriyi akciğerlerde ikinci savunma hattını oluşturan alveolar makrofajlar beklemektedir. Bu aşamada pnömokokların patogeneğinde en önemli rol oynayan polisakkarit kapsül bakteriyi makrofajlar ve nötrofillerin fagositozundan korur. Bu yüzden kapsülsüz pnömokoklar avirülandır. Kapsüller antijene karşı oluşan antikorlar koruyucudur (15, 32, 33). C-reaktif protein ve akciğerlerdeki surfaktanlar da (hem opsonizasyonu artırarak hem de kendileri opsonin gibi davranarak) pnömokoklara karşı konak savunmasında rol oynar. Bakterinin pnömolizinleri, teikoik asit ve peptidoglikan gibi hücre duvarı elemanlarının tetiklediği inflamatuvar süreçler sonucunda oluşan interlökin-1 ve tümör nekrozis faktör alfa gibi sitokinlerin etkisi ile akciğerlerde ve endotelyal hücrelerde hasarlanma gerçekleşir ve bakteri kan dolaşımına geçebilir. Dolaşımdaki bakteriyi fagositozdan koruyan kapsülüdür. Dolaşımdaki bakterinin kan-beyin bariyerini geçmesi bu bakteri-sitokin-endotelyal hasar ilişkisi çerçevesinde olmaktadır. Pnömokok enfeksiyonlarından 5-8 gün sonra kapsül antijenine karşı koruyucu antikor oluşur. Pnömokoksik pnömoni geçirenlerin 2/3'ünde, çocuklarda ise daha düşük oranlarda antikor yanıtı ortaya çıkar. Pnömokoklar ile kolonize olan kişilerin 2/3'ünde, ilk 30 gün içinde antikor yanıtı gözlenir. Kolonizasyonda oluşan antikor düzeylerinin, enfeksiyon sonrasında oluşan antikor yanıtı kadar yüksek olduğu gösterilmiştir. Bir serotipin diğerinden daha immünojenik olduğunu gösteren açık bir kanıt yoktur (15).

T ve B hücre bağışıklık yetersizliği olan kişilerde bakterinin lizisi, aglütinasyonu ve opsonik antikorların yeterli olmaması nedeniyle fagositozun etkinliği azalmıştır. Bu gözlemler pnömokok opsonizasyonunun klasik ve alternatif yollarla olduğunu ve

hastalığın iyileşmesinin opsonin ve fagositozu artıran antikor gelişimine bağlı olduğunu gösterir (34).

Pnömonokok enfeksiyonlarının spontan iyileşmesi sırasında IgM ve IgG yapısında serotipe özgü antikapsüler antikorlar ortaya çıkar. Agamaglobulinemi ya da disgamaglobulinemi dışında genellikle aynı kapsüler tip ile reenfeksiyon görülmez. Pnömonokollarda kapsül antijeni dışındaki somatik antijenleri; protein yapısındaki M proteini ve karbonhidrat yapısındaki C maddesidir. Anti-M protein antikorlarının koruyucu özelliği yoktur. C maddesi ise antijeniktir ve buna karşı gelişen, birleşince presipitasyona neden olan madde C reaktif protein'dir (15).

2. 6. Kolonizasyon ve İmmünite

Erişkinlerde rölatif olarak kolonizasyonun yüksek oranda olması ve saptanabilir antipnömonokokkal antikor prevelansının düşük olmasına rağmen, pnömonokokkal hastalığın insidansının düşük olması ancak kolonize olan organizmanın kapsüler polisakkaritine karşı gelişen antikorların enfeksiyondan önce ortaya çıkması ile açıklanabilir. Ancak, faringeal içeriği aspire edenlerde veya alt solunum yolu temizleme mekanizmaları bozulanlarda yüksek oranda inokülüm ile organizmalara maruz kalınma antikor üretiminden önce daha muhtemeldir. Tabii ki, antikor oluşturma kapasiteleri baskılanmış bireyler kolonize kaldıkları süre uzadıkça enfeksiyona duyarlı kalırlar ve multipl myeloma, kazanılmış immün yetmezlik sendromu ve buna benzer diğer durumlara sahip olanlarda pnömonokokkal pnömoninin neden daha sık görüldüğünü açıklamaktadır (15).

Doğumdan hemen sonra çocukların nazofarenksi *S. pneumoniae* gibi normal flora bakterileri dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmalar tarafından kolonize edilmektedir (35, 36). Kolonizasyonu genelde patojenlerin yakın çevredeki bireylere yatay olarak yayılması izlemekte, bu da toplum içinde yayılmasına neden olmaktadır (37, 38). Bakteriyel kazanım ve taşımanın bildirilen oranları yaşa, coğrafik bölgeye, genetik geçmişe ve sosyoekonomik koşullara bağlıdır (37, 39). Konağın immün yanıtı, patojenlerin üst solunum yollarında dolaşımı üzerinde önemli bir düzenleyici

rol oynamaktadır (40). Zayıf bir mukozal immün yanıt enfeksiyon ile sonuçlanan, kalıcı ve tekrarlayan kolonizasyona yol açabilmekteyken, diğer taraftan patojene canlı bir immün yanıt kolonizasyonu ortadan kaldıracak ve yeniden kolonizasyonu önleyebilecektir (41, 42). Yenidoğanlarda mukozal immünite sistemik immüniteye göre daha erken olgunlaşmaktadır ve yaşamın 6. ayından itibaren görülmektedir (42). Çocukların tükürüğü pnömokok enfeksiyonuna yanıt olarak kapsüler polisakkaritler ve yüzey ile ilişkili proteinlere karşı yönelen IgG ve sekretuar IgA antikorları ihtiva etmektedir (43). Türler arası rekabet nazofarengeal floranın yapısı ile etkileşmektedir. Ayrıca *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* kolonizasyonu üzerine inhibitör bir etki oluşturur gibi görünmektedir ve *Staphylococcus aureus* gibi başka bakterilerin üremesi ile de etkileşebilmektedir (42, 44, 45). Diğer taraftan farklı pnömokok serotipleri arasındaki rekabet daha az belgelendirilmiştir. Enfeksiyon hayvan modelleri serotip 6B suşu taşıyan farelerin daha az 23F pnömokok kolonizasyonu gösterdiğini ortaya koymuştur (46).

Çocuklarda pnömokokkal kolonizasyonun pik insidansının 3 yaşında %55 olduğu bildirilmiştir. İnsidans sonuçlarında düzenli bir artış 10 yaşında %8’lik sabit bir prevalans ile sonuçlanmaktadır (47). Diğer raporlar 20–24 ay arasındaki çocuklarda nazofarengeal taşıyıcılık sıklığının 6 ayın altındaki çocuklarda %13 iken, 19 aydan büyük çocuklarda %43’e yükseldiğini belirtilmektedir (48).

Çocuklarda nazofarengeal kolonizasyona katkıda bulunan risk faktörleri yaş, etnik köken, kalabalık ortam, çevresel faktörler ve sosyoekonomik faktörleri kapsamaktadır. Ailenin büyüklüğü, kardeş sayısı, gelir, sigara ve antibiyotik kullanımı en sık incelenen çevresel özelliklerden bazılarıdır, burada kalabalık ortam ve gündüz bakım merkezlerinde kalmak pnömokokkal suşların yayılmasındaki başlıca faktördür (37, 49). Sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında, HIV enfekte çocuklar ve orak hücre anemisi olanlar gibi özel risk gruplarında, kolonizasyon oranları arasında büyük farklılıklar yok gibi görünmektedir (50, 51).

2. 7. Pnömonokokkal Enfeksiyona Yatkınlığa Neden Olan Faktörler

Konağın immünolojik kapasitesini etkileyen ve pnömonokokkal enfeksiyona yatkınlık yaratan durumlar şunlardır: Primer antikor üretiminde defektler (konjenital agamaglobülinemi, yaygın değişken hipogamaglobülinemi ve selektif IgG alt grup eksikliği), sekonder antikor üretiminde defektler (multipl miyeloma, kronik lenfositik lösemi, lenfoma ve HIV enfeksiyonu), primer veya sekonder kompleman (C) defektleri (C1, C2, C3 ve C4 azlığı veya yokluğu), primer nötrofil sayısında eksiklik (siklik nötropeni), sekonder nötrofil sayısında eksiklik (ilaç ilişkili nötropeni ve aplastik anemi), nötrofil fonksiyonlarını bozan durumlar (alkolizm, siroz, diabetes mellitus, glukortikoidlerle tedavi ve böbrek yetmezliği), pnömonokokkal bakteriyeminin temizlenmesinde primer (konjenital aspleni, hipospleni) ve sekonder (splenektomi ve orak hücreli anemi) defektler, multifaktöryel nedenler (süt çocukluğu dönemi, yaşlılık, malnütrisyon, siroz, diabetes mellitus, glukortikoidlerle tedavi, alkolizm, böbrek yetmezliği, kronik hastalık, hastanede yatma, halsizlik, stres ve soğuğa maruz kalma), maruziyet artışı (kreşler, askeri kamplar, huzurevleri ve hapishaneler), öncesinde solunum yolu enfeksiyonu geçirme ve inflamatuvar durumlardır (sigara ve astım) (15).

2. 8. Pnömonokokkal Enfeksiyonların Epidemiyolojisi ve Pnömonokok Serotipleri

Pnömonokoklar, birçok enfeksiyon hastalığının en sık rastlanan etkenidir. Toplum kaynaklı pnömoni, gizli bakteriyemi, akut sinüzit ve akut otitis mediaya en sık neden olan bakteridir. Konjuge pnömonokok aşısının rutin olarak uygulanmadığı ülkelerde akut bakteriyel menenjitin en sık görülen etkenidir, aşının rutin olarak uygulandığı ülkelerde ise meningokok menenjiti ile birlikte ilk sırada görülen nedendir. Osteomiyelit, septik artrit, endokardit, peritonit, perikardit ve beyin abselerinde de önemli etkenler arasındadır. ABD’de pnömonokoka bağlı yılda 13 bin bakteriyemi, 700 menenjit, 5 milyon otitis media ve bunlara bağlı olarak 200 ölüm gözlenmektedir (1). Dünyada her yıl 10 milyon çocuk ölmekte ve ölümlerin beşte biri pnömoni nedeniyle olmaktadır. Ağır pnömonilerin yarısında etken *S. pneumoniae*’dir. Pnömonokokların neden olduğu hastalıklar her yaşta görülebilirse de, hastaların çoğu ilk 2 yaşta (%85)

ve yaşlılık dönemindedir. İnvaziv pnömokok enfeksiyonlarının %70'i iki yaş altındadır (2).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre her yıl dünyada yaklaşık 1,6 milyon kişi pnömokokun neden olduğu hastalıklardan dolayı ölmekte ve ölenlerin 0,7-1 milyonunu 5 yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktadır (52). Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altındaki ölümlerin %10-20'si pnömokoklara bağlıdır (53). PCV7'nin kullanımından önce ABD'de sağlıklı çocuklarda pnömokoka bağlı invaziv hastalık insidansı 540/100000 idi. İki yaşın altındaki çocuklarda PCV7'den önce bu oran 235/100000 iken, PCV7'den sonra 46/100000 olmuştur (4).

Ülkemizde süveyans çalışmaları yetersiz olduğundan, pnömokoka bağlı hastalık yükü ile ilgili bütün toplumu yansıtan rakamlar bulunmamaktadır. Ülkemizde geçmiş senelerde invaziv pnömokok hastalıklarının bildirimi etkin bir şekilde yapılmadığından epidemiyolojisi, morbidite ve mortalitesi hakkında bilgiler yetersizdir.

Sağlık Bakanlığı'nın 2004 yılında yaptığı Ulusal Hastalık Yükü (UHY) çalışmasında alt solunum yolu enfeksiyonları Türkiye'de tüm yaş gruplarında ölüme neden olan ilk 20 hastalık arasında, %4,2 ile beşinci sırada iken; bu oran 14 yaş altı ölümler arasında %14'e yükselmektedir (54). On üç milyon nüfusa sahip olan İstanbul'da nüfusun %65'ine sağlık hizmeti veren 12 devlet ve üniversite hastanesinde yapılan bir araştırmada 2005 yılında bu hastanelerde beş yaş altında radyolojik pnömoni tanılı 975 çocuğun tedavi edildiği saptanmış, bu sayı ülke geneline yansıtılınca 7500 radyolojik tanılı pnömoni, pnömonili hastaların %5'inin de yatırılarak tedavi edildiği göz önüne alınınca toplam olarak ülkemizde her yıl beş yaş altında 150000 pnömokok pnömonisi olgusunun bulunduğu tahmin edilmiştir (55, 56). UHY çalışmasında tüm yaşlarda bir yılda tüm nedenlere bağlı pnömoni yatış sayısı 97200, toplam pnömonili hasta sayısı 1944000 olarak hesaplanmıştır (54). Ülkemizde 5 yaş altında yaklaşık 1800 çocuğun pnömokoka bağlı pnömoni nedeniyle kaybedildiği hesaplanmıştır (55).

İstanbul hastaneleri çalışmasında ülkemizde 5 yaş altında pnömokok menenjit oranı 3-5/100000 olarak hesaplanmıştır. Bu oran yaklaşık olarak her yıl 550 olguya karşılık gelmektedir (56). Olgu fatalite oranlarına göre 5 yaş altı ölen olgu sayısı yaklaşık 35 olarak hesaplanmıştır (55).

Yine İstanbul hastaneleri retrospektif süveyans çalışmasında 5 yaş ve altında sepsis insidansı 12,5-22,5/100000, 5 yaş üzerinde 0,03/100000 olarak hesaplanmıştır. Bu oran yaklaşık her yıl 2300 pnömokok sepsis olgusuna karşılık gelmekte olduğu ve pnömokok sepsisine bağlı olarak her yıl 5 yaş altında yaklaşık 100 çocuğun kaybedildiği hesaplanmıştır (55, 56). Sonuçta, pnömoni ve invaziv pnömokok hastalığına bağlı olarak 5 yaş altındaki çocuklarda ülkemizde her yıl kaybedilen yaşam yılı 114200 yıl, pnömokoka bağlı hastalıkların direkt tedavi maliyeti ise yaklaşık 110 milyon ABD Doları olarak hesaplanmıştır (55).

UHY çalışmasına göre her yıl 5 yaş altındaki 5,6 milyon çocukta akut orta kulak iltihabı görülmekte, 25000 çocuk ise cerrahi veya medikal tedavi için yatırılmaktadır (54). Bu rakam her 1000 çocukta 330 orta kulak iltihabı görüldüğü anlamına gelmektedir. Bu hastalarda yıllık direkt tedavi maliyeti bir yılda yaklaşık 85 milyon ABD Doları'na ulaşmaktadır (55).

Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu (UNICEF) tarafından yapılan ve 2008 yılında 193 ülkede 5 yaş altındaki çocuk ölüm nedenlerinin araştırıldığı araştırmada; 2008 yılında ülkemizde 5 yaş altındaki toplam ölüm sayısının 29698 olduğu, pnömoniye bağlı ölümlerin 4152 olduğu ve pnömonilerin tüm ölümler içindeki oranının %13,9 olduğu tespit edilmiştir (57).

Sağlık Bakanlığı'nca en son yapılan takip çalışmasına göre yılda yaklaşık 250 çocuğun pnömokoka bağlı menenjit geçirdiği ve bunların 50 kadarının hayatını kaybettiği ortaya çıkmıştır. Buna karşılık pnömokoka bağlı yılda 2500 bakteriyemi, 250000 pnömoni ve 2500000 kadar otitis media görülebileceği saptanmıştır (58). Sonuç olarak, pnömokok hastalığı ülkemizde çocuklarda ciddi yaşam yılı ve ekonomik kayıplara neden olan bir hastalıktır.

Pnömonokoklar, kapsül yapısında yer alan polisakkaritin yapısına göre farklı serotiplere ayrılır. Serumunda belli bir pnömonokok serotipin kapsül polisakkaritine karşı antikor bulunan kişide, o serotipte yer alan pnömonokokun neden olabileceği invaziv enfeksiyon olasılığı çok azalır. Pnömonokokun invazivitesini de belirleyen polisakkarid yapısındaki kapsülün antijenik farklılıkları ile *S. pneumoniae*'nin serotipleri belirlenir. Her serotip farklı bir antijenik kapsüle sahiptir. Her ne kadar *S. pneumoniae*'da 91 civarında serotip varsa da, bunların sadece belli bir kısmı invaziv hastalıklara neden olur. En invaziv serotipler (invaziv hastalığa yol açıp, invaziv olmayan hastalıklarda ve taşıyıcılarda nadir olarak olarak görülen) 1, 5 ve 12F'dir. Ancak, serotiplerin invaziv hastalıklarda görünme oranı invaziviteleri yanında, toplumda bulunma oranları ile de yakından ilişkilidir. ABD'de yapılan çalışmalara göre, invaziv enfeksiyonların %80,5'ine 7 serotip (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), %88,9'una ise 12 serotip (öncekilere ek olarak 6A, 9N, 18B, 18F, 19A) neden olmaktadır (3). Batı Avrupa ülkelerinde ise 2 yaş altındaki çocuklarda invaziv pnömonokok hastalığından sorumlu olan serotiplerin %43-75 arasında değişen oranlarda PCV7'deki serotipler olduğu görülmüştür (59). İsrail'de aynı zaman diliminde yapılan bir çalışmada invaziv hastalık geçirenlerde en sık saptanan serotiplerin 1, 5, 19F, 19A, 14, 23F ve 6A olduğu tespit edilmiş ve PCV7'deki serotiplerin invaziv hastalığı olanlarda saptanma oranı %34,2'dir (3). Bu durum yıllar içerisinde değişiklik gösterebilir. Özellikle PCV7'nin rutin kullanıldığı ülkelerde aşı ile korunulamayan bazı serotiplerin invaziv hastalıklarda izole edilme oranları artmaktadır (3). Örneğin serotip 19A ABD'nde aşılama başladıktan sonra invaziv vakalarda daha sık olarak bulunmaktadır. Benzer artış Kanada'da serotip 3, 7F, 11A, 12F ve 22F'de de gözlenmiştir (60).

2. 9. Pnömonokok Taşıyıcılığı ve Pnömonokok Serotipleri

Pnömonokok enfeksiyonlarında kaynak esas olarak asemptomatik taşıyıcılardır, çok düşük oranda pnömoni, menenjit, otitis media ve sinüzit gibi vakalar da bulaşma için kaynak oluşturmaktadır. Taşıyıcı kişiler solunum yolu ile pnömonokoku bulaştırırlar. Pnömonokokların nazofarengeal kolonizasyonu erken bebeklik döneminde

başlamaktadır. Taşıyıcılık oranı yaş, coğrafi bölge ve popülasyona göre değişmekle birlikte %11 ile %93 arasındadır (1).

Beş yaş altı aşılanmamış çocuklarda taşıyıcılık oranı ABD’de %26-51, İsrail’de %53, Yunanistan’da %39, Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinde %27 ve Güney Afrika’da %73 ve Pakistan’da %62 iken, Fransa’da 3-6 yaş arası çocuklarda bu oran %25, Endonezya’da 2 yaş altı çocuklarda %48 ve İtalya’da 8 yaşın altındaki çocuklarda %8,6’dır (42, 61). Gambiya’da yapılan bir çalışmada nazofarengeal pnömokok taşıyıcısı olanların oranı 1 yaş altında, 1-4 yaş arasında, 5-14 yaş arasında, 15-39 yaş arasında ve 40 yaş üzerinde sırası ile %97, %90, %83, %63 ve %51 olarak saptanmıştır (61). ABD’de yapılan bir başka çalışmada okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda pnömokok taşıyıcılık sıklığı %35 bulunurken, adölesanlarda %9 olarak saptanmıştır. Ailesinde okul öncesi çocuk bulunan erişkinlerde bu oran %18 iken, okul öncesi çocuk bulunmayanlarda %9’dur. Kabaca okul öncesi çocukların yaklaşık olarak yarısı pnömokok taşıyıcısıdır (1).

Taşıyıcıdan bulaş muhtemelen mikroorganizmanın solunum yolları sekresyonlarında kaldığı sürece devam etmekle birlikte, süre tam olarak bilinmemektedir. Taşıyıcılık okul, yetimhaneler ve kreşler gibi insanların toplu halde, uzun süre bir arada yaşadıkları yerlerde daha da artmaktadır. Pnömokok taşıyıcılığının risk faktörleri iyi araştırılmıştır. Küçük yaş, önceden antibiyotik kullanmış olmak, altta yatan hastalıkların olması, sigara kullanımı, kalabalık aile ortamları, okul ve kreş gibi toplu yaşanan yerlerde bulunmak, diğer solunum yolu enfeksiyonlarının varlığı taşıyıcılık için önemli risk faktörleridir (62-64).

Ülkemizde yapılan lokal çalışmalarda nazofarengeal taşıyıcılık oranı %13 ile %43 arasında bulunmuştur (5-8). Ancak, bu çalışmaların hiçbiri pnömokok kolonizasyonunun yüksek olduğu erken çocukluk dönemleri hedef alınarak yapılmamıştır. Bazılarında yaş grubu çok geniş tutulmuş, oranın en düşük bulunduğu çalışmada ise 6 yaşından büyük çocuklar örneklenmiştir (5).

PCV7 kullanımı öncesinde gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda taşıyıcılarda tespit edilen serotiplerin çoğunluğunu PCV7 aşısının içeriğinde bulunan 7 serotipin (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) oluşturduğu saptanmıştır (9). Bu oran İsrail’de %35,4, Belçika’da %73,7, Yunanistan’da %62,8, İngiltere’de %64 ve İtalya’da %63,2 olarak bildirilmiştir (3, 65-68). Öte yandan gelişmekte olan ülkelere yapılan çalışmalara bakıldığında pnömokok taşıyıcısı olan çocuklarda PCV7’deki serotiplerin oranı Gambiya’da %70, Tayvan’da %70,6, Brezilya’da %52,2 ve Endonezya’da %40 olarak bulunmuştur (61, 69-71). Aşıdan sonra yapılan çalışmalarda ise özellikle serotip 6C, 19A, 35B, 23A, 23B ve 15A’nın giderek artan oranlarda nazofarenkste kolonize olmaya başladıkları belirlenmiştir (60, 72).

2. 10. Pnömokoklarda Antibiyotik Direnci ve Serotipler

S. pneumoniae, beta-laktam antibiyotiklere duyarlı bir mikroorganizmadır. Tedavide ilk seçenek penisilindir. Diğer kullanılan ajanlar geniş spektrumlu sefalosporinler, makrolidler, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-STX), linkozamid, glikopeptidler, florokinolonlar ve ketolid grubu antibiyotiklerdir (73).

Pnömokoklarda 1943 yılında sulfonamid, 1962’de tetrasiklin, 1967’de penisilin ve eritromisin, 1977’de ise çoklu antibiyotik direnci ilk kez gösterilmiştir. Tedavide ilk seçenek olan penisilinlere karşı direnç oranı son yıllarda giderek artmaktadır. Bu da toplumda dirençli suşların sirkülasyonunu gösterir. Sağlıklı taşıyıcılarda penisilin ve çoklu ilaç dirençli suşların varlığı ampirik tedaviyi zorlaştırır (10).

S. pneumoniae’da beta laktamaz enzimi yoktur (74, 75). Beta-laktam antibiyotikler, hücre duvarı sentezinde görev alan ve penisilin bağlayan protein (PBP) olarak bilinen bazı enzimlere (transpeptidaz, karboksipeptidaz ve transglikolaz) bağlanarak bu enzimlerin çalışmasını engellerler (76). Dolayısı ile hücre duvarı sentezi bozulmuş olur. Beta-laktam antibiyotiklerin ve PBP’lerin birbirlerine bağlanma afiniteleri farklılık gösterir (77).

Penisiline duyarlılığı azalmış ilk suş 1965 yılında ABD’de, penisiline dirençli pnömokok suşları ise 1967 yılında Avustralya ve Papua Yeni Gine’den bildirilmiştir. Ülkemizde ilk dirençli suş 1992 yılında Ankara’dan bildirilmiştir (78).

Penisilin direnci, PBP’lerde meydana gelen değişikliklerle oluşmaktadır. Bu değişiklikler PBP genlerinde spontan kromozomal mutasyon gelişmesi ya da dirençli farklı bir bakteriden gelen DNA segmentlerinin pnömokoklarda PBP genlerini kodlayan DNA segmentlerinin arasına yerleşmesi ile mozaik gen meydana gelmesi olmak üzere iki şekilde olabilmektedir. Direnç düzeyini, mutasyona uğrayan PBP’lerin sayısı ve beta-laktam antibiyotiklerin PBP’lere afinitesi tayin etmektedir (79).

Penisilin ve diğer beta-laktamlara dirençten sorumlu olan PBP 1A, PBP 1B, PBP 2A, PBP 2B, PBP 2X ve PBP 3 olmak üzere 6 tane PBP tanımlanmıştır. Penisilin direnci PBP 2B’deki, üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç ise PBP 1A ve PBP 2X’deki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Penisiline düşük düzeyde dirençten PBP 2B, yüksek düzeyde dirençten PBP 2X sorumludur. Düşük düzeyde dirençli suşların etken olduğu menenjitte tedavide sorun çıkabilirken, pnömonili olgularda mortaliteye etki çoğunlukla görülmemektedir (15).

Penisiline dirençli suşlarda aynı zamanda kloramfenikol, makrolid, TMP-STX, tetrasiklin, klindamisin ve daha az olarak kinolonlara direnç bulunabilmektedir (15). Yine PBP değişiklikleri ile ilgili olarak sefalosporinlerin penisiline dirençli suşlara etkisi azalabilmektedir. Üçüncü kuşak sefalosporinler penisiline dirençli pnömokok menenjitte tedavisinde kullanılmaktadır (73, 74).

S. pneumoniae’da makrolid direnci son yıllarda dramatik olarak artmaktadır. *S. pneumoniae*’da eritromisine direnç ilk olarak 1964 yılında bildirilmiştir (75). Ülkemizde %40 civarında saptanmaktadır (74). En yüksek oran Asya ülkelerinde görülmektedir (76). Eritromisin direnci ribozom 50S alt birimindeki 23S rRNA’nın eritromisin ribozomal metilaz (*ermB*) aracılı metilasyonuna bağlıdır ve yüksek düzeyde fenotipik dirence ya da makrolidler *mefA* aracılığı ile dışarı atılarak düşük düzeyde fenotipik dirence neden olmaktadır. Klindamisin direnci ise

görülmemektedir. Birinci tipte makrolid, linkozamid ve streptogramin B'ye dirençlidir (MLSB tipi direnç fenotipi). Bu direnç fenotipi yapısal direnç (eritromisine ve klindamisine dirençli) ya da indüklenebilir MLSB direnci (eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı) olmak üzere iki şekilde görülebilmektedir (15).

İlk kez 1943 yılında sulfanomid, 1962 yılında da tetrasiklin direnci bildirilmiştir (75). Tetrasiklin direncinden Tet(M) adlı bir protein sorumludur (76). TMP-STX direnci dihidrofolat redüktaz proteinindeki bir aminoasit değişmesi ile ortaya çıkar (75, 80).

S. pneumoniae'de kinolon direnci hedef bölgede mutasyon gelişmesi ya da ilacın hücre dışına pompalanması (aktif effluks) ile oluşmaktadır. Topoizomera IV alt ünitelerinden biri olan ParC'yi kodlayan *parC* mutasyonu, düşük düzey kinolon direncine (siprofloksasin 4-8 µg/mL); DNA giraz'ın alt ünitelerinden olan GyrA'yı kodlayan *gyrA* mutasyonu ise yüksek düzey kinolon direncine (siprofloksasin 16-64µg/mL) yol açmaktadır (76).

Üç veya daha fazla farklı antibiyotik grubuna dirençli olan *S. pneumoniae* çoğul dirençli olarak kabul edilmektedir. Bu tip suş ilk kez 1977 yılında Güney Afrika'da izole edilmiş ve penisilin, eritromisin, tetrasiklin ve TMP-STX'e dirençli bulunmuştur (81). Sıklıkla görülen çoğul direnç, penisilin, makrolid ve TMP-STX'e karşı olanıdır (74). Vankomisin ve linezolid direnç henüz bildirilmemiştir (76).

S. pneumoniae'nin penisilin direnci, penisilin bağlayan proteinlerdeki değişime bağlı olarak beta-laktam antibiyotiklere afinitenin azalmasıyla ortaya çıkar. Beta-laktamaz sentezine bağlı direnç gelişimi saptanmamıştır. Duyarlılığın test edilmesi için disk diffüzyonu, agar dilüsyon, broth dilüsyon, E testi ve ticari mikrodilüsyon sistemleri gibi çeşitli standardize yöntemler bulunmaktadır. Disk diffüzyonunda penisilin duyarlılığı için oksasilin 1 µg veya metisilin 5 µg diskleri başlangıç tarama testi olarak kullanılmaktadır. Oksasilin zon çapı ≥ 20 mm veya metisilin zon çapı ≥ 25 mm olan *S. pneumoniae* suşları penisiline duyarlı kabul edilir. Zon çapları bu sınırların altında olan suşlar dirençli kabul edilir ve penisilin ve diğer antibiyotiklere direnç düzeyinin belirlenmesi için test edilmelidir. Standart metodlar olan makrodilüsyon ve

mikrodilüsyon ile veya E test ile pnömokokların antibiyotiklere duyarlı olup olmadıklarını tespit etmek için antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri saptanabilir (10). Eskiden penisilin MİK'i $\leq 0,06$ $\mu\text{g/mL}$ olan tüm izolatlar duyarlı, $\geq 0,12$ ile $1 \mu\text{g/mL}$ olanlar düşük düzeyde dirençli (DDD) veya orta derecede duyarlı ve $>1 \mu\text{g/mL}$ olanlar ise yüksek derecede dirençli (YDD) olarak değerlendirilirdi (15). 2008 yılında penisiline duyarlılığın tanımı enfeksiyonun yerine ve tedavinin veriliş yoluna göre tekrar tanımlandı (82). 2008 yılı Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterlerine göre pnömokokların penisilin ve diğer beta-laktamlara ait antibiyotik duyarlılıkları için belirlenmiş olan MİK değerleri Tablo 2. 2'de verilmiştir (15, 82).

Pnömokok taşıyıcılarında antibiyotik direnç oranlarında coğrafi farklılıklar gözlenmiştir. Örneğin penisilin dirençli izolatlar İsrail'in güney kesiminde (%20) ülkenin geri kalan kısmına göre daha az sıklıkta (%42) bulunmuştur (6). ABD'de yapılan çalışmalarda penisilinin SSS enfeksiyonu için kullanılması durumunda dirençli (YDD) izolatların oranı %32-36 olarak tespit edilmiştir (83, 84). Avrupa ülkelerindeki taşıyıcılık çalışmaları incelendiğinde Fransa'da kreşe giden yaşları 3-40 ay arasındaki çocuklarda elde edilen pnömokok izolatlarında penisilinin SSS enfeksiyonu için kullanılması durumunda penisilin direncinin (YDD) %33,9 olduğu, Yunanistan'da kreşe giden yaşları 13-76 ay arasındaki çocuklarla yapılan çalışmada ise pnömokokların penisiline (oral) DDD olanların oranı %19, YDD olanların oranının %10,8 olduğu saptanmıştır (85, 86). Norveç'te yapılan çalışmada ise penisilin (oral) direncinin %2'ler civarında olduğu belirlenmiştir (87). Güney Amerika ülkelerinden Brezilya'da yapılan çalışmalarda ise penisilin direncinin %23-26 civarında olduğu görülmüştür (14, 88). Uzak Doğu'daki ülkelere Hong Kong ve Tayvan'daki çalışmalar incelendiğinde penisilin (SSS enfeksiyonu) direnç oranlarının sırasıyla %58,2 ve %78,5 olduğu görülmektedir (89, 90).

Ülkemizde ise, penisiline dirençli pnömokok suşlarının bildiriminden yıllar sonra ilk suş 1992 yılında Ankara'dan Tunçkanat ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (78). Bunu izleyen yıllarda ülkemizde de çeşitli merkezlerden, gittikçe artan sayıda penisiline dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır. Takip eden yıllarda pnömokokta

penisilin direncinin araştırıldığı pek çok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda penisiline DDD'nin %51'lere ulaştığı, fakat YDD'nin en fazla %15 olduğu bildirilmiştir (91). 1990-2001 yılları arasında toplam 2555 klinik izolatın incelendiği çalışmaların sonuçları hep birlikte değerlendirildiğinde penisiline DDD'li olanların oranı %28,5, YDD'li olanların oranı %5,2 saptanmış ve tüm dirençli olanların (DDD+YDD) oranı %33,8 olarak tespit edilmiştir (92). 2000-2008 yılları arasında yapılan 18 çalışmanın sonuçları incelendiğinde penisiline DDD gösteren suşların oranı %7-46,3 arasında değişirken, YDD gösterenlerin oranı %0-15 arasında seyretmekte ve tüm dirençli olanların oranı ise %7,3 ile %54 arasında değişmektedir (91). Son olarak 2011 yılında İstanbul'dan Ercan ve arkadaşlarının yaşları 12-59 ay arasında olan çocuklarla yaptığı çalışmada nazofarenste taşınan pnömokoklarda penisiline (oral) dirençli olanların oranı %86,7 (DDD: %76,7 ve YDD: %10) olarak bulunmuştur (93).

