



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**ERİŞKİN HASTALARDA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*
TAŞIYICILIĞININ SAPTANMASI VE SEROGRUPLARIN
BELİRLENMESİ**

**Dr. Sevgi Bakan Tufanoğlu
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr.Üyesi. Ayşe Özkaçmaz**

VAN – 2024

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERİŞKİN HASTALARDA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*
TAŞIYICILIĞININ SAPTANMASI VE SEROGRUPLARIN
BELİRLENMESİ

Dr. Sevgi Bakan Tufanoğlu
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi. Ayşe Özkaçmaz

VAN – 2024

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından TTU-2022-9964 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Araş. Gör. Dr. Sevgi Bakan Tufanoğlu tarafından hazırlanan “Erişkin hastalarda *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığının saptanması ve serogrupların belirlenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14/12/2023

Prof. Dr. Yasemin BAYRAM
Van YYÜ Tıp Fak.
Tıbbi Mikrobiyoloji AD
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Van YYÜ Tıp Fak.
Tıbbi Mikrobiyoloji AD
Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üy. Ayşe ÖZKAÇMAZ
Van YYÜ Tıp Fak.
Tıbbi Mikrobiyoloji AD
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından onaylanmıştır.

ETİK BEYAN

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA

Uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum “ Erişkin hastalarda *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığının saptanması ve serogrupların belirlenmesi” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Adı Soyadı: Araş. Gör. Dr. Sevgi BAKAN TUFANOĞLU

Tarih: 21.12.2023

İmza:

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışma sürecimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarımdan güleryüzüyle beni sürekli motive eden, tez sürecimin her aşamasında desteğini hiç esirgemeyen sevgili tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ÖZKAÇMAZ'a; hoşgörüsü ve enerjisi ile bizleri mutlu eden, yenilikçi fikirleriyle ufukumuzu açan, şu an yanımızda olmasa da desteğini hep yanımızda hissettiğimiz, tezimin fikir babası Prof. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU'na; iş disiplini ve ahlakıyla bizlere örnek olan, akademik çalışmalar konusunda bizlere yol gösteren, tezimdeki katkı ve desteğinden ötürü değerli hocam Prof. Dr. Mehmet PARLAK'a ve meslek hayatımızın yanında sosyal hayatımızda da bizlere yol gösteren ve destek olan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Yasemin BAYRAM'a;

Tezimin istatistiksel analiz kısmını birlikte çalıştığım, yoğun çalışma temposunda bana sabırla zaman ayıran Tıbbi İstatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sıddık Keskin'e;

Tezimi projeye destekleyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne;

Asistanlık hayatımı renklendiren, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum, acısıyla tatlısıyla günlerimizi birlikte geçirdiğimiz, kocaman bir aile olduğumuzu bana her zaman hissettiren sevgili asistan arkadaşlarım ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı ailesinin tüm çalışanlarına;

Bugünlere gelmem için sarfettikleri emeklerin karşılığını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim, desteklerini hep arkamda hissettiğim annem ve babama; varlığıyla hayatımı anlamlandıran, karamsarlığa düştüğüm her an bana güç veren, tez yazma sürecimde desteğini esirgemeyen, zeka küpüm, sevgili eşim Davut TUFANOĞLU'na ve hayatımın neşe kaynakları yavrularım Mir Zanyar'ım ve Zin Sarya'ma;

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

ÖZET

Bakan-Tufanoğlu S. Erişkin Hastalarda *Streptococcus Pneumoniae* Taşıyıcılığının Saptanması ve Serogrupların Belirlenmesi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Van, 2024.

Streptococcus pneumoniae (pnömokok) dünya çapında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Pnömomokkal hastalıklardan korunmada KPA13 (13 bileşenli konjuge pnömokok aşısı)'ün kullanımının yaygınlaşması ile serotiplerin dağılımında kaymalar ve aşı dışı suşlarda artış gözlenmiştir. Bu sebeple İPH (invaziv pnömokok hastalığı) ve pnömokok taşıyıcılığının sürveyansının ve serotip izleminin sürdürülmesi ile mevcut aşuların kapsayıcılığının belirlenmesi, aşı etkinliğinin değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Bu çalışma ile hastanemiz polikliniklerine başvuran erişkin hastalarda *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılık oranı ile taşıyıcılığı etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi, saptanan suşların serogrup/serotip dağılımı, antibiyotik dirençleri ile pnömokokal aşuların bu serotipleri kapsama oranlarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Şubat 2022-Ağustos 2022 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi polikliniklerine başvuran 17-91 yaş arası 1004 erişkin hastadan orofarengeal sürüntü alındı. Alınan örneklerden konvansiyonel yöntemlerle pnömokok tanımlandı. Pnömomokok taşıyıcılık oranı ile taşıyıcılık için risk faktörleri belirlendi. Latex aglütinasyon yöntemi kullanılarak izole edilen pnömokokların serogrupları/serotipleri belirlendi. Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ve E-test metodu kullanılarak izole edilen pnömokok suşlarının antibiyotik dirençleri belirlendi.

Çalışmaya katılan 1004 kişiden 27'sinde pnömokok izole edildi ve pnömokok taşıyıcılık oranı %2.68 olarak hesaplandı. Belirlenen risk faktörleriyle pnömokokal taşıyıcılık arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı. Büyük bir oranla aşı dışı serogrup/serotipler (%56) saptandı. Serotip 3, 20, 14 ile serogrup 17, 11, 23, 15, 18 ve 9 saptanan serogrup/serotiplerdi. Serotip 3 en sık saptanan serotip olarak tespit edildi. Aşıların saptanan serogrup/serotipleri kapsama oranları hakkında net bilgi verilememekle birlikte; KPA13 ve KPA15 (15 bileşenli konjuge pnömokok aşısı)'in serotip kapsama oranları aynı olup %14,8-25,9 aralığında; KPA20 (20 bileşenli konjuge pnömokok aşısı) ve PPA23 (23 bileşenli polisakarit pnömokok aşısı)'ün kapsama oranları ise sırasıyla %14,8-37 ve %18,5-44,4 aralığında saptanmıştır. Penisiline (menenjit) %80,9, trimetoprim-sulfametoksazole %38, tetrasikline %38, eritromisine %28,5, klindamisine %28,5, rifampine %4,7 oranında direnç saptandı. En yüksek direnç oranları penisilin (menenjit), trimetoprim-sulfametoksazol ve tetrasiklinde görüldü. MDR (Multi Drug Rezistance) oranı %38 olarak bulundu. Makrolid direnci bulunan 5 (% 23,8) suшта cMLSB (yapısal Makrolid-Linkozamid Streptogramin B) fenotipi, 1 suшта (% 4,8) M (Makrolid) fenotipi direnç saptanmış olup iMLSB (indüklenebilir MLSB) fenotipi direnç saptanmadı.