Tablo 2. 2. 2008 yılı CLSI'ye göre pnömokokların penisilin ve diğer beta-laktamlara ait antibiyotik duyarlılıkları için belirlenmiş olan MİK değerleri

Antibiyotik	Duyarlı	DDD	YDD
Penisilin (oral)	$\leq 0,06$	0,12-1	≥ 2
Penisilin (parenteral)			
*SSS dışı enfeksiyon	≤ 2	4	≥ 8
*SSS enfeksiyonu	$\leq 0,06$		$\geq 0,12$
Amoksisilin			
*SSS dışı enfeksiyon	≤ 2	4	≥ 8
Seftriakson veya sefotaksim			
*SSS dışı enfeksiyon	≤ 1	2	≥ 4
*SSS enfeksiyonu	$\leq 0,5$	1	≥ 2

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda PCV7'de bulunan serotiplerin en yüksek penisilin direnci taşıyan tipler olduğu görülmüştür. En yüksek antibiyotik direnci 6B, 9V, 14, 19F ve 23F serotiplerinde saptanmıştır. PCV7 ile aşının içerdiği serotiplere bağlı enfeksiyon sıklığının azalmasına bağlı olarak toplum genelinde antibiyotik

direnç oranının azaldığı görülürken, aşının kapsamadığı serotiplerin antibiyotik direnç oranının arttığı saptanmıştır (11). Kanada’da PCV7 aşısının çocuklardaki invaziv pnömokok enfeksiyonuna etkileri inceleyen bir çalışmada 8 yıllık bir sürede elde edilen izolatların penisilin direncinde bir değişikliğe neden olmadığı tespit edilirken, başlangıçta PCV7 aşısındaki serotiplerin penisiline dirençli izolatların %91’ini oluşturduğu, aşının kullanımının artması ile bu oranın %29’a düştüğü saptanmıştır. Ayrıca, aşılama ile aşı dışı serotiplerde penisilin direnci artışının serotip 19A’da görüldüğü bildirilmiştir (94).

2. 11. PCV7’nin pnömokok enfeksiyonu, taşıyıcılık, antibiyotik direnci ve serotiplere etkisi

Pnömokok aşılarında beklenen ilk hedef bu bakteriye bağlı invaziv hastalıkların ve ölümlerin önlenmesidir. İkinci hedef sakatlıkların önlenmesi, üçüncü hedefler ise antibiyotik direncinin azaltılması ve taşıyıcılığın önlenmesidir. Pnömokok önemi uzun zaman önce anlaşılan bir bakteri olduğundan, pnömokoka karşı aşı çalışmaları 1911 yılında başlamış ve ilk olarak tam hücreli aşılar geliştirilmeye çalışılmıştır. Tipe spesifik polivalan polisakkarid aşı çalışmalarına 1960’lı yıllarda başlanmasından sonra 14 bileşenli polisakkarid aşı 1977’de, 23 bileşenli polisakkarid aşı ise 1983’de lisans almıştır (1). Bu aşıda yetişkinde en sık görülen serotiplerin antijenlerinin bulunması hedeflenmiştir. Yirmi üç bileşenli polisakkarid aşı uzun yıllardır 2 yaşından büyük çocukların ve invaziv pnömokok enfeksiyonu için risk taşıyan grupların aşılamasında yoğun olarak kullanılmaktadır. Polisakkarid aşılardan zayıf immünojen olması nedeniyle kısa süreli immünite oluşturmaması, nazofarengeal taşıyıcılığa etkili olmaması ve 2 yaşından küçük çocuklarda etkili bağışıklık geliştirmemesi en büyük dezavantajıdır. Aşıların etkinliği ve başarısı, temel olarak antijene karşı gelişen yüksek titrede antikor yapımına ve T hücrelerinin (hücresel immünite) yardımına bağlıdır. Güçlü Th1 ve CD8 sitotoksik T lenfosit yanıtı aşıların daha etkin olmasını sağlamaktadır. Kapsüllü bakterilerin kapsül yapısını oluşturan polisakkaritler T hücre yanıtını uyaramadıkları için immünolojik hafıza oluşmamakta, bu nedenle de bu aşıların aralıklı olarak tekrarlanması gerekmektedir. Bebeklerde de immün yanıt temel olarak T hücre bağımlı olduğundan

polisakkaritlerin immünojen olarak kullanıldığı aşılar 2 yaş altında immün yanıtı neden olamamaktadır. Polisakkarit yapısındaki pnömokok aşısının rutin aşılamada yeri yoktur. Risk gruplarında 2 yaşından sonra uygulanabilir, ancak risk devam ediyorsa, 5 yıl sonra tekrar aşılama gerekir (95).

1985 yılında *H. influenzae* tip b'ye karşı bakterinin kapsülünde yer alan poliribozil fosfatın (PRP) antijen olarak kullanıldığı polisakkarit aşı geliştirildi. Bu aşı da T hücre bağımsız olduğundan immünolojik hafıza oluşmamakta ve 2 yaş altındaki bebeklerde kullanılamamaktaydı. Daha sonra PRP'nin difteri ve tenatoz toksoitleri ile grup B meningokokun dış membran proteini ile birleştirilmesi sonucunda elde edilen konjuge aşılar sayesinde T hücre yanıtının ortaya çıktığı görüldü. Sonuçta, zayıf immünojen olan kapsül polisakkaridi proteinle konjuge edildiklerinde immünojenik özellikleri artmaktadır, 2 yaş altında primer immünizasyon ile koruyucu immünite oluşturabilmekte ve polisakkarid aşıya göre daha uzun süreli bağışıklık sağlayabilmektedir (96). Benzer özellikte olan *H. influenzae* tip b'ye karşı geliştirilen konjuge aşılarda başarılı olması sonucu, aynı uygulamanın pnömokok aşısı için de yapılabileceği düşünülmüştür. *H. influenzae*'de invaziv enfeksiyonlara sadece tip b neden olurken, pnömokokun aynı serotipleri hem invaziv enfeksiyona, hem de mukozal enfeksiyona neden olurlar. Ancak invaziv enfeksiyona neden olan *H. influenzae* tip b tek tipken, pnömokokta çok sayıda serotip invaziv hastalığa neden olabilmektedir. Konjuge *H. influenzae* tip b aşılarının immünolojik hafızayı uyardığının saptanması ve küçük çocuklarda etkin olduğunun anlaşılmasından sonra çocuklarda ABD'de invaziv enfeksiyonlarda en sık rastlanan 7 serotipin antijenlerini içeren ve difteri proteini olan CRM197 ile birleştirilerek bir konjuge pnömokok aşısı hazırlanmış ve kullanıma sunulmuştur (1, 15). PCV7, 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotiplerinin antijenlerini içerir. Bu serotiplerin aynı grupta bulunan, yani aynı serogrup numarasını taşıyan diğer serotiplere karşı da koruyucu olduğu varsayılmıştır. Ancak 19A ve 6C'ye karşı koruyucu olmadığı sonradan anlaşılmıştır. Aşının antikor oluşturabilme etkinliği serotip 4'e karşı %93, 6B'ye ve 14'e karşı %94, 9V'ye karşı %100, 18C'ye karşı %97, 19'a karşı %87, 23F'ye karşı ise %98'dir (97).

PCV7'nin invaziv enfeksiyonlarda saptanan serotipleri kapsama oranı bölgeden bölgeye değişmektedir. ABD'de %80-90, Avustralya ve Avrupa'da %70-80, Afrika ve Latin Amerika'da %60-70, Asya'da ise %40-60 kapsama oranları bildirilmiştir (98). Rutin aşılanmanın başlamasından sonra menenjit vakalarında 2 yaş altında %66, 18-39 yaş grubunda %26, 65 yaş ve üzerinde ise %33 azalma bildirilmiştir (99). Başka bir değerlendirmede ise aşı dışı serotiplerin neden olduğu menenjit vakalarında artışa karşın, toplam menenjit vakalarının %64 oranında azaldığı bildirilmiştir (100). PCV7 ile pnömokokların neden olduğu menenjitlerde %80-85, pnömonide %20, akut otitis mediada ise %6 oranında korunma mümkündür (101). ABD'de PCV7'nin 2000 yılında ulusal aşı şemasına eklenmesinden 4 yıl sonra ülkedeki bütün pnömoni vakalarının %39 oranında azaldığı saptanmıştır (102). ABD'de CDC'nin verilerine göre, PCV7 ile aşının içerdiği serotiplerle ortaya çıkan invaziv enfeksiyonlarda çocuklarda %75, yetişkinlerde ise %35 oranında azalma gözlenmiştir. Bu verilere göre ayrıca, aşılamadan sonra aşı serotiplerinde yılda 100000'de 76,2 vakalık azalma, aşı dışı serotiplerde ise 3,6 vakalık bir azalma ortaya çıkmıştır. Yetişkinlerde ise aşı serotiplerinde %76,2'lik azalmaya karşılık, aşı dışı serotiplerde %10,4 artış gözlenmiştir (103).

Pnömonokok aşılamaında önemli problemlerden biri aşı ile önlenemeyen serotipler azalırken, aşı ile önlenemeyen serotiplerin bunların yerini alma olasılığıdır. Bu durumla ilgili bulgular vardır, ancak buna karşın invaziv hastalık insidansı azalmaktadır. Örneğin serotip 19A, ABD'de aşılama başladıktan sonra invaziv vakalarda daha sık olarak bulunmaktadır (60). Benzer artış Kanada'da serotip 3, 7F, 11A, 12F ve 22F'de de gözlenmiştir. Bu artışların aşıya bağlı olduğu şüphelidir. Bir toplumda serotip değişimi aşıya bağlı olmasının yanında, aşı dışı nedenlerin de serotip dağılımına etkisi olduğu bilinmektedir. Serotip değişiminde pnömokokların intrinsek özellikleri ve antibiyotik seçilimi de önemlidir. Örneğin Kore'de PCV7 ile aşılamaya başlamadan önce 19A izolasyonlarında belirgin bir artış gözlenmiş ve bu artışın aşıdan bağımsız olarak yeni bir 19A klonunun yayılmasına veya başka bir serotipin kapsül değiştirmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür (1). Daha önce invazivitesi düşük olan 19A gibi serotiplerin invaziv hastalıklarda giderek artan sıklıkta izole edilmesi bu serotiplerin invaziv serotiplerden invaziviteyi belirleyen

genleri almasına veya invaziv serotiplerin 19A'nın kapsül sentezini yapan genleri almasına bağlı olabilir. Serotiplerin invaziv hastalıklarda değişen bu oranları farklı serotiplerin toplumda daha sık dolaşmasına da bağlı olabilir (104). Nitekim aşından sonraki 8 yılda özellikle 6C, 19A, 35B, 23A, 23B ve 15A giderek artan oranlarda nazofarenkste kolonize olarak bulunmaktadır (72). Serotip 6A'ya bağlı invaziv hastalık insidansı aşıda bulunan 6B'nin çapraz koruyuculuğu sayesinde giderek azalırken, otitis media ve kolonizasyonda 6A sıklığı azalmamaktadır (105, 106). Aşı dışı serotiplerden 1 ve 5 epidemilerde sıklıkla izole edilmekte, ABD, Avrupa ve gelişmekte olan ülkelerde sıklık artışları rapor edilmektedir. ABD, İngiltere ve İspanya'da serotip 1'e bağlı ampiyem vakalarında artışlar bildirilmektedir. Parapnömonik efüzyon izolatlarında serotip 1 oranı İngiltere'de %66'ya, İspanya'da ise %48'e ulaşmıştır. Serotip 3 ve 7F ise genellikle büyük çocuklarda enfeksiyona neden olmaktadır (107, 108).

PCV7'den sonra ABD, Fransa ve Portekiz'de yapılan çalışmalarda çocuklarda nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığı oranlarının aşı öncesi dönemlerde yapılan çalışmalardakine benzer oranda olduğu tespit edilirken, PCV7'deki serotip oranlarında belirgin düşme olduğu ve aşı dışı serotiplerde belirgin artış olduğu saptanmıştır (12-14). Özellikle de serotip 6C, 19A, 35B, 23A, 23B ve 15A'nın giderek artan oranlarda nazofarenkste kolonize olmaya başladıkları belirlenmiştir (60, 72).

Aşının bu oranlar yanında, dirençli bakterilere karşı ne kadar koruyucu olduğu da önemlidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda PCV7'de bulunan serotiplerin en yüksek penisilin direnci taşıyan tipler olduğu görülmüştür. En yüksek antibiyotik direnci 6B, 9V, 14, 19F ve 23F serotiplerinde saptanmıştır. PCV7 ile aşının içerdiği serotiplerde antibiyotik direncinin azaldığı görülürken, aşı dışı serotiplerde antibiyotik direnç oranının arttığı saptanmıştır (11). Kanada'da PCV7'nin çocuklardaki invaziv pnömokok enfeksiyonuna etkileri inceleyen bir çalışmada 8 yıllık bir sürede elde edilen izolatların penisilin direncinde bir değişikliğe neden olmadığı tespit edilirken, başlangıçta PCV7'deki serotiplerin penisiline dirençli izolatların %91'ini oluşturduğu, aşının kullanımının artması ile bu oranın %29'a

düştüğü saptanmıştır. Ayrıca, aşılama ile aşı dışı serotiplerde penisilin direnci artışının serotip 19A'da görüldüğü bildirilmiştir (94).

Ülkemizde PCV7 2005 yılının Eylül ayında ruhsatlanarak kullanıma girmiş ve 2008 yılı Kasım ayından itibaren de ulusal aşı takvimine eklenerek 2008 yılının Mayıs ayından itibaren doğan tüm bebeklere yapılması sağlanmıştır. PCV7'nin kullanıma girmesinden sonraki süreçte ülkemizde sağlıklı çocuklardaki nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığına, toplumda dolaşmakta olan pnömokokların serotip dağılımına ve antibiyotik direncine etkilerinin olduğu düşünülmektedir.

Ülkemizde çocuklarda nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığı oranının belirlenmesi, nazofarenkste taşınan pnömokokların serotip dağılımı, antibiyotik duyarlılığı ve antibiyotik direnci için risk faktörlerinin saptanması ve invaziv pnömokok enfeksiyonlarına neden olan serotipler ve bunların PCV7'deki serotipleri kapsama oranlarının tespit edilmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Özdemir ve arkadaşlarının Ankara'da yaptığı çalışmada 0-2 yaş arası sağlıklı infantlarda nazofarengeal taşıyıcılık oranı %22,5 olarak bulunmuştur (9). Bayraktar ve arkadaşlarının Malatya'daki 7-13 yaş arası çocuklardaki araştırmasında, Uzun ve arkadaşlarının Ankara'da olguların büyük kısmını 1 yaş altındaki infantların oluşturduğu çalışmada, Çiftçi ve arkadaşlarının Ankara'da 2 ay-12 yaş arası çocuklardaki çalışmasında ve Aslan ve arkadaşlarının 6-13 yaş arası çocuklarda Mersin'de yaptıkları çalışmada pnömokok taşıyıcılık oranları sırası ile %19,1, %37,2, %30 ve %13,9 olarak bildirilmiştir (5-7). Tespit edilen serotiplerin PCV7 ile ilişkili serotipleri kapsama oranı Özdemir ve arkadaşlarının araştırmasında %51,2 olarak bulunmuştur (9). Yukarıda bahsedilen çalışmalarda elde edilen izolatlardaki pnömokollarda DDD'nin %0-32,7 ve YDD'nin %0-6,8 arasında olduğu saptanmıştır (5-7, 9). Çiftçi ve arkadaşlarının çalışmalarında kreşe gitme ve son 1 ay içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmenin nazofarengeal pnömokok taşınması için, aynı evde 5 kişiden fazla kişinin yaşamasının ve 5 yaş altında kardeşin olmasının ise penisilin direnci için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (7, 109).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, AÜTF Cebeci Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi'nde (RSHM) prospektif bir çalışma olarak yürütüldü.

3. 1. Çalışmanın Hazırlık Aşamaları ve Çalışma Süresi

AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Akademik Kurulu'ndan 03.05.2010 tarihinde çalışma için gerekli onay alındı. Ayrıca, 15.05.2010 tarihinde çalışma için gerekli olan etik kurul onayı AÜTF Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu'ndan alındıktan sonra çalışmanın mali bütçesi için gerekli olan kaynağın sağlanması amacı ile Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Ofisi'ne başvuruldu ve proje başvurmuz 15. 12. 2010 tarihinde kabul edildi. Çalışma için gerekli tüm malzeme ve ekipmanlar sağlandıktan sonra 21.04.2011-22.06.2011 tarihleri arasında çalışmaya katılan çocuklardan örnekler alındı. Alınan örneklerle yapılan tüm işlemler 26.08.2011 tarihinde sonlandırıldı.

3. 2. Çalışmaya Alınan Çocukların Özellikleri ile Örnek Alımı Öncesinde Yapılan İşlemler

Çalışmaya AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Acil Polikliniği ve Genel Pediatri Polikliniği ile Sosyal Pediatri Polikliniği'ne başvuran, son 2 hafta içerisinde aktif enfeksiyon geçirmemiş ve antibiyotik kullanmamış olan, herhangi bir kronik hastalığı olmayan 0-18 yaş arasındaki çocuklar alındı. Çalışmaya alınan çocukların yaşlarına göre 0-24 ay arasında olanlar, 25-60 ay arasında olanlar ve 60 aydan büyük olanlar olmak üzere 3 ana gruba ayrılmaları planlandı. Örneklem grubunun yarısını birinci yaş grubunda olanların ve dörtte birer bölümlerini ise ikinci ve üçüncü yaş grubunda olanların oluşturması planlandı. Çalışmaya alınan çocuklar Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi'nin (ACIP) belirlediği kriterler göz önüne alınarak PCV7 ile aşılama durumlarına göre çocuklar 3 gruba ayrıldı. PCV7

ile hiç aşılanmamış olanlar aşılanmayanlar grubunu oluştururken, 2 yaş altındaki çocuklarda 3 veya 4 doz aşı yapılanlar ve 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda tek doz aşı yapılanlar tam aşı grubu oluşturmakta ve bunların dışında kalan çocuklar ise parsiyel aşı olarak kabul edildi (110-112).

İşlem öncesi çalışmaya katılan çocukların anne veya babalarının yazılı onamlarının alınması amacı ile bilgilendirilmiş gönüllü olur formları (Şekil 3. 1) çocukların anne veya babalarına okutulup, çalışma ile ilgili soruları yanıtladıktan sonra imzalatıldı. Bunu takiben ise risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik olgu rapor formu (Şekil 3. 2) her çocuk için dolduruldu.

3. 3. Örneklerin Alınması

Çalışmaya katılma kriterlerini sahip olan ve ebevenlerinden gerekli yazılı onam alınan çocuklardan pnömokok taşıyıcılık araştırmalarında en uygun materyal olan nazofarengeal sürüntü örneği alındı. Bu amaçla steril dacron uçlu, esnek burgulu ve alüminyum gövdeli ince eküvyon çubukları kullanıldı (Şekil 3. 3). Nazofarengeal sürüntü örnekleri bu konuda eğitimden geçirilmiş olan pediatri asistanları tarafından alındı. Eküvyon, burun deliğinden ön burun boşluğunun ilerisine itildikten sonra nazal kavitenin tabanından nazikçe ilerletilip farenks duvarına ulaşıldı. Farenks duvarı hissedildiğinde, eküvyon 5 saniye süreyle tam tur döndürüldükten sonra geri çekildi. Alınan örnekler kurumayı önleyici taşıyıcı besi ortamı içerisinde AÜTF Cebeci Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**Versiyon numarası:** 01**Versiyon tarihi:** 01.04.2010

Sayın Veli,

Çocuklarda zatürre başta olmak üzere menenjit, sinüzit ve orta kulak iltihabı gibi hastalıklara en çok neden olan mikrop *S. pneumoniae* (pnömokok)'tur. Pnömokok enfeksiyonlarında kaynak esas olarak hiçbir yakınması olmayan taşıyıcılarıdır. Bu mikroba karşı geliştirilen aşının (pnömokok aşısı veya zatürre aşısı) kullanımından önce gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda taşıyıcılarda tespit edilen bu mikrobun türlerinin çoğunluğunu aşının içeriğinde bulunan 7 türün (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) oluşturduğu saptanmıştır. ABD ve Avrupa'da yapılan çalışmalara göre, hayatı tehdit eden pnömokok enfeksiyonlarının %75-80'ine aşındaki türlerin neden olduğu görülmüştür. Bu durum yıllar içerisinde değişiklik göstererek, özellikle aşının rutin olarak kullanıldığı ülkelerde aşı ile korunulamayan bazı türlerin hayatı tehdit eden hastalıklarda saptanma oranları artmaktadır. Ancak, aşının kullanımı ile toplumda hem aşılananlarda hem de aşılanmayanlarda hayatı tehdit eden pnömokok enfeksiyonlarının sıklığında çok önemli oranlarda azalma meydana gelmiştir. Aşı ile aşının içerdiği türlerde antibiyotik direncinin azaldığı görüldükçe, aşının kapsamadığı türlerde antibiyotik direnç oranının arttığı saptanmıştır, ancak aşının kapsadığı türlerin ve dolayısı ile hayatı tehdit eden enfeksiyona neden olan penisilin dirençli olan mikropların oranındaki azalma çok önemlidir. Kullanımda olan pnömokok (zatürre) aşılarının zaman içerisinde bu mikrop topluluğu üzerinde oluşturacağı baskıya bağlı olarak, enfeksiyon etkeni olarak ortaya çıkacak olan pnömokok mikrobunun türlerinde ve alt türlerinde değişiklikler saptanabilir ve bunun yakından takibi bu mikroba bağlı enfeksiyonların sıklığı ve bu enfeksiyonlardan korunma açısından önem taşımaktadır. Türkiye'de pnömokok (zatürre) aşısı ile aşılama sonrası çocuklardaki pnömokok taşıyıcılığı, türlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılığındaki değişim ile ilgili olan çalışmaların yokluğu bu araştırmanın yapılmasını önemli hale getirmektedir. Bu çalışmada sağlıklı çocuklarda pnömokok taşıyıcılık sıklığı, üreyen pnömokokların alt türleri ve antibiyotiğe olan direnç durumları ile bu durumlarla ilgili risk faktörleri araştırılacaktır. Çalışma sağlıklı gönüllüler ile velilerden izin alınarak yapılacaktır. Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniğine ve Sosyal Pediatri Polikliniğine başvuran aktif enfeksiyonu ve kronik hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar üzerinde yapılacaktır. Çalışmaya gönüllü 1200 sağlıklı 0-18 yaş arasında çocuk alınacaktır. Çalışmada çocukların her iki burun deliklerinden steril serum fizyolojik ile ıslatılmış steril eküvyon çocukların her iki burun deliklerinden 2-3 cm içeri sokularak kültür alınacak ve anket formu doldurulacaktır. Gönüllülerin çalışmaya katılmak için harcayacakları süre anket doldurma ve kültür örneği alım süresi kadardır. Sizin velisi olduğunuz çocuğunuz çalışmaya gönüllü olarak katılmaktadır.

1. Kültür verme işlemi dışında başka bir işlem ve risk söz konusu değildir.
2. Çalışmanın sonucunda elde edilecek veriler burunda pnömokok taşıyıcılığı hakkında bilgi sağlayacaktır.
3. Araştırmaya başladıktan sonra devam etmek istemediğiniz takdirde çalışmayı bırakma hakkına sahipsiniz.
4. Araştırmacılar sizin onayınız olmadan sizi çalışma dışında bırakma hakkına sahiptir.
5. Uygulanacak testlerle ilgili siz veya sosyal güvencenizi sağlayan kurum herhangi bir yük altına girmeyecektir.

İstenen inceleme: Burun kültüründe pnömokok, serotip ve genotip tayini, antibiyotik duyarlılığı

ONAM FORMU

“KONJUGE PNÖMOKOK AŞISININ (PCV7) SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA NAZOFARENGEAL PNÖMOKOK TAŞIYICILIK SIKLIĞINA, PNÖMOKOK SEROTİP DAĞILIMINA VE ANTİBİYOTİK DİRENCİNE ETKİLERİNİN SAPTANMASI İLE TAŞIYICILIK, SEROTİP-GENOTİP DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ” adlı çalışma bana sözlü olarak da anlatıldı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım. Çocuğumun çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmasını kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı Soyadı	Tarih	İmza
Veli Adı Soyadı	Tarih	İmza
Doktor Adı Soyadı	Tarih	İmza
Tanıklık edenin Adı Soyadı	Tarih	İmza

Şekil 3. 1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI BİLİM DALI OLGU RAPOR FORMU			
Versiyon numarası: 01			
Versiyon tarihi: 01.04.2010			
Tarih:..... Protokol No:.....			
Adı-Soyadı:..... Yaş:..... Doğum Tarihi:..... Cinsiyet: E () K ()			
Kreşe gidiyor mu? Evet () Hayır ()			
Son 1 yıl içinde antibiyotik kullanma sayısı: 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 5'den fazla ()			
Son 1 yıl içinde kullanılan antibiyotiklerin isimleri:.....			
Son 3 ay içinde antibiyotik kullanma sayısı: 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 5'den fazla ()			
Son 3 ay içinde kullanılan antibiyotiklerin isimleri:.....			
Son 1 ay içinde antibiyotik kullanma sayısı: 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 5'den fazla ()			
Son 1 ay içinde kullanılan antibiyotiklerin isimleri:.....			
Son 1 ay içinde ÜSYE geçirme öyküsü: Evet () Hayır ()			
Son 1 yıl içinde geçirilen enfeksiyon sayısı: 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 () 9 () 10 () 10'dan fazla ()			
Son bir yıl içinde hastaneye yatma öyküsü (kaç defa ve süreleri):.....			
Son 3 ay içinde hastaneye yatma öyküsü (kaç defa ve süreleri):.....			
Son 1 ay içinde hastaneye yatma öyküsü (kaç defa ve süreleri):.....			
Yoğun Bakım yada Yanık Ünitesinde yatma öyküsü:			
Geçirilmiş ameliyat öyküsü (son altı ay içinde) :.....			
Bilinen bir hastalık varlığı (varsa hastalığın adı):.....			
Geçirilmiş ameliyat öyküsü (son 1 yıl içinde) :.....			
Ailede sağlık çalışanı varlığı (hastane/poliklinik):.....			
Sigara maruziyeti: Yok () Kendisi () Anne () Baba () Evdeki başka bireyler ()			
Ailenin sosyoekonomik durumu (aylık gelir TL): <500 () 500-1000 () 1000-2000 () 2000-5000 () >5000 ()			
Ailede aynı evde yaşayan toplam kişi sayısı:.....			
Ailedeki toplam çocuk sayısı:.....			
Ailedeki çocukların yaşları:.....			
Ailede kreşe giden çocuk var mı? Evet () Hayır ()			
Anne sütü alımı ve süresi:.....			
Pnömonokok aşısı (7'li konjuge aşısı): Yapılmamış () 1 doz () 2 doz () 3 doz () 4 doz ()			
Kültür sonucu:.....			
Antibiyoqram:.....			
Serotip:.....			

Şekil 3. 2. Olgu rapor formu



Şekil 3. 3. Nazofarengeal örnek almada kullanılan steril dacron uçlu, esnek burgulu ve alüminyum gövdeli ince eküvyon çubuğu

3. 4. Örneklerin Kültürü ve *S. pneumoniae*'nin İdentifikasyonu

AÜTF Cebeci Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırılan örnekler, %5 koyun kanlı agara (OR-BAK koyun kanlı agar, Ref: OR-PET 07, Lot: 1104112) ekilerek 37°C'de %5-10 CO₂'li etüvde 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonu takiben pnömokok kolonilerinin Gram morfolojisi, katalaz aktivitesi, 5 µg ethylhydrocupreine içeren 6 mm çaplı disk biçimindeki optokin (Bioanalyse OP) duyarlılığı ve safrada erime özelliği araştırıldı.

3. 4. 1. Optokin Duyarlılık Testi

Çalışmaya alınan suşların pnömokok olduğunu kesin olarak belirlemek amacı ile optokin duyarlılık testi yapıldı. Bu test için pnömokok olduğundan şüphelenen, %5 koyun kanlı agarda saf olarak üreyen, alfa hemoliz yapan kolonilerden tek tek üreyen birkaç koloni öze yardımı ile alınarak %5 koyun kanlı besiyerine homojen olacak şekilde ekildi. Ekimi yapılan plaklar üzerine 6 mm çaplı ve 5 µg optokin içeren OP diski (Bioanalyse) yerleştirilerek 37°C'de %5-10 CO₂'li etüvde 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. Diskin etrafında 14 mm'ye eşit ya da daha fazla inhibisyon

zonu oluşan besiyerinde üreyen bakteriler *S. pneumoniae* olarak tanımlandı (şekil 3. 4).



şekil 3. 4. İki farklı hastaya ait örnekte optokin diski etrafında inhibisyon zonu oluşturan *S. pneumoniae* kolonileri

3. 4. 2. Safrada Erime Testi

Safrada erime testi için steril bir cam tüp içine 500 mikrolitre %0,85 steril NaCl konuldu, taze kanlı agar pasajından alınan bakteri kolonileri ile 1 McFarland yoğunluğunda bakteri süspansiyonu hazırlandı. Hazırlanan bakteri süspansiyonunun 250 mikrolitresi başka bir steril cam tüpe aktarıldı, tüplerden birine 250 mikrolitre

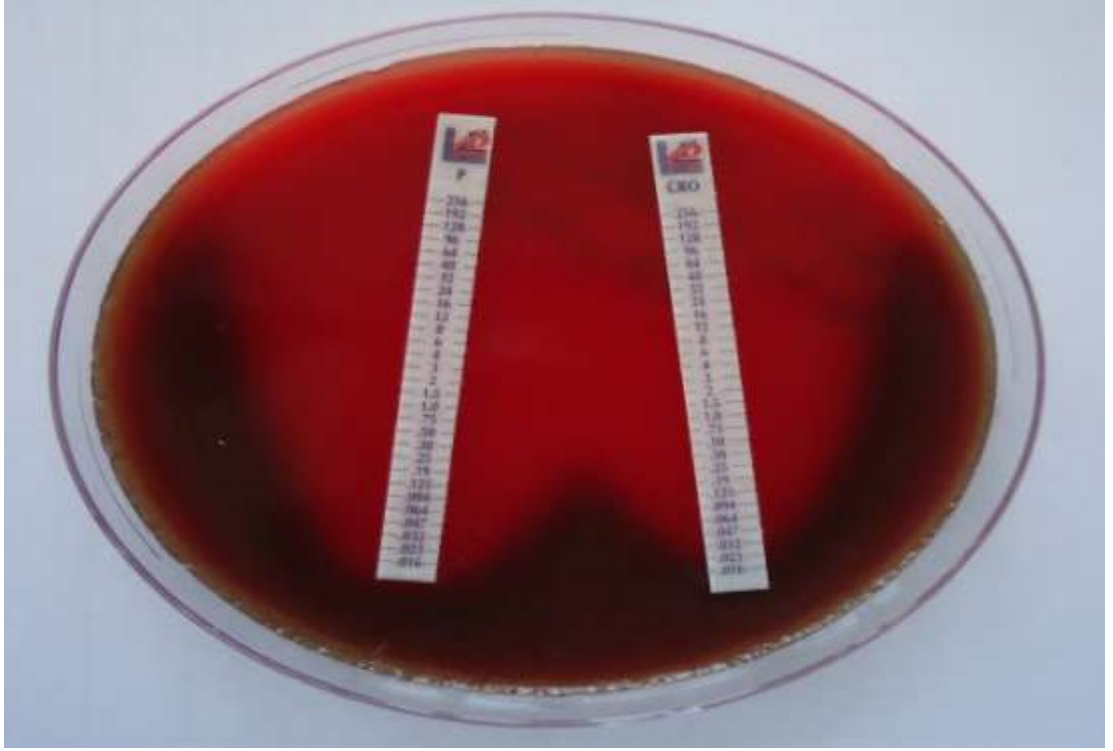
%0,85 NaCl, diğetine %2'lik deoksikolat (safra tuzları) ilave edildi. Her iki t p de hafifçe sallanıp 37°C'de 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüpler hücre lizisi yönünden kontrol edildi. Bakteri süspansiyonunda ŐeffaflaŐma veya bulanıklığın kaybolması pozitif sonuç olarak değerlendirildi.

3. 5. Elde Edilen Pnömokok Suşlarının Antibiyotik (Penisilin ve Seftriakson) Duyarlılıklarının Belirlenmesi

S. pneumoniae olarak kabul edilen suşların penisilin ve seftriaksona olan duyarlılıklarının araŐtırılmasında E test yöntemi kullanıldı. Penisilin ve seftriakson için E test Őeritleri (Liofilchem, Ref: 921020, Lot: 102010002 ve Ref: 920420, Lot: 041910045)  retici firmanın kullanım klavuzlarına göre yerleŐtirildi. Besi yeri etüvde 18-20 saat bekletildi. Okunma işlemi yapılırken inhibisyon zonunun E test Őerit kenarını keŐtięi noktadaki antibiyotik konsantrasyonu M K olarak değerlendirildi (Şekil 3. 5). Sonuçlar, 2008 CLSI kriterlerine göre yorumlandı (Tablo 2. 1).

3. 6. İzolatların Saklanması ve RSHM'ye Transportu

AÜTF Cebeci Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen ve antibiyotik duyarlılıkları tespit edilen suşlar, 10 gün boyunca elde edilen pnömokokların ölmeden saklanmalarını sağlayan kömürlü Amies transport besi yerlerine (Uni-Ter Amies, Ref: 230417, Lot: 0970) yoğun bir biçimde inoküle edildi (Şekil 3. 6). Ardından 37°C'de 24 saat inkübe edildi ve RSHM'ne gönderilene kadar oda ısısında, karanlıkta bekletildi. Haftada 3 kez izolatlar RSHM'ne gönderildi.



Şekil 3. 5. Penisilin ve seftriakson için E test ile MİK değerlerinin saptanması



Şekil 3. 6. Amies kömürlü transport besiyeri

3. 7. İzolatların Kapsüler Serotiplendirilmesi (Quellung Reaksiyonu)

RSHM'ye gönderilen izolatlar suş doğrulama işlemlerine tabi tutulduktan sonra -80 °C'de saklandılar. Daha sonra kapsüler polisakkarid antijenlerinin tiplendirilmesi

için altın standart olan Neufeld yöntemi Sorensen'in tarif ettiği şekilde uygulandı. Serotiplendirme işlemi Danimarka Statens Serum Institut'den temin edilen spesifik antiserumlar ile yapıldı.