Bu çalışma, sınırlı bir bölgede, sınırlı bir grupta yapılmış olup nüfusun tamamını temsil etmeyebilir. Pnömomokok taşıyıcılığı oranı yetişkinlerde yapılmış benzer çalışmalarda saptanan oranlarla uyumludur (%1 - %10). Taşıyıcılıkta belirlenen risk faktörleriyle anlamlı bir ilişki kurulmasa da aşı dışı serogrupların/serotiplerin ağırlıkta olması önemli bir bulgudur. KPA13 aşısı kapsamımız düşük bulunmuş, aşı dışı suşlardaki bu artış ve yüksek antibiyotik direnç oranları daha geniş suş kapsamına sahip yeni aşılara olan ihtiyacı ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca sonuçlarımız ülkemizde kullanımda olmayan yeni aşılardan KPA20'nin KPA13 ile karşılaştırıldığında daha geniş kapsama alanı sağlayabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Erişkin, Pnömomokok Aşısı, Serotip, *Streptococcus pneumoniae*, Taşıyıcılık

ABSTRACT

Bakan-Tufanoğlu S. Detection of Streptococcus Pneumoniae Carriage in Adult Patients and Determination of Serogroups. Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Medical Expertise Thesis, Van, 2024.

Streptococcus pneumoniae (pneumococcus) is an important cause of morbidity and mortality worldwide. With the widespread use of KPA13 (13-component conjugated pneumococcal vaccine) in the protection of pneumococcal diseases, shifts in the distribution of serotypes and an increase in non-vaccine strains have been observed. For this reason, continuing the surveillance and serotype monitoring of IPD (invasive pneumococcal disease) and pneumococcal carriage and determining the coverage of existing vaccines are very important in evaluating vaccine effectiveness. This study aimed to determine the *Streptococcus pneumoniae* carriage rate and risk factors affecting carriage in adult patients admitted to our hospital outpatient clinics, and to reveal the serogroup/serotype distribution of the detected strains, antibiotic resistance and vaccine coverage rates.

Oropharyngeal swabs were taken from 1004 adult patients between the ages of 17 and 91 who applied to the outpatient clinics of Van Yüzüncü Yıl University Dursun Odabaş Medical Center between February 2022 and August 2022. Pneumococcus was identified from the samples taken by conventional methods. The pneumococcal carriage rate and risk factors for carriage were determined. Serogroups/serotypes of isolated pneumococci were determined using the latex agglutination method. Antibiotic resistance of isolated pneumococcal strains was determined using the Kirby-Bauer disc diffusion method and E-test method.

Pneumococcus was isolated in 27 of 1004 people participating in the study and the pneumococcal carrier rate was calculated as 2.68%. No significant relationship could be established between the identified risk factors and pneumococcal carriage. A large proportion of non-vaccine serogroups/serotypes (56%) were detected. Serotypes 3, 20, 14 and serogroups 17, 11, 23, 15, 18 and 9 were the serogroups/serotypes detected. Serotype 3 was found to be the most frequently detected serotype. Although there is no clear information about the coverage rates of the vaccines for the detected serogroups/serotypes; The serotype coverage rates of KPA13 and KPA15 (15-component conjugated pneumococcal vaccine) are the same and range from 14.8-25.9%; The coverage rates of KPA20 (20-component pneumococcal conjugate vaccine) and PPA23 (23-component polysaccharide pneumococcal vaccine) were found to be between 14.8-37% and 18.5-44.4%, respectively. Resistance to penicillin (meningitis) was detected at a rate of 80.9%, trimethoprim-sulfamethoxazole 38%, tetracycline 38%, erythromycin 28.5%, clindamycin 28.5%, and rifampin 4.7%. The highest resistance rates were seen in penicillin (meningitis), trimethoprim-sulfamethoxazole and tetracycline. MDR (Multi Drug Resistance) rate was found to be 38%. cMLSB (constitutive Macrolide-Lincosamide Streptogramin B) phenotype was detected in 5 (23.8%) strains with macrolide resistance, M (Macrolide) phenotype resistance was detected in 1 strain (4.8%), and iMLSB (inducible MLSB) phenotype resistance was not detected.

This study was conducted in a limited area, in a limited group, and may not represent the entire population. The pneumococcal carriage rate is consistent with the rates found in similar studies conducted in adults (1% - 10%). Although no significant relationship has been established with the risk factors identified in carriage, the predominance of non-vaccine serogroups/serotypes is an important finding. Our KPA13 vaccine coverage was found to be low, and this increase in non-vaccine strains and high antibiotic resistance rates reveal the need for new vaccines with wider strain coverage. In addition, our results showed that KPA20, one of the new vaccines not in use in our country, can provide wider coverage compared to KPA13.

Key Words: Adult, Pneumococcal Vaccine, Serotype, *Streptococcus pneumoniae*, Carriage

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Mikrobiyoloji.....	5
2.3. Epidemiyoloji	11
2.4. Patogenez.....	14
2.5. Pnömonok Enfeksiyonları	20
2.6. Pnömonokların Tanımlanması.....	23
2.7. Tedavide kullanılan ajanlar ve direnç mekanizmaları.....	31
2.8. Pnömonok hastalıklarından korunma ve aşılar.....	35
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	46
3.1. Çalışma Grubu.....	46
3.2. Çalışmanın değişkenleri	46
3.3. Çalışma yönteminin uygulanması	47
3.4. İstatistiksel Analiz	55
4. BULGULAR.....	57
4.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri	57
4.2. Pnömonok enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörleri	57
4.3. Çalışma grubunun solunum yolu enfeksiyonu geçirme durumu	59
4.4. Çalışma grubunun pnömonok aşılama durumu	59
4.5. Çalışma grubunun pnömonok taşıyıcılık durumu	60

4.6.	Tespit edilen pnömokokkal serogrup/serotipler ve aşıların kapsayıcılığı	63
4.7.	Pnömokokkal serogrup/serotiplerde antimikrobiyal direnç	67
5.	TARTIŞMA	70
6.	SONUÇ	85
7.	KAYNAKLAR	86
8.	ÖZGEÇMİŞ	98
9.	EKLER	99
9.1.	Ek-1 Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	99
9.2.	Ek-2 Hasta Bilgi Formu.....	101
9.3.	Ek-3 Etik Kurul Raporu.....	102
9.4.	Tez Orjinallik Raporu.....	103