Serotiplendirmeye alınacak suş kanlı agara pasajlandı, mikroaerofilik ortamda, 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. 0,5 ml %0,85'lik NaCl içeren steril cam tüpte; McFarland 1 yoğunluğunda bakteri süspansiyonu hazırlandı. Temiz bir mikroskop lamına 3 mikrolitre pnömokokkal havuz antiserumu, 3 mikrolitre bakteri süspansiyonu ve üç mikrolitre %0,3'lük metilen mavisi ilave edilip karıştırıldı. Lamın üzerine temiz bir lamel kapatılıp immersion yağı damlatıldı. Oda ısısında 5 dakikalık inkübasyonu takiben ışık mikroskobunda immersiyon objektifi ile incelendi. Koyu zeminli bakteriyi çevreleyen şeffaf bir bölge (kapsül şişme reaksiyonu) varsa test pozitif olarak değerlendirildi. Serotiplendirme işlemine sırayla pnömokokkal grup, tip ve faktör antiserumları kullanılarak devam edildi (113).

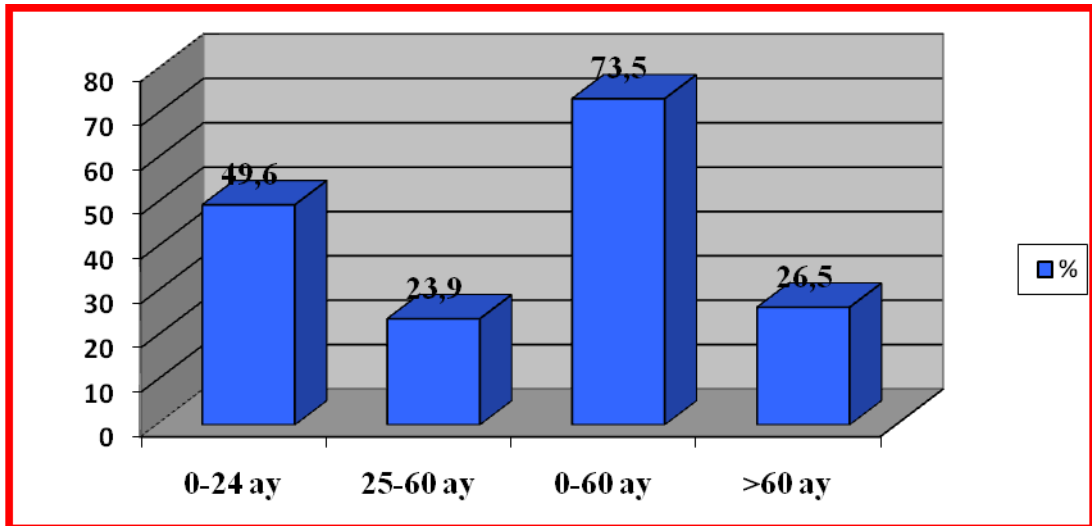
3. 8. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bioistatistik Anabilim Dalı'nda "Statistical Package for Social Sciences (SPSS 11.5)" kullanılarak yapıldı. Student T testi, Mann-Whitney U testi ve kategorik veriler için ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı değer olarak sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca; kategorik veriler için frekans ve yüzde verildi. $\alpha=0,05$ olarak alındı. Ayrıca, pnömokok taşıyıcılığı ve antibiyotik direncine ilişkin risk faktörlerinin belirlenmesinde çok değişkenli logistik regresyon analizi de kullanıldı.

4. BULGULAR

4. 1. Çalışmaya Katılan Çocukların Demografik Özellikleri ve Pnömonik Taşıyıcılığı, Antibiyotik Duyarlılığı ve Serotip Dağılımı ile İlgili Risk Faktörleri

Çalışmaya katılan 1101 çocuktan 504'ü (%45,8) kız, 597'si (%54,2) erkekti. Çocukların ortalama ve ortanca yaşları sırası ile $45,77 \pm 49,68$ ve 25 (1 ay-18 yaş) ay idi. Yaş dağılımına bakıldığında çocukların yaklaşık yarısı 2 yaş ve altında iken, dörtte biri 2-5 yaş arasında ve geriye kalan dörtte birlik bölümü ise 5 yaş üzerindeydi (Şekil 4. 1).



Şekil 4. 1. Çalışmaya katılan çocukların yaş dağılımı

Çalışmaya katılan çocukların 868'si (%78,8) son 1 yıl içinde üst ve/veya alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği saptandı ve ortalama ve ortanca enfeksiyon sayıları sırası ile $2,31 \pm 2,08$ ve 2 (0-12) idi. Son 1 ay içinde üst ve/veya alt solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerin sayısı ise 514 (%46,7) olarak tespit edildi. Çocukların antibiyotik kullanma özellikleri incelendiğinde; son 1 yıl içinde antibiyotik kullanan çocukların sayısı 626 (%56,9) olarak saptandı ve ortalama ve ortanca kullanılan antibiyotik sayıları sırası ile $1,41 \pm 1,63$ ve 1 (0-6) idi. Son 3 ay içinde antibiyotik kullananların sayısı 374 (%34) olarak saptandı ve ortalama ve ortanca kullanılan

antibiyotik sayıları sırası ile $0,49 \pm 0,8$ ve 0 (0-5) olduğu görüldü. Son 1 ay içinde antibiyotik alanların sayısı ise 212 (%19,3) idi ve ortalama ve ortanca kullanılan antibiyotik sayıları sırası ile $0,2 \pm 0,42$ ve 0 (0-3) olarak tespit edildi (Tablo 4. 1).

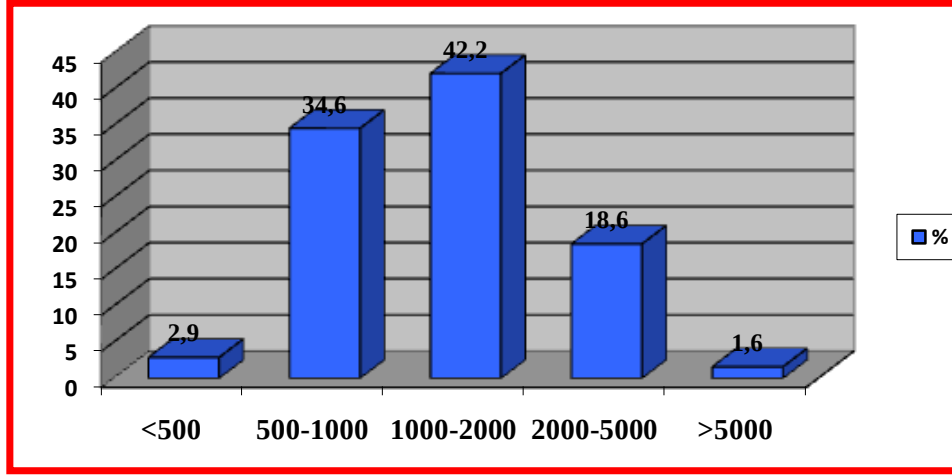
Son 1 yıl içinde, son 3 ay içinde ve son 1 ay içinde hastaneye yatan çocukların sayıları sırası ile 81 (%7,4), 28 (%2,5) ve 12 (%1,1) olarak tespit edildi. Bu çocukların ortalama ve ortanca hastanede yatış süreleri ise sırasıyla $9,67 \pm 15,69$ ve 6 (1-99) gün, $7,68 \pm 10,73$ ve 5,5 (1-60) gün ile $7,17 \pm 4,44$ ve 6,5 (2-15) gün olarak hesaplandı. Son 1 yıl içinde ve son 6 ay içinde opere olanların sayıları sırası ile 28 (%2,5) ve 21 (%1,9) idi ve yoğun bakım ünitesinde yatan çocukların sayısı ise 24 (%2,2) olarak tespit edildi (Tablo 4. 1).

Çocukların 66'sı (%6) kreşe gitmekteyken, kendisi ve/veya kardeşi kreşe gidenlerin sayısı 130 (%11,8) idi. Hiç anne sütü almamış olan çocuk sayısı 103 (%9,4) olarak saptandı (Tablo 4. 1).

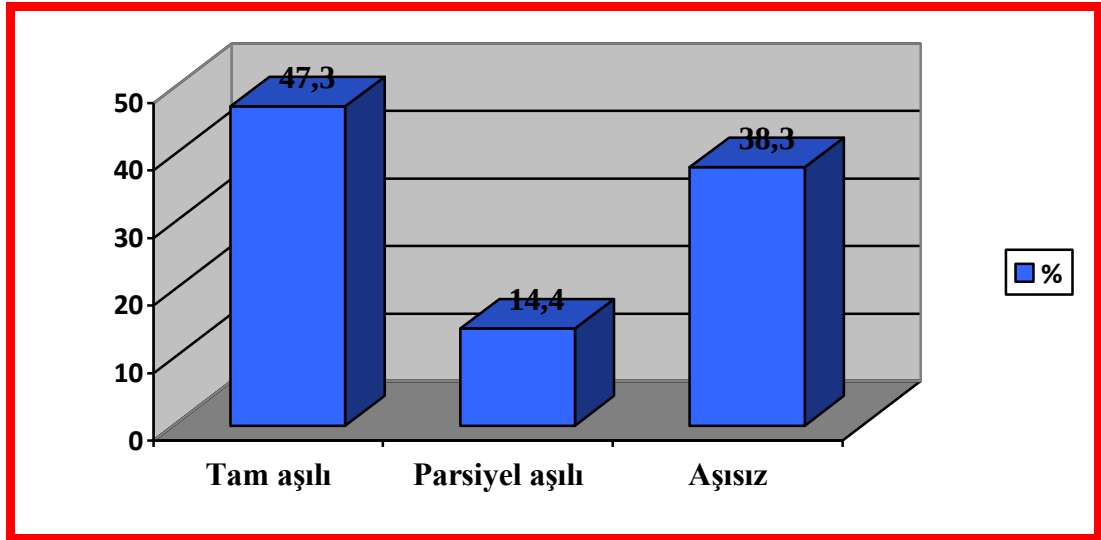
Çalışmaya katılan çocukların 363'ünde (%33) ev içinde sigara içen bireyler vardı. Ailesinde sağlık personeli olan çocukların sayısı ise 151 (%13,7) olarak saptandı. Ailedeki ortalama ve ortanca toplam birey sayısı $4,02 \pm 1,09$ ve 4 (2-14) iken ailedeki ortalama ve ortanca toplam çocuk sayısı $1,76 \pm 0,75$ ve 2 (1-6) idi (Tablo 4. 1). Ayrıca, çocukların ailelerinin aylık gelir durumları incelendiğinde çok düşük ve düşük gelire sahip olanların (<500 ve 500-1000 TL) toplam sayısının 413 (%37,5) olduğu, ortalama bir gelire sahip olanların (1000-2000 TL) sayısının 465 (%42,2) olduğu ve yüksek ve çok yüksek gelire sahip olanların (2000-5000 ve >5000 TL) toplam sayısının 223 (%20,2) olduğu tespit edildi (Şekil 4. 2).

Çalışmaya alınan çocukların 521'i (%47,3) PCV7 ile tam aşılyken, 158'i (%14,4) PCV7 ile parsiyel olarak aşılanmıştı. Geriye kalan 422 çocuk (%38,3) ise hiç aşılanmamıştı. (Şekil 4. 3). Yaş dağılımlarına göre çocukların PCV7 ile aşılanma durumları incelendiğinde; 2 yaş altında olan 546 çocuğun 335'i (%61,4) tam aşı, 158'i (%28,9) parsiyel aşı ve 53'ü (%9,7) aşı değil. İki-5 yaş grubundaki 263 çocuğun 169'u (%64,3) tam aşı ve 94'ü (%35,7) aşısız iken, hiçbirisi parsiyel

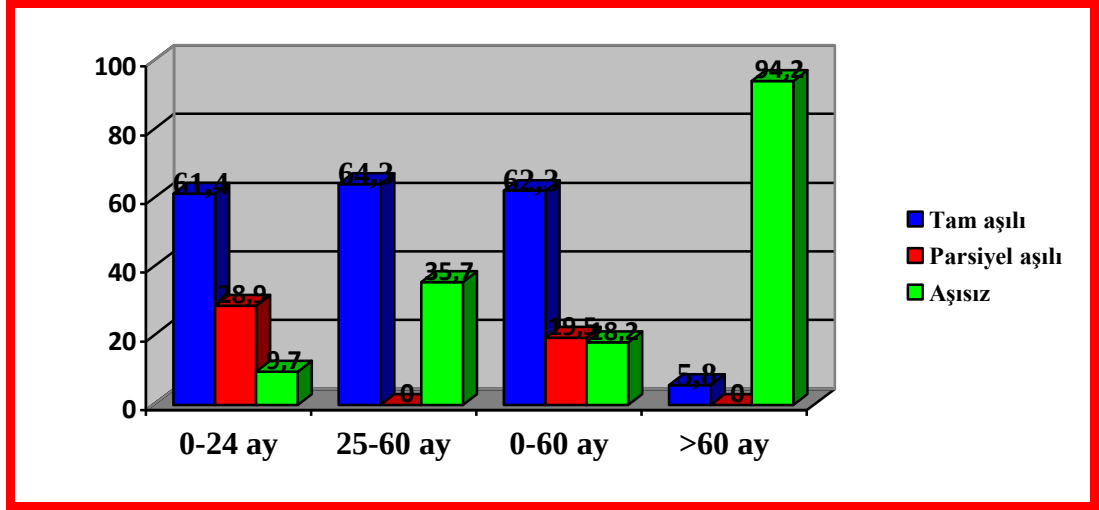
olarak aşılanmamıştı. Beş yaşın üzerindeki 292 çocuğun ise 17'si (%5,8) tam aşı, 275'i (%94,2) aşılanmamış ve hiçbirisi parsiyel aşı değildi. Ayrıca, 5 yaş altında olan 809 çocuğun 504'ü (%62,3) tam aşı, 158'i (%19,5) parsiyel aşı ve 147'si (%18,2) ise hiç aşılanmamıştı (Şekil 4. 4).



Şekil 4. 2. Çalışmaya katılan çocukların ailelerinin ortalama aylık gelirleri (TL)



Şekil 4. 3. Çalışmaya katılan çocukların PCV7 ile aşılanma durumları



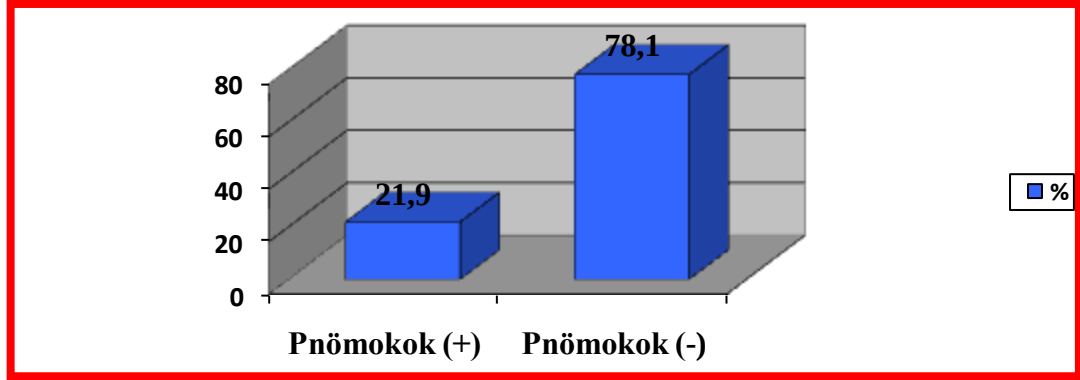
Şekil 4. 4. Çalışmaya katılan çocukların yaş dağılımına göre PCV7 ile aşılanma durumları

Tablo. 4. 1. Çalışmaya alınan çocukların demografik özelliklerinin özeti

Özellik	n (%)
Son 1 yılda solunum yolu enfeksiyonu geçirme	868 (78,8)
Son 1 ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirme	514 (46,7)
Son 1 yılda antibiyotik kullanma	626 (56,9)
Son 3 ayda antibiyotik kullanma	374 (34)
Son 1 ayda antibiyotik kullanma	212 (19,3)
Son 1 yılda hastanede yatma	81 (7,4)
Son 3 ayda hastanede yatma	28 (2,5)
Son 1 ayda hastanede yatma	12 (1,1)
Son 1 yılda opere olma	28 (2,5)
Son 6 ayda opere olma	21 (1,9)
Yoğun bakım ünitesinde yatma	24 (2,2)
Kreşe gitme	66 (6)
Kendisi ve/veya kardeşinin kreşe gitmesi	130 (11,8)
Anne sütü almama	103 (9,4)
Sigaraya maruz kalma	363 (33)
Ailede sağlık personeli varlığı	151 (13,7)

4. 2. Nazofarengeal Pnömonok Taşıyıcılık Sıklığı ve Taşıyıcılıkla İlişkili Faktörler

Çalışmaya alınan çocukların 241'inin (%21,9) pnömonok taşıyıcısı olduğu saptandı (Şekil 4. 5).



Şekil 4. 5. Çalışmaya alınan çocuklarda pnömonok taşıyıcılık oranı

Pnömonok taşıyıcılığı ile çalışmaya alınan çocukların yaş dağılımı arasındaki ilişki incelendiğinde çocukların yaşlarının küçüldükçe taşıyıcılık sıklığının anlamlı derecede artış gösterdiği ve özellikle 2 yaş ve altındaki çocuklarda daha fazla olmak üzere 5 yaş ve altındaki çocuklarda taşıyıcılık oranının anlamlı derecede fazla olduğu tespit edildi (Tablo 4. 2).

Tablo 4. 2. Taşıyıcılık ile yaş arasındaki ilişki

Yaş grupları	Pnömonok (-) %	Pnömonok (+) %	p değeri
0-24 ay	72,5	27,5	<0,001
25-60 ay	79,8	20,2	
>60 ay	87	13	
0-24 ay	72,5	27,5	<0,001
>24 ay	83,6	16,4	
0-60 ay	74,9	25,1	<0,001
>60 ay	87	13	

4. 2. 1. 0-24 Ay Arası Çocuklarda Taşıyıcılık ile İlişkili Faktörler

Yaşları 0-24 ay arasında olan çocuklardan kendisi ve/veya kardeşi kreşe gidenlerde, son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerde, ailesinin gelir düzeyi düşük olanlarda, son 1 yılda ortalama geçirilen solunum yolu enfeksiyonu sayısı fazla olanlarda, ailesindeki ortalama toplam birey sayısı ve toplam çocuk sayısı fazla olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede pnömokok taşıyıcılığının fazla olduğu tespit edildi. Ayrıca, ailesinde sağlık personeli olan çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı derecede taşıyıcılığın daha az görüldüğü saptandı (Tablo 4. 3).

Tablo 4. 3. 0-24 ay arası çocuklarda taşıyıcılık ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan faktörler

Faktörler	Pnömokok (-) %	Pnömokok (+) %	p değeri
Ailede kreşe gidenlerin varlığı	60	40	<0,05
Ailede kreşe gidenlerin yokluğu	73,8	26,2	
Son 1 ayda solunum yolu enfeksiyonu varlığı	63,5	36,5	<0,001
Son 1 ayda solunum yolu enfeksiyonu yokluğu	78,1	21,9	
Ailedeki ortalama toplam birey sayısı	*3,86±1,12	*4,2±1,3	<0,001
Ailedeki ortalama toplam çocuk sayısı	*1,57±0,71	*1,85±0,74	<0,001
Son 1 yılda ortalama geçirilen solunum yolu enfeksiyonu sayısı	*1,48±1,72	*1,91±2,04	<0,05
Ailede sağlık personeli varlığı	83,5	16,5	0,006
Ailede sağlık personeli yokluğu	70	30	
Gelir <500 TL	43,8	56,2	<0,05
Gelir 500-1000 TL	73,7	26,3	
Gelir 1000-2000 TL	68,7	31,3	
Gelir 2000-5000 TL	80,3	19,7	
Gelir >5000 TL	72,7	27,3	

*Pnömokok negatif ve pozitif olanların oranı (%) yerine ortalama±standart sapma değeri verildi.

Pnömonokok taşıyıcılığı ile çocukların cinsiyeti, kreşe gitmeleri, son 1 yıl, 3 ay ve 1 ay içindeki hastaneye yatışları-yatış sayıları-yatış süreleri, yoğun bakım ünitesinde yatmaları, son 1 yıl ve 6 ayda opere olmaları, son 1 yıl, 3 ay ve 1 ayda antibiyotik kullanma sayıları, sigaraya maruz kalmaları, PCV7 ile aşılanmış olmaları ve yapılan PCV7 doz sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

4. 2. 2. 25-60 Ay Arası Çocuklarda Taşıyıcılık ile İlişkili Faktörler

Yaşları 25-60 ay arasında olan çocuklardan kreşe gidenlerde ve kendisi ve/veya kardeşi kreşe gidenlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede pnömonokok taşıyıcılığının fazla olduğu tespit edildi. (Tablo 4. 4).

Tablo 4. 4. 25-60 ay arası çocuklarda taşıyıcılık ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan faktörler

Faktörler	Pnömonokok (-) %	Pnömonokok (+) %	p değeri
Kreşe gitme	62,5	37,5	0,009
Kreşe gitmeme	72,6	27,4	
Ailede kreşe gidenlerin varlığı	65,8	34,2	<0,05
Ailede kreşe gidenlerin yokluğu	82,2	17,8	

Pnömonokok taşıyıcılığı ile çocukların cinsiyeti, son 1 ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirmeleri, son 1 yılda ortalama geçirdikleri solunum yolu enfeksiyon sayıları, son 1 yıl, 3 ay ve 1 ay içindeki hastaneye yatışları-yatış sayıları-yatış süreleri, yoğun bakım ünitesinde yatmaları, son 1 yıl ve 6 ayda opere olmaları, son 1 yıl, 3 ay ve 1 ayda antibiyotik kullanma sayıları, ailelerinin gelir düzeyleri, ailelerinde sağlık personeli varlığı, sigaraya maruz kalmaları, ailelerindeki ortalama toplam birey sayısı ve çocuk sayısı, PCV7 ile aşılanmış olmaları ve yapılan PCV7 doz sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

4. 2. 3. 0-60 Ay Arası Çocuklarda Taşıyıcılık ile İlişkili Faktörler

Yaşları 0-60 ay arasında olan çocuklardan kendisi ve/veya kardeşi kreşe gidenlerde, son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerde, ailesinin gelir düzeyi düşük olanlarda, ailesindeki ortalama toplam birey sayısı ve toplam çocuk sayısı fazla olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede pnömokok taşıyıcılığının fazla olduğu tespit edildi. Ayrıca, ailesinde sağlık personeli olan çocuklarda ve son 6 ayda operasyon geçirenlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede taşıyıcılığın daha az görüldüğü saptandı (Tablo 4. 5).

Tablo 4. 5. 0-60 ay arası çocuklarda taşıyıcılık ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan faktörler

Faktörler	Pnömokok (-) %	Pnömokok (+) %	p değeri
Ailede kreşe gidenlerin varlığı	62,5	37,5	0,004
Ailede kreşe gidenlerin yokluğu	76,4	23,6	
Son 1 ayda solunum yolu enfeksiyonu varlığı	69,6	30,4	0,003
Son 1 ayda solunum yolu enfeksiyonu yokluğu	78,9	21,1	
Ailedeki ortalama toplam birey sayısı	*3,9±1,1	*4,12±1,21	0,002
Ailedeki ortalama toplam çocuk sayısı	*1,62±0,71	*1,81±0,74	<0,001
Son 6 ayda operasyon geçirme	100	0	<0,05
Son 6 ayda operasyon geçirmeme	74,4	25,6	
Ailede sağlık personeli varlığı	84,4	15,6	0,005
Ailede sağlık personeli yokluğu	73	27	
Gelir <500 TL	52	48	0,005
Gelir 500-1000 TL	76,2	23,8	
Gelir 1000-2000 TL	71,3	28,7	
Gelir 2000-5000 TL	82,4	17,6	
Gelir >5000 TL	80	20	

*Pnömokok negatif ve pozitif olanların oranı (%) yerine ortalama±standart sapma değeri verildi.

Pnömonokok taşıyıcılığı ile çocukların cinsiyeti, kreşe gitmeleri, son 1 yılda ortalama geçirdikleri solunum yolu enfeksiyon sayıları, son 1 yıl, 3 ay ve 1 ay içindeki hastaneye yatışları-yatış sayıları-yatış süreleri, yoğun bakım ünitesinde yatmaları, son 1 yılda opere olmaları, son 1 yıl, 3 ay ve 1 ayda antibiyotik kullanma sayıları, sigaraya maruz kalmaları, PCV7 ile aşılanmış olmaları ve yapılan PCV7 doz sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

4. 2. 4. 60 Aydan Büyük Çocuklarda Taşıyıcılık ile İlişkili Faktörler

Yaşı 60 aydan büyük olan çocuklardan kreşe gidenlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede pnömonokok taşıyıcılığının fazla olduğu tespit edildi. (Tablo 4. 6).

Tablo 4. 6. 60 aydan büyük çocuklarda taşıyıcılık ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan faktörler

Faktörler	Pnömonokok (-)	Pnömonokok (+)	p değeri
	%	%	
Kreşe gitme	75	25	
Kreşe gitmeme	88,5	11,5	<0,05

Pnömonokok taşıyıcılığı ile çocukların cinsiyeti, kendisi ve/veya kardeşinin kreşe gitmesi, son 1 ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirmeleri, son 1 yılda ortalama geçirdikleri solunum yolu enfeksiyon sayıları, son 1 yıl, 3 ay ve 1 ay içindeki hastaneye yatışları-yatış sayıları-yatış süreleri, yoğun bakım ünitesinde yatmaları, son 1 yıl ve 6 ayda opere olmaları, son 1 yıl, 3 ay ve 1 ayda antibiyotik kullanma sayıları, ailelerinin gelir düzeyleri, ailelerinde sağlık personeli varlığı, sigaraya maruz kalmaları, ailelerindeki ortalama toplam birey sayısı ve çocuk sayısı, PCV7 ile aşılanmış olmaları ve yapılan PCV7 doz sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

4. 2. 5. Taşıyıcılık ile İlişkili Faktörlerin Logistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Logistik regresyon analizi ile çocukların yaşı küçüldükçe taşıyıcılık oranının arttığı ve 2 yaş ve altındaki çocuklarda 5 yaş üzerinde olanlara göre taşıyıcılığın 3,6 kat arttığı tespit edildi. Ailede kreşe giden çocuk olması ve çocukların son 1 ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirmesi durumlarında taşıyıcılığın sırasıyla 1,9 ve 1,4 kat arttığı saptandı. Ayrıca, ailedeki toplam çocuk sayısının 1 artmasının taşıyıcılık oranını 1,38 kat artırdığı görüldü. Son olarak, ailelerinin gelirinin en düşük olduğu grupta yer alan çocuklarda ailelerinin gelirinin en yüksek grupta yer alan çocuklara göre taşıyıcılığın 3,96 kat arttığı saptandı (Tablo 4. 7).

Tablo 4. 7. Logistik regresyon analizine göre taşıyıcılık ile ilişkili faktörler

Faktörler	Odd ratio	%95 güvenlik sınırı	*p değeri
0-24 ay	3,68	2,42-5,59	<0,001
25-60 ay	2,05	1,28-3,29	0,003
Kreşe giden çocuk varlığı	1,93	1,26-2,95	0,002
Son 1 ayda solunum yolu enfeksiyon varlığı	1,43	1,05-1,94	0,021
Ailede toplam çocuk sayısının 1 artışı	1,38	1,13-1,68	<0,001
Gelir <500 TL	3,96	0,88-17,83	0,072
Gelir 500-1000 TL	1,62	0,43-6,09	0,471
Gelir 1000-2000 TL	2,25	0,6-8,37	0,226
Gelir 2000-5000 TL	1,11	0,28-4,27	0,877

*p<0,1=anlamli farklılık

4. 3. Elde Edilen Pnömonokok İzolatlarının Antibiyotik (Penisilin ve Seftriakson) Duyarlılıkları ve Antibiyotik Direnci ile İlgili Faktörler

Elde edilen 241 pnömonokok izolatlarının E-test ile penisilin ve seftriakson için belirlenen ortalama ve ortanca MİK değerleri sırasıyla 1,02±4,23 ve 0,38 µg/mL

(<0,16-64) ile $1,74 \pm 16,46$ ve $0,38 \mu\text{g/mL}$ (<0,16->256) olarak saptandı. Bu değerlere göre elde edilen izolatların penisilin ve seftriakson duyarlılık durumları Tablo 4. 8 ve Tablo 4. 9’da verildi.

Tablo 4. 8. Elde edilen izolatların penisilin duyarlılıkları

	Duyarlı	DDD	YDD	Dirençli
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Oral	65 (27)	122 (50,6)	54 (22,4)	176 (73)
Parenteral	227 (94,2)	11 (4,6)	3 (1,2)	14 (5,8)
SSS-parenteral	65 (27)		176 (73)	176 (73)

Tablo 4. 9. Elde edilen izolatların seftriakson duyarlılıkları

	Duyarlı	DDD	YDD	Dirençli
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Parenteral	198 (82,2)	35 (14,5)	8 (3,3)	43 (17,8)
SSS-parenteral	126 (52,3)	72 (29,9)	43 (17,8)	115 (47,7)

4. 3. 1. Elde Edilen Pnömonokok İzolatlarının Penisilin Direnci ile İlgili Risk Faktörleri

Elde edilen izolatların penisilin direnci ile çocukların yaş dağılımı, cinsiyetleri, kendisi ve/veya kardeşlerinin kreşe gitmeleri, son 1 ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirmeleri, son 1 yılda ortalama geçirdikleri solunum yolu enfeksiyon sayıları, son 1 yıl, 3 ay ve 1 ayda hastaneye yatışları-yatış sayıları-yatış süreleri, yoğun bakım ünitesinde yatışları, son 6 ay ve 1 yılda opere olmaları, ailelerinde sağlık personelinin olması, sigaraya maruz kalmaları, ailelerinin gelir düzeyleri, ailelerindeki ortalama toplam birey sayısı ve çocuk sayısı arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmadı.

Ancak, oral penisilin MİK değerlerine göre yapılan analizde çocukların son 1 yıl, 3 ay ve 1 ayda ortalama kullandıkları antibiyotik sayısının artışı ile izolatların

penisiline YDD'li olanların oranında anlamlı derecede artış olduğu; penisilinin SSS enfeksiyonunda kullanılması için MİK değerlerine göre analizinde çocukların son 3 ay ve 1 ayda ortalama kullandıkları antibiyotik sayısının artışı ile izolatların penisiline YDD'li olanların oranında anlamlı derecede artış olduğu tespit edildi (Tablo 4. 10). Fakat, penisilinin SSS enfeksiyonu dışında parenteral kullanımı için MİK değerlerine göre analizinde ise bu parametrelerle penisilin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Ayrıca, PCV7 ile tam olarak aşılanmış 2 yaş ve altındaki çocuklar ile 5 yaş ve altındaki çocuklarda PCV7 ile parsiyel olarak aşılanmış veya hiç aşılanmamış çocuklara göre penisilinin oral veya SSS enfeksiyonunda kullanılması için MİK değerlerine bakıldığında direnç oranlarının anlamlı derecede daha az oldukları görüldü. Buna karşılık, PCV7 ile tam olarak aşılanmış yaşları 25-60 ay arasında olan çocuklarda PCV7 ile parsiyel olarak aşılanmış veya hiç aşılanmamış çocuklara göre penisilinin SSS enfeksiyonu dışında parenteral olarak kullanımında MİK değerleri analiz edildiğinde direnç oranlarının anlamlı derecede daha az oldukları saptandı. Ancak, 5 yaş üzerindeki çocuklarda penisilin direnci ile PCV7 ile aşılanma durumu arasında bir ilişki belirlenmedi (Tablo 4. 11).

Çocukların yaş dağılımına göre yapılan PCV7 dozunun sayısı ile penisilin direnci arasındaki ilişki incelendiğinde; 2 yaş ve altındaki çocuklarda yapılan aşı dozu arttıkça penisilin duyarlılığının (oral ve SSS enfeksiyonu için kullanımında) anlamlı biçimde arttığı, yaşları 25-60 ay arasında olan çocuklarda yapılan aşı dozu arttıkça penisilin duyarlılığının (SSS dışında parenteral kullanımında) anlamlı şekilde artış gösterdiği ve 5 yaş altında olanlarda yapılan aşı dozunun artması ile penisilinin tüm kullanım biçimlerinde duyarlılığın anlamlı biçimde arttığı saptandı, fakat 5 yaş üzerinde olan çocuklarda aşı dozu ile penisilin duyarlılığı arasında bir ilişki olmadığı tespit edildi (Tablo 4. 12).

Logistik regresyon analizi yapıldığında ailede sağlık personeli varlığı, ailedeki toplam birey sayısının 1 artması ve son 3 aydaki kullanılan antibiyotik sayısının 1

artması penisilin (oral ve SSS-parenteral) direncinde sırasıyla 3,13, 1,28 ve 1,79 kat arttığı tespit edildi (Tablo 4. 13).

Tablo 4. 10. Penisilin direnci ile ortalama antibiyotik kullanma sayısı arasındaki ilişki

	Duyarlılık ve p değeri	Son 1 Yılda Ortalama Kullanılan Antibiyotik Sayısı	Son 3 Ayda Ortalama Kullanılan Antibiyotik Sayısı	Son 1 Ayda Ortalama Kullanılan Antibiyotik Sayısı
Oral	Duyarlı	1,34±1,68	0,28±0,67	0,11±0,31
	DDD	1,28±1,57	0,52±0,92	0,15±0,4
	YDD	2,07±1,86	0,81±1,02	0,48±0,6
	p değeri	<0,05	0,001	<0,001
SSS- parenteral	Duyarlı		0,28±0,67	0,11±0,31
	DDD		0,45±0,84	0,15±0,4
	YDD		0,61±0,96	0,25±0,49
	p değeri		0,005	<0,05

Tablo 4. 11. Penisilin direnci ile PCV7 ile aşılama arasındaki ilişki

Yaş Grupları	Penisilin Kullanım Amacı	Duyarlılık (%)	PCV7 ile Aşılama Durumu		p değeri (**p>0,05)
			Tam Aşılı	Parsiyel Aşılı veya Aşısız	
0-24 ay	Oral	Duyarlı	35,5	17,5	0,004
		DDD	40,9	68,5	
		YDD	23,7	14	
		Dirençli	64,6	82,5	
	Parenteral	Duyarlı	94,6	93	**
		DDD	5,4	5,2	
		YDD	0	1,8	
		Dirençli	5,4	7	
	SSS parenteral	Duyarlı	35,5	17,5	<0,05
		YDD	64,5	82,5	
		Dirençli	64,5	82,5	
25-60 ay	Oral	Duyarlı	20	16,7	**
		DDD	57,1	44,4	
		YDD	22,9	38,9	
		Dirençli	80	83,3	
	Parenteral	Duyarlı	100	83,3	<0,05
		DDD	0	5,6	
		YDD	0	11,1	
		Dirençli	0	16,7	
	SSS parenteral	Duyarlı	20	16,7	**
		YDD	80	83,3	
		Dirençli	80	83,3	
0-60 ay	Oral	Duyarlı	31,3	17,3	<0,05
		DDD	45,3	62,7	
		YDD	23,4	20	
		Dirençli	68,7	82,7	
	Parenteral	Duyarlı	96,1	90,7	**
		DDD	3,9	5,3	
		YDD	0	4	
		Dirençli	3,9	9,3	
	SSS parenteral	Duyarlı	31,3	17,3	<0,05
		YDD	68,7	82,7	
		Dirençli	68,7	82,7	
>60 ay	Oral	Duyarlı	33,3	31,4	**
		DDD	33,4	45,7	
		YDD	33,3	22,9	
		Dirençli	66,7	68,6	
	Parenteral	Duyarlı	100	94,3	**
		DDD	0	5,7	
		YDD	0	0	
		Dirençli	0	5,7	
	SSS parenteral	Duyarlı	33,3	31,4	**
		YDD	66,7	68,6	
		Dirençli	66,7	68,6	

Tablo 4. 12. Penisilin direnci ile PCV7 doz sayısı arasındaki ilişki

Yaş Grupları	Penisilin Kullanım Amacı	Duyarlılık (%)	PCV7 Doz Sayısı				p değeri (**p>0,05)
			0	1-2	3	4	
0-24 ay	Oral	Duyarlı	5,9	22,5	28,6	43,2	<0,001
		DDD	76,5	65	40,8	40,9	
		YDD	17,6	12,5	30,6	15,9	
		Dirençli	94,1	77,5	71,4	56,8	
	Parenteral	Duyarlı	94,1	92,5	89,8	100	**
		DDD	5,9	5	10,2	0	
		YDD	0	2,5	0	0	
		Dirençli	5,9	7,5	10,2	0	
	SSS parenteral	Duyarlı	5,9	22,5	28,6	43,2	0,004
		YDD	94,1	77,5	71,4	56,8	
		Dirençli	94,1	77,5	71,4	56,8	
25-60 ay	Oral	Duyarlı	16,7	50	0	18,8	**
		DDD	44,4	0	0	62,4	
		YDD	38,9	50	100	18,8	
		Dirençli	83,3	50	100	81,2	
	Parenteral	Duyarlı	83,3	100	100	100	<0,05
		DDD	5,6	0	0	0	
		YDD	11,1	0	0	0	
		Dirençli	16,7	0	0	0	
	SSS parenteral	Duyarlı	16,7	50	0	18,8	**
		YDD	83,3	50	100	81,2	
		Dirençli	83,3	50	100	81,2	
0-60 ay	Oral	Duyarlı	11,4	23,8	28	32,9	<0,05
		DDD	60	61,9	40	50	
		YDD	28,6	14,3	32	17,1	
		Dirençli	88,6	76,2	72	67,1	
	Parenteral	Duyarlı	88,6	92,8	90	100	<0,05
		DDD	5,7	4,8	10	0	
		YDD	5,7	2,4	0	0	
		Dirençli	11,4	7,2	10	0	
	SSS parenteral	Duyarlı	11,4	23,8	28	32,9	<0,05
		YDD	88,6	76,2	72	67,1	
		Dirençli	88,6	76,2	72	67,1	
>60 ay	Oral	Duyarlı	31,4	33,3	-	-	**
		DDD	45,7	33,3	-	-	
		YDD	22,9	33,4	-	-	
		Dirençli	68,6	66,7	-	-	
	Parenteral	Duyarlı	94,3	100	-	-	**
		DDD	5,7	0	-	-	
		YDD	0	0	-	-	
		Dirençli	5,7	0	-	-	
	SSS parenteral	Duyarlı	31,4	33,3	-	-	**
		YDD	68,6	66,7	-	-	
		Dirençli	68,6	66,7	-	-	

Tablo 4. 13. Regresyon analizine göre penisilin (oral ve SSS-parenteral) direncini etkileyen faktörler

Faktörler	Odd ratio	%95 güvenlik sınırı	*p değeri
Ailede sağlık personeli varlığı	3,13	0,88-11,1	0,076
Ailedeki toplam birey sayısının 1 artması	1,28	0,96-1,72	0,088
Son 3 ayda kullanılan antibiyotik sayısının 1 artması	1,79	1,15-2,77	0,009

*p<0,1=anlamlı

4. 3. 2. Elde Edilen Pnömonokok İzolatlarının Seftriakson Direnci ile İlgili Risk Faktörleri

Elde edilen izolatların seftriakson direnci ile çocukların cinsiyeti, kendisi ve/veya kardeşlerinin kreşe gitmesi, son 1 ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirmesi, son 1 yıldaki enfeksiyon sayısı, son 1 yılda hastaneye yatışları, hastaneye yatış sayıları ve süreleri, son 3 ayda hastaneye yatışları, hastaneye yatış sayıları ve süreleri, son 1 ayda hastaneye yatışları, hastaneye yatış sayıları ve süreleri, yoğun bakım ünitesinde yatışları, son 6 ay veya 1 yılda opere olmaları, ailelerinde sağlık personelinin olması, sigaraya maruz kalmaları, ailelerinin gelir düzeyleri, anne sütü almaları, ailelerindeki toplam birey sayısı ve toplam çocuk sayıları ve PCV7 ile aşılama durumları arasında istatistiksel olarak bir neden saptanmadı.

Ancak, seftriaksonun SSS dışındaki enfeksiyonlarda kullanılması için MİK değerlerine göre analizinde çocukların son 3 ay ve 1 ayda ortalama kullandıkları antibiyotik sayısının artışı ile izolatların duyarlılığında azalma olduğu, fakat son 1 yılda ortalama kullanılan antibiyotik sayısı ile bir ilişkinin olmadığı saptandı. Seftriaksonun SSS enfeksiyonlarında kullanılması halinde ise son 1 yıl, 3 ay ve 1 ayda ortalama kullandıkları antibiyotik sayısının artışı ile seftriakson direncinde artış olduğu saptandı (Tablo 4. 14).

Ayrıca, çocukların yaş dağılımı ile izolatların seftriakson direncinin analizinde 2 yaş üzerindeki çocuklarda hem SSS enfeksiyonu dışındaki parenteral kullanım için hem de SSS enfeksiyonu için kullanılması için MİK değerlerine bakıldığında elde edilen izolatların direnç oranlarında anlamlı derecede artış olduğu tespit edildi (Tablo 4. 15).

Logistik regresyon analizi yapıldığında 2 yaş altında olan çocuklarda 5 yaşın üzerinde olan çocuklara göre seftriakson (parenteral) direncinin yaklaşık %42 daha az oranda görüldüğü ve son 1 ayda kullanılan antibiyotik sayısının 1 artmasının ise seftriakson (parenteral) direncinde 4,19 katlık artışa neden olduğu tespit edildi. Buna karşın logistik regresyon analizi seftriakson için SSS-parenteral MİK değerlerine göre yapıldığında 2 yaş altında olan çocuklarda 5 yaşın üzerinde olan çocuklara göre seftriakson direncinin yaklaşık %16 daha az oranda görüldüğü, ailedeki çocuk sayısının 1 artmasının dirençte 1,52 kat artışa yol açtığı, son 1 yıl ve 3 ayda kullanılan antibiyotik sayısının 1 artmasının ise direnci sırasıyla 1,35 ve 1,67 kat artırdığı tespit edildi (Tablo 4. 16).

Tablo 4. 14. Seftriakson direnci ile ortalama antibiyotik kullanma sayısı arasındaki ilişki

	Duyarlılık ve p Değeri	Son 1 Yılda Ortalama Kullanılan Antibiyotik Sayısı	Son 3 Ayda Ortalama Kullanılan Antibiyotik Sayısı	Son 1 Ayda Ortalama Kullanılan Antibiyotik Sayısı
Parenteral	Duyarlı		0,45±0,84	0,15±0,4
	DDD		0,86±1,14	0,54±0,61
	YDD		0,87±1,12	0,25±0,46
	p değeri		<0,05	<0,001
SSS- parenteral	Duyarlı	1,12±1,54	0,31±0,73	0,12±0,34
	DDD	1,74±1,64	0,69±0,95	0,21±0,47
	YDD	2,07±1,98	0,86±1,12	0,49±0,59
	p değeri	0,002	<0,001	<0,001

Tablo 4. 15. Seftriakson direnci ile çocukların yaş dağılımı arasındaki ilişki

Seftriakson	Duyarlılık	Yaş Dağılımı ve p Değeri									
Kullanım	(%)	0-24	25-60	>60	p	0-24	>24	p	0-60	>60	p
Amacı		ay	ay	ay		ay	ay		ay	ay	
Parenteral	Duyarlı	86,6	73,6	76,3		86,7	74,7		83,3	76,3	
	DDD	10,7	18,9	23,7		10,7	20,9		12,8	23,7	
	YDD	2,7	7,5	0	*	2,7	4,4	*	3,9	0	**
	Dirençli	13,4	26,4	23,7		13,4	25,3		16,7	23,7	
SSS parenteral	Duyarlı	58,7	35,8	50		58,7	41,8		52,7	50	
	DDD	28	37,7	26,3		28	33		30,5	26,3	
	YDD	13,3	26,5	23,7	*	13,3	25,2	*	16,8	23,7	**
	Dirençli	41,3	64,2	50		41,3	58,2		47,3	50	

*p<0,05 ve **p>0,05

Tablo 4. 16. Regresyon analizine göre seftriakson (parenteral ve SSS-parenteral) direncini etkileyen faktörler

Seftriakson MİK değeri	Faktörler	Odd ratio	%95 güvenlik sınırı	*p değeri
Parenteral	0-24 ay	0,58	0,22-1,54	0,03
	Son 1 ayda kullanılan antibiyotik sayısının 1 artması	4,19	2,17-8,09	<0,001
SSS-parenteral	0-24 ay	0,84	0,36-1,92	0,04
	Ailedeki toplam çocuk sayısının 1 artması	1,52	1,05-2,19	0,023
	Son 1 yılda kullanılan antibiyotik sayısının 1 artması	1,35	0,96-1,9	0,081
	Son 3 ayda kullanılan antibiyotik sayısının 1 artması	1,67	1,05-2,65	0,028

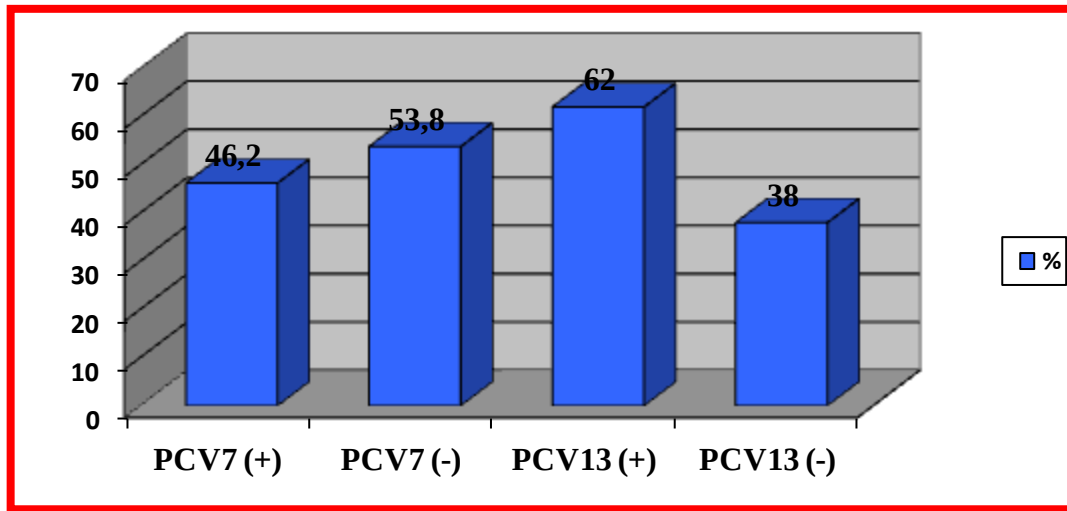
*p<0,1=anlamlı

4. 4. Elde Edilen Pnömonokok İzolatlarının Serotip Dağılımı ve Serotip Dağılımı ile İlgili Faktörler

Elde edilen 241 pnömokok izolatının 57'sinin (%23,7) kültürde izole edilip serotiplendirme aşamasına kadarki evrede teknik nedenlerle canlılıkları sürdürülemediğinden 184'ünün (%76,3) serotiplendirmesi yapılabildi.

Serotiplendirmesi yapılanların yarısını dört serotip oluşturuyordu; 19F (%15,2), 6A (%15,2), 23F (%10,3) ve 6B (%9,3). Bu serotiplerden 6B, 19F ve 23F PCV7'nin içerdiği serotiplerken, 6A serotipi ise PCV7'nin içermediği aşı dışı serotiptir ve aynı zamanda ülkemizde yeni kullanıma giren 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının (PCV13) içerdiği serotiptir. Elde edilen izolatların serotip dağılımı Tablo 4. 17'de verildi.

İzolatların 85'i (%46,2) PCV7'nin içerdiği serotiplerken, 99'unun (%53,8) PCV7'nin içermediği aşı dışı serotipler olduğu tespit edildi. Ayrıca, serotiplerin 114'ünün (%62) yeni kullanıma giren PCV13'deki serotipler olduğu, 70'inin (%38) PCV13 dışındaki serotipler olduğu saptandı (Şekil 4. 6).



Şekil 4. 6. Serotiplerin PCV7 ve PCV13'deki serotipleri kapsama oranları

Tablo 4. 17. İzolatların serotip dağılımı

Serotip	n	%	Serotip	n	%
2	1	0,5	18C	7	3,8
3	1	0,5	19F	28	15,2
4	1	0,5	20	1	0,5
6A	28	15,2	21	1	0,5
6B	17	9,2	22F	1	0,5
6C	4	2,2	22F/A	1	0,5
7A	1	0,5	23A	6	3,3
7B	1	0,5	23B	1	0,5
8	2	1,1	23F	19	10,3
9L/N	1	0,5	24F/A	1	0,5
9N	1	0,5	24F/A/B	2	1,1
9V	2	1,1	25F/A	1	0,5
10A/B	4	2,2	28F/A	1	0,5
11F/A/B/C/D	2	1,1	29	1	0,5
13	1	0,5	31	2	1,1
14	11	6	33F/A	1	0,5
15B/C	4	2,2	35A/B/C	3	1,7
15F	1	0,5	35F	1	0,5
15F/A	8	4,2	POOL C-R	1	0,5
15F/A/B/C	2	1,1	POOL E-P	1	0,5
15F/B	5	2,7	POOL G	3	1,7
16F/A	1	0,5	POOL I-S	1	0,5
17F/A	1	0,5	TOPLAM	184	100

Serotiplerin dağılımı ile çocukların yaş dağılımı, cinsiyeti, kendisinin ve/veya kardeşlerinin kreşe gidip gitmemesinin, antibiyotik kullanma sayıları (son 1 yıl, 3 ay ve 1 aydaki), son 1 yıldaki geçirdikleri enfeksiyon sayısı, son 1 ayda geçirdikleri solunum yolu enfeksiyonu, hastaneye yatışları (son 1 yıl, 3 ay ve 1 aydaki),

hastaneye yatış sayıları ve süreleri (son 1 yıl, 3 ay ve 1 aydaki), yoğun bakıma yatışları, opere olmaları (son 1 yıl ve 6 aydaki), ailelerinde sağlık personeli olması, sigaraya maruz kalmaları, ailelerinin ortalama gelirleri ve ailelerindeki toplam birey ve çocuk sayıları arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı tespit edildi.

PCV7 ile tam doz aşılanan çocuklar ile parsiyel aşılanan veya hiç aşılammamış çocukların saptanan serotiplerin PCV7 ve PCV13'teki aşı serotiplerini kapsama oranlarına göre analizi yapıldığında; 25-60 ay arasında olan ve 5 yaş ve altında olan çocuklardan PCV7 ile tam aşıllı olanlar parsiyel aşıllı olan veya hiç aşılammamış olanlara göre PCV7 dışı serotiplere daha fazla oranda sahip olduğu saptandı (Tablo 4. 18). Ayrıca, bu analiz PCV7 doz sayısına göre yapıldığında 25-60 ay arasında olan ve 5 yaş ve altında olan çocuklardan PCV7 ile aşılama doz sayısı arttıkça PCV7 dışı ve PCV13 dışı serotiplere daha fazla oranda sahip olduğu saptandı (Tablo 4. 19).

Tablo 4. 18. Yaş dağılımına göre PCV7 ile aşılamanın saptanan serotiplerin PCV7 ve PCV13'teki serotipleri kapsama oranları üzerine etkisi

Yaş grupları	PCV7 ile aşılama durumu	PCV7 (-)	PCV7 (+)	p değeri	PCV13 (-)	PCV13 (+)	p değeri
		(%)	(%)	(**p>0,05)	(%)	(%)	(**p>0,05)
0-24 ay	Tam aşıllı	59,2	40,8		43,4	56,6	
	Parsiyel aşıllı ve aşısız	50	50	**	37,5	62,5	**
25-60 ay	Tam aşıllı	58,1	41,9		32,3	67,7	
	Parsiyel aşıllı ve aşısız	20	80	<0,05	6,7	93,3	**
0-60 ay	Tam aşıllı	58,9	41,1		40,2	59,8	
	Parsiyel aşıllı ve aşısız	40,4	59,6	<0,05	27,7	72,3	**
>60 ay	Tam aşıllı	0	100		0	100	
	Parsiyel aşıllı ve aşısız	60,7	39,3	**	50	50	**

Tablo 4. 19. Yaş dağılımına göre PCV7 ile aşılama dozunun saptanan serotiplerin PCV7 ve PCV13'teki serotipleri kapsama oranları üzerine etkisi

Yaş grupları	PCV7 doz sayısı	PCV7 (-) (%)	PCV7 (+) (%)	p değeri (**p>0,05)	PCV13 (-) (%)	PCV13 (+) (%)	p değeri (**p>0,05)
0-24 ay	0	33,3	66,7		22,2	77,8	
	1-2	56,5	43,5		43,5	56,5	
	3	53,8	46,2	**	35,9	64,1	**
	4	64,9	35,1		51,4	48,6	
25-60 ay	0	20	80		6,7	93,3	
	1-2	50	50		0	100	
	3	0	100	<0,05	0	100	<0,05
	4	60,7	39,3		35,7	64,3	
0-60 ay	0	25	75		12,5	87,5	
	1-2	56	44		40	60	
	3	52,5	47,5	<0,05	35	65	<0,05
	4	63,1	36,9		44,6	55,4	
>60 ay	0	60,7	39,3		50	50	
	1-2	0	100		0	100	
	3	-	-	**	-	-	**
	4	-	-		-	-	

Öte yandan, serotip dağılımının antibiyotik duyarlılıkları açısından anlamlı farklılığa neden olduğu tespit edildi. Serotip 6A, 6B, 14, 19F ve 23F'nin diğer serotiplere göre penisiline (oral ve SSS-parenteral) ve seftriaksona (SSS-parenteral) anlamlı derecede dirençli oldukları saptandı ($p<0,001$). Serotiplerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 4. 20, Tablo 4. 21 ve Tablo 4. 22'de verildi.

Tablo 4. 20. Penisilin (oral) direnci ile serotip dağılımı arasındaki ilişki

Serotip	Duyarlı n	DDD n	YDD n	Dirençli n	Toplam n
2	1	0	0	0	1
3	1	0	0	0	1
4	1	0	0	0	1
6A	1	22	5	27	28
6B	0	9	8	17	17
6C	1	3	0	3	4
7A	1	0	0	0	1
7B	1	0	0	0	1
8	2	0	0	0	2
9L/N	1	0	0	0	1
9N	1	0	0	0	1
9V	0	2	0	2	2
10A/B	3	1	0	1	4
11F/A/B/C/D	2	0	0	0	2
13	1	0	0	0	1
14	0	8	3	11	11
15B/C	0	4	0	4	4
15F	1	0	0	0	1
15F/A	2	5	1	6	8
15F/A/B/C	2	0	0	0	2
15F/B	0	5	0	5	5
16F/A	1	0	0	0	1
17F/A	0	1	0	1	1
18C	6	0	1	1	7
19F	1	17	10	27	28
20	1	0	0	0	1
21	1	0	0	0	1
22F	0	0	1	1	1
22F/A	0	1	0	1	1
23A	6	0	0	0	6
23B	0	0	1	1	1
23F	0	4	15	19	19
24F/A	0	1	0	1	1
24F/A/B	2	0	0	0	2
25F/A	1	0	0	0	1
28F/A	1	0	0	0	1
29	1	0	0	0	1
31	2	0	0	0	2
33F/A	1	0	0	0	1
35A/B/C	2	1	0	1	3
35F	1	0	0	0	1
POOL C-R	0	1	0	1	1
POOL E-P	0	1	0	1	1
POOL G	3	0	0	0	3
POOL I-S	0	1	0	1	1

Tablo 4. 21. Penisilin (SSS-parenteral) direnci ile serotip dağılımı arasındaki ilişki

Serotip	Duyarlı n	YDD n	Dirençli n	Toplam n
2	1	0	0	1
3	1	0	0	1
4	1	0	0	1
6A	1	27	27	28
6B	0	17	17	17
6C	1	3	3	4
7A	1	0	0	1
7B	1	0	0	1
8	2	0	0	2
9L/N	1	0	0	1
9N	1	0	0	1
9V	0	2	2	2
10A/B	3	1	1	4
11F/A/B/C/D	2	0	0	2
13	1	0	0	1
14	0	11	11	11
15B/C	0	4	4	4
15F	1	0	0	1
15F/A	2	6	6	8
15F/A/B/C	2	0	0	2
15F/B	0	5	5	5
16F/A	1	0	0	1
17F/A	0	1	1	1
18C	6	1	1	7
19F	1	27	27	28
20	1	0	0	1
21	1	0	0	1
22F	0	1	1	1
22F/A	0	1	1	1
23A	6	0	0	6
23B	0	1	1	1
23F	0	19	19	19
24F/A	0	1	1	1
24F/A/B	2	0	0	2
25F/A	1	0	0	1
28F/A	1	0	0	1
29	1	0	0	1
31	2	0	0	2
33F/A	1	0	0	1
35A/B/C	2	1	1	3
35F	1	0	0	1
POOL C-R	0	1	1	1
POOL E-P	0	1	1	1
POOL G	3	0	0	3
POOL I-S	0	1	1	1

Tablo 4. 22. Seftriakson (SSS-parenteral) direnci ile serotip dağılımı arasındaki ilişki

Serotip	Duyarlı n	DDD n	YDD n	Dirençli n	Toplam n
2	1	0	0	0	1
3	1	0	0	0	1
4	1	0	0	0	1
6A	5	17	6	23	28
6B	0	11	6	17	17
6C	3	1	0	1	4
7A	1	0	0	0	1
7B	1	0	0	0	1
8	2	0	0	0	2
9L/N	1	0	0	0	1
9N	1	0	0	0	1
9V	0	2	0	2	2
10A/B	4	0	0	0	4
11F/A/B/C/D	2	0	0	0	2
13	1	0	0	0	1
14	3	5	3	8	11
15B/C	4	0	0	0	4
15F	1	0	0	0	1
15F/A	7	0	1	1	8
15F/A/B/C	2	0	0	0	2
15F/B	5	0	0	0	5
16F/A	1	0	0	0	1
17F/A	1	0	0	0	1
18C	6	0	1	1	7
19F	3	16	9	25	28
20	1	0	0	0	1
21	1	0	0	0	1
22F	0	0	1	1	1
22F/A	1	0	0	0	1
23A	6	0	0	0	6
23B	0	1	0	1	1
23F	0	12	7	19	19
24F/A	1	0	0	0	1
24F/A/B	2	0	0	0	2
25F/A	1	0	0	0	1
28F/A	1	0	0	0	1
29	1	0	0	0	1
31	2	0	0	0	2
33F/A	1	0	0	0	1
35A/B/C	3	0	0	0	3
35F	1	0	0	0	1
POOL C-R	0	1	0	1	1
POOL E-P	1	0	0	0	1
POOL G	3	0	0	0	3
POOL I-S	1	0	0	0	1

Beş yaş altındaki çocuklarda PCV7 ile aşılamanın ve aşı doz sayısının dirençli serotiplerin (serotip 6A, 6B, 14, 19F ve 23F) oranına etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da çocukların tam aşıli olması ve yapılan aşı doz sayısının artışı ile dirençli serotiplerin daha az oranda görüldüğü saptandı (p=0,06) (Tablo 4. 23 ve 4. 24).

Tablo 4. 23. Beş yaş altı çocuklarda dirençli serotip ve aşılama arasındaki ilişki

Yaş grupları	PCV7 ile aşılama durumu	Duyarlı serotip (%)	Dirençli serotip (%)	p değeri (**p>0,05)
0-60 ay	Tam aşıli	46,7	53,3	**
	Parsiyel aşıli			
	ve aşısız	34	66	

Tablo 4. 24. Beş yaş altı çocuklarda dirençli serotip ve PCV7 doz sayısı arasındaki ilişki

Yaş grupları	PCV7 doz sayısı	Duyarlı serotip	Dirençli serotip	p değeri
		(%)		(**p>0,05)
0-60 ay	0	20,8	79,2	**
	1-2	48	52	
	3	42,5	57,5	
	4	49,2	50,8	

Tanımlanan serotiplerin PCV7'deki veya PCV13'teki serotipleri kapsayıp kapsamamasının izolatların antibiyotik duyarlılıkları açısından anlamlı farklılığa neden olduğu tespit edildi. PCV7'deki serotipleri kapsayan serotiplerin penisilinin oral ve SSS enfeksiyonu için parenteral kullanılması durumunda ve seftriaksonun SSS enfeksiyonu için kullanılması durumunda istatistiksel olarak anlamlı derecede aşı dışı serotiplere göre daha yüksek oranda penisilin ve seftriaksona dirençli

oldukları tespit edildi. Ayrıca, PCV13'teki serotipleri kapsayan serotiplerin yine penisilin oral ve SSS enfeksiyonu için parenteral kullanılması durumunda ve seftriaksonun SSS enfeksiyonu için kullanılması durumunda istatistiksel olarak anlamlı derecede aşı dışı serotiplere göre daha yüksek oranda penisilin ve seftriaksona dirençli oldukları tespit edildi (Tablo 4. 25).

Tablo 4. 25. Tanımlanan izolatların PCV7 veya PCV13'teki serotipleri kapsama durumlarına göre antibiyotik duyarlılık durumları

	Duyarlılık ve p değeri	PCV7 (-) %	PCV7 (+) %	PCV13 (-) %	PCV13 (+) %
Penisilin (Oral)	Duyarlı	44,4	9,4	60	8,8
	DDD	47,5	47,1	35,7	54,4
	YDD	8,1	43,5	4,3	36,8
	Dirençli	55,6	90,6	40	91,2
	p değeri	<0,001		<0,001	
Penisilin (SSS- parenteral)	Duyarlı	44,4	9,4	60	8,8
	YDD	55,6	90,6	40	91,2
	Dirençli	55,6	90,6	40	91,2
	p değeri	<0,001		<0,001	
Seftriakson (SSS- parenteral)	Duyarlı	71,7	15,3	92,9	16,7
	DDD	20,2	54,1	4,3	55,2
	YDD	8,1	30,6	2,8	28,1
	Dirençli	28,3	84,7	7,1	83,3
	p değeri	<0,001		<0,001	

5. TARTIŞMA

Streptococcus pneumoniae, akut otitis media, akut sinüzit ve pnömoni gibi invaziv olmayan enfeksiyonlara en sık neden olan bakteri olmasının yanı sıra hayatı tehdit eden ve ağır sekillere yol açan menenjit, gizli bakteriyemi, septik artrit, endokardit, perikardit, osteomyelit, peritonit gibi invaziv enfeksiyonlara en sık neden olan bakterilerden biridir. Pnömonokların neden olduğu hastalıklar her yaşta görülebilirse de, hastaların çoğu ilk 2 yaşta (%85) ve yaşlılık döneminde. İnvaziv pnömonok enfeksiyonlarının %70'i 2 yaş altındadır (2). Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altındaki ölümlerin %10-20'si pnömonoklara bağlıdır (53).

Pnömonok enfeksiyonlarında kaynak esas olarak asemptomatik taşıyıcılardır, çok düşük oranda pnömoni, menenjit, otitis media ve sinüzit gibi vakalar da bulaşma için kaynak oluşturmaktadır. Taşıyıcı kişiler solunum yolu ile pnömonoku bulaştırırlar. Pnömonokların nazofarengeal kolonizasyonu erken bebeklik döneminde başlamaktadır. Taşıyıcılık oranı yaş, coğrafi bölge ve popülasyona göre değişmektedir (1). Taşıyıcılık okul, yetimhaneler ve kreşler gibi insanların toplu halde, uzun süre bir arada yaşadıkları yerlerde daha da artmaktadır. Küçük yaş, önceden antibiyotik kullanmış olmak, altta yatan hastalıkların olması, sigara kullanımı, kalabalık aile ortamları, okul ve kreş gibi toplu yaşanan yerlerde bulunmak, diğer solunum yolu enfeksiyonlarının varlığı taşıyıcılık için önemli risk faktörleridir (62-64).

Pnömonok önemi uzun zaman önce anlaşılan bir bakteri olduğundan, pnömonoka karşı aşı çalışmaları 1911 yılında başlamıştır. Pnömonok aşılarında beklenen ilk hedef bu bakteriye bağlı invaziv hastalıkların ve ölümlerin önlenmesidir. İkinci hedef sakatlıkların önlenmesi, üçüncü hedefler ise antibiyotik direncinin azaltılması ve taşıyıcılığın önlenmesidir. Tam hücreli 23 bileşenli polisakkarid aşı 1983 yılında lisans almıştır. Bu aşı uzun yıllardır 2 yaşından büyük çocukların ve invaziv pnömonok enfeksiyonu için risk taşıyan grupların aşılmasında yoğun olarak kullanılmaktadır. Polisakkarid aşının zayıf immünojen olması nedeniyle kısa süreli immünite oluşturması, nazofarengeal taşıyıcılığa etkili olmaması ve 2 yaşından

küçük çocuklarda etkili bağışıklık geliştirmemesi en büyük dezavantajıdır. Bu aşının rutin aşılamada yeri yoktur. Risk gruplarında 2 yaşından sonra uygulanabilir, ancak risk devam ediyorsa, 5 yıl sonra tekrar aşılama gerekir. Zayıf immünojen olan kapsül polisakkaridi proteinle konjuge edildiklerinde immünojenik özellikleri artmaktadır, 2 yaş altında primer immünizasyon ile koruyucu immünite oluşturabilmekte ve polisakkarid aşısıya göre daha uzun süreli bağışıklık sağlayabilmektedir. Bunun anlaşılmasından sonra çocuklarda ABD’de invaziv enfeksiyonlarda en sık rastlanan 7 serotipin antijenlerini içeren PCV7 aşısı hazırlanmış ve 2000 yılında kullanıma sunulmuştur (1, 15).

ABD başta olmak üzere gelişmiş ülkelerde PCV7 ile çocukların aşılanmasından sonraki ilk 4-5 yılda pnömokoklara bağlı invaziv hastalıkların toplumda görülme oranlarında belirgin bir azalmanın olduğu görülürken, taşıyıcılık üzerine olan etkileri değişkenlik göstermiştir. Bazı ülkelerde taşıyıcılık oranlarında azalma olduğu tespit edilirken, bazı ülkelerde ise taşıyıcılık oranlarında belirgin bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (14, 60, 72, 85, 86, 99-103). Ayrıca, bu süreçte hem taşıyıcılarda hem de invaziv pnömokok hastalığı gelişen çocuklarda PCV7’nin kapsadığı serotiplerde azalma görülürken, aşı dışı serotiplerde artışın görüldüğü ve bu aşı dışı serotiplerin baskın hale geldikleri görülmektedir (12-14). PCV7’nin kapsadığı serotiplerdeki azalmaya paralel olarak toplumda özellikle penisilin başta olmak üzere antibiyotiklere dirençli pnömokok suşlarında azalmanın olduğu tespit edilmiştir (15). Ancak, ABD’de yapılan uzun süreli bir süveyans çalışmasında aşılama sonrasındaki 7-8 yıllık süreçte elde edilen izolatlarda aşı dışı serotiplerin baskın hale geldiği ve bu serotiplerin direnç oranlarında artış görüldüğü ve hatta menenjit gibi invaziv pnömokok hastalığının toplumda görülme oranının tekrar yükselişe geçtiği ve neredeyse aşılamadan önceki seviyelere yaklaştığı saptanmıştır (114).