SİMGELER VE KISALTMALAR

AB	: Avrupa Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACIP	: Advisory Committee on Immunization Practices
AIDS	: Edinilmiş İmmun Yetmezlik Sendromu
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CAP	: Toplum Kökenli Pnömoni
CAPITA	: Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults
CbpA	: Kolin bağlayıcı protein A
CDC	: Centre for Disease Prevention and Control
ChoP	: Fosforikolin
CO₂	: Karbondioksit
CVID	: Yaygın Değişken İmmun Yetmezlik
CWPS	: Hücre Duvarı Polisakkariti
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECDC	: European Centre for Disease Prevention and Control
ECM	: Ekstraselüler Matriks
EMA	: European Medicines Agency
Fab	: Fragment, antigen binding
Fc	: Fragment, crystallizable
FDA	: Food and Drug Administration
GAPDH	: gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenaz
GlcNAc	: N-asetil-glukozamin
H₂O₂	: hidrojen peroksit
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
Hyl	: Hiyaluronat Liyaz
IgA	: İmmunglobulin A
IgG	: İmmunglobulin G
IgM	: İmmunglobulin M
IL-1	: İnterlökin-1
IL-8	: İnterlökin-8

IRAK4	: Interleukin-1 receptor-associated kinase 4
İPH	: İnvaziv Pnömonokok Hastalığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPA13	: 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısı
KPA7	: 7 bileşenli konjuge pnömokok aşısı
LytA	: Majör otolizin
MALDI-TOF MS	: Matrix-assisted laser desorption ionization time-of flight mass spectrometry
MBL	: Mannoz bağlayıcı lektin
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
µm	: Mikrometre
MLSA	: Multilocus sekans analizi
MLST	: Multilocus sekans tipleme
NanA-B	: Nöraminidaz A-B
NCSP	: Klasik olmayan yüzey proteinleri
NESp	: Tiplendirilemeyen <i>S. pneumoniae</i>
PavA	: Pnömonokokal adezyon-virülans faktörü A
PBP	: Penisilin bağlayıcı protein
Ply	: Pnömolizin
PPA23	: 23 bileşenli polisakkarid pnömokok aşısı
PsaA	: Pnömonokokal yüzey adezini A
PspA	: Pnömonokokal yüzey proteini A
PspC	: Pnömonokokal yüzey proteini C
rPAF	: trombosit aktive edici faktör reseptörü
SD	: Standart sapma
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SpIDnet	: <i>Streptococcus pneumoniae</i> İnvaziv Hastalık Ağı
SpsA	: Sekretuar pnömokokal yüzey proteini A
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-α
PCR	: Polymerase Chain Reaction, Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RT-PCR	: Real Time- Polymerase Chain Reaction

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. <i>S. pneumoniae</i> 'nin hücre zarı, hücre duvarı ve kapsül yapısı	6
Şekil 2. <i>S. pneumoniae</i> hücre duvarının şematik gösterimi.....	7
Şekil 3. <i>S. pneumoniae</i> 'nin virülans faktörleri.....	8
Şekil 4. <i>S. pneumoniae</i> ve epitel hücreleri arasındaki etkileşim	15
Şekil 5. Pnömonili bir hastanın balgamından yapılan gram boyamada lanset şeklinde oval diplokoklar oluşturan <i>S. pneumoniae</i>	24
Şekil 6. <i>S. pneumoniae</i> (ortasında çökme olan koloniler).....	24
Şekil 7. <i>S. pneumoniae</i> (mukoid görünümlü koloniler).....	24
Şekil 8. <i>S. pneumoniae</i> için pozitif ve negatif sonuçlar gösteren Quellung reaksiyonu. 29	
Şekil 9. 65 yaş ve üzeri immünokompetan erişkinlerde KPA13 ve PPA23 uygulanma endikasyonları ve aralıkları.....	42
Şekil 10. İmmün sistemi zayıflamış ya da baskılanmış erişkinlerde KPA13 ve PPA23 uygulanma endikasyonları ve aralıkları	42
Şekil 11. Komorbiditesi olan bağışıklık sistemi yeterli erişkinlerde KPA13 ve PPA23 uygulanma endikasyonları ve aralıkları	43
Şekil 12. SpIDnet'in yaş gruplarına göre yıllık İPH genel insidans oranları	45
Şekil 13. Optokine duyarlı <i>Streptococcus pneumoniae</i> suşları	49
Şekil 14. Safrada erime testi için pozitif ve negatif örnekler	50
Şekil 15. Serogrup/serotip tayininde pozitif ve negatif sonuçlar.....	51
Şekil 16. Antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ve gradient test metodu ile penisilin MİK tayini.....	53
Şekil 17. Pnömonokok izolatlarında antibiyotik duyarlılığının yıllara göre değişimi	84

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Pnömkok enfeksiyonlarına zemin hazırlayan durumlar	19
Tablo 2. Pnömkok aşılarının temel özellikleri	35
Tablo 3. KPA13, KPA15, KPA20 ve PPA23'ün kapsadığı serotipler	38
Tablo 4. ACIP'e göre pnömkok hastalıkları açısından risk grupları.	40
Tablo 5. Chessboard (satranç tahtası) tablosu.....	52
Tablo 6. CLSI 2023 standartlarına göre inhibisyon zon çapı sınır değerleri	54
Tablo 7. CLSI 2023 standartlarına göre parenteral penisilin için pnömkok menenjit ve menenjit dışı pnömkok enfeksiyonu sınır değerleri.....	55
Tablo 8. Çalışmaya katılan kişilerin demografik özellikleri ve risk faktörleri	58
Tablo 9. Solunum yolu enfeksiyonu geçirme, antibiyotik kullanımı ve aşılama durumları.....	60
Tablo 10. Çalışma grubunda yaş ve cinsiyet dağılımına göre pnömkok taşıyıcılığı ...	61
Tablo 11. Pnömkok risk faktörlerine göre pnömkok taşıyıcılığı varlığı	62
Tablo 12. Solunum yolu enfeksiyonu geçirme, antibiyotik kullanımı ve pnömkok aşılama öyküsüne göre pnömkok taşıyıcılığı varlığı	63
Tablo 13. Chessboard (satranç tahtası) tablosuna göre saptanan aşı serogrup/serotipleri ile aşı dışı serogrup/serotiplerin oranları	64
Tablo 14. Chessboard (satranç tahtası) tablosu üzerinde saptanan serogrup/serotipler (sayı)	64
Tablo 15. Pnömkok taşıyıcılığı olan kişilerin özellikleri, izole edilen pnömkok serotipleri ve antibiyotik dirençleri.....	66
Tablo 16. İzole edilen suşların penisilin duyarlılıkları.....	67
Tablo 17. Aşı serogrup/serotiplerinin, aşı dışı serogrup/serotipler ve tiplendirilemeyen serotiplerin antimikrobiyal direnç oranları	68
Tablo 18. İzole edilen suşların antibiyotik dirençleri.....	69
Tablo 19. Türkiye'de yapılan erişkinlerde pnömkok taşıyıcılığı araştırılan çalışmalar	74