Ülkemizde geçmiş yıllarda invaziv pnömokok hastalıklarının bildirimi etkin bir şekilde yapılmadığından hastalığın epidemiyolojisi, morbidite ve mortalitesi hakkında bilgiler yetersizdir. Ülkemizde, PCV7 2005 yılının Eylül ayında ruhsatlanarak kullanıma girmiş ve 2008 yılı Kasım ayından itibaren de ulusal aşı takvimine eklenerek 2008 yılının Mayıs ayından itibaren doğan tüm bebeklere

yapılması sağlanmıştır. Aşının kullanıma girmesinden sonraki süreçte ülkemizde sağlıklı çocuklardaki nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığına, toplumda dolaşmakta olan pnömokokların serotip dağılımına ve antibiyotik direncine etkilerinin olduğu düşünülerek bu çalışmanın yapılmasının ülkemiz için faydalı olacağı ön görülmüş ve PCV7'nin kullanıma girmesinden önce yapılan taşıyıcılık çalışmaları ile karşılaştırılarak PCV7'nin yukarıdaki parametrelere olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

5. 1. Nazofarengeal Pnömokok Taşıyıcılık Sıklığı ve Taşıyıcılıkla İlişkili Faktörler

Bu bölümdeki tartışma “Nazofarengeal Pnömokok Taşıyıcılık Sıklığı” ve “Taşıyıcılıkla İlişkili Faktörler” alt başlıkları altında 2 bölümde yapıldı.

5. 1. 1. Nazofarengeal Pnömokok Taşıyıcılık Sıklığı

ABD, Avrupa, Güney Amerika ülkeleri ve Uzak Doğu ülkelerinde çocukların PCV7 ile aşılması sonrasında aşı öncesi dönemle karşılaştırmalı olarak birçok pnömokok taşıyıcılık çalışması yapılmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde ise PCV7 henüz daha rutin aşı takvimine girmediği için literatürde yalnızca aşı öncesi dönemle ilgili bilgiler mevcuttur.

Moore ve arkadaşlarının ABD’de PCV7’nin ulusal aşı takvimine girmesinden sonraki 2 yıllık süreçte 5 yaş altındaki 1350 sağlıklı çocuk ile yaptıkları araştırma sonucunda çocuklardaki yaşa göre tam aşılama oranının %0’dan %55’e ulaştığı saptanmıştır. Nazofarengeal pnömokok taşıyıcılık oranının ise %38’den %35’e gerilediği görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmamıştır (83). ABD’de yapılan bir başka çalışmada okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda pnömokok taşıyıcılık sıklığı %35 bulunurken, adolesanlarda %9 olarak saptanmıştır. Ailesinde okul öncesi çocuk bulunan erişkinlerde bu oran %18 iken, okul öncesi çocuk bulunmayanlarda %9’dur. Kabaca okul öncesi çocukların yaklaşık olarak yarısı pnömokok taşıyıcısıdır (1). Park ve arkadaşlarının ABD’de PCV7’nin rutin aşı

takvimine girmesinden sonraki 5 yıllık dönemde 5 yaşından küçük 2250 sağlıklı çocuklarda yaptıkları çalışmada çocuklardaki yaşa göre tam aşılama oranının %0'dan %63'e ulaştığı saptanmıştır. Nazofarengeal pnömokok taşıyıcılık oranının ise %38'den %41'e yükseldiği görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (84). Yine ABD'de Huang ve arkadaşlarının çalışmasında ise PCV7 sonrasındaki 8 yıllık süreçte 7 yaş altındaki çocuklarda taşıyıcılık oranının %27'den önce %23'e gerilediği ve daha sonra %30'a yükseldiği görülmüştür (115). Kellner ve arkadaşlarının Kanada'da yaptıkları çalışmada aşılama sonrası dönemde pnömokok taşıyıcılığında anlamlı bir değişiklik görülmediği ve taşıyıcılığın %20'ler civarında seyrettiği gösterilmiştir (116) (Tablo 5. 1).

Avrupa ülkelerindeki PCV7 kullanımı öncesi ve sonrasındaki taşıyıcılık sıklıkları incelendiğinde Fransa'da kreşe giden yaşları 3-39 ay arasındaki çocuklarda yapılan çalışmada taşıyıcılık oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede %54'ten %45,2'ye düştüğü tespit edilmiştir (85). Yunanistan'da kreşe giden yaşları 13-76 ay arasındaki çocuklarla yapılan çalışmada anlamlı olmasa da taşıyıcılık oranının PCV7 kullanımından sonra %48,1'den %40,7'ye düştüğü saptanmıştır (86). Hollanda'da yapılan bir çalışmada ise PCV7'nin rutin aşı takvimine girmesinden sonra 11 aylık çocuklarda taşıyıcılık oranının anlamlı derecede %67'den %47'ye, 24 aylık çocuklarda ise %66'dan %49'a düştüğü görülmüştür (117). Öte yandan Norveç, Macaristan ve İngiltere'de yapılan çalışmalarda PCV7 sonrasında taşıyıcılık sıklığında anlamlı bir değişiklik saptanmasa da Norveç'te taşıyıcılık oranının %80 gibi çok yüksek oranda olduğu, Macaristan ve İngiltere'de ise %30'larda olduğu saptanmıştır (87, 118, 119) (Tablo 5. 1).

Güney Amerika ülkelerinden Brezilya'da yapılan çalışmalardan Sa-Leao ve arkadaşlarının 4 ay-6 yaş arasındaki kreşe giden çocukları içeren araştırmasında taşıyıcılık oranının oldukça yüksek olduğu ve 5 yıllık süreçte anlamlı bir değişikliğe uğramadığı (%64,9 ve %68,7) ve Rodrigues ve arkadaşlarının 6 ay-6 yaş arasındaki kreşe giden çocukları içeren çalışmasında da aşılama sonrasında taşıyıcılık oranının yüksek olarak devam ettiği (%61,3) tespit edilmiştir (14, 120) (Tablo 5. 1).

PCV7 ile aşılamanın yapıldığı Asya ülkeleri olan Hong Kong, Tayvan ve Singapur'daki çalışmalar incelendiğinde; Hong Kong (%19,4 ve %15,7) ve Singapur'da (%25,8 ve %14,1) aşılama sonrası taşıyıcılık oranlarının anlamlı derecede düştüğü tespit edilmiştir (89, 121, 122) (Tablo 5. 1).

Gelişmekte olan ve büyük kısmında PCV7'nin rutin aşı takvimine henüz girmedikleri veya çok yakın zamanda girdikleri ülkelere oluşan Asya ve Afrika kıtasındaki aşı öncesi çalışmalara bakıldığında pnömokok taşıyıcılık oranlarının Japonya (2-6 yaş arası), İran (2-6 yaş arası), Nepal (1-36 ay arası), Bangladeş (<5 yaş) ve Gana'da (<13 yaş) sırasıyla %43,3, %10,1, %79,4, %46 ve %15,3 olduğu tespit edilmiştir (123-127). Gambiya'da yapılan çocuk ve erişkinleri içeren araştırmada ise taşıyıcılığın toplumda görülme oranının %72 olduğu ve pnömokok taşıyıcısı olanların oranı 1 yaş altında, 1-4 yaş arasında, 5-14 yaş arasında, 15-39 yaş arasında ve 40 yaş üzerinde sırası ile %97, %90, %85,1, %63 ve %51 olarak saptanmıştır (61). Son olarak PCV7'nin ulusal aşı takvimine girmedikleri dönemde Güney Kore'de (18-59 ay arası) aşılanmış ve aşılanmamış çocuklardaki taşıyıcılık durumunun incelendiği çalışmada taşıyıcılık sıklığı %24,8 olarak belirlenmiştir (128) (Tablo 5. 1).

Ülkemizde de çocuklarda nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığı oranının belirlenmesi, nazofarenkste taşınan pnömokokların serotip dağılımı, antibiyotik duyarlılığı ve antibiyotik direnci için risk faktörlerinin saptanması ve invaziv pnömokok enfeksiyonlarına neden olan serotipler ve bunların PCV7'deki serotipleri kapsama oranlarının tespit edilmesi ile ilgili olarak PCV7'nin ulusal aşı takvimimize eklenmesinden önce birçok çalışma yapılmıştır. Şener ve arkadaşlarının 1998 yılında Ankara'da 0-11 yaş arası 661 çocuk ile yaptığı çalışmada taşıyıcılık oranı %23,9 olarak saptanmış ve yine Ankara'da Çiftçi ve arkadaşlarının yaşları 2 ay-12 yıl arası olan 300 çocuk ile yaptığı araştırmada ise sağlıklı olan grupta taşıyıcılık oranı %30 saptanırken, enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda bu oran %43,3 olarak tespit edilmiştir (7, 129). İstanbul'da ise 2002 yılında Bakır ve arkadaşlarının 0-10 yaş arası 1382 çocukla yaptıkları araştırmada pnömokok taşıyıcılığı %8,5 oranında saptanmıştır (130). Bayraktar ve arkadaşları (Malatya, 2005, 7-13 yaş arası 848

çocuk), Özdemir ve arkadaşları (Ankara, 2008, 0-2 yaş arası 564 çocuk), Uzun ve arkadaşları (İstanbul, 2007, 0-67 ay arası 369 çocuk), Abut ve arkadaşları (Kırıkkale, 2008, 1-6 yaş arası 106 çocuk), Aslan ve arkadaşları (Mersin, 2007, 6-13 yaş arası 1440 çocuk) ve Torun ve arkadaşlarının (İstanbul, 2009, 6-10 yaş arası 330 çocuk) yaptıkları çalışmalarda pnömokok taşıyıcılığı sırası ile %19,1, %22,5, %37,2, %23,5, %13,9 ve %29,1 olarak saptanmıştır (5, 6, 9, 131-133). Ercan ve arkadaşlarının (İstanbul, 2011) PCV7'nin ulusal aşı takvimimize alınmadığı zaman diliminde yaşları 12-59 ay arasında olan çocuklarla yaptığı çalışmada PCV7 ile aşılanmış 138 çocuk ile PCV7 ile aşılanmamış 109 çocuk karşılaştırılmış ve sonuçta örneklemdeki taşıyıcılık oranı %12,9 bulunmuştur (93) (Tablo 5. 2).

Tablo 5. 1. PCV7 ile aşılanma öncesinde ve sonrasında diğer ülkelerdeki pnömokok taşıyıcılık sıklıkları

Ülke	Yaş grubu (ay)	Aşılanma öncesi			Aşılanma sonrası			***R
		Yıl	Çocuk sayısı	Taşıyıcılık oranı (%)	Yıl	Çocuk sayısı	Taşıyıcılık oranı (%)	
ABD	3-59	2000	450	38	2002	450	35	83
ABD	3-59	2000	450	38	2004	450	41	84
ABD	3-84	2000	678	27	2006	972	30	115
*Fransa	3-39	1999	298	54	2008	343	45,2	85
*Yunanistan	13-76	2005	769	48,1	2009	820	40,7	86
Hollanda	11	2005	319	67	2009	329	47	117
Hollanda	24	2005	321	66	2009	330	49	117
*Norveç	**45	2006	611	77,7	2008	602	80,2	87
*Macaristan	36-72	2003	95	35,8	2010	121	31,4	118
İngiltere	0-48	2006	324	32,1	2008	328	31,1	119
*Brezilya	4-72	2001	717	64,9	2006	571	68,7	14
*Hong Kong	24-72	1999	1978	19,4	2009	2211	15,7	89
Tayvan	2-60	2005	1506	12,9	2008	764	13,9	121
*Singapur	17-78	1997	395	25,8	2007	418	14,1	122
*Japonya	0-72	2004	363	43,3				123
*İran	24-72	2005	1125	10,1				124
Nepal	1-36	2003	1100	79,4				125
Bangladeş	0-60	1999	2839	46				126
Gana	0-156	2006	124	15,3				127
Gambiya	0-12	2005	150	97				61
*G. Kore	18-59	2008	400	24,8				128
Türkiye (Çalışmamız)	1-216				2011	1101	21,9	

*Kreşe giden çocuklarda yapılan çalışmalar, **Ortanca yaş, ***Referans no

Tablo 5. 2. PCV7 ile aşılama öncesinde ülkemizdeki pnömokok taşıyıcılık sıklıkları

Şehir	Yıl	Çocuk sayısı	Yaş grubu (ay)	Taşıyıcılık oranı (%)	Referans no
Ankara	1997	661	0-132	23,9	129
Ankara	1997	150	2-144	30	7
İstanbul	2000	1382	0-120	8,5	130
Malatya	2003	848	84-156	19,1	6
Ankara	2004	564	0-24	22,5	9
İstanbul	2004	369	0-69	37,2	131
*Kırıkkale	2005	106	12-72	23,5	132
Mersin	2004	1440	72-156	13,9	5
İstanbul	2006	330	72-120	29,1	133
İstanbul	2008	247	12-59	12,9	93
**Ankara (Çalışmamız)	2011	1101	1-216	21,9	

*Kreşe giden çocuklarda yapılan çalışma, **Aşılama sonrasında yapıldı.

PCV7'nin ulusal aşı takvimimize eklenmesinden yaklaşık 3 yıl geçtikten sonra yaptığımız bu çalışmada yaşları 1 ay-18 yıl arasında olan 1101 çocukta nazofarengeal örnek alındı. Çalışmaya dahil ettiğimiz çocukların yaklaşık yarısı 2 yaş ve altında, yaklaşık dörtte üçü 5 yaş ve altında ve yaklaşık dörtte birlik kısmı da 5-18 yaş arasındaydı. Bizim çalışmamızı oluşturan çocukların yaklaşık %12'si kendisi kreşe gitmekte ve/veya kendisi dışında ailede bir başka çocuk kreşe gitmekteydi. Çalışmamızda yer alan çocukların yaklaşık %62'si yaşlarına göre PCV7 ile tam veya parsiyel olarak aşılanmış durumdaydı ve çocukların %21,9'unun pnömokok taşıyıcısı olduğu saptandı.

Yukarıda verilen Türkiye ve diğer ülkelerin verileri incelendiğinde pnömokok taşıyıcılık sıklığının yaş, coğrafi bölge ve popülasyona göre değiştiği görülmektedir. Hem yurtdışında hem de ülkemizde yapılmış olan bu çalışmaların büyük çoğunluğunda örneklem olarak 5 yaş altındaki çocukların seçildiği ve bazı çalışmalarda da en fazla 13 yaşına kadar olan çocukların çalışmaya dahil edildikleri görülmektedir. Literatürde 0-18 yaş arasındaki çocukları kapsayan bir çalışmanın olmadığı görüldü. Bizim çalışmamızda ise örneklem olarak yaşları 1 ay-18 yıl arasında değişen çocuklar seçildi. Çalışmaya dahil ettiğimiz çocukların yaklaşık yarısı 2 yaş ve altında, yaklaşık dörtte üçü 5 yaş ve altında ve yaklaşık dörtte birlik

kısmı da 5-18 yaş arasındaydı. Ayrıca, diğer çalışmaların bir kısmında sadece kreşe gitmekte olan çocukların incelendiği görüldü ve bizim çalışmamızı oluşturan çocukların yaklaşık %12'si kendisi kreşe gitmekte ve/veya kendisi dışında bir başka çocuk kreşe gitmekteydi. Çalışmamız PCV7'nin ulusal aşı takvimimize eklendikten sonraki yaklaşık 3 yıl sonra yapılmış ve PCV7'nin aşı takvimine eklenmesinden sonraki süreci yansıtacak ilk çalışma olması açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, çalışmada yer alan çocukların yaklaşık %62'si yaşlarına göre PCV7 ile tam veya parsiyel olarak aşılanmış durumdaydı (2 yaş ve altında %90 ve 5 yaş ve altında %82) ve bu durum ABD'de yapılmış olan 2 çalışmanın oranlarıyla benzerlik göstermektedir. Bu oran Moore ve arkadaşlarının çalışmasında 2 yıllık süreçte %55 iken, Park ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık süreçte %63 idi (84, 134).

PCV7 kullanımından sonra pnömokok taşıyıcılık oranları ABD'de %30-40 arasında değiştiği, Kanada'da ise %20'ler civarında seyrettiği ve her 2 ülkede de PCV7 kullanımından sonra taşıyıcılık oranlarında anlamlı bir değişiklik saptanmadığı tespit edilmiştir (83, 84, 116). Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda taşıyıcılık oranlarının %40-50 arasında değiştiği, İngiltere'de %30 gibi daha az oranda ve Norveç'te ise %80 gibi yüksek oranlarda olduğu görülmektedir (85-87, 117, 119). Güney Amerika ülkelerinden Brezilya'daki araştırmalarda çocuklardaki pnömokok kolonizasyon oranları ise %60-70 arasında değişmekteydi (14, 120). Büyük kısmında PCV7'nin kullanıma girmediği Asya'daki ülkelerde yapılan çalışmalarda pnömokok taşıyıcılık oranlarının %10 ile %90 arasında değiştiği görülmektedir (61, 123-127). Bu çalışmaların büyük kısmında PCV7'nin ulusal aşı takvimlerine girmesinden sonra çocuklarda pnömokok taşıyıcılık oranlarında anlamlı değişikliğin görülmediği, ancak Fransa, Hollanda, Hong Kong ve Singapur'da anlamlı biçimde taşıyıcılığın azaldığı saptanmıştır (85, 89, 117, 122). Bizim çalışmamızda ise 0-18 yaş arası çocuklardaki pnömokok taşıyıcılık oranı %21,9 olarak saptandı. Bu oran genel olarak diğer ülkelerdeki oranlarla karşılaştırıldığında düşük olduğu görülmektedir. Bu durum hem örneklemimizin 0-18 yaş arası çocukları kapsamı, hem de ülkemizde PCV7 kullanımından önce yapılan çalışmalarda da olduğu gibi ülkemizde çocuklardaki pnömokok taşıyıcılığının düşük oranda olması ile izah edilebilir. Çünkü, çalışmamızda yaşı 0-24 ay ve 0-60 ay arasında olan çocuklarda taşıyıcılık oranı

sırasıyla %27,5 ve %25,1'dir ve ülkemizde daha önce yapılmış olan ve çoğunluğu 6 yaş altındaki çocukları içeren çalışmalarda taşıyıcılık oranı %8,5 ile %37,2 arasında değişmekte ve ortalama %20-23 seviyesindedir (5-7, 9, 93, 129-133).

Sonuç olarak, PCV7'nin ulusal aşı takvimimize eklenmesinden sonraki yaklaşık 3 yıl sonunda sağlıklı çocuklardaki nazofarengeal pnömokok taşıyıcılık oranının çocukların yaş grupları da göz önüne alındığında aşı öncesi dönemdeki taşıyıcılık oranlarıyla benzer olduğu ve diğer ülkelerdeki yapılan çalışmaların büyük kısmında saptandığı gibi çocuklarda pnömokok taşıyıcılık sıklığının PCV7'den etkilenmediği ortaya çıkmıştır.

5. 1. 2. Taşıyıcılıkla İlgili Faktörler

ABD'de Moore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kreşe gidenlerde, 5 yaşından küçük ev içi temaslı olanlarda ve önceki 90 gün içinde herhangi bir antibiyotik kullanmış olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede taşıyıcılığın daha fazla görüldüğü tespit edilmiş, buna karşılık yaş, ırk, PCV7 ile aşılanma durumu arasında bir ilişki tespit edilmemiş ve Millar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise taşıyıcılık ile ilgili risk faktörleri olarak 2 yaş altında olma, erkek cinsiyet, kreşe gitme ve pnömokok ile kolonize bir kardeşe sahip olma saptanmıştır (83, 134). Yine ABD'de yapılan 2 çalışmadan birincisinde kreşe gitme ve 5 yaşından küçük ev içi temas durumu olmasının pnömokok taşıyıcılığı için risk faktörü olduğu, buna karşılık önceki 90 gün içinde antibiyotik kullanma veya hastanede yatmanın taşıyıcılık açısından koruyucu olduğu tespit edilmiş, ikinci çalışmada ise yaş küçüldükçe özellikle de 6 ayın altındaki çocuklarda ve solunum yolu enfeksiyonu geçirmekte olanlarda taşıyıcılık için artmış risk olduğu saptanmıştır (84, 115). Kanada'da yapılan bir çalışmada ise kardeşe sahip olma, evde kreşe giden çocukların varlığı ve son 1 yıl içinde 1 veya daha fazla otit geçirmenin pnömokok kolonizasyonunu artırdığı, buna karşılık olarak büyük yaş ve son 2 ay içinde antibiyotik kullanmanın ise kolonizasyonu azalttığı belirlenmiştir (116) (Tablo 5. 3).

Brezilya’da Rodrigues ve arkadaşlarının 6 ay-6 yaş arasındaki kreşe giden çocukları içeren çalışmasında pnömokok kolonizasyonunun çocukların yaşlarının küçük olması ve kreşlerdeki çocuk sayısının fazla olması ile ilgili olduğu, fakat annenin eğitim durumu, 6 yaşından küçük kardeş varlığı, sigaraya maruziyet, son ay içinde antibiyotik kullanma ve aşılanma durumunun kolonizasyon için risk faktörü olmadıkları tespit edilmiştir (120). Brezilya’da 10-19 yaş arasındaki adölesanlarda yapılan çalışmada yaş büyüdükçe taşıyıcılık oranının %11,6’dan %2,6’ya kadar düştüğü saptanmıştır. Ayrıca, erkek cinsiyet, sigaraya maruz kalma ve solunum yolu enfeksiyonu geçirmenin kolonizasyonla ilişkili oldukları da tespit edilmiştir (135). Bir diğer Güney Amerika ülkesi olan Venezüela’da yapılan bir araştırmada risk faktörü olarak kreşe gitme, kardeşe sahip olma, ailenin kalabalık olması, ailenin ekonomik durumunun düşük olması ve 7 günden önce antibiyotik kullanmanın tespit edildiği bildirilmiştir (136) (Tablo 5. 3).

Nepal’de yapılan çalışmada annelerin eğitim düzeyinin düşük olması ve ev içinde tuvaletin bulunmamasının pnömokok kolonizasyonu için risk faktörü olduğu saptanmıştır (125). İran’da yapılan araştırmada ise kolonizasyon ile sigaraya maruziyet arasında bir ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (124). Bangladeş’teki çalışmada kırsal kesimde yaşayan çocuklarda kentlerde yaşayanlara göre anlamlı derecede taşıyıcılık oranının daha yüksek olduğu (%49 ve %33) görülmüştür (126). Tayvan’daki çalışmada ise taşıyıcılık oranının aşılama etkilenmediği ve kolonizasyon risk faktörü olarak en az 1 kardeşe sahip olma, kreşe gitme, 2 hafta önce otit veya üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmenin saptandığı bildirilmiştir (121). Güney Kore’de yapılan bir çalışmada ise PCV7 ile aşılanmayan çocuklarda PCV7 ile aşılanmış olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek oranda pnömokok kolonizasyonunun olduğu görülmüştür (%31,5 ve %18) (128) (Tablo 5. 3).

Ülkemizde yapılmış olan çalışmalara bakıldığında Şener ve arkadaşları yaş küçüldükçe taşıyıcılık riskinin arttığını tespit etmişlerdir (129). Çiftçi ve arkadaşlarının çalışmasında kreşe gitme, son 1 ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme ve son 3 ay içinde hastanede yatmanın kolonizasyon için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (109). Bayraktar ve arkadaşları ile Özdemir ve

arkadaşlarının yaptıkları her 2 çalışmada da kırsal kesimde yaşayan çocuklarda şehir merkezinde yaşayanlara göre taşıyıcılığın istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla oranda görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca, Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında evde okula giden çocuk varlığında pnömokok kolonizasyonunun arttığı saptanmıştır (6, 9). Uzuner ve arkadaşları yaş küçüldükçe ve evdeki oda sayısı azaldıkça pnömokok taşıyıcılığı riskinin arttığını tespit etmişlerdir (131). Son olarak Ercan ve arkadaşlarının çalışmasında aşılı olan çocuklarda taşıyıcılık oranı daha az olarak saptanmasına karşın (%10,1 ve %16,5), bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ve taşıyıcılık açısından risk faktörü olarak evdeki birey sayısının 5 veya daha fazla olması tespit edilmiştir (93) (Tablo 5. 4).

Bu çalışmamızda pnömokok taşıyıcılığı ile ilişkili risk faktörleri açısından yapılan analizlere göre çocukların yaşlarının küçüldükçe taşıyıcılık sıklığının anlamlı derecede artış gösterdiği ve özellikle 2 yaş ve altındaki çocuklarda daha fazla olmak üzere 5 yaş ve altındaki çocuklarda taşıyıcılık oranının anlamlı derecede fazla olduğu tespit edildi (0-24 ay: %27,5, <24 ay: %16,4, 0-60 ay: %25,1 ve <60 ay: %13). Ayrıca, taşıyıcılıkla ilişkili risk faktörleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 2 yaş ve altındaki çocuklar ile 5 yaş ve altındaki çocuklarda evde kreşe giden çocuk bulunması, ailenin gelirinin çok düşük olması, son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesi, ailedeki ortalama toplam birey ve çocuk sayısının fazla olmasının taşıyıcılığı artırdığı tespit edildi. Bunlara ek olarak 2 yaş ve altındaki çocuklarda son 1 yılda geçirilen solunum yolu enfeksiyon sayısının artışı ile taşıyıcılığın arttığı ve 5 yaş ve altındaki çocuklarda son 6 ay içinde operasyon geçirmenin taşıyıcılığı artırdığı saptandı. Beş yaş üzerinde olanlarda ise sadece çocuğun kreşe gitmesinin taşıyıcılık için risk faktörü olduğu belirlendi. Öte yandan, 2 yaş ve altındaki çocuklar ile 5 yaş ve altındaki çocuklarda ailede sağlık personelinin olması ise taşıyıcılığı azalttığı ve çalışmamızda PCV7 ile aşılama ve PCV7 doz sayısı ile taşıyıcılık arasında bir ilişki saptanmadığı belirlenmiştir.

Yaş gruplarına göre ayrı ayrı risk faktörü analizi yapıldığında çok çeşitlilik gösteren sonuçların ortaya çıktığı görüldü. Bu nedenle yapılan logistik regresyon analizi ile çocukların yaşı küçüldükçe taşıyıcılık oranının arttığı ve 2 yaş ve altındaki

çocuklarda 5 yaş üzerinde olanlara göre taşıyıcılığın 3,6 kat arttığı tespit edildi. Ailede kreşe giden çocuk olması ve çocukların son 1 ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirmesi durumlarında taşıyıcılığın sırasıyla 1,9 ve 1,4 kat arttığı saptandı. Ayrıca, ailedeki toplam çocuk sayısının 1 artmasının taşıyıcılık oranını 1,38 kat artırdığı görüldü. Son olarak, ailelerinin gelirinin en düşük olduğu grupta yer alan çocuklarda ailelerinin gelirinin en yüksek grupta yer alan çocuklara göre taşıyıcılığın 3,96 kat arttığı saptandı (Tablo 5. 4).

Tablo 5. 3. Diğer ülkelerdeki pnömokok taşıyıcılığı ile ilgili risk faktörleri

Ülke	Yıl	Çocuk sayısı	Yaş grubu (ay)	Risk faktörleri	Referans no
ABD	2000	450	3-59	Kreşe gitme (+) <5 yaş ev içi teması (+) 3 ay içinde antibiyotik (+)	83
ABD	2000	450	3-59	Kreşe gitme (+) <5 yaş ev içi teması (+) 3 ay içinde antibiyotik (-) 3 ay içinde hastanede yatma (-)	84
ABD	2000	678	3-84	<6 ay olma (+) Solunum yolu enfeksiyonu (+)	115
ABD	2000	566	0-24	Kreşe gitme (+) <2 yaş olma (+) Erkek olma (+)	134
Kanada				Pnömokok taşıyan kardeş (+) Kardeş varlığı (+) Kreşe giden çocuk (+) 1 yılda otit geçirme (+) Büyük yaş (-) 2 ay içinde antibiyotik (-)	116
Brezilya	2007	507	6-72	Küçük yaş (+)	120
Brezilya	2003	1013	120-228	Büyük yaş (-) Erkek olma (+) Sigaraya maruziyet (+) Solunum yolu enfeksiyonu (+)	135
Venezüela	2008	1004	3-65	Kreşe gitme (+) Kardeş varlığı (+) Kalabalık aile (+) Düşük aile geliri (+) 1 ay içinde antibiyotik (+) Düşük eğitilmiş anne (+) Eviçi tuvalet yokluğu (+)	136
Nepal	2003	1100	1-36	Kırsalda yaşama (+) Kreşe gitme (+) Kardeş varlığı (+) Solunum yolu enfeksiyonu (+) PCV7 ile aşılama (-)	125
Bangladeş	1999	2839	0-60		126
Tayvan	2005	1506	2-60		121
G. Kore	2008	400	18-59		128
Ankara (Çalışmamız)	2011	1101	1-216	<2 yaş olma (+) <5 yaş olma (+) Kreşe giden çocuk (+) 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu (+) Düşük aile geliri (+) Çocuk sayısının artışı (+)	

Tablo 5. 4. Ülkemizdeki pnömokok taşıyıcılığı ile ilgili risk faktörleri

Şehir	Yıl	Çocuk sayısı	Yaş grubu (ay)	Risk faktörleri	Referans no
Ankara	1997	661	0-132	Küçük yaş (+)	129
Ankara	1997	150	2-144	Kreşe gitme (+)	109
				1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu (+)	
				3 ay içinde hastanede yatış (+)	
Malatya	2003	848	84-156	Kırsalda yaşama (+)	6
Ankara	2004	564	0-24	Kırsalda yaşama (+)	9
				Okula giden çocuk (+)	
İstanbul	2004	369	0-69	Küçük yaş (+)	131
				Az oda sayısı (+)	
İstanbul	2008	247	12-59	Birey sayısının ≥ 5 olması (+)	93
Ankara (Çalışmamız)	2011	1101	1-216	<2 yaş olma (+) <5 yaş olma (+) Kreşe giden çocuk (+) 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu (+) Düşük aile geliri (+) Çocuk sayısının artışı (+)	

Ülkemizin ve diğer ülkelerin verileri değerlendirildiğinde pnömokok taşıyıcılığı için risk faktörleri olarak hemen hemen her çalışmada çocukların yaşının küçük olması (özellikle <2 yaş), evde 5 yaşından küçük kardeşin olması, çocuğun kendisinin kreşe gitmesi veya evde kreşe giden başka bir çocuğun olması ve son 1 ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesi saptanmıştır. Ayrıca, daha az sıklıkta olmak üzere kırsal kesimde yaşama, ailenin ekonomik düzeyinin iyi olmaması ve kalabalık bir aile ortamında yaşamının da pnömokok kolonizasyonunu artırdığı tespit edilmiştir. Son 2-3 ay içinde antibiyotik kullanma ve çocukların yaşlarının büyüklüğü ile kolonizasyon arasında negatif bir ilişki olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak 2 yaş ve altında olan çocuklarda pnömokok taşıyıcılığının anlamlı derecede artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, taşıyıcılıkla ilişkili risk faktörleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde literatüre benzer biçimde 2 yaş ve altındaki çocuklar ile 5 yaş ve altındaki çocuklarda evde kreşe giden çocuk bulunması, ailenin gelirinin çok düşük olması, son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesi, ailedeki ortalama toplam birey ve çocuk sayısının fazla olmasının taşıyıcılığı artırdığı tespit edildi. Bunlara ek olarak 2 yaş ve altındaki çocuklarda son 1 yılda geçirilen solunum yolu enfeksiyon sayısının artışı ile taşıyıcılığın arttığı ve 5 yaş ve altındaki çocuklarda son 6 ay içinde operasyon

geçirmenin taşıyıcılığı artırdığı saptandı. Beş yaş üzerinde olanlarda ise sadece çocuğun kreşe gitmesinin taşıyıcılık için risk faktörü olduğu belirlendi. Öte yandan, 2 yaş ve altındaki çocuklar ile 5 yaş ve altındaki çocuklarda ailede sağlık personelinin olması ise taşıyıcılığı azalttığı saptandı. Son olarak, logistik regresyon analizi ile çocukların yaşının 2 yaş ve altında olması, evde kreşe giden çocuk varlığı, son 1 ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesi, ailedeki ortalama toplam çocuk sayısının artışı ve ailenin gelirinin çok düşük olması ile pnömokok taşıyıcılığı riskinin anlamlı ölçüde arttığı tespit edildi.

Sonuçta, çalışmamızda tespit ettiğimiz pnömokok taşıyıcılığı ile ilişkili risk faktörlerinin daha önce ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılmış olan çalışmalarda saptanmış olan risk faktörleriyle örtüştüğü görülmektedir.

5. 2. Elde Edilen Pnömokok İzolatlarının Antibiyotik (Penisilin ve Seftriakson) Direnç Oranları ve Antibiyotik Direnci ile İlgili Risk Faktörleri

Bu çalışmamız ile ilk defa PCV7'nin ulusal aşı takvimimize eklenmesinden sonraki 3 yıllık süreçte pnömokok taşıyıcısı olan çocuklardan elde edilen izolatların penisilin ve seftriakson duyarlılıklarındaki değişim ortaya konmuş oldu. Bu bölümdeki tartışma “Pnömokok İzolatlarının Antibiyotik Direnç Oranları” ve “Antibiyotik Direnci ile İlgili Risk Faktörleri” alt başlıkları altında 2 bölümde yapıldı.

5. 2. 1. Pnömokok İzolatlarının Antibiyotik Direnç Oranları

Çalışmamızda elde edilen 241 pnömokok izolatlarının E-test ile penisilin ve seftriakson için belirlenen ortalama ve ortanca MİK değerleri sırasıyla $1,02 \pm 4,23$ ve $0,38 \mu\text{g/mL}$ ($<0,16-64$) ile $1,74 \pm 16,46$ ve $0,38 \mu\text{g/mL}$ ($<0,16->256$) olarak saptandı. Bu değerlere göre elde edilen izolatların penisilin duyarlılıkları analiz edildiğinde; oral, parenteral ve SSS enfeksiyonunda parenteral kullanımı için MİK değerleri dikkate alındığında izolatların direnç oranlarının sırasıyla %73 (DDD: %50,6 ve YDD: 22,4), %5,8 (DDD: %4,6 ve YDD: %1,2) ve %73 (YDD: %73) olduğu belirlendi. Diğer taraftan seftriaksonun parenteral ve SSS enfeksiyonu için parenteral

kullanımı için MİK değerleri dikkate alındığında izolatların direnç oranlarının sırasıyla %17,8 (DDD: %14,5 ve YDD: %3,3) ve %47,7 (DDD: %29,9 ve YDD: %17,8) olduğu tespit edildi (Tablo 5. 5).

ABD, Avrupa, Güney Amerika ülkeleri ve Uzak Doğu ülkelerinde çocukların PCV7 ile aşılması sonrasında aşı öncesi dönemle karşılaştırmalı olarak penisilin başta olmak üzere pnömokokların antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde ise PCV7 henüz daha rutin aşı takvimine girmedigi için literatürde yalnızca aşı öncesi dönemle ilgili bilgiler mevcuttur. Ülkemizde ise aşı öncesi döneme ait birçok çalışmanın sonuçları olmasına rağmen ve PCV7'nin ulusal aşı takvimimize gireli 3 yıl olmasına karşın aşılama sonrası döneme ait pnömokok antibiyotik duyarlılığına ilişkin veri yoktur. Bu nedenle bu çalışmamızdaki veriler ülkemiz için aşı sonrası döneme ait ilk bilgileri içermesi açısından önemlidir.

ABD'de PCV7 ile aşılamadan önceki ve sonraki dönemleri karşılaştıran 3 ayrı taşıyıcılık çalışmasında pnömokoklardaki penisilin direncinde anlamlı bir değişiklik saptanmadığı, buna karşılık çalışmalardan birisinde seftriakson direncinde anlamlı bir azalmanın olduğu saptanmıştır (83, 84, 115). ABD'de Moore ve arkadaşlarının PCV7'nin ulusal aşı takvimine girmesinden sonraki 2 yıllık süreçte 5 yaş altındaki 1350 sağlıklı çocuk ile yaptıkları araştırma sonucunda penisilinin SSS enfeksiyonu için kullanılması durumunda dirençli (YDD) izolatların oranı %36'dan %32'ye düşmesine rağmen anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir (83). Park ve arkadaşlarının ABD'de PCV7'nin rutin aşı takvimine girmesinden sonraki 5 yıllık dönemde 5 yaşından küçük 2250 sağlıklı çocuklarda yaptıkları çalışmada penisilinin oral olarak kullanılması durumunda DDD izolatların oranının %13'ten %22'ye çıkması istatistiksel olarak anlamlı saptanmazken, YDD izolatların oranının %23'ten %15'e inmesi anlamlı olarak saptanmıştır. Ancak, DDD ve YDD izolatların hepsi penisiline duyarsız olarak kabul edildiğinde oranda anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmektedir (%36 ve %37) (84). Huang ve arkadaşlarının yine ABD'deki çalışmasında ise PCV7 sonrasındaki 8 yıllık süreçte 7 yaş altındaki çocuklarda penisilinin oral olarak kullanılması durumunda DDD izolatların oranının %13'ten

%25'e çıkması istatistiksel olarak anlamlı iken, YDD izolatların oranının %15'ten %12'ye inmesi anlamlı olarak saptanmamıştır. Ancak, DDD ve YDD izolatların hepsi penisiline duyarsız olarak kabul edildiğinde oranda anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmektedir (%29 ve %37). Penisilinin SSS enfeksiyonu için kullanılması durumunda da direnç (YDD) oranlarında artış saptansa da, bu artış anlamlı olarak kabul edilmemiştir. Ayrıca, bu çalışmada seftriakson direncinde anlamlı derecede azalma olduğu (%11 ve %5) saptanmıştır (115) (Tablo 5. 5).

Avrupa ülkelerindeki PCV7 kullanımı öncesi ve sonrasındaki taşıyıcılık çalışmaları incelendiğinde Fransa'da kreşe giden yaşları 3-40 ay arasındaki çocuklarda elde edilen pnömokok izolatlarında penisilinin SSS enfeksiyonu için kullanılması durumunda penisilin direncinin (YDD) anlamlı olarak %33,9'dan %18,7'ye gerilediği saptanmıştır (85). Yunanistan'da kreşe giden yaşları 13-76 ay arasındaki çocuklarla yapılan çalışmada ise pnömokokların penisiline (oral) DDD olanların oranı anlamlı olarak %19'dan %33'e çıktığı ve YDD olanların oranının ise anlamlı olarak %10,8'den %4,7'ye düştüğü saptanmış; fakat penisiline duyarlı olmayanların (DDD+YDD) oranı %29,7'den %37,7'ye çıktığı görülse de istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (86). Norveç'te yapılan çalışmada ise penisilin (oral) direncinin %2'ler civarında olduğu ve aşılama ile değişmediği tespit edilmiştir (87) (Tablo 5. 5).

Güney Amerika ülkelerinden Brezilya'da yapılan çalışmalardan Sa-Leao ve arkadaşlarının 4 ay-6 yaş arasındaki kreşe giden çocukları içeren araştırmasında elde edilen izolatlarda penisiline (oral) duyarlı olmayanların (DDD+YDD) oranının PCV7'den etkilenmediği ortaya çıkmış (%23,7 ve %22) ve PCV7 öncesi ve sonrasında izolatların hiçbirisinde seftriakson direncine rastlanmamıştır (14). Rodrigues ve arkadaşlarının Brezilyalı 6 ay-6 yaş arasındaki kreşe giden çocukları içeren ve PCV7 kullanımı sonrasını yansıtan çalışmasında penisiline (oral) duyarlı olmayan (DDD+YDD) ve penisilinin SSS enfeksiyonunda kullanılması durumunda dirençli olanların (YDD) oranı %15,7 olarak saptanmıştır (120). Yine Brezilya'da Franco ve arkadaşları tarafından bu çalışmadan önce yapılmış olan ve PCV7 öncesi durumu yansıtan araştırmada penisilin direnci (DDD+YDD) %25,9 olarak saptanmış

ve Rodrigues ve arkadaşlarının çalışmasında PCV7'den sonra direncin anlamlı derecede düştüğü belirlenmiştir (88, 120) (Tablo 5. 5).

Uzak Doğu'daki PCV7 ile aşılamanın olduğu ülkeler olan Hong Kong, Tayvan ve Singapur'daki çalışmalar incelendiğinde antibiyotik dirençlerinde anlamlı artışların olduğu saptanmıştır (89, 90, 121, 122). Hong Kong'da yapılan çalışmada penisilin (SSS enfeksiyonu) direncinde anlamlı derecede artış görüldüğü (%58,2 ve %70,6) ve Singapur'da ise aşılamadan sonra penisiline duyarlı olmayanların (DDD+YDD) oranında anlamlı olarak belirgin bir artış saptanırken (%27,4 ve %69,5), seftriakson direncinde anlamlı bir azalmanın olduğu saptanmıştır (%17,6 ve %6,8) (89, 122). Tayvan'da PCV7 kullanımı öncesi ve sonrasında yapılan 2 ayrı çalışmanın sonuçları karşılaştırıldığında PCV7 ile penisilin ve seftriakson dirençlerinde artış olduğu saptanmıştır. Penisilin (SSS enfeksiyonu) direnci %78,5'ten %92,8'e çıkarken, seftriakson (SSS dışı ve SSS) direnç oranları sırasıyla %6,4'ten %21,6'ya ve %11,5'ten %69,2'ye çıktığı tespit edilmiştir (90, 121) (Tablo 5. 5).

Türkiye'de de PCV7'nin ulusal aşı takvimimize girmesinden önce çocuklarda nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığı ile ilgili yapılan birçok araştırmada pnömokokların antibiyotik duyarlılıklarına ilişkin veriler sunulmuştur. Şener ve arkadaşlarının 1998 yılında Ankara'da 0-11 yaş arası 661 çocuk ile yaptığı taşıyıcılık çalışmasında izolatların %54,2'sinin penisiline (oral) duyarlı olmadıkları (DDD: %44,2 ve YDD: %10) saptanmış ve yine Ankara'da Çiftçi ve arkadaşlarının yaşları 2 ay-12 yıl arası olan 300 çocuk ile yaptığı taşıyıcılık araştırmasında ise sağlıklı olan grupta penisiline (oral) DDD ve YDD olanların oranı sırasıyla %26,6 ve %0 saptanırken, enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda bu oranlar sırasıyla %36,9 ve %4,6 olarak tespit edilmiş ve 2 grup birlikte değerlendirildiğinde penisiline (oral) dirençli (DDD+YDD) olanların ve sefotaksime (SSS enfeksiyonu) dirençli olanların oranı sırasıyla %35,4 ve %2,7 olarak saptanmıştır (7, 129). İstanbul'da 2002 yılında Bakır ve arkadaşlarının 0-10 yaş arası 1382 çocukla yaptıkları taşıyıcılık araştırmasında pnömokokların %28,8'nin penisiline (oral) dirençli oldukları (tamamı DDD) ve hiçbirisinin seftriaksona karşı dirençli olmadıkları saptanmıştır (130). Bayraktar ve arkadaşları (Malatya, 2005, 7-13 yaş arası 848

çocuk) ile Özdemir ve arkadaşlarının (Ankara, 2008, 0-2 yaş arası 564 çocuk) yaptıkları taşıyıcılık çalışmalarında penisiline (oral) dirençli olan izolatların oranı sırasıyla %10,5 (DDD: %10,5 ve YDD: %0) ve %15,3 (DDD: %8,5 ve YDD: %6,8) olarak belirlenmiştir (6, 9). Uzunur ve arkadaşları (İstanbul, 2007, 0-67 ay arası 369 çocuk), Abut ve arkadaşları (Kırıkkale, 2008, 1-6 yaş arası 106 çocuk), Aslan ve arkadaşları (Mersin, 2007, 6-13 yaş arası 1440 çocuk) ve Torun ve arkadaşlarının (İstanbul, 2009, 6-10 yaş arası 330 çocuk) yaptıkları taşıyıcılık çalışmalarında penisiline (oral) dirençli pnömokoklar sırası ile %39,3 (DDD: 33,9 ve YDD: %5,4), %28, %12,9 (DDD: %11,9 ve YDD: %1) ve %25 (DDD: %18 ve YDD: %7) olarak saptanmıştır (5, 131-133). Ercan ve arkadaşlarının (İstanbul, 2011) PCV7'nin ulusal aşı takvimimize alınmadığı zaman diliminde yaşları 12-59 ay arasında olan çocuklarla yaptığı çalışmada PCV7 ile aşılanmış 138 çocuk ile PCV7 ile aşılanmamış 109 çocuk karşılaştırılmış ve sonuçta örneklemdaki penisilin (oral) dirençli olan pnömokokların oranı %86,7 (DDD: %76,7 ve YDD: %10) bulunmuştur (93) (Tablo 5. 6).

Tablo 5. 5. Diğer ülkelerde PCV7 ile aşılanma öncesi ve sonrasında taşınan pnömokoklardaki antibiyotik direnç oranları

Ülke	Yaş grubu (ay)	Aşılanma öncesi direnç (DDD+YDD)		Aşılanma sonrası direnç (DDD+YDD)		***R
		Penisilin (%)	Seftriakson (%)	Penisilin (%)	Seftriakson (%)	
ABD	3-59	36	**	32	**	83
ABD	3-59	36	**	37	**	84
ABD	3-84	29	11	37	5	115
Fransa	3-39	33,9	**	18,7	**	85
Yunanistan	13-76	29,7	**	37,7	**	86
Norveç	*45	1,7	**	2,1	**	87
Brezilya	4-72	23,7	**	22	**	14
Hong Kong	24-72	58,2	**	70,6	**	89
Tayvan	2-60	78,5	11,5	92,8	69,2	121
Singapur	17-78	27,4	17,6	69,5	6,8	122
Türkiye (Çalışmamız)	1-216			73	47,7	

*Ortanca yaş, **Veri yok, ***Referans no

Tablo 5. 6. Ülkemizde PCV7 ile aşılama öncesinde taşınan pnömokoklardaki antibiyotik direnç oranları

Şehir	Yaş grubu (ay)	Penisilin (%)	Seftriakson (%)	Referans no
Ankara	0-132	54,2	**	129
Ankara	2-144	35,4	2,7	7
İstanbul	0-120	28,8	0	130
Malatya	84-156	10,5	**	6
Ankara	0-24	15,3	**	9
İstanbul	0-69	39,3	**	131
Kırıkkale	12-72	28	**	132
Mersin	72-156	12,9	**	5
İstanbul	72-120	25	**	133
İstanbul	12-59	86,7	**	93
*Ankara (Çalışmamız)	1-216	73	47,7	

*Aşılama sonrası yapıldı, **Veri yok

Yukarıda özetlenmeye çalışılan Türkiye ve diğer ülkelerin verileri değerlendirildiğinde çocuklarda nazofarenkte taşınan pnömokoklardaki penisilin ve seftriakson dirençlerinin coğrafik bölge, ülkelerin gelişmişlik seviyesi ve PCV7'nin ulusal aşı takvimlerinde yer alıp almamasına bağlı olarak değiştiği görülmektedir. PCV7'nin toplumlarda yaygın bir biçimde kullanılmasından sonra yapılan çalışmalara bakıldığında ABD'de aşılama sonrası penisiline dirençli (DDD+YDD) pnömokokların oranında anlamlı bir değişiklik olmadığı ve %35'ler civarında seyrettiği saptanmıştır (83, 84, 115). Bu çalışmalardan Huang ve arkadaşlarının 7 yaş altındaki çocuklarla yaptıkları araştırmada ise seftriakson direncinde %55'lik bir azalma saptanmıştır (115). Avrupa'ya bakıldığında Fransa ve Yunanistan'da yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş; Fransa'da penisilin direncinin %34'lerden %19'lara düştüğü ve Yunanistan'da ise ABD'de olduğu gibi penisilin direncinde anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (85, 86). Güney Amerika ülkelerinden Brezilya'da yapılan 2 ayrı çalışmanın birisinde penisilin direncinde değişiklik saptanmazken, diğerinde penisilin direncinin %25'lerden %15'lere düştüğü tespit edilmiştir (14, 120). Uzak Doğu'da ise zaten yüksek olan penisilin ve seftriakson direnç oranları aşılama sonrası belirgin biçimde daha da artmıştır.

Penisilin direnci %50'lerden %90'lara, seftriakson direnci %10'lardan %70'lere çıkmıştır (89, 90, 121, 122).

Türkiye'de aşılamaadan önce yapılan çalışmalara bakıldığında penisilin direncinin ortalama olarak %25'ler civarında olduğu ve bunların içinde YDD olanların oranı ise ortalama olarak %5'ler civarındaydı. Seftriakson direnci ise %1-2'lerdeydi (7, 130, 132, 133). Bizim çalışmamızda ise Uzak Doğu ülkelerine benzer biçimde penisilin direncinin %73 ve seftriakson direncinin ise %47,7 gibi oldukça yüksek oranlarda saptanmıştır. Ayrıca, PCV7'nin kapsadığı serotiplerin aşı dışı serotiplere göre penisilin ve seftriaksonun SSS enfeksiyonunda kullanımı için daha yüksek oranda dirence sahip oldukları (%78,8 ve %65,6 ile %84,7 ve %28,3) tespit edildi. Öte yandan, PCV13'ün kapsadığı serotiplerin PCV13'ün kapsamadığı serotiplere göre penisilin SSS enfeksiyonunda kullanımı için daha yüksek oranda dirence sahip olduğu görülürken (%91,2 ve %70,2), PCV13'ün kapsadığı serotiplerin PCV13'ün kapsamadığı serotiplere göre seftriaksonun SSS enfeksiyonunda kullanımı için daha düşük oranda dirence sahip olduğu saptandı (%74,6 ve %86,8). Ülkemizde PCV7 öncesi yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında penisilin direncinde 3 kat artış olduğu saptanmıştır. Bu verilere dayanarak ülkemizde çocukluk çağındaki menenjitlerin en önemli etkeninin pnömokok olması göz önüne alındığında bakteriyel menenjit tedavisinde antibiyogram sonucu çıkana kadar tek başına seftriakson tedavilerinde klinisyenlerin çok dikkatli olması gerekmektedir. Ayrıca, 2011 yılında yayınlanan ulusal aşılamamanın yeni başlayacağı günlerde Ercan ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamızda olduğu gibi penisilin direnci çok yüksek (%86,7) saptanmıştır.

Sonuç olarak, gelişmekte olan Uzak Doğu ülkeleri gibi ülkemizde de yıllar içerisinde çocuklarda taşınan pnömokoklardaki penisilin ve seftriakson dirençlerinde belirgin bir artış olduğu ve ülkemizde 10-15 yıl önce orta düzeyde olan penisilin ve hemen hemen hiç olmayan seftriakson dirençlerinin yüksek seviyelere çıktığı görülmektedir. Üç yıl önce ulusal aşı takvimimize PCV7'nin eklenmesine rağmen, antibiyotik direncindeki aşırı artışın nedeninin ülkemizdeki bilinçsiz ve çok fazla sayıda antibiyotik kullanmanın neden olduğu söylenebilir.

5. 2. 2. Antibiyotik Direnci ile İlgili Risk Faktörleri

Bu çalışmada hem penisilin hem de seftriakson direncinde son 1 yıl, 3 ay ve 1 ay içinde kullanılan antibiyotik sayısı artışının risk faktörü olduğu, 2 yaş ve altındaki çocuklar ile 5 yaş ve altındaki çocuklarda penisilin (oral ve SSS parenteral) direncinde PCV7 ile hiç aşılınmama veya parsiyel olarak aşılınma ile PCV7 doz sayısının azalmasının artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Ancak, seftriakson (parenteral ve SSS parenteral) direncinin 24 aydan daha büyüklerde anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptandı. Son olarak, logistik regresyon analizi ile ailede sağlık personeli varlığı, ailedeki ortalama toplam birey sayısının 1 artması ve son 3 ay içinde kullanılan ortalama antibiyotik sayısının 1 artmasının penisilin (oral ve SSS parenteral) direncini artırdığı ve yine logistik regresyon analizi ile 2 yaşın üstünde olma ve son 1 ayda kullanılan ortalama antibiyotik sayısının 1 artmasının seftriakson (parenteral) direncinde artışa neden olduğu ve 2 yaşın üstünde olma, son 1 yıl ve 3 ayda kullanılan ortalama antibiyotik sayısının 1 artması ve ailedeki ortalama toplam birey sayısının 1 artmasının seftriakson (SSS parenteral) direncini artırdığı saptanmıştır. Ayrıca, çalışmamızda aşı dışı serotiplerdeki artışa rağmen, PCV7'nin kapsadığı serotiplerin (özellikle 19F, 23F, 6B ve 14) dirençten sorumlu oldukları saptanmıştır. Dirençten sorumlu aşı dışı serotip olarak ise 6A ön plana çıkmaktadır. Ayrıca, 5 yaş ve altındaki PCV7 ile hiç aşılınmamış veya parsiyel olarak aşılınmış olanlarda PCV7 ile tam aşıli olanlara göre dirençli serotiplerin (serotip 6A, 6B, 14, 19F ve 23F) daha çok görüldüğü saptandı (Tablo 5. 7).

Tüm dünyada çocuklarda taşınan pnömokok suşlarının penisilin başta olmak üzere çeşitli antibiyotiklere karşı gelişen dirençle ilişkili risk faktörleri araştırılmıştır. ABD'de PCV7 ile aşılınma öncesi ve sonrası dönemlerde yapılan 2 ayrı çalışmada aşı sonrası dönemde pnömokoklarda penisilin direncinde olması beklenen düşüşün gerçekleşmeme nedeni olarak elde edilen izolatların serotiplerinin aşı dışı serotipler lehine kaymış olması (özellikle de serotip 19A ve 35B) ve bu aşı dışı serotiplerdeki belirgin penisilin direncindeki artış gösterilmiştir. Öyle ki aşı dışı serotiplerdeki penisilin için DDD ve YDD oranları sırasıyla %16'dan %40'a ve %10'dan %32'ye yükselmiştir. Yine her 2 çalışmada son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanmanın

anlamli dercede direnç artışından sorumlu olduğu tespit edilmiştir (83, 84). Yine ABD’de Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada penisilin direncinin yaşla birlikte azaldığı tespit edilmiştir (115) (Tablo 5. 7).

Avrupa ülkelerinden Fransa’da yapılan çalışmada PCV7 ile aşılmanın etkisiyle pnömokokların penisilin direncinde belirgin bir biçimde düşüşün olduğu ve bunun nedeni olarak da PCV7’nin kapsadığı serotiplerdeki penisilin duyarlılığının %38’den %74’e çıkmasının etkili olduğu belirtilmiş ve penisilin direncinden esas olarak serotip 19A, 6A, 23A/B ve 15 başta olmak üzere aşı dışı serotiplerin sorumlu olduğu saptanmıştır (85). Yunanistan’da ise penisilin direncinde artış görölmüş ve ABD’de olduğu gibi burada da direnç artışıdan dirençli PCV7’nin kapsamadığı serotiplerdeki artışın sorumlu olduğu (özellikle serotip 6A, 23B ve 19A) belirlenmiştir (86) (Tablo 5. 7).

Güney Amerika ülkesi olan Brezilya’da yapılan çalışmalara bakıldığında Franco ve arkadaşlarının çalışmasında çocukların yaşının 23 ay ve altında olması, son 3 ay içinde hastanede yatma ve tekrarlayan otit ataklarının geçirilmesi dirençle ilişkili risk faktörü olarak saptanırken, evde yaşça büyük kardeşe sahip olmanın dirence karşı koruyucu olduğu tespit edilmiştir (88). Sa-Leao ve arkadaşlarının çalışmasında beklenen penisilin direncinde düşüş olmamasının nedeni olarak PCV7 dışındaki serotiplerde artış olması ve bu serotiplerde (özellikle 19A, 6C, 15A, 24F ve 33F) DDD olanların oranının anlamlı derecede %5,5’ten %17,8’e çıkması gösterilirken, Rodrigues ve arkadaşlarının çalışmasında dirençle ilişkili risk faktörü olarak PCV7’nin kapsadığı serotip olmak ve PCV7 ile aşılammış olma saptanmış ve PCV7’nin kapsadığı serotiplerde (özellikle 19F) direnç oranı %44,4 iken, aşı dışı serotiplerde (özellikle 19A, 15A ve 6A) ise bu oran %7,9 olarak saptanmıştır (14, 120) (Tablo 5. 7).

Uzak Doğu’daki ülkelerden Hong Kong’da aşılama sonrası dönemdeki penisilin direnç artışıdan PCV7’nin kapsadığı serotiplerdeki (özellikle serotip 19F ve 14) direnç artışı yanında ABD, Avrupa ve Brezilya’da olduğu gibi aşı dışı serotiplerdeki artışla beraber bu aşı dışı serotiplerde dirençli olanlarda meydana gelen artış (%33,9

ve %45,2) sorumlu tutulmuştur. Aşı dışı serotiplerden dirençle ilişkili olarak en çok 6A, 23A ve 19A'nın sorumlu olduğu saptanmıştır (89). Tayvan'da yapılan çalışmalarda ise dirençten sorumlu serotiplerin PCV7'nin kapsadığı serotip 6B, 14, 19F ve 23F olduğu saptanmış ve kreşe gitmenin penisilin direnci için risk faktörü olduğu belirlenmiştir (90, 121) (Tablo 5. 7).

Türkiye'de PCV7 ile aşılanmadan önceki dönemde yapılan taşıyıcılık çalışmalarına bakıldığında Çiftçi ve arkadaşlarının çalışmasında penisiline dirençli pnömokok taşıyıcılığında son 3 ay içinde antibiyotik kullanma, evde 5 veya daha fazla kişinin yaşaması ve 5 yaş altında kardeş varlığı risk faktörleri olarak bildirilmiştir (109). Bakır ve arkadaşlarının çalışmasında penisiline dirençli olan izolatların %82'sinin PCV7'nin kapsamındaki serotiplerden oluştuğu ve en sık dirençle ilişkili serotiplerin serotip 6, 23, 19 ve 9 olduğu tespit edilirken, Şener ve arkadaşlarının çalışmasında en sık dirençli serotiplerin ise serotip 6, 14 ve 23 olduğu ve Bayraktar ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu serotiplerin serotip 9, 19, 23 ve 6 olduğu belirlenmiştir (6, 129, 130). Ayrıca, Uzuner ve arkadaşlarının çalışmasında 2 ay içinde antibiyotik kullanmanın direnç için risk faktörü olduğu saptanırken, Aslan ve arkadaşlarının çalışmasında ise en dirençli olan serotiplerin serotip 19, 20, 23, 14 ve 6 olduğu tespit edilmiştir (5, 131). PCV7 ile aşılanan ve aşılanmamış çocukların karşılaştırıldığı Ercan ve arkadaşlarının çalışmasında ise penisilin direnci aşılı ve aşısız gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ve dirençli olan serotipler ise serotip 23F, aşı dışı serotipler, serotip 19F ve 4 idi (93) (Tablo 5. 7).

Tablo 5. 7. Ülkemizde PCV7 ile aşılama öncesinde ve diğer ülkelerde PCV7 ile aşılama sonrasındaki dönemde yapılan çalışmalarda antibiyotik direncinden sorumlu olan serotipler

Ülke/Şehir	Dirençli serotipler	*R	Ülke/Şehir	Dirençli serotipler	*R
ABD	19A	83	Tayvan	6B, 14 19F, 23F	121
ABD	19A, 35B	84	İstanbul	6, 23, 19, 9	130
Fransa	19A, 6A, 23A/B, 15	85	Ankara	6, 14, 23	129
Yunanistan	6A, 23B, 19A	86	Malatya	9, 19, 23, 6	6
Brezilya	19A, 6C, 15A, 24F, 33F	14	Mersin	19, 20, 23, 14, 6	5
Brezilya	19F, 19A, 15A, 6A	120	İstanbul	23F, aşı dışı serotipler, 19F, 4	93
Hong Kong	19F, 14, 6A, 23A, 19A	89	Ankara	19F, 6A, 23F, 6B, 14	
			(Çalışmamız)		

*R: Referans no

Antibiyotik direncini etkileyen faktörlere ilişkin çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılmış olan çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hem penisilin hem de seftriakson direncinde son 1 yıl, 3 ay ve 1 ay içinde kullanılan antibiyotik sayısı artışının risk faktörü olduğu, 2 yaş ve altındaki çocuklar ile 5 yaş ve altındaki çocuklarda penisilin (oral ve SSS parenteral) direncinde PCV7 ile hiç aşılammama veya parsiyel olarak aşılama ile PCV7 doz sayısının azalmasının artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Ancak, literatür verilerine zıt olarak seftriakson (parenteral ve SSS parenteral) direncinin 24 aydan daha büyüklerde anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptandı. Bunun nedeni toplumumuzda büyük çocuklarda bile seftriaksonun gelişigüzel kullanımına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Son olarak, logistik regresyon analizi ile ailede sağlık personeli varlığı, ailedeki ortalama toplam birey sayısının 1 artması ve son 3 ay içinde kullanılan ortalama antibiyotik sayısının 1 artmasının literatürle uyumlu olarak penisilin (oral ve SSS parenteral) direncini artırdığı ve yine logistik regresyon analizi ile literatürle uyumlu olarak 2 yaşın üstünde olma ve son 1 ayda kullanılan ortalama antibiyotik sayısının 1 artmasının seftriakson (parenteral) direncinde artışa neden olduğu ve 2 yaşın üstünde olma, son 1 yıl ve 3 ayda kullanılan ortalama antibiyotik sayısının 1 artması ve ailedeki ortalama toplam birey sayısının 1

artmasının seftriakson (SSS parenteral) direncini artırdığı saptanmıştır. Ayrıca, çalışmamızda aşı dışı serotiplerdeki artışa rağmen, PCV7'nin kapsadığı serotiplerin (özellikle 6B, 14, 19F ve 23F) dirençten sorumlu oldukları saptanmıştır. Dirençten sorumlu aşı dışı serotip olarak ise 6A ön plana çıkmaktadır. Ayrıca, 5 yaş ve altındaki PCV7 ile hiç aşılanmamış veya parsiyel olarak aşılanmış olanlarda PCV7 ile tam aşıllı olanlara göre dirençli serotiplerin (serotip 6A, 6B, 14, 19F ve 23F) daha çok görüldüğü saptandı. Aşı dışı serotiplerdeki artışa rağmen, hala dirençten aşının kapsadığı serotiplerin sorumlu olmasının nedeni ulusal aşılardan sonra yaklaşık 3 yıl gibi fazla uzun olmayan bir süre geçmesine bağlı olabilir. Diğer ülkelerde olduğu gibi bu sürenin 5-8 yıl olması durumunda dirençte ön plana aşı dışı serotiplerin geçmesi kaçınılmaz olacaktır. Kaldı ki, çalışmamızda aşı dışı serotiplerden 6A'nın da dirençli serotipler arasında görüldüğü saptanmıştır.

Sonuç olarak, kullanılan antibiyotik sayısındaki artışın antibiyotik direncini olumsuz olarak etkileyeceği açık bir biçimde görülmektedir. Ayrıca, PCV7 ile aşılanmanın hiç yapılmaması veya aşı dozlarının tamamlanmaması halinde dirençli olan serotiplerin ortaya çıkışı ile direnç oranının artacağı saptanmıştır. Aşılanmanın etkilerinin toplum genelinde daha da yaygınlaşması ile birlikte artmaya başlamış olan aşı dışı serotip hakimiyetine paralel olarak, dirençli serotiplerin büyük kısmını oluşturan PCV7'nin kapsadığı serotiplerde azalmayla ileriki yıllarda direnç oranında azalma beklenebilir. Ancak, ülkemizdeki bilinçsiz ve aşırı antibiyotik kullanımı engellenemez ise bu çalışmada saptadığımız dirençli serotip 6A gibi görülme oranları artacak olan aşı dışı serotiplerin dirençli olması da kaçınılmaz olacaktır.

5. 3. Elde Edilen Pnömonokok İzolatlarının Serotip Dağılımı ve Serotip Dağılımı ile İlgili Faktörler

Çalışmamızda serotiplendirmesi yapılabilen 184 izolatın 85'inin (%46,2) PCV7'nin içerdiği serotiplerden oluştuğu tespit edildi. En sık oranda saptanan 4 serotipin ise serotip 19F (%15,2), 6A (%15,2), 23F (%10,3) ve 6B (%9,3) olduğu görüldü ve bunlardan serotip 19F, 23F ve 6B PCV7'nin kapsamında olan serotiplerken, serotip 19F ile birlikte en sık oranda saptadığımız serotip 6A PCV7'nin kapsamında

olmayan aşı dışı serotiplerdendi. Ayrıca, izolatların %62'sinin ülkemizde yeni kullanıma giren PCV13'ün kapsadığı serotiplerden oluştuğu da saptandı.

Bu çalışmada PCV7 ile aşılamanın saptanan serotiplerin PCV7'nin içerdiği serotiplerden olup olmadığına etkisi çocukların yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, 5 yaş ve altında olan çocuklardan PCV7 ile tam aşıli olanlar PCV7 ile parsiyel aşıli olan veya PCV7 ile hiç aşılanmamış olanlara göre PCV7 dışı serotiplere daha fazla oranda sahip olduğu saptandı (%58,9 ve %40,4). Ayrıca, bu analiz PCV7 doz sayısına göre yapıldığında, 5 yaş ve altında olan çocukların PCV7 ile aşılanma doz sayısı arttıkça PCV7 dışı serotiplere daha fazla oranda sahip olduğu saptandı (hiç aşılanmamış olanlarda %25, 4 doz aşı yapılanlarda %63,1).

Her ne kadar *S. pneumoniae*'da 91 serotip varsa da, bunların sadece belli bir kısmı invaziv hastalıklara neden olur. Serotiplerin invaziv hastalıklarda görünme oranı invaziviteleri yanında, toplumda bulunma oranları ile de yakından ilişkilidir. ABD'de yapılan çalışmalara göre, invaziv enfeksiyonların %80,5'ine PCV7'nin içerisinde bulunan 7 serotip (serotip 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), %88,9'una ise 12 serotip (öncekilere ek olarak serotip 6A, 9N, 18B, 18F, 19A) neden olmaktadır (3). Batı Avrupa ülkelerinde ise 2 yaş altındaki çocuklarda invaziv pnömokok hastalığından sorumlu olan serotiplerin %43-75 arasında değişen oranlarda PCV7'deki serotipler olduğu görülmüştür (59). İsrail'de aynı zaman diliminde yapılan bir çalışmada invaziv hastalık geçirenlerde en sık saptanan serotiplerin serotip 1, 5, 19F, 19A, 14, 23F ve 6A olduğu tespit edilmiş ve PCV7'deki serotiplerin invaziv hastalığı olanlarda saptanma oranı %34,2'dir (3). Ülkemizde aşı öncesi dönemde invaziv pnömokok hastalıkları ile ilgili yapılan araştırmalara bakıldığında; Kanra ve arkadaşlarının (Ankara, 1998) çalışmasında ve Özalp ve arkadaşlarının (Ankara, 2004) çalışmasında en sık saptanan serotipler sırasıyla serotip 6A, 14, 19F ve 23F ile serotip 19, 6, 15, 9 ve 23 olmuştur (80, 137). Yalçın ve arkadaşlarının (İstanbul, 2006) yaptıkları araştırmada 2001-2004 yılları arasında 2 yaş altındaki invaziv pnömokok hastalığı gelişen çocuklardan elde edilen izolatların %63'ünün PCV7'nin kapsadığı serotiplerden olduğu görülürken, 2-10 yaş arası çocuklarda bu oranın %34,8 olduğu saptanmıştır (138). Ceyhan ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çok

merkezli bir araştırmada ise 2005-2007 yılları arasında tanı almış pnömokok menenjitli çocuklarda en sık saptanan serotiplerin sırasıyla serotip 5, 19F, 1 ve 23F olduğu, bu serotiplerin %48,1'inin PCV7 kapsamındaki serotipler olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, 2 yaş altındaki çocuklarda en sık saptanan serotip 19F olarak belirlenmiş, serotiplerin %71,4'ünün PCV7 kapsamında olduğu belirlenmiştir. İki yaş üstündeki çocuklarda ise en sık görülen serotipin serotip 5 olduğu, serotiplerin %23,1'inin PCV7 kapsamında olduğu bildirilmiştir (139). Bu durum yıllar içerisinde değişiklik gösterebilir. Özellikle PCV7'nin rutinde kullanıldığı ülkelerde aşı ile korunulamayan bazı serotiplerin invaziv hastalıklarda izole edilme oranları artmaktadır (3). Örneğin serotip 19A ABD'de aşılama başladıktan sonra invaziv vakalarda daha sık olarak bulunmaktadır. Benzer artış Kanada'da serotip 3, 7F, 11A, 12F ve 22F'de de gözlenmiştir (60).