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Streptococcus pneumoniae; pnömoni, otit ve sinüzit gibi yaygın olarak görülen invaziv olmayan enfeksiyonların ve toplum kökenli pnömoninin (CAP) en yaygın etkenidir. İnvaziv pnömokok hastalığı (İPH), *Streptococcus pneumoniae*'nin eklem, beyin veya kan gibi steril bölgelere yayılmasını ifade eder. İPH, özellikle 2 yaşın altındaki ve 65 yaşından büyük kişiler ile bağışıklığı zayıflamış bireylerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Hasçelik ve ark., 2023).

Streptococcus pneumoniae insanların nazofarenksinde kolonize olmakta ve damlacık yolu ile kişiler arasında yayılmaktadır. Bu bakterinin nazofarengeal taşıyıcılığı pnömokok kolonizasyonu ve pnömokokal hastalık oluşumu için gerekli ilk adımdır (Özdemir ve Salman, 2018). Sağlıklı yetişkinlerde taşıyıcılık oranı %10'un altında iken çocuklarda bu oran %27 ile %65 arasında değişmektedir (Li ve ark., 2023). Çocuklarda nazofarengeal taşıyıcılık için bildirilen risk faktörleri arasında kış mevsimi, 6 yaşından küçük olma, küçük kardeş sahibi olma ve kreşe gitme sayılmaktadır. Yetişkinler için risk faktörleri sigara içmeyi (mevcut veya pasif), kronik obstrüktif akciğer hastalığının varlığını ve üst solunum yolu enfeksiyonunu içermektedir (Cillóniz ve ark., 2016).

Bakterinin ana virülans faktörü konak savunma mekanizmalarından kaçmasını sağlayan polisakkarit kapsülüdür ve kapsül antijenine göre bugüne kadar yaklaşık 100 farklı kapsüller serotip tanımlanmıştır (Hasçelik ve ark., 2023). Kapsüller serotiplerin invaziv özellikleri ve antibiyotik dirençleri farklılık gösterip kapsül tipi ile hastalık tipi arasında ilişki bulunmuştur. Koruyucu antikorlar kapsüller serotiplere özgüdür (Geno ve ark., 2015).

Pnömokokal hastalıklardan korunmak için aşılar geliştirilmiştir. Günümüzde polisakkarit ve konjuge pnömokok aşıları kullanılmaktadır. Türkiye'de, 2008 yılında 7 bileşenli konjuge pnömokok aşısı (KPA7) çocukluk çağı aşısı takvimine girmiş, 2011 yılında ise yerini 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısı (KPA13) almıştır (Özdemir ve ark., 2021). Erişkin aşılamasında ise ülkemizde KPA13 ve PPA23 (23 bileşenli polisakkarit pnömokok aşısı) olmak üzere ruhsatlandırılmış iki aşısı vardır. 2016 yılından itibaren 18-65 yaş arası risk grupları ve 65 yaş üstü tüm erişkinler KPA13 ile ücretsiz olarak aşılanmakta, PPA23 ise Sağlık Uygulama Tebliği kapsamında tanımlanan risk

gruplarına reçete edilmesi halinde bedelleri karşılanmaktadır. Ülkemizde çocukluk çağı aşılama oranı %97 olarak, erişkin aşılama oranı ise % 9.91'in altında bildirilmiştir. (Haşçelik ve ark., 2023).

Konjuge aşıların kullanımının yaygınlaşması ile çocuklarda ve aynı zamanda aşı olmayan yetişkinlerde aşı serotipleri ile İPH oranlarında azalma, aşı dışı serotiplerle İPH oranlarında ise artış görülmüştür. Ayrıca aşı dışı serotiplerin antibiyotik dirençlerinde artış gözlenmiştir (Hanquet ve ark., 2022). İPH ve pnömokok taşıyıcılığının değişen epidemiyolojisinin yakından takip edilmesi en sık görülen, aynı zamanda ciddi pnömokokal hastalıkla ve antibiyotik direnciyle ilişkili olabildiğince fazla serotipi kapsayan yeni aşıların geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Bunun yanında antibiyotik direncinin bilinmesi ciddi pnömokokal enfeksiyonlarda uygun ampirik tedavinin planlanabilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle sistemli sürveyans çalışmalarının yapılması gerekmektedir (Öksüz ve Gürler, 2017).

Türkiye’de İPH ve pnömokok taşıyıcılığı sürveyansı ile ilgili çalışmalar yetersiz olup literatürde İPH etkeni serotiplerin belirlendiği pasif sürveyans ve epidemiyoloji çalışmaları mevcuttur (Haşçelik ve ark., 2023). Ülkemizde yetişkinlerde pnömokok taşıyıcılığında serotip dağılımının sürveyansının yapılmaması ve bunun sonucu olarak aşılama politikalarına yön verilememesi büyük bir sorun oluşturmaktadır. Pnömokok suşlarının serotip dağılımları farklılıklar gösterdiğinden her ülkenin ve hatta ülke içerisindeki her coğrafi bölgenin kendi serotiplerini belirlemesi ve antibiyotik direnç profilini ortaya koyması gerekmektedir (Öksüz ve Gürler, 2017). Bu çalışmada hastanemiz polikliniklerine başvuran erişkin hastalarda *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılık oranı ile taşıyıcılığı etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi, saptanan suşların serogrup/serotip dağılımı ve antibiyotik dirençleri ile pnömokokal aşıların bu serotipleri kapsama oranlarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Streptococcus pneumoniae (pnömokoklar), 1881’de iki mikrobiyolog; Fransa’da Louis Pasteur ve ABD (Amerika Birleşik Devletleri)’de George Miller Sternberg tarafından birbirlerinden bağımsız olarak tanımlanmıştır. Pasteur kuduz nedeniyle ölen bir çocuğun salyasını; Sternberg ise kendi salyasını tavşana enjekte ederek sırasıyla “*Microbe septicémique du saliva*” ve “*Micrococcus pasteurii*” isimlerini verdikleri bakteriyi üretmişlerdir. Yine bu yıllarda bu mikroorganizma pulmoner hastalığa neden olma eğilimi nedeniyle “*Pneumococcus*” olarak adlandırılmış, 1920’de mikroskopta görülen kok çiftlerine ithafen “*Diplococcus pneumoniae*” ismi önerilmiş, 1974 yılında ise sıvı besiyerinde karakteristik zincir kokları oluşturarak büyüyen bu bakteri günümüzde de bilinen “*Streptococcus pneumoniae*” ismini almıştır. İnsan lobar pnömonisindeki rolü 1880’lerin başında kesin olarak belirlenen bu bakterinin aynı on yıl içerisinde menenjit ve otitis medianın da etkeni olduğu açıkça ortaya konulmuştur (Watson ve ark., 1993).

Pnömokokların hastalıklardaki rolü tanımlandıktan sonra Felix ve George Klemperer ölü pnömokoklarla immünize ettikleri tavşanların aynı suşla yeniden enfeksiyona karşı korunduklarını ve bu korumanın aşılınmış tavşanlardan alınan serum ile alıcılara aktarılabilirdiğini göstermişlerdir. Neufeld ve Rimpau bu immünitinin fagositozu kolaylaştıran serum faktörlerine dayandığını göstererek yunanca “yemek hazırlamak” anlamına gelen “opsonizasyon” terimini açıklamışlardır Böylece humoral immünitinin anlaşılmasına önemli ölçüde yarar sağlanılmıştır (Watson ve ark., 1993). Neufeld 1900 yılında safra tuzlarının pnömokoklar üzerinde litik etkisinin olduğunu, 1902’de ise bir pnömokok süspansiyonuna spesifik antiserum eklenmesi ile makroskopik aglütinasyon ve mikroskopik olarak görünür kapsül şişme (quellung) reaksiyonunu göstermiştir (Watson ve ark.,1993; Austrian, 1999). Ardından antiserumların her pnömokok ile reaksiyon vermemesi üzerine Gillespie ve Dochoz tarafından farklı serotipler olduğu anlaşılmış, daha önce Neufeld ve Haendel tarafından tanımlanan pnömokokun tip 1 ve 2 serotipinin yanında serotip 3 ve serotip 4 olarak adlandırılan heterojen bir grubun varlığı ortaya konulmuştur (Watson ve ark., 1993).

Dochez ve Avery, 1917'de pnömokoklara özgü antiserumla etkileşen kapsüler polisakkariti tanımlamışlardır. Heidelberger ve Avery, kapsüler polisakkaritin serolojik aktiviteden sorumlu faktör olduğunu açık bir şekilde ortaya koymuşlardır. Böylece ilk protein dışı antijen tanımlanmıştır. 1926'da ise Felton ve Baily ilk kez pnömokokal kapsüler polisakkaritleri saflaştırmışlardır (Watson ve ark., 1993). 1937-1938 kışında bir devlet hastanesinde pnömoni salgınına durdurmak için Felton'un tip 1 polisakkariti aşılama programında başarıyla kullanılmıştır. Böylece spesifik kapsüler polisakkaritler ile aşılamanın pnömokok enfeksiyonuna karşı bağışıklığı indüklediği anlaşılmıştır. Bu gözlemler MacLeod ve arkadaşlarının II. Dünya Savaşı esnasında bir ordudaki askerler üzerinde yaptıkları bir çalışma ile desteklenmiştir. Pnömokok tip 1, 2, 5 ve 7 polisakkaritlerini içeren bir aşı kullanılmış, tip 2 ve 7'ye bağlı pnömoni insidansında belirgin azalma görülürken, aşı dışı serotiplere bağlı pnömoni insidansında azalma gözlenmemiştir. 1977'de, 14 pnömokok türünden kapsüler polisakkaritler içeren bir aşı onaylanmıştır, bunu 1983'te bugün hala kullanılan 23 kapsüler polisakkarit (PPA23) içeren bir aşı izlemiştir (Musher ve ark.,2022).

Morganroth ve Levy, 1911'de optokin olarak da bilinen bir kinin türevinin pnömokokların büyümesini engellediğini görmüşlerdir. Optokin Morganroth ve Kaufmann tarafından deneysel olarak enfekte olmuş fareleri tedavi etmek için kullanılması, spesifik bir antimikrobiyal kullanımının ilk örneklerinden biri olmuştur (Watson ve ark., 1993). 1912'de farelerden optokine dirençli pnömokokların izolasyonu ile pnömokoklar antimikrobiyal bir ajana direnç gösterdikleri belirlenen ilk mikroorganizmalar olmuşlardır (Austrian, 1999). Pnömokokların optokine hızla direnç geliştirmesi, optokinin toksik ve terapötik dozajları arasında dar bir etkinlik aralığının olması ve optik toksisitesinden ötürü kullanımına hızlıca son verilmiştir (Watson ve ark., 1993).

Griffith, 1928'de ölü kapsüllü pnömokok ve kapsülü olmayan canlı pnömokok suşlarını farelere enjekte ettiğinde, kapsülsüz suşun diğer suşla aynı kapsül tipine sahip pnömokoklara dönüştüğünü gözlemlemiştir. Yıllar sonra bu durum "transformasyon" olarak adlandırılmış ve bu genetik bilgi taşıyıcısının DNA olduğu ortaya çıkarılmıştır. (AlonsoDeVelasco ve ark., 1995).