İnvaziv pnömokok hastalıklarında bulaş için çok düşük oranda pnömoni, menenjit, otitis media ve sinüzit gibi vakalar da rol oynasa da, pnömokok enfeksiyonlarında kaynak esas olarak asemptomatik taşıyıcılardır. PCV7 kullanımı öncesinde gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda taşıyıcılarda tespit edilen serotiplerin çoğunluğunu (%50-70) PCV7 aşısının içeriğinde bulunan 7 serotipin oluşturduğu saptanmıştır (9). Bu oran İsrail'de %35,4, Belçika'da %73,7, Yunanistan'da %62,8, İngiltere'de %64 ve İtalya'da %63,2 olarak bildirilmiştir (3, 65-68). Öte yandan gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalara bakıldığında pnömokok taşıyıcısı olan çocuklarda PCV7'deki serotiplerin oranı Gambiya'da %70, Tayvan'da %70,6, Brezilya'da %52,2 ve Endonezya'da %40 olarak bulunmuştur (61, 69-71) (Tablo 5. 8).

ABD ve Kanada'da rutin aşılama öncesi ve sonrasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda aşılama sonrası 3-8 yıllık süreçte, özellikle de aşılama sonrası geçen sürenin artması ve PCV7 ile aşılanan çocukların artması nedeniyle PCV7'nin kapsamındaki serotiplerle taşıyıcılıkta anlamlı azalmalar olduğu ve aşı dışı serotiplerin taşınmasında ise anlamlı artışlar olduğu, hatta aşı dışı serotiplerin toplumda hakim olan serotipler haline geldiği saptanmıştır (83, 84, 115, 116). Park ve arkadaşlarının çalışmasında PCV7 kapsamındaki serotiplerin 4 yılda %54'ten %10'a indiği ve bu azalmadan istatistiksel olarak anlamlı derecede PCV7 ile

aşılanmış olmanın olduğu tespit edilmiştir. Aşı serotiplerinden serotip 6B, 23F ve 19F’de anlamlı derecede azalma görülürken, aşı dışı serotiplerden serotip 19A, 11A, 15B/C, 23A ve 35B’de anlamlı derecede artış görüldüğü tespit edilmiştir (84). Huang ve arkadaşlarının araştırmasında 8 yıllık süreçte aşı dışı serotiplerin mutlak taşınma oranı %15’ten %29’a çıkarken, aşının kapsadığı serotiplerin mutlak taşınma oranı %36’dan %3’e gerilemiştir. Sekiz yıl sonunda taşıyıcılarda görülen serotipler sırasıyla serotip 19A, 6A, 15B/C, 35B ve 11A olmuş ve en sık artışın ise serotip 19A, 35B ve 23A’da olduğu tespit edilmiştir (115). Hanage ve arkadaşlarının çalışmasında da 8 yıllık süreçte ABD, İngiltere ve Finlandiya’da aşı dışı serotiplerde özellikle de serotip 6A, 19A ve 15B/C’de belirgin bir artış olduğu belirlenmiştir (140). Moore ve arkadaşlarının çalışmasında 3 yılda PCV7’nin kapsadığı serotiplerde taşıyıcılığın %54’ten %31’e azaldığı görülmüştür ve serotip 6B ve 23F’deki azalmanın anlamlı olduğu saptanmıştır (83). Yine ABD’de Millar ve arkadaşlarının PCV7 ile aşılaman ve aşılamanayan çocuklarla yaptığı çalışmada taşıyıcı olduğu saptanan çocuklarda PCV7 ile aşılamanlarda kontrol grubuna göre PCV7’nin kapsamında olan serotiplerin oranı anlamlı derecede daha az saptanmış (%38,5 ve %50,6) ve aşılaman çocuklarda en sık saptanan aşı dışı serotiplerin serotip 6A, 35B ve 22F olduğu ve en sık artışın serotip 6A’da görüldüğü belirlenmiştir (12). Kanada’da Kellner ve arkadaşlarının çalışmasında da 3 yılda aşı dışı serotiplerde belirgin artış görülmüş ve bunda PCV7 ile aşılamanın ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, anlamlı derecede artış saptanan aşı dışı serotiplerin ise serotip 6A, 11A, 15C ve 35F olduğu belirlenmiştir. Bunlara ek olarak yapılan PCV7 doz sayısının artışı ile kolonize olan çocuklarda aşı dışı serotiplerin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır (116). Ayrıca, Nahm ve arkadaşları ile Green ve arkadaşlarının çalışmalarında önceleri serotip 6A ve 6C arasında ayırım yapılamadığı fark edildiğinde hem taşıyıcılardan hem de invaziv pnömokok hastalığı geçirenlerden elde edilen serotip 6A’lar tekrar serotiplendirildiğinde bunların çoğunluğunun serotip 6C olduğu görülmüş ve serotip 6C olanların serotip 6A olanlara göre penisiline daha duyarlı oldukları saptanmıştır. Onüç yıllık süreçte serotip 6C oranı giderek artmış ve %0,6’dan %8,7’ye çıktığı saptanmıştır (141, 142) (Tablo 5. 8).

Avrupa ülkelerinden Fransa’da yapılan bir çalışmada 9 yıllık süreçte taşınan pnömokoklardan aşının kapsadığı serotiplerin oranı %77’den %4,4’e düşerken, izolatların %95,6’sı aşı dışı serotipler haline gelmiştir. Sonuçta izolatların %55’ini serotip 15, 19A, 23A/B ve 6A oluşturur hale gelmiştir (85). Hollanda’da 3 yıllık sürede 11 aylık çocuklarda PCV7’nin kapsadığı serotiplerin oranı %57’den %16,2’ye düşmüş ve en sık artışın serotip 19A’da olduğu saptanmış, buna karşılık 24 aylık çocuklarda bu oran %54’ten %8,6’ya düşmüş ve en sık artış serotip 11A, 19A, 6A, 15C, 10A ve 3F’de olmuştur (117). Norveç’te ise 3 yıllık süreçte aşının kapsadığı serotiplerde %48,4 oranında azalma meydana gelmiş ve en sık azalmanın görüldüğü serotipler serotip 6B, 9V, 14, 18C, 23F ve 6A iken, en sık artışın görüldüğü serotipler ise serotip 9N, 16F, 24F, 35F ve 35B olmuştur. Ayrıca, en az 2 doz PCV7 yapılanlarda 1 doz PCV7 yapılan veya PCV7 hiç yapılmayanlara göre anlamlı derecede PCV7’nin kapsadığı serotipler daha az oranda (%12,7 ve %23,3) saptanmıştır (87). Macaristan’da yapılan çalışmada ise aşı öncesi dönemde en sık saptanan serotipler serotip 14 ve 6A iken, aşı sonrası dönemde en sık saptananlar serotip 23F ve 11A olmuştur (118). İngiltere’de yapılan araştırmada 3 yılda elde edilen izolatlardan PCV7 kapsamında olanların oranı %54’ten %17’ye düşmüş ve aşı dışı serotiplerden en sık artışın olduğu serotiplerin serotip 6C, 11A, 19A ve 22F olduğu saptanmış ve bir başka çalışmada serotip 6C’nin saptanma oranının 1 yılda %3,1’den %13,6’ya yükseldiği tespit edilmiştir (119, 143) (Tablo 5. 8).

Güney Amerika ve Uzak Doğu’da yapılmış olan çalışmalara bakıldığında; Brezilya’da aşılama sonrası 5 yıllık sürede taşınan pnömoklarda PCV7’deki serotiplerin oranı %53,1’den %11,2’ye düştüğü görülmekte ve aşı dışı serotiplerde anlamlı derecede artışın görüldüğü serotiplerin serotip 1, 6C, 7F, 15A, 16F, 21, 23A ve 29 olduğu saptanmıştır (14). Ayrıca, yine Brezilya’da son yıllarda hem taşıyıcılarda hem de invaziv pnömokok enfeksiyonu geçirenlerde serotip 6C’nin çok fazla görünmeye başladığı, 11 yıllık bir periyotta pnömokok menenjitli geçirenlerin %2,3’ünde, taşıyıcıların ise %3,2’sinde serotip 6C’nin olduğu tespit edilmiştir (144). Hong Kong’da 10 yıllık sürede elde edilen izolatların PCV7 kapsamındaki serotiplerden olma oranı anlamlı derecede %66,1’den %54,8’e gerilemiştir. Aşılardan önce ve sonra en sık saptanan 3 serotip 6B, 19F ve 23 F olmuştur. Bu

sürede en sık azalan serotipler serotip 14 ve 18C olurken, en sık artışın olduğu serotipler ise serotip 19A, 6A, 6C, 23A ve 15B olmuştur. Aşı dışı serotiplere kaymadaki belirginlik en iyi 3 yaş ve altındaki çocuklarda gözlenmiştir. Ayrıca, kalabalık aile ortamı PCV7 kapsamındaki serotiplerde artış için risk faktörü olarak belirlenirken, aşılamanın ise koruyucu faktör olduğu saptanmıştır (89). Güney Kore’de aşılanmış ve aşılanmamış çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada aşılanan çocuklarda aşının kapsadığı serotipler %11,1 saptanırken, aşılanmayanlarda bu oran %52,4 olarak tespit edilmiştir. Aşılanan çocuklarda en sık görülen serotipler ise sırasıyla serotip 6C, 6A ve 19A olmuştur (128) (Tablo 5. 8).

Türkiye’de PCV7’nin ulusal aşı takvimimize eklenmesinden önce yapılan taşıyıcılık çalışmalarına bakıldığında; Aslan ve arkadaşlarının (Mersin, 2007) çalışmasında en sık saptanan serotipler serotip 6, 19, 1, 23, 20 ve 17 iken, Bayraktar ve arkadaşlarının (Malatya, 2005) çalışmasında ise en sık saptanan serotipler sırasıyla serotip 9, 19, 23, 10, 6 ve 18 olarak saptanmış ve Şener ve arkadaşlarının (Ankara, 1998) çalışmasında ise en çok saptananlarsa serotip 6, 19, 9, 23, 3 ve 14 olmuştur (5, 6, 122). Bakır ve arkadaşları (İstanbul, 2002) ile Özdemir ve arkadaşlarının (Ankara, 2008) yaptıkları çalışmada elde edilen pnömokokların PCV7 kapsamında olanların oranının sırasıyla %59 ve %51,2 olduğu ve en sık saptanan serotiplerin sırasıyla serotip 6, 23, 19 ve 9 ile serotip 11, 23, 19, 22, 9, 19 ve 23 olduğu saptanmıştır (9, 130). Ercan ve arkadaşlarının (İstanbul, 2011) PCV7’nin ulusal aşı takvimimize alınmadığı zaman diliminde yaşları 12-59 ay arasında olan çocuklarla yaptığı çalışmada PCV7 ile aşılanmış 138 çocuk ile PCV7 ile aşılanmamış 109 çocuk karşılaştırılmış ve sonuçta taşıyıcı olduğu saptanan çocuklardaki pnömokokların %73,3’ünün PCV7 kapsamında olan serotipler olduğu ve en sık saptanan serotiplerin sırasıyla serotip 23F, aşı dışı serotipler, 19F, 4 ve 6B olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, aşılanmış gruptaki çocuklarda pnömokokların %61,5’inde aşı dışı serotip saptanmışken, aşılanmamış çocukların %88,2’sinde aşının kapsadığı serotipler saptanmıştır (93) (Tablo 5. 8).

Tablo 5. 8. PCV7'nin ülkemizde ve diğer ülkelerdeki 5 yaş ve altındaki çocuklarda taşınan pnömokok serotip dağılımına etkileri

Ülke/Şehir	Aşı öncesi dönemdeki PCV7 (+) serotipler (%)	Aşı sonrası dönemdeki PCV7 (+) serotipler (%)	Referans
ABD	54	10	84
ABD	54	31	83
Fransa	77	4,4	85
İngiltere	54	17	119
Norveç	44,9	20,8	87
İtalya	63,2	*	68
Belçika	73,7	*	65
Yunanistan	62,8	*	66
Brezilya	53,1	11,2	14
Gambiya	63	*	61
Endonezya	40	*	71
Hong Kong	66,1	54,8	89
İstanbul	59	*	130
İstanbul	73,3	*	93
Ankara	51,2	*	9
Ankara (Çalışmamız)	*	46,7	

*Veri yok

Yukarıda ülkemizdeki ve diğer ülkelerdeki veriler dikkate alındığında, diğer ülkelerde PCV7'nin toplumda yaygın olarak kullanılmasından sonra en az 3 yıl geçtikten sonra aşının kapsadığı serotiplerde belirgin bir biçimde azalmanın meydana geldiği ve bu azalmanın 7-10 yıl gibi bir süre sonunda %80'lere ulaşarak PCV7 kapsamında olan serotiplerin görünme oranları bazı ülkelerde %4'lere kadar düştüğü ve ortalama oranının %15-30 arasında olduğu görülmüştür (14, 77, 83, 84, 119). Ülkemizde ise aşı öncesi dönemde yapılan çalışma sonuçlarına göre elde edilen serotiplerin PCV7 kapsamında olma oranları taşıyıcılarda %51-73 arasında saptanmıştır (9, 93, 130). Aşı sonrası yaklaşık 3 yıl sonrayı yansıtan bizim çalışmamızda ise elde ettiğimiz pnömokokların %46,2'sinin aşının kapsadığı serotipler olduğu saptandı. Bu oran 5 yaş ve altındaki çocuklar için %46,7'dir. Bizim saptadığımız oran, aşı öncesi dönemde ülkemizde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre bir miktar düşüktür. Ancak, PCV7'nin ulusal aşı takvimimize eklenmesine az bir süre kala Ercan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki sonuca göre

(%73,3) bizim oranımız oldukça düşüktür. Sonuçta, aşı öncesi döneme göre ülkemizde çocuklarda taşınan pnömokoklardaki PCV7'nin kapsadığı serotipler ortalama %20 civarında düşüş göstermiştir. Diğer ülkelerde ise PCV7'nin aşı takvimlerine eklenmesinden sonra geçen süreyle doğru orantılı olarak aşının kapsadığı serotiplerde %20-80 arasında azalmanın olduğu görülmüştür. Ülkemizde ulusal pnömokok aşılmasına geçildikten yaklaşık 3 yıl sonra elde ettiğimiz sonuçlarda PCV7 kapsamında olan serotiplerdeki azalmanın olması doğaldır. Aşı dışı serotiplerdeki artış diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda da olduğu gibi toplumumuzda da PCV7'nin yaygınlaşma oranı ve ulusal aşılama çalışmalarından sonra geçen süre ile paralel olarak aşı serotiplerinden aşı dışı serotiplere kayışın olması kaçınılmaz olacak ve bu serotip değişimindeki artış daha sonraki yıllarda daha da belirginleşecektir.

PCV7 ile aşıli olup olmamanın çocuklarda taşınan pnömokokların serotiplerinin aşının kapsadığı serotiplerden olup olmasını nasıl etkilediğine ilişkin veriler incelendiğinde; ABD'de Millar ve arkadaşlarının PCV7 ile aşılanan ve aşılanmayan çocuklarla yaptığı çalışmada taşıyıcı olduğu saptanan çocuklarda PCV7 ile aşılananlarda kontrol grubuna göre PCV7'nin kapsamında olan serotiplerin oranı anlamlı derecede daha az saptanmıştır (%38,5 ve %50,6) (12). Bu durum ABD'de Park ve arkadaşları ile Kanada'da Kellner ve arkadaşlarının çalışmalarında da gösterilmiştir (84, 116). Hong Kong'da yapılan bir çalışmada da aşı dışı serotiplere kayıştan sorumlu tek bağımsız risk faktörü olarak PCV7 ile aşılanmış olmak tespit edilmiştir (89). Ayrıca, PCV7'nin etkisinin incelendiği ve aşıli ve aşısız çocuklarda serotip dağılımının değerlendirildiği Güney Kore'de yapılan bir çalışmada aşılılarda aşının kapsadığı serotiplerin belirgin şekilde az oranda görüldüğü (%11,1), aşısız olanlarda ise belirgin şekilde fazla görüldüğü (%52,4) saptanmış, bu durum ülkemizde Ercan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gösterilmiştir (93, 128). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak 5 yaş ve altında olan çocuklarda PCV7 ile tam aşıli olanlarda PCV7 ile hiç aşılanmamış veya parsiyel olarak aşılanmış olanlara göre PCV7 kapsamadığı serotiplerin anlamlı derecede fazla görüldüğü tespit edildi.

Yapılan PCV7 doz sayısının çocuklarda taşınan pnömokokların serotiplerinin aşının kapsadığı serotiplerden olup olmamasını nasıl etkilediğine ilişkin veriler incelendiğinde; Kanada’da Kellner ve arkadaşlarının çalışmasında 3 yılda PCV7 doz sayısının artışı ile kolonize olan çocuklarda aşı dışı serotiplerin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Bir doz PCV7 yapılan tüm çocukların %13’ünde PCV7’nin kapsamında olan serotipler saptanırken, 3 doz PCV7 yapılan tüm çocukların %7’sinde aşının kapsadığı serotiplerin görüldüğü belirlenmiştir (116). Norveç’te ise yine 3 yıllık süreçte en az 2 doz PCV7 yapılanlarda 1 doz PCV7 yapılan veya PCV7 hiç yapılmayanlara göre anlamlı derecede PCV7’nin kapsadığı serotipler daha az oranda (%12,7 ve %23,3) saptanmıştır (87). Ülkemizde ise Ercan ve arkadaşlarının İstanbul’da yaptıkları araştırmada aşılanmış gruptaki çocuklarda pnömokokların %61,5’inde aşı dışı serotip saptanmışken, aşılanmamış çocukların %88,2’sinde aşının kapsadığı serotipler saptanmıştır (93). Bizim yaptığımız bu çalışmada ise literatür sonuçlarına benzer biçimde 5 yaş ve altında olan çocukların PCV7 ile aşılanma doz sayısı arttıkça PCV7 dışı serotiplere daha fazla oranda sahip olduğu saptandı (hiç aşılanmamış olanlarda %25, 4 doz aşı yapılanlarda %63,1).

Diğer ülkelerde aşı sonrası dönemde PCV7’nin kapsamında olmayan serotiplerde artış görüldüğü ve bu aşı dışı serotiplerden en sık artışın görüldüğü serotipler genel olarak serotip 19A, 6A, 11A, 15B/C, 23A, 35B ve 6C iken, en sık oranda görülenler ise serotip 19A, 6A, 15 B/C, 35B ve 11A olmuştur (12, 84, 85, 89, 115, 116, 140-142). Ülkemizde aşı öncesi dönemde yapılan 5 çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, saptanan aşı dışı serotiplerin serotip 1, 3, 10, 11, 17, 20 ve 22 olduğu görülmektedir. Ancak, bu 5 çalışmanın 3’ünde tüm serotipler içinde saptanan serotip 6’dır. Fakat, bu serotip 6’ların alt tiplendirmesi yapılamadığından bunların ne kadarının 6A, 6B veya 6C olduğu bilinmemektedir (5, 6, 9, 122, 130). Bizim çalışmamızda ise elde edilen serotiplerden en sık görülenlerin serotip 19F, 6A, 23F, 6B ve 14 olduğu saptanırken, aşı dışı serotiplerden en sık görülenler ise serotip 6A, 15F/A, 23A, 15F/B, 15B/C, 10A/B ve 6C’dir. Diğer ülkelerin sonuçlarıyla karşılaştırıldığında aşı dışı serotiplerden yalnızca serotip 6A’nın bizim çalışmamızda da görülme oranları açısından aşının kapsadığı serotiplerle birlikte ön plana çıktığı, en sık artışın olduğu aşı dışı serotipler yönünden karşılaştırma yapıldığında ise, bizim çalışmamızda

serotip 6A, 23A ve 15'in artış halinde olduğu tespit edilmiş, diğer ülkelerde serotip 19A başta olmak üzere 11A ve 35B'deki belirgin olan artışlar bizim çalışmamızda saptanmamıştır.

Ayrıca, bizim çalışmamızda saptanan serotiplerden 19F ile birlikte en sık görülen ve aynı zamanda saptanan aşı dışı serotiplerden hem en sık oranda görülen hem de artış hızı en yüksek olan serotip 6A, Kellner ve arkadaşlarının Kanada'da yaptıkları çalışma ile Hanage ve arkadaşlarının ABD, İngiltere ve Finlandiya'da yaptıkları çalışmada aşı dışı serotipler içinde artış hızı en yüksek olan serotip olarak karşımıza çıkmaktadır (116, 140). Ayrıca, Millar ve arkadaşlarının ABD'de yaptıkları çalışmada saptanan aşı dışı serotipler içinde en sık görülen ve artış hızı en yüksek olan serotip yine serotip 6A olmuştur (12). Son olarak, Huang ve arkadaşlarının ABD'de yaptıkları çalışmada serotip 6A tüm serotipler içinde en sık saptanan ikinci serotip olarak belirlenmiştir (115).

Öte yandan, PCV7'nin kullanımından sonraki süreçte ABD, Avrupa ülkeleri ve Uzak Doğu'da hem taşıyıcı olan çocuklarda hem de invaziv pnömokok hastalığı gelişen çocuklarda izole edilme oranları artan ve hakim tip serotip haline gelen aşı dışı serotiplerin başında serotip 19A gelmektedir (3, 60, 84, 85, 89, 115, 117). Ancak, bizim çalışmamızda taşıyıcı olan çocukların hiçbirisinde serotip 19A tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de PCV7'nin uygulanmasıyla birlikte çocuklarda taşınan pnömokokların serotiplerinde aşı dışındaki serotipler öne çıkmış ve bu durum 5 yaş ve altındaki çocuklardan PCV7 ile tam aşılanelarda ve yapılan PCV7 doz sayısı sayısı fazla olanlarda belirgin bir biçimde görülmüştür. Serotip dağılımındaki bu değişiklikler yıllar içinde daha da belirginleşecektir. Ayrıca, neredeyse tüm ülkelerde olduğu gibi bizim çalışmamızda da saptanan aşı dışı serotiplerden en sık görülen veya en yüksek artış hızına sahip olan serotip 6A olmuştur.

6. SONUÇLAR

1. Nazofarengeal örnek alınan 1101 sağlıklı çocuğun %54,2'si erkek, %45,8'i kız idi. Ortalama ve ortanca yaşları sırası ile $45,77 \pm 49,68$ ve 25 (1 ay-18 yaş) ay idi.
2. Çalışmaya alınan çocukların 521'i (%47,3) PCV7 ile tam aşılanırken, 158'i (%14,4) PCV7 ile parsiyel olarak aşılanmıştı. Geriye kalan 422 çocuk (%38,3) ise hiç aşılanmamıştı.
3. Çalışmaya alınan çocukların 241'inin (%21,9) pnömokok taşıyıcısı olduğu saptandı.
4. Pnömokok taşıyıcılığı ile çalışmaya alınan çocukların yaş dağılımı arasındaki ilişki incelendiğinde çocukların yaşlarının küçüldükçe taşıyıcılık sıklığının anlamlı derecede artış gösterdiği ve özellikle 2 yaş ve altındaki çocuklarda daha fazla olmak üzere 5 yaş ve altındaki çocuklarda taşıyıcılık oranının anlamlı derecede fazla olduğu tespit edildi (0-24 ay: %25,5, 25-60 ay: %20,2, 0-60 ay: %25,1 ve >60 ay: %13).
5. Yaşları 0-24 ay arasında olan çocuklardan kendisi ve/veya kardeşi kreşe gidenlerde, son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerde, ailesinin gelir düzeyi düşük olanlarda, son 1 yılda ortalama geçirilen solunum yolu enfeksiyonu sayısı fazla olanlarda, ailesindeki ortalama toplam birey sayısı ve toplam çocuk sayısı fazla olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede pnömokok taşıyıcılığının fazla olduğu tespit edildi. Ayrıca, ailesinde sağlık personeli olan çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı derecede taşıyıcılığın daha az görüldüğü saptandı.
6. Yaşları 25-60 ay arasında olan çocuklardan kreşe gidenlerde ve kendisi ve/veya kardeşi kreşe gidenlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede pnömokok taşıyıcılığının fazla olduğu tespit edildi.
7. Yaşları 0-60 ay arasında olan çocuklardan kendisi ve/veya kardeşi kreşe gidenlerde, son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerde, ailesinin gelir düzeyi düşük olanlarda, ailesindeki ortalama toplam birey sayısı ve toplam çocuk sayısı fazla olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede pnömokok taşıyıcılığının fazla olduğu tespit edildi. Ayrıca,

ailesinde sağlık personeli olan çocuklarda ve son 6 ayda operasyon geçirenlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede taşıyıcılığın daha az görüldüğü saptandı.

8. Yaşı 60 aydan büyük olan çocuklardan kreşe gidenlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede pnömokok taşıyıcılığının fazla olduğu tespit edildi.
9. Elde edilen izolatların E-test ile penisilin ve seftriakson için belirlenen ortalama MİK değerleri sırasıyla $1,02 \pm 4,23$ µg/mL ve $1,74 \pm 16,46$ µg/mL olarak saptandı.
10. Elde edilen izolatların oral penisilin, parenteral penisilin ve SSS-parenteral penisilin MİK değerlerine göre sırasıyla %73 (DDD: %50,6 ve YDD: %22,4), %5,8 (DDD: %4,6 ve YDD: %1,6) ve %73'ünün penisiline dirençli oldukları ve parenteral seftriakson ve SSS-parenteral seftriakson MİK değerlerine göre sırasıyla %17,8 (DDD: %14,5 ve YDD: %3,3) ve %47,7'sinin (DDD: %29,9 ve YDD: %17,8) seftriaksona dirençli oldukları belirlendi.
11. Oral penisilin MİK değerlerine göre yapılan analizde çocukların son 1 yıl, 3 ay ve 1 ayda ortalama kullandıkları antibiyotik sayısının artışı ile izolatların penisiline YDD'li olanların oranında anlamlı derecede artış olduğu; penisilinin SSS enfeksiyonunda kullanılması için MİK değerlerine göre analizinde ise çocukların son 3 ay ve 1 ayda ortalama kullandıkları antibiyotik sayısının artışı ile izolatların penisiline YDD'li olanların oranında anlamlı derecede artış olduğu tespit edildi.
12. PCV7 ile tam olarak aşılanmış 2 yaş ve altındaki çocuklar ile 5 yaş ve altındaki çocuklarda PCV7 ile parsiyel olarak aşılanmış veya hiç aşılanmamış çocuklara göre penisilinin oral veya SSS enfeksiyonunda kullanılması için MİK değerlerine bakıldığında direnç oranlarının anlamlı derecede daha az oldukları görüldü. Buna karşılık, PCV7 ile tam olarak aşılanmış yaşları 25-60 ay arasında olan çocuklarda PCV7 ile parsiyel olarak aşılanmış veya hiç aşılanmamış çocuklara göre penisilinin SSS enfeksiyonu dışında parenteral olarak kullanımında MİK değerleri analiz

edildiğinde direnç oranlarının anlamlı derecede daha az oldukları saptandı.

13. İki yaş ve altındaki çocuklarda yapılan aşı dozu arttıkça penisilin duyarlılığının (oral ve SSS enfeksiyonu için kullanımında) anlamlı biçimde arttığı, yaşları 25-60 ay arasında olan çocuklarda yapılan aşı dozu arttıkça penisilin duyarlılığının (SSS dışında parenteral kullanımında) anlamlı şekilde artış gösterdiği ve 5 yaş altında olanlarda yapılan aşı dozunun artması ile penisilin tüm kullanım biçimlerinde duyarlılığın anlamlı biçimde arttığı görüldü.
14. Seftriaksonun SSS dışındaki enfeksiyonlarda kullanılması için MİK değerlerine göre analizinde çocukların son 3 ay ve 1 ayda ortalama kullandıkları antibiyotik sayısının artışı ile izolatların duyarlılığında azalma olduğu, seftriaksonun SSS enfeksiyonlarında kullanılması halinde ise son 1 yıl, 3 ay ve 1 ayda ortalama kullandıkları antibiyotik sayısının artışı ile seftriakson direncinde artış olduğu saptandı.
15. Çocukların yaş dağılımı ile izolatların seftriakson direncinin analizinde 2 yaş üzerindeki çocuklarda hem SSS enfeksiyonu dışındaki parenteral kullanım için hem de SSS enfeksiyonu için kullanılması için MİK değerlerine bakıldığında elde edilen izolatların direnç oranlarında anlamlı derecede artış olduğu tespit edildi.
16. Serotiplendirmesi yapılanların yarısını dört serotip oluşturuyordu; 19F (%15,2), 6A (%15,2), 23F (%10,3) ve 6B (%9,3).
17. İzolatların 85'i (%46,2) PCV7'nin içerdiği serotiplerken, 99'unun (%53,8) PCV7'nin içermediği aşı dışı serotipler olduğu tespit edildi. Ayrıca, serotiplerin 114'ünün (%62) yeni kullanıma giren PCV13'deki serotipler olduğu, 70'inin (%38) PCV13 dışındaki serotipler olduğu saptandı.
18. Aşı dışı serotiplerden en yüksek oranda saptanan serotip 6A iken, serotip 19A'ya hiç rastlanmamıştır.
19. 25-60 ay arasında olan ve 5 yaş ve altında olan çocuklardan PCV7 ile tam aşılanmış olanlar parsiyel aşılanmış olan veya hiç aşılanmamış olanlara göre PCV7 dışı serotiplere daha fazla oranda sahip olduğu belirlendi.

20. 25-60 ay arasında olan ve 5 yaş ve altında olan çocuklardan PCV7 ile aşılama doz sayısı arttıkça PCV7 dışı serotiplere daha fazla oranda sahip olduğu saptandı.
21. Serotip 6A, 6B, 14, 19F ve 23F'nin diğer serotiplere göre penisiline (oral ve SSS-parenteral) ve seftriaksona (SSS-parenteral) anlamlı derecede dirençli oldukları tespit edildi.
22. Çocukların tam aşılanması ve yapılan aşı doz sayısının artışı ile dirençli serotiplerin daha az oranda görüldüğü saptandı.
23. PCV7'deki serotipleri kapsayan serotiplerin penisilinin oral ve SSS enfeksiyonu için parenteral kullanılması durumunda ve seftriaksonun SSS enfeksiyonu için kullanılması durumunda istatistiksel olarak anlamlı derecede aşı dışı serotiplere göre daha yüksek oranda penisilin ve seftriaksona dirençli oldukları tespit edildi.

ÖZET

Konjuge Pnömonokok Aşısının (PCV7) Sağlıklı Çocuklarda Nazofarengeal Pnömonokok Taşıyıcılık Sıklığı, Serotip Dağılımı ve Antibiyotik Direncine Etkilerinin Saptanması ile Taşıyıcılık, Serotip Dağılımı ve Antibiyotik Direnci İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olan pnömokok enfeksiyonlarında kaynak esas olarak asemptomatik taşıyıcılardır. Tüm dünyadaki ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de PCV7'nin kullanımının yaygınlaşması ile birlikte taşıyıcıların oranının azalmasına paralel olarak invaziv pnömokok hastalık sıklığı azalması beklenmektedir. Yine aşıya bağlı olarak toplumumuzdaki dolaşan pnömokokların serotip dağılımı ve bunların antibiyotik direnç durumlarının da değişmesi kaçınılmazdır. Ülkemizde aşı öncesi dönemde bu konu ile ilgili birçok araştırma yapılmış ve pnömokok taşıyıcılığı ile ilgili risk faktörlerinin saptanmasına yönelik farklı merkezlerin çalışmaları bulunmaktadır. Ancak, aşı sonrası dönemde bu tür bir çalışmanın ilk defa yapılacak olması ve aşı öncesi dönemde yapılan çalışmalarla karşılaştırma yapılması yönünden büyük önem teşkil etmektedir.

Çalışma, AÜTF, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, AÜTF Cebeci Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve RSHM'de prospektif bir çalışma olarak yürütüldü. 21.04.2011-22.06.2011 tarihleri arasında çalışmaya katılan yaşları 1 ay ile 18 yıl arasında değişen 1101 çocuktan nazofarengeal örnekler alındı. Elde edilen pnömokok suşlarının penisilin ve seftriaksona karşı duyarlılıkları E-test ile 2008 CLSI kriterlerine göre belirlendi. İzolatların serotipleri Quellung reaksiyonu ile belirlendi.