Sulfonamidler pnömokok pnömonisine karşı kullanılan ilk terapötik ajanlar olmuşturlardır (Austrian, 1999). 1936-1940 yıllarında pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan sulfonamidlere kısa bir zaman içerisinde direnç gözlenmiş, dirençli ilk suş 1943 yılında bildirilmiştir (Gürler, 2008). 1944 yılında Tillett ve arkadaşları 40.000-100.000 ünite/gün dozlarında penisilin tedavisinin pnömokok pnömonisi olan hastaların iyileşmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir (Austrian, 1999). Penisilin tedavisi öncesi mortalite oranları pnömokokal pnömoni için %20, pnömokokal bakteriyemi için %50, pnömokokal menenjit için %80-100 iken, penisilin tedavisi ile bu oranlar gerileyerek sırası ile %5, %20 ve %30'lara düşmüştür. Penisilin dirençli ilk *Streptococcus pneumoniae* klinik izolatu 1967'de Papua Yeni Gine'den bildirilmiş, bunu takip eden süreçte penisilin direnci tüm dünyada yaygınlaşmıştır (Tomasz, 1997). Jacops ve ark. (1978) Güney Afrika'dan çoklu ilaca dirençli ilk pnömokoku bildirmişlerdir.

2.2. Mikrobiyoloji

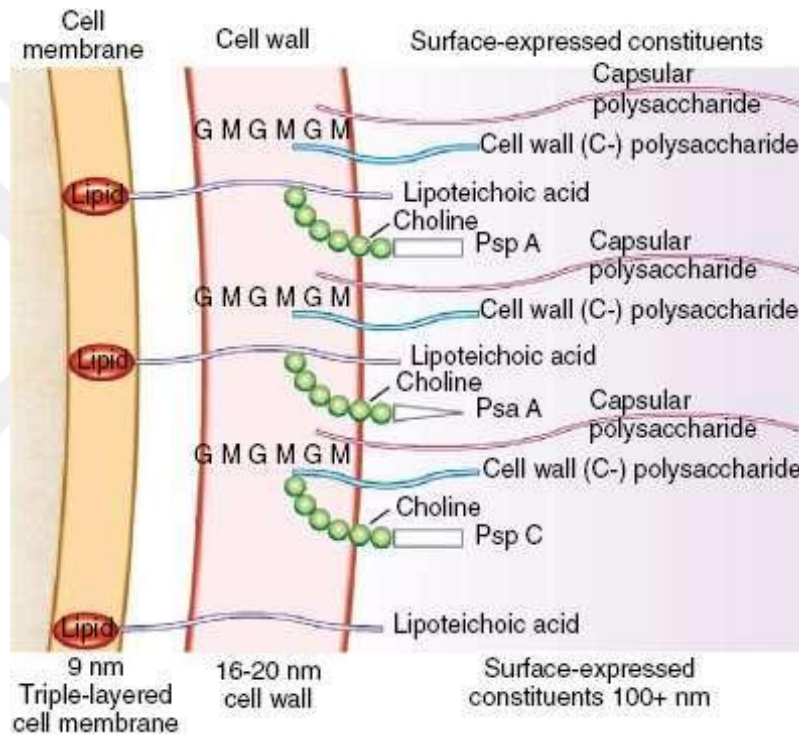
Streptococcaceae ailesinin *Streptococcus* cinsine ait olan *Streptococcus pneumoniae* gram pozitif bir bakteridir (Procop ve ark., 2017). Pnömokoklar, 0,5-1,2 µm çapında ve oval olup, çiftler (diplokok) veya kısa zincirler şeklinde dizilirler. Kapsüllü ya da kapsülsüz olabilen bu mikroorganizmalar gram pozitif boyanırlar ancak yaşlı hücreler kolayca dekolarize olup gram negatif boyanabilirler. Bu bakteriler değişik koloni morfolojileri gösterirler. Kapsüllü suşlar, genellikle büyük (kanlı agarda 1-3 mm çapında; çukulatamsı agarda daha küçük koloniler), mukoid ve yuvarlak; kapsülsüz suşlar ise daha küçük ve düz görünümde koloniler oluştururlar. Bütün koloniler zamanla otolize uğrar; bu durumda koloninin ortası erir ve çöküntülü bir görünüm oluşur. Aerobik ortamda inkübe edildiklerinde koloniler α-hemoliz oluştururlar. Kanlı agardaki bu görüntü pnömolizin üretimine bağlıdır. Bu enzim hemoglobini parçalayarak yeşil bir ürün oluşturur. Anaerobik ortamda ise β- hemoliz oluşturabilirler (Murray ve ark., 2016).

Pnömokoklar, üreme için kan ürünleri ile zenginleştirilmiş besiyerlerine ihtiyaç duyarlar. Bu bakteriler karbonhidratları fermente ederek laktik asit oluşturabilirler. Glukoz konsantrasyonu fazla olan besiyerlerinde zayıf üreme gösterirler ancak bu tür

besiyerlerinde laktik asit konsantrasyonu hızla toksik düzeylere ulaşarak bakterinin üremesini sınırlar. Diğer streptokoklar gibi katalaz enzimleri yoktur. Ortama dışarıdan katalaz eklenmezse, biriken hidrojen peroksit pnömokokların üremesini inhibe eder (Murray ve ark., 2016).

2.2.1. Pnömokokların yapısı

Streptococcus pneumoniae en dıştan içe doğru kapsül, hücre duvarı ve stoplazmik membran olarak isimlendirilen üç tabakadan oluşur (Şekil 1).



Şekil 1. *S. pneumoniae*'nin hücre zarı, hücre duvarı ve kapsül yapısı (Ekin, 2020).

Kapsül

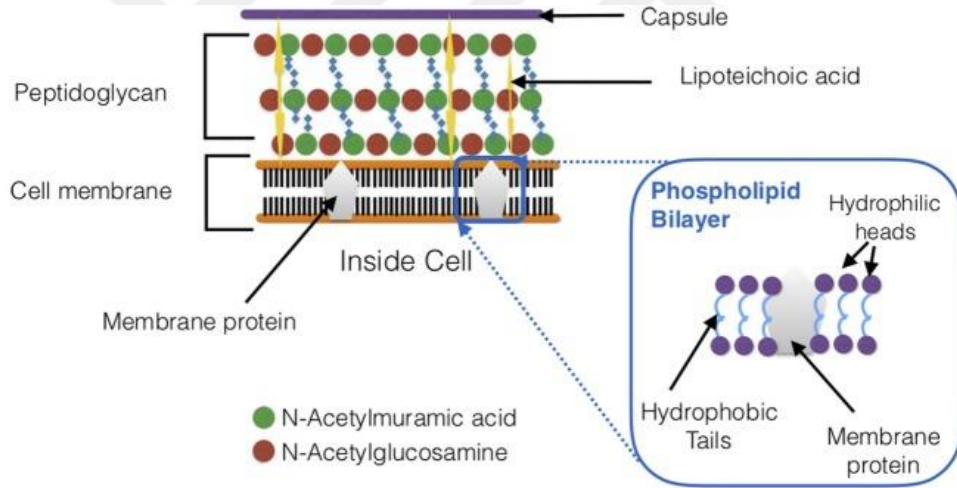
Virülan *Streptococcus pneumoniae* suşları polisakkarit yapıda bir kapsül taşırlar. Kapsüler polisakkaritler 2-7 adet monosakkarit içeren tekrarlayan birimlerden oluşurlar. Bu polimerler hücre duvarında peptidoglikan ve C polisakkaritine bağlıdırlar (Procop ve ark., 2017).

Pnömokok polisakkarit tabakası tüm bakteriyi tamamen çevreler. Bu tabakanın altında tüm pnömokoklarda ortak olan hücre duvarı polisakkariti (CWPS) olarak

bilinen, kapsüler polisakkaritin içinden çıkıntı yapan ve çok sayıda proteinden oluşan bir molekül vardır. Bu molekülü oluşturan proteinlerin en iyi karakterize edilenleri pnömokokal yüzey proteini A (pspA) ve pnömokokal hücrenin nazal epitelyuma yapışmasında rol oynayan pnömokokal yüzey adezin A (psaA)'dır (Watson ve ark., 1995).

Hücre duvarı

Pnömokokların hücre duvarında iki ana komponent bulunmaktadır. Biri gram-pozitif kokların sahip olduğu tipik yapıdaki peptidoglikan tabakası, diğeri ise teikoik asittir. Peptidoglikan tabakada bulunan N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asit alt birimlerinin art arda birleşmesiyle oluşan oligopeptit zincirleri birbirlerine pentaglisin köprüleriyle ve çapraz bağlarla bağlıdır (Murray ve ark., 2016). Pnömokokların hücre duvarı yapısı Şekil 2’de gösterilmiştir.



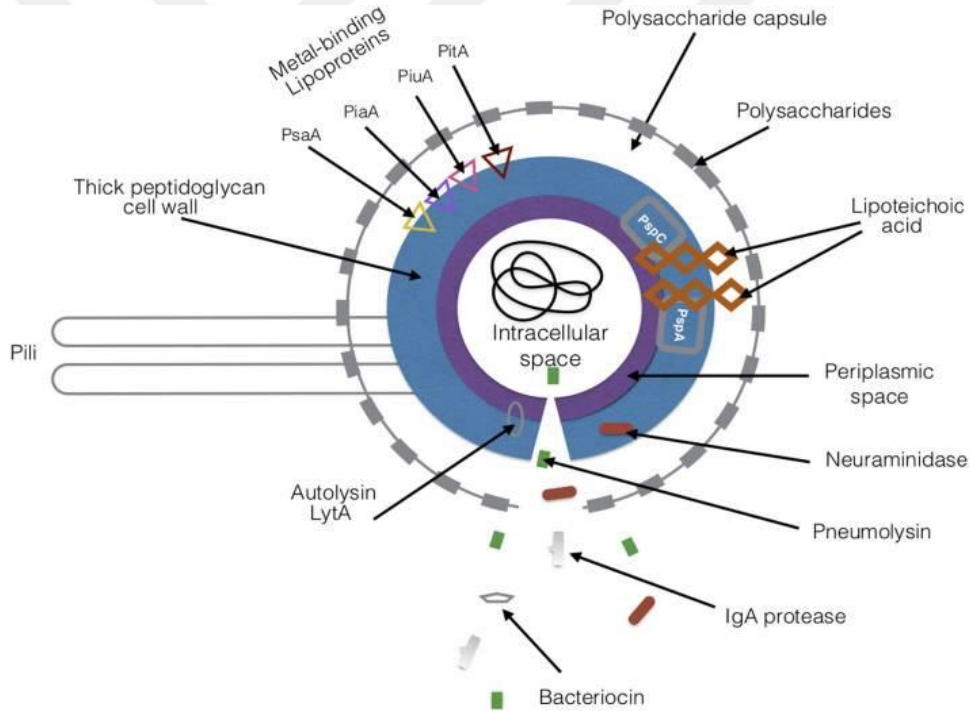
Şekil 2. *S. pneumoniae* hücre duvarının şematik gösterimi (Brooks ve ark., 2018)

Pnömokokların hücre duvarının bir diğer majör bileşeni teikoik asittir. Pnömokok hücre duvarında iki farklı formda teikoik asit bulunur. Bu moleküller yapısal olarak benzerdir ve glukoz, glukozamin, galaktozamin, fosfokolin ile ribitol-5 fosfat içeren tekrarlayan birimlerden oluşurlar (Procop ve ark., 2017). Yüzeydeki teikoik asit peptidoglikan tabakaya tutunmuştur. Türe spesifik olan bu yapı C polisakkaridi olarak bilinir. Bakterinin sitoplazmik membranındaki lipitlere kovalan olarak bağlı olan lipoteikoik asit ise memeli hücrelerindeki Forssman yüzey antijenleri ile çapraz reaksiyon verdiği için F antijeni olarak isimlendirilir (Murray ve ark., 2016).

Diğer insan patojenik bakterilerinin hücre duvarlarında kolin bulunmasına rağmen sadece pnömokoklar kolini spesifik olarak bağlayan ve adezyona aracılık eden yüzey proteinlerini eksprese ederler (Swiatlo ve ark., 2004).

2.2.2. Pnömokok virülans faktörleri

Geçmiş yıllarda polisakkarit kapsül, *Streptococcus pneumoniae*'nin en önemli virülans faktörü olarak kabul edilse de son yapılan çalışmalar diğer virülans faktörleri olan; pnömolizin (Ply), hyaluronidaz (Hyl), nöraminidazlar (NanA ve NanB), ana otolizin (LytA), pnömokokal yüzey adezin A (PsaA), kolin bağlayıcı protein A (CbpA) ve pnömokokal yüzey proteini A (PspA)'nın önemini ortaya çıkarmıştır (Jedrzejak, 2001). Pnömokokal virülans faktörleri Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3. *S. pneumoniae*'nin virülans faktörleri (Brooks ve ark., 2018).

Kapsül

Pnömokokların virülansı; öncelikle opsonizasyon, fagositoz ve fagositik hücrelerin hücre içi öldürme mekanizmalarına dirençli olmasıyla ilişkilidir. Bu direnç başlıca bakterinin polisakkarit yapıda kapsül taşımasına bağlıdır. Kapsül; C3b ve immünglobulinlerin Fc bölgelerinin fagositik hücrelerin yüzeyindeki ilgili reseptörlere

bağlanmasını engelleyerek antifagositik etki gösterir (Procop ve ark., 2017). Ayrıca bakteriyel kolonizasyon için çok önemlidir, bakterinin mukus aracılı klirensini engeller. Otolizisi sınırlayarak antibiyotiklerin etkisini azaltır (Mitchell ve Mitchell, 2010).