Çalışmaya alınan çocukların 679'u (%61,7) PCV7 ile aşılyken, 422'si (%38,3) PCV7 ile aşılanmamıştı. Çocuklardan 241'inde (%21,9) pnömokok taşıyıcılığı saptandı. Yaş küçüldükçe taşıyıcılık sıklığının anlamlı derecede artış gösterdiği ve özellikle 2 yaş ve altındaki çocuklarda daha fazla olmak üzere 5 yaş ve altındaki çocuklarda taşıyıcılık oranının anlamlı derecede fazla olduğu tespit edildi (0-24 ay: %25,5, 25-60 ay: %20,2 ve >60 ay: %13). Kendisi ve/veya kardeşi kreşe giden çocuklarda, son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerde, ailesinin gelir düzeyi düşük olanlarda ve ailesindeki toplam çocuk sayısı fazla olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede pnömokok taşıyıcılığının fazla olduğu tespit edildi. SSS enfeksiyonu açısından MİK değerlerine bakıldığında elde edilen izolatların %73'ünün penisiline ve %47,7'sinin (DDD: %29,9 ve YDD: %17,8) seftriaksona dirençli oldukları belirlendi. Ailede sağlık personelinin olması, ailedeki toplam birey sayısının fazla olması ve son 3 ayda ortalama kullanılan antibiyotik sayısının artışı ile penisilin (SSS-parenteral) direnci artışı arasında ilişki olduğu belirlendi. Ayrıca, 5 yaş ve altındaki çocuklarda PCV7 ile tam aşıllı olanlarda PCV7 ile parsiyel aşıllı olan veya PCV7 ile hiç aşılanmamış olanlarda penisilin (oral ve SSS-parenteral) direncinin anlamlı derecede daha az olduğu saptandı. Ailedeki toplam çocuk sayısının fazla olması, son 1 yıl ve 3 aydaki kullanılan ortalama antibiyotik sayısının artışı ve çocukların yaşının 24 aydan büyük olması ile seftriakson (SSS-parenteral)

direnci artışı arasında ilişki olduğu belirlendi. Serotiplendirmesi yapılanların yarısını dört serotip oluşturuyordu; 19F (%15,2), 6A (%15,2), 23F (%10,3) ve 6B (%9,3). İzolatların 85'i (%46,2) PCV7'nin içerdiği serotiplerken, 99'unun (%53,8) PCV7'nin içermediği aşı dışı serotipler olduğu tespit edildi. Ayrıca, serotiplerin 114'ünün (%62) yeni kullanıma giren PCV13'deki serotipler olduğu, 70'inin (%38) PCV13 dışındaki serotipler olduğu saptandı. Serotip 6A, 6B, 14, 19F ve 23F'nin diğer serotiplere göre anlamlı derecede penisilin ve seftriaksona dirençli oldukları görüldü. PCV7 ve PCV13'teki serotipleri kapsayan serotiplerin anlamlı derecede aşı dışı serotiplere göre daha yüksek oranda penisilin ve seftriaksona dirençli oldukları tespit edildi.

Sonuç olarak, PCV7'nin ulusal aşı takvimimize girmesinden sonraki yaklaşık 3 yıllık dönemde pnömokok taşıyıcılık sıklığında anlamlı bir değişiklik saptanmazken, serotip 6A başta olmak üzere aşı dışı serotiplerde artışın başladığı tespit edildi. Ayrıca, çalışmada en çarpıcı nokta olarak taşınan pnömokoklarda ortaya çıkan penisilin ve seftriakson direncindeki büyük artıştır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, konjuge pnömokok aşısı, pnömokok taşıyıcılığı, serotip, *Streptococcus pneumoniae*

SUMMARY

The Determination of the Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7) on Frequency of Nasopharyngeal Pneumococcal Carriage, Serotype Distribution and Antibiotic Resistance in Healthy Children and the Identification of the Risk Factors for Frequency of Carriage, Serotype Distribution and Antibiotic Resistance

Pneumococcal infection is a leading significant cause of childhood morbidity and mortality and the source is mainly asymptomatic carriers. A reduction in the frequency for invasive pneumococcal disease is expected in parallel with the decreasing of the rates of carriers with the widespread of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in our country like in the other countries. The changing of the serotype distribution of the pneumococci and the status of antibiotic resistance in our society is inevitable. A lot of research is made on this subject in the pre-vaccine period and the studies about the risk factors of pneumococcal carriage are made by different centers in our country. However, the study is to be done for the first time in the period after vaccination to compare with the studies in the pre-vaccine period is crucial.

The study was conducted as a prospective research at Department of Pediatrics and Cebeci Hospital Central Microbiology Laboratory, Ankara University Medical School, and Refik Saydam National Public Health Agency. Between April 21, 2011 and June 22, 2011 nasopharyngeal specimens were obtained from 1101 children aged 1 month to 18 years. Pneumococci isolates were tested for susceptibility to penicillin and ceftriaxone by using E-test and the susceptibility results were determined according to the 2008 Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Serotypes of the isolates were determined by Quellung reaction.

Of the children included in the study, 679 (61.7%) had received PCV7. The pneumococcal carriage rate was 21.9%. The carrier frequency was significantly increased by decreasing the children's age and especially in children under 2 years of age and under 5 years of age carrier rates were found to be significantly higher (0-24 months: 25.5%, 25-60 months: 20.2% and >60 months: 13%). Having sibling attending at day-care centers, recovering from respiratory infection within 1 month, being a member of a family with low income level and being a member of family with more children were found to be the risk factors for the pneumococcal carriage. Using the meningitis criteria of MIC values, 73% of the isolates were resistant to the penicillin and 47.7% of them was non-susceptible to the ceftriaxone (intermediately resistant: 29.9% and high resistant: 17.8%). Being a member of crowded family, living with a family health care provider and increasing in the average number of antibiotics used within 3 months were found to be related with the increase in the rates of penicillin (for meningitis) resistance. In addition, penicillin (for meningitis or oral therapy) resistance was significantly more in non-vaccinated or vaccinated partially children with PCV7 than the vaccinated fully children with PCV7 aged under 5 years. Being a member of family with more children, being age of over 2 years and increasing in the average number of antibiotics used within 3 months and 1 year were found to be related with the increase in the rates of ceftriaxone (for

meningitis) resistance. Half of all pneumococcal isolates were serotyped as 19F (15.2%), 6A (15.2%), 23F (10.3%) and 6B (9.3%). Serotype coverage rates of the PCV7 and non-PCV7 were 46.2% and 53.8%, respectively. However, a recently introduced vaccine PCV13 covered 62% of isolates. The most common penicillin and ceftriaxone resistant serotypes were 6A, 6B, 14, 19F and 23F. Also, resistant isolates to the penicillin and ceftriaxone were more in serotypes covered by PCV7 and PCV13 than the non-PCV7 and non-PCV13 serotypes.

As a result, there was no important change in frequency of pneumococcal carriage after about 3 years later introduction of the PCV7 into the national vaccine schedule and an increasing trend of the rates in non-PCV7 serotypes was seen especially in serotype 6A. In addition, the most striking point of this study is the unprecedented increase in carriage of penicillin and ceftriaxone resistant pneumococci.

Key Words: Child, carriage of pneumococci, conjugated pneumococcal vaccine, serotype, *Streptococcus pneumoniae*

KAYNAKLAR

1. Peter G, Klein JO. *Streptococcus pneumoniae*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone Elsevier, 2008: 725-733.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000; 49: 1-38.
3. Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, Dagan R. Site-specific disease potential of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 602-607.
4. Abromson JS, Overturf GD. *Streptococcus pneumoniae*. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 1130-1135.
5. Aslan G, Emekdas G, Bayer M, Serin MS, Kuyucu N, Kanik A. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains in the nasopharynx of healthy Turkish children. *Indian J Med Res*. 2007; 125: 582-587.
6. Bayraktar MR, Durmaz B, Kalcioglu MT, Durmaz R, Cizmeci Z, Aktas E. Nasopharyngeal carriage, antimicrobial susceptibility, serotype distribution and clonal relatedness of *Streptococcus pneumoniae* isolates in healthy children in Malatya, Turkey. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 26: 241-246.
7. Ciftçi E, Dogru U, Aysev D, Ince E, Güriz H. Nasopharyngeal colonization with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkish children. *Pediatr Int*. 2000; 42: 552-556.
8. Ilki A, Akbenlioğlu C, Yağci A, Söyletir G, Bakir M. The epidemiology of nasopharyngeal colonisation of *Streptococcus pneumoniae* in children with respiratory tract infection. *Mikrobiyol Bul*. 2004; 38: 1-7.
9. Ozdemir B, Beyazova U, Camurdan AD, Sultan N, Ozkan S, Sahin F. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Turkish infants. *J Infect*. 2008; 56: 332-339.

10. Çiftçi E, Doğru Ü. *Streptococcus pneumoniae*'da penisilin direnci: Türkiye'deki durum. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2000; 53: 57-64.
11. Cohen R, Levy C, de La Rocque F, Gelbert N, Wollner A, Fritzell B, Bonnet E, Tetelboum R, Varon E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 1001-1007.
12. Millar EV, O'Brien KL. Effect of community-wide conjugate pneumococcal vaccine use in infancy on nasopharyngeal carriage through 3 years of age: a cross-sectional study in a high-risk population. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 8-15.
13. Dunais B, Bruno P, Carsenti-Dellamonica H, Touboul B, Dellamonica P, Pradier C. Trends in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children attending daycare centers in southeastern France from 1999 to 2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 1033-1035.
14. Sa-Leao R, Nunes S, Brito-Avo A, Frazao N, Simoes AS, Crisostomo MI, Paulo AC, Saldanha J, Santos-Sanches I, de Lencastre H. Changes in pneumococcal serotypes and antibiotypes carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15: 1002-1007.
15. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 2623-2642.
16. Gray BM, Musher DM. The history of pneumococcal disease. In: Siber G, Klugman KP, Makela P, eds. *Pneumococcal Vaccines: The Impact of Conjugate Vaccine*. Washington DC: ASM Press, 2008: 3-17.
17. Musher DM, Watson DA, Dominguez EA. Pneumococcal vaccination: Work to date and future prospects. *Am J Med Sci*. 1990; 300: 45-52.
18. Kara A. Tonsillofarenjit. *Çocuk Enf Derg*. 2009; 3 (özel sayı 1): 25-34.

19. Cengiz AT. *Streptococcus pneumoniae*. In: Ustaçelebi Ş, ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 365-369.
20. Sorensen UB. Pneumococcal polysaccharide antigens: Capsules and C-polysaccharide. An immunochemical study. *Dan Med Bull*. 1995; 42: 47-53.
21. Ertugrul N, Rodriguez-Barradas MC, Musher DM, Ryan MA, Aqin CS, Murphy SJ, Shayegani Y, Watson DA. BOX-polymerase chain reaction-based DNA analysis of nonserotypeable *Streptococcus pneumoniae* implicated in outbreaks of conjunctivitis. *J Infect Dis*. 1997; 176: 1401-1405.
22. van Dam JE, Fleer A, Snippe H. Immunogenicity and immunochemistry of *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharides. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1990; 58: 1-47.
23. Morona JK, Morona R, Paton JC. Molecular and genetic characterization of the capsule biosynthesis locus of *Streptococcus pneumoniae* type 19B. *J Bacteriol*. 1997; 179: 4953-4958.
24. Yother J, Bentley S, Hennessey J Jr. Genetics, biosynthesis and chemistry of pneumococcal capsular polysaccharides. In: Siber G, Klugman KP, Makela P, eds. *Pneumococcal Vaccines: The Impact Of Conjugate Vaccine*. Washington DC: ASM Press; 2008: 33-46.
25. Austiran R. Pneumococcal polysaccharide vaccines. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (suppl 3): 598-602.
26. Brito DA, Ramirez M, de Lencastre H. Serotyping *Streptococcus pneumoniae* by multiplex PCR. *J Clin Microbiol*. 2003; 41: 2378-2384.
27. Jourdain S, Dreze PA, Vandeven J, Verhaegen J, van Melderden L, Smeesters PR. Sequential multiplex PCR assay for determining capsular serotypes of colonizing *S. pneumoniae*. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 100
28. Gray BM, Converse GM, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis*. 1980; 142: 923-933.
29. Syrjanen RK, Auranen KJ, Leino TM, Kilpi TM, Makela PH. Pneumococcal acute otitis media in relation to pneumococcal nasopharyngeal carriage. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 801-806.

30. Obaro SK. Confronting the pneumococcus: a target shift or bullet change? *Vaccine* 2001; 19: 1211-1217.
31. Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L, Niekerk N, Cutland C, Little T, Klugman KP. Pneumococcal coinfections with human metapneumovirus. *J Infect Dis.* 2006; 193: 1236-1243.
32. Romero-Steiner S, Pilishvili T, Sampson JS, Johnson SE, Stinson A, Carlone GM, Ades EW. Inhibition of pneumococcal adherence to human nasopharyngeal epithelial cells by anti-PsaA antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003; 10: 246-251.
33. Rapola S, Kilpi T, Lahdenkari M, Takala AK, Makela PH, Kayhty H. Do antibodies to pneumococcal surface adhesin prevent pneumococcal involvement in acute otitis media? *J Infect Dis.* 2001; 184: 577-581.
34. Abramson JS, Overturf GD. *Streptococcus pneumoniae (Pneumococcus)*. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*: Saunders Elsevier, 2007: 1130-1135.
35. Faden H, Duffy L, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D, Tung Y. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. Tonawanda/Williamsville Pediatrics. *J Infect Dis.* 1997; 175: 1440-1445.
36. Hoge C, Reichler M, Dominguez EA, Bremer JC, Mastro TD, Hendricks KA, Musher DM, Elliot JA, Facklam RR, Breiman RF. An epidemic of pneumococcal disease in an overcrowded, inadequately ventilated jail. *N Engl J Med.* 1996; 331: 643-648.
37. Bogaert D, Engelen MN, Timmers-Reker AJ, Elzenaar KP, Peerbooms PG, Coutinho RA, de Groot R, Hermans PW. Pneumococcal carriage in children in The Netherlands: a molecular epidemiological study. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 3316-3320.
38. Givon-Lavi N, Fraser D, Porat N, Daqan R. Spread of *Streptococcus pneumoniae* and antibiotic-resistant *S. pneumoniae* from day-care center attendees to their younger siblings. *J Infect Dis.* 2002; 186: 1608-1614.

39. Principi N, Marchisio P, Schito GC, Mannelli S. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. Ascanius Project Collaborative Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 517–523.
40. Garcia-Rodriguez JA, Fresnadillo Martinez MJ. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 50 (Suppl S2): 59–73.
41. Harabuchi Y, Faden H, Yamanaka N, Duffy L, Wolf J, Krystofik D. Nasopharyngeal colonization with nontypeable *Haemophilus influenzae* and recurrent otitis media. Tonawanda/Williamsville Pediatrics. *J Infect Dis.* 1994; 170:862–866.
42. Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH Jr. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 638–646.
43. Simell B, Korkeila M, Pursiainen H, Kilpi TM, Kayhty H. Pneumococcal carriage and otitis media induce salivary antibodies to pneumococcal surface adhesin a, pneumolysin, and pneumococcal surface protein a in children. *J Infect Dis.* 1996; 183: 887–896.
44. Faden H, Stanievich J, Brodsky L, Bernstein J, Ogra PL. Changes in nasopharyngeal flora during otitis media of childhood. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9: 623–626.
45. Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, Nakama H, Aqematsu K, Kawakami Y, Maruchi N, Totsuka K. Inhibition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of oral cavities in newborns by viridans group streptococci. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 1399–1407.
46. Lipsitch M, Dykes JK, Johnson SE, Ades EW, King J, Briles DE, Carlone GM. Competition among *Streptococcus pneumoniae* for intranasal colonization in a mouse model. *Vaccine* 2000; 18: 2895–2901.
47. Bogaert D, de Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4: 144-154.

48. Syrjanen RK, Kilpi TM, Kaijalainen TH, Herva EE, Takala AK. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finnish children younger than 2 years old. *J Infect Dis*. 2001; 184: 451–459.
49. Marchisio P, Claut L, Roqnoni A, Esposito S, Passali D, Bellussi L, Drago L, Pozzi G, Mannelli S, Schito G, Principi N. Differences in nasopharyngeal bacterial flora in children with nonsevere recurrent acute otitis media and chronic otitis media with effusion: implications for management. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 262–268.
50. Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106: 367–376.
51. Polack FP, Flayhart DC, Zahurak ML, Dick JD, Willoughby RE. Colonization by *Streptococcus pneumoniae* in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 608–612.
52. World Health Organization (WHO). Pneumococcal conjugated vaccine for childhood immunization-WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007; 82: 93–104.
53. Scott JA. The preventable burden of pneumococcal disease in the developing world. *Vaccine* 2007; 25: 2398–2405.
54. Ministry of Health, Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health, Başkent University. National Burden of Disease and Cost Effectiveness Project. 2004. <http://www.tusak.saglik.gov.tr/pdf/nbd/raporlar/costeffectivenessENG.pdf>
55. Turel O, McIntosh EDG, Bakir M. Cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) including herd protection in Turkey. *Value in Health* 2008; 11: 436.
56. Bakır M. Türkiye’de pnömokok problemi. *Çocuk Enf Derg*. 2010; 4: 20-22.
57. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, Jha P, Campbell H, Walker CF, Cibulskis R, Eisele T, Liu L, Mathers C; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global,

- regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375: 1969-1987.
58. Ceyhan M. Konjuge pnömokok aşılarında son gelişmeler: 13-valanlı konjuge pnömokok aşısı. *Çocuk Enf Derg.* 2011; 5: 68-73.
 59. Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Giorgi Rossi P, Borgia P. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 405-410.
 60. Moore MR, Gertz RE Jr, Woodbury RL, Barkocy-Gallagher GA, Schaffner W, Lexau C, Gershman K, Reingold A, Farley M, Harrison LH, Hadler JL, Bennett NM, Thomas AR, McGee L, Pilishvili T, Brueggemann AB, Whitney CG, Jorgensen JH, Beall B. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. *J Infect Dis.* 2008; 197: 1016-1027.
 61. Hill PC, Akisanya A, Sankareh K, Cheung YB, Saaka M, Lahai G, Greenwood BM, Adegbola RA. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian villagers. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 673-679.
 62. Chiu SS, Ho PL, Chow FK, Yuen KY, Lau YL. Nasopharyngeal carriage of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* among young children attending 79 kindergartens and day care centers in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 2765-2770.
 63. Petrosillo N, Pantosti A, Bordi E, Spano A, Del Grosso M, Tallarida B, Ippolito G. Prevalence, determinants, and molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* isolates colonizing the nasopharynx of healthy children in Rome. *Eur J Clin Microbiol Infect.* 2002; 21: 181-188.
 64. Regev-Yochay G, Raz M, Shainberg R, Dagan R, Varon M, Dushenat M, Rubinstein E. Independent risk factors for carriage of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35: 319-322.
 65. Malfroot A, Verhaegen J, Dubru J-M, Van Kerschaver E, Leyman S. A cross sectional survey of the prevalence of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in Belgian infants attending day care centers. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10: 797-803.

66. Levidiotou S, Vrioni G, Tzanakaki G, Pappa C, Gesouli H, Gartzonika C, Papamichail D, Kremastinou J. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in North-western Greece and implications for a vaccination programme. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006; 48: 179-182.
67. Hussain M, Melegaro A, Pebody RG, George R, Edmunds WJ, Talukdar R, Martin SA, Efstratiou A, Miller E. A longitudinal household study of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in a UK setting. *Epidemiol Infect*. 2005; 133: 891-898.
68. Marchisio P, Esposito S, Schito GC, Marchese A, Cavagna R, Principi N. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children: implications for the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8: 479-484.
69. Lo WT, Wang CC, Yu CM, Chu ML. Rate of nasopharyngeal carriage, antimicrobial resistance and serotype of *Streptococcus pneumoniae* among children in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003; 36: 175-181.
70. Laval CB, de Andrade AL, Pimenta FC, de Andrade JG, de Oliveira RM, Silva SA, de Lima EC, Fabio JL, Casagrande ST, Brandileone MC. Serotypes of carriage and invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Brazilian children in era of pneumococcal vaccines. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12: 50-55.
71. Soewignjo S, Gessner DB, Sutanto A, Steinhoff M, Prijanto M, Nelson C, Widjaya A, Arjoso S. *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage prevalence patterns among children on Lombok Island, Indonesia. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 1039-1043.
72. Choi EH, Kim SH, Eun BW, Kim SJ, Kim NH, Lee J, Lee HJ. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14: 275-281.
73. Sümerkan B. *Streptococcus pneumoniae*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2051-2056.

74. Berkiten R. Türkiye’de *Streptococcus pneumoniae*: Antibiyotiklere direnç, eritromisin direnç fenotipleri ve serotip dağılımı. *ANKEM Derg.* 2006; 20: 114-124.
75. Gürler N. Pnömonokok infeksiyonlarında mikrobiyoloji ve direnç. *ANKEM Derg.* 2008; 22 (Ek 2): 238-251.
76. Sümerkan B. Dirençli pnömokoklar. *ANKEM Derg.* 2006; 20 (Ek 2): 282-285.
77. Altun B, Gür D. Ampisilin ve sulbaktamın farklı kombinasyonlarının *Streptococcus pneumoniae*’ye karşı zamana bağlı bakterisidal etkinliği. *ANKEM Derg.* 2008; 22: 117-122.
78. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. *Mikrobiyol Bült.* 1992; 26: 307-313.
79. Şener B. *Streptococcus pneumoniae*’de penisilin direnci ve klonal ilişkinin izlenmesi. *ANKEM Derg.* 2007; 21 (Ek 2): 171-177.
80. Özalp M, Kanra G, Gür D. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a children’s hospital in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2004; 46: 329-332.
81. Eldere JV, Mera RM, Miller LA, Poupard JA, Amrine-Madsen H. Risk factors for development of multiple-class resistance to *Streptococcus pneumoniae* strains in Belgium over a 10-year period: Antimicrobial consumption, population density, and geographic location. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 3491-3497.
82. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*-United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008; 57: 1353-1357.
83. Moore MR, Hyde TB, Hennessy TW, Parks DJ, Reasonover AL, Harker-Jones M, Gove J, Bruden DL, Rudolph K, Parkinson A, Butler JC, Schuchat A. Impact of a conjugate vaccine on community-wide carriage of nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Alaska. *J Infect Dis.* 2004; 190: 2031-2038.
84. Park SY, Moore MR, Bruden DL, Hyde TB, Reasonover AL, Harker-Jones M, Rudolph KM, Hurlburt DA, Parks DJ, Parkinson AJ, Schuchat A,

- Hennessy TW. Impact of conjugate vaccine on transmission of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* among Alaskan children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 335-340.
85. Dunais B, Bruno-Bazureau P, Carsenti-Dellamonica H, Touboul P, Pradier C. A decade-long surveillance of nasopharyngeal colonisation with *Streptococcus pneumoniae* among children attending day-care centres in south-eastern France: 1999–2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30: 837-843.
86. Grivea IN, Tsantouli AG, Michoula AN, Syrogiannopoulos GA. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage with high heptavalent pneumococcal conjugate vaccine coverage in Central Greece. *Vaccine* 2011; 29: 8882-8887.
87. Vestrheim DF, Hoiby EA, Aaberge IS, Caugant DA. Impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on carriage among children in Norway. *Clin Vaccine Immunol*. 2010; 17: 325-334.
88. Franco CM, Andrade ALS, Andrade JG, Silva SA, Oliveira CRM, Pimenta FC, Lamaro-Cardoso J, Brandao AP, Almeida SCG, Calix JJ, Nahm MH, de Cunto Brandileone MC. Survey of nonsusceptible nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates in children attending day-care centers in Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: 77-79.
89. Ho PL, Chiu SS, Chan MY, Ang I, Chow KH, Lau YL. Changes in nasopharyngeal carriage and serotype distribution of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011; 71: 327-334.
90. Chiu CH, Su LH, Huang YC, Lai JC, Chen HL, Wu TL, Lin TY. Increasing ceftriaxone resistance and multiple alterations of penicillin-binding proteins among penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51: 3404-3406.
91. Gürler N. Türkiye ve dünyada pnömokok ve meningokok epidemiyolojisi. *Çocuk Enf Derg*. 2011; 5: 15-25.

92. İnce E. Pnömonoklarda penisilin direnci ve pnömokok infeksiyonlarının tedavisi. *ANKEM Derg.* 2002; 16: 308-315.
93. Ercan TE, Sevrge B, Topkaya A, Ercan RG, Altınkaya N. Effect of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage in Turkish children. *Pediatr Int.* 2011; 53: 224-230.
94. Bettinger JA, Scheifele DW, Kellner JD, Halperin SA, Vaudry W, Law B, Tyrrell G, Canadian Immunization Monitoring Program Active (IMPACT). The effect of routine vaccination on invasive pneumococcal infections in Canadian children, Immunization Monitoring Program, Active 2000–2007. *Vaccine* 2010; 28: 2130-2136.
95. Camcıoğlu Y. Aşılanmanın immünolojisi. *Çocuk Enf Derg.* 2008; 2: 25-30.
96. Akçakaya N. *Hemophilus influenzae* tip b (Hib) aşısı. *Çocuk Enf Derg.* 2008; 2: 17-19.
97. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, Nyquist AC, Gershman KA, Vazquez M, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Glode MP, Zell ER, Jorgensen JH, Beall B, Schuchat A. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006; 368: 1495-1502.
98. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 100-121.
99. Tsai CJ, Griffin MR, Nuorti JP, Grijalva CG. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 1664-1672.
100. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, Farley MM, Jorgensen JH, Lexau CA, Petit S, Reingold A, Schnaffner W, Thomas A, Whitney CG, Harrison LH. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2009; 360: 244-256.
101. Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, Lewis E, Ray P, Lee J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated

- analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 779-781.
102. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007; 369: 1179-1186.
 103. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, Jackson D, Thomas A, Beall B, Lynfield R, Reingold A, Farley MM, Whitney CG. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis.* 2007; 196: 1346-1354.
 104. Sandgren A, Sjostrom K, Olsson-Liljequist B, Christensson B, Samuelsson A, Kronvall G, Henriques Normark B. Effect of clonal and serotype-specific properties on the invasive capacity of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis.* 2004; 189: 785-796.
 105. Porat N, Amit U, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Dagan R. Increasing importance of multidrug-resistant serotype 6A *Streptococcus pneumoniae* clones in acute otitis media in southern Israel. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29: 126-130.
 106. Soininen A, Lahdenkari M, Kilpi T, Makela PH, Kayhty H. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21: 186-192.
 107. Obando I, Munoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sanchez-Tatay D, Moreno-Perez D, Dhillon SS, Esteva C, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Hausdorff WP, Brueggemann AB. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14: 1390-1397.
 108. Spencer DA, Iqbal SM, Hasan A, Hamilton L. Empyema thoracis is still increasing in UK children. *BMJ* 2006; 332: 1333.
 109. Ciftci E, Dogru U, Aysev D, Ince E, Güriz H. Investigation of risk factors for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage in Turkish children. *Pediatr Int.* 2001; 43: 385-390.

110. Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2000; 49: 1-35.
111. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children aged 24-59 months who are not completely vaccinated. *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57: 343-344.
112. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 1105-1107.
113. Sorensen UB. Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol.* 1993; 31: 2097-2100.
114. Hsu KK, Shea KM, Stevenson AE. Changing serotypes causing childhood invasive pneumococcal disease. Massachusetts, 2001–2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29: 289-293.
115. Huang SS, Hinrichsen VL, Stevenson AE, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Pelton SI, Lipsitch M, Hanage WP, Lee GM, Finkelstein JA. Continued impact of pneumococcal conjugate vaccine on carriage in young children. *Pediatrics* 2009; 124: e1-e11.
116. Kellner JD, Scheifele D, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ. Effects of routine infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* in children in Calgary, Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 526-532.
117. Spijkerman J, van Gils EJM, Veenhoven RH, Hak E, Yzerman EPF, van der Ende A, Wijmenga-Monsuur AJ, van den Dobbelsteen GPJM, Sanders EAM. Carriage of *Streptococcus pneumoniae*. 3 years after start of vaccination program, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17: 584-591.
118. Tothpal A, Ordas A, Hajdu E, Kardos S, Nagy E, Nagy K, Dobay O. A marked shift in the pneumococci isolated from healthy children in Szeged,

- Hungary, over a 6-year period. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2011; 58: 239-246.
119. Tocheva AS, Jefferies JMC, Ruberya H, Bennetta J, Afimekea G, Garlandd J, Christodoulidesa M, Faust SN, Clarkea SC. Declining serotype coverage of new pneumococcal conjugate vaccines relating to the carriage of *Streptococcus pneumoniae* in young children. *Vaccine* 2011; 29: 4400-4404.
 120. Rodrigues F, Nunes S, Sa-Leao R, Gonçalves G, Lemos L, de Lencastre H. *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in children attending day-care centers in the central region of Portugal, in the era of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Microb Drug Resist.* 2009; 15: 269-277.
 121. Kuo CY, Hwangd KP, Hsieha YC, Chenga CH, Huang FL, Shend YH, Huang YC, Chiua CH, Chenc PY, Lina TY. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan before and after the introduction of a conjugate vaccine. *Vaccine* 2011; 29: 5171-5177.
 122. Vasoo S, Singh K, Hsu LY, Chiew YF, Chow C, Lin RTP, Tambyah PA. Increasing antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* colonizing children attending day-care centres in Singapore. *Respirology* 2011; 16: 1241-1248.
 123. Hashida K, Shiomori T, Hohchi N, Ohkubo J, Ohbuchi T, Mori T, Suzuki H. Nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* carriage in Japanese children attending day-care centers. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75: 665-669.
 124. Bakhshae M, Naderi HR, Ghazvini K, Sotoudeh K, Amali A, Ashtiani SJ. Passive smoking and nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in daycare children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; DOI 10.1007/s00405-011-1811-8.
 125. Coles CL, Sherchand JB, Khatry SK, Katz J, LeClerq SC, Mullany LC, Tielsch JM. Nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae* among young children in rural Nepal. *Trop Med Int Health.* 2009; 14: 1025-1033.
 126. Saha SK, Baqui AH, Darmstadt GL, Ruhulamin M, Hanif M, El Arifeen S, Santosham M, Oishi K, Nagatake T, Black RE. Comparison of antibiotic

- resistance and serotype composition of carriage and invasive pneumococci among Bangladeshi children: implications for treatment policy and vaccine formulation. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 5582-5587.
127. Donkor ES, Newman MJ, Oliver-Commey J, Bannerman E, Dayie NTKD, Badoe EV. Invasive disease and paediatric carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Ghana. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42: 254-259.
 128. Kim KH, Hong JY, Lee H, Kwak GY, Nam CH, Lee SY, Oh E, Yu J, Nahm MH, Kang JH. Nasopharyngeal pneumococcal carriage of children attending day care centers in Korea: comparison between children immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and non-immunized. *J Korean Med Sci.* 2011; 26: 184-190.
 129. Sener B, Arikan S, Ergin MA, Günalp A. Rate of carriage, serotype distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children. *Zentralbl Bakteriol.* 1998; 288: 421-428.
 130. Bakir M, Yagci A, Akbenlioglu C, Ilki A, Ulger N, Soyletir G. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* pharyngeal carriage among healthy Turkish infants and children. *Eur J Pediatr.* 2002; 161: 165-166.
 131. Uzuner A, İlki A, Akman M, Gündoğdu E, Erbölükbaş R, Kokaçya Ö, Mengüç T, Kalaça S, Söyletir G. Nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in healthy children. *Turk J Pediatr.* 2007; 49: 370-378.
 132. Abut LI, Apan T, Otlı B, Çalışkan A, Durmaz R. The characteristics of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in children attending a daycare unit. *New Microbiol.* 2008; 31: 357-362.
 133. Torun MM, Namal N, Demirci M, Bahar H. Nasopharyngeal carriage and antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* in healthy school children in Turkey. *Indian J Med Microbiol.* 2009; 27: 86-88.
 134. Millar EV, O'Brien KL, Zell ER, Bronsdon MA, Reid R, Santosham M. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Navajo and White Mountain Apache children before the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 711-716.

135. Cardozo DM, Nascimento-Carvalho CM, Andrade ALSS, Silvany-Neto AM, Daltro CHC, Brandao MAS, Brandao AP, Brandileone MCC. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among adolescents. *J Med Microbiol.* 2008; 57: 185-189.
136. Rivera-Olivero IA, del Nogal B, Sisco MC, Bogaert D, Hermans PWM, de Waard JH. Carriage and invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Caracas, Venezuela: the relative invasiveness of serotypes and vaccine coverage. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30: 1489-1495.
137. Kanra G, Erdem G, Ceyhan M, Klugman KP, Vasas A. Serotypes and antibacterial susceptibility of pneumococci isolated from children with infections in Ankara in relation to proposed pneumococcal vaccine coverage. *Acta Paediatr Jpn.* 1998; 40: 437-440.
138. Yalçın I, Gürlü N, Alhan E, Yaman A, Turgut M, Çelik Ü, Akçakaya N, Camcıoğlu Y, Diren Ş, Yıldırım B. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease isolates from children in Turkey, 2001–2004. *Eur J Pediatr.* 2006; 165: 654-657.
139. Ceyhan M, Yildirim I, Sheppard CL, George RC. Pneumococcal serotypes causing pediatric meningitis in Turkey: application of a new technology in the investigation of cases negative by conventional culture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29: 289–293.
140. Hanage WP, Finkelstein JA, Huang SS, Pelton SI, Stevenson AE, Kleinman K, Hinrichsen VL, Fraser C. Evidence that pneumococcal serotype replacement in Massachusetts following conjugate vaccination is now complete. *Epidemics* 2010; 2: 80-84.
141. Nahm MH, Lin J, Finkelstein JA, Pelton SI. Increase in the prevalence of the newly discovered pneumococcal serotype 6C in the nasopharynx after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2009; 199: 320-325.
142. Green MC, Mason EO, Kaplan SL, Lamberth LB, Stovall SH, Givner LB, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Hoffman JA, Lin PL, Hulten KG. Increase in prevalence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6C at eight children's

hospitals in the United States from 1993 to 2009. *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 2097-2101.

143. Tocheva AS, Jefferies JMC, Christodoulides M, Faust SN, Clarke SC. Increase in serotype 6C pneumococcal carriage, United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16: 154-155.
144. Campos LC, Carvalho MGS, Beall BW, Cordeiro SM, Takahashi D, Reis MG, Ko AI, Reis JN. Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6C among invasive and carriage isolates in metropolitan Salvador, Brazil, from 1996 to 2007. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 65: 112-115.