Kapsül polisakkaridi, suşların serolojik sınıflandırmasında kullanılır. *Streptococcus pneumoniae*'nin en az 91 kapsül tipi vardır ve bu tiplerin 23'ü pnömokoklara bağlı bakteriyemi ve menenjitlerin %88 inden sorumludur (Procop ve ark., 2017).

Hyaluronat liyaz (Hyl)

Hyaluronat liyaz, hyaluronidazlar olarak bilinen geniş bir enzim grubunun parçasıdır. Ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerinden hyaluronanı parçalayarak bakterinin dokuya invazyonunu kolaylaştırır (Jedrzejewski, 2001).

Pnömolizin (Ply)

Pnömolizin, bakterinin tüm klinik izolatları tarafından üretilen 53 kDa'lık bir protein olup otolizinin etkisiyle parçalanmış hücrelerden salınır (Jedrzejewski, 2001). Hücre zarındaki kolesterole tutunarak gözenekler oluşturur. Bu litik aktivitesinin yanında fagositik hücreler ve siliyer bronş epitel hücrelerine sitotoksik etki gösterir, makrofajlar tarafından sitokin (interlökin-1 (IL-1), interlökin-8 (IL-8), Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)) üretimini uyarır ve komplemanın klasik yolunu aktive eder (Mitchell ve Mitchell, 2010).

Hayvan modellerinde pnömolizinin; bakteriyemi, pnömoni ve menenjit ile ilişkili sağırılıkta rol oynadığı gösterilmiştir (Mitchell ve Mitchell, 2010).

Nöraminidazlar (NanA ve NanB)

Nöraminidaz hücre yüzeyleri ve vücut sıvılarındaki N-asetilnöraminik asidi parçalayan bir enzimdir (Mitchell ve Mitchell, 2010). Bu enzimin aktivitesi siyalik asit kaybını sağlayarak bakterinin yapıştığı N-asetilglukozamin (GlcNAc)'i açığa çıkarmakta, böylece bakteriyel adezyon ve kolonizasyon sağlanmaktadır. Bu durum hayvan modellerinde otitis media patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (Linder ve ark.,

1994). NanA (Nöraminidaz A), biyofilm oluşumunda önemli bir rol oynar (Mitchell ve Mitchell, 2010).

Pnömonokokal otolizin (LytA)

Otolizin hücrenin bölünmesi ve lizisi sırasında görev alan bir amidazdır. Hücrenin parçalanmasıyla pnömolizin ve alfa hemolizinin salınımına neden olmaktadır. Bu enzimi içermeyen mutant suşların virülansı, vahşi tip suşlara göre daha azdır. Virülansın azalmasının nedeni toksik hücre duvarı yapılarının ve pnömolizinin salınmaması nedeniyle inflamatuvar yanıtta azalma olmasıdır (Procop ve ark., 2017).

Otolizinin pnömonokokların penisilin ve vankomisin kaynaklı lizisine katkıda bulunduğu ve izolatlar arasında bu iki antibiyotiğe direncin kısmen LytA aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Mellroth ve ark., 2012).

Kolin bağlayıcı proteinler (CBP)

CBP'ler, proteinlerin fosforilkolin yoluyla hücre yüzeyine bağlanmasına aracılık eden bir grup proteini kapsar. Pnömonokoklar PspA, PspC ve LytA dahil olmak üzere 10-15 kolin bağlayıcı proteini kodlar. Bu proteinler, genellikle prolin açısından zengin bir segmentten oluşturulan esnek bir bağlayıcı peptit ve fonksiyonel bir N-terminal bölgesi tarafından takip edilen, yaklaşık 20 aminoasitlik tekrarların bulunduğu C-terminal kolin bağlama bölgesinden oluşan yapılara sahiptir (Kadioğlu ve ark., 2008).

PspA (Pnömonokokal yüzey proteini A) komplemanın C3 komponentine bağlanarak kompleman bağımlı opsonizasyonu engellemektedir. PspA aynı zamanda bir laktoferrin bağlayıcı proteindir ve bu aktivitesi sayesinde bakteriyi apolaktoferrinin bakterisidal etkisinden korumaktadır (Kadioğlu ve ark., 2008).

PspC (Pnömonokokal yüzey proteini C), farklı aktivitelerini yansıtan birkaç isimle bilinen çok işlevli bir hücre yüzey proteindir. Kolin bağlayıcı protein A (CbpA) olarak da bilinir. PspC ayrıca sekretuar IgA'yı taşıyan polimerik Ig (immünoglobulin) reseptörüne de bağlanır; bu nedenle SpsA (sekretuar pnömonokokal yüzey proteini A) olarak da adlandırılır. Bu protein ayrıca faktör H'ye bağlanarak alternatif kompleman

yolu aracılığıyla faktör C3b oluşumunu ve pnömokokal opsonizasyonu önlemektedir (Kadioğlu ve ark., 2008).

Diğer CBP'lere benzer yapısal özellik gösteren CbpA sırasıyla koline bağlanan tekrar bölgesini ve hücrelere bağlanan N-terminal bölgesini kullanarak, teikoik asit veya lipoteikoik asit kolini ile insan hücresi glikokonjugatları arasında bir köprü oluşturur. Bu durum pnömokokal hastalığın kolonizasyondan invazyona ilerlemesinde rol oynar (Jedrzejak, 2001). Yapılan çalışmalar CbpA eksikliği olan mutantların epitel hücrelerine daha az yapıştıklarını ve kolonizasyonun azaldığını göstermiştir (Rosenow ve ark., 1997).

Pnömokokal yüzey adezin A (PsaA)

PsaA, pnömokokların virülansına katkıda bulunan, Mn^{2+} ve Zn^{2+} gibi iyonların bakteri sitoplazmasına taşınmasını sağlayan bir metal permeazdır (Dintilhac ve ark., 1997).

Farelerle yapılan çalışmalar PsaA'ya karşı oluşan antikörlerin, pnömokokların nazofarengeal epitel hücrelerine yapışmasını azalttığını göstermiştir (Romero-Steiner ve ark., 2003). Johnson ve ark. (2002) farelerin PsaA ile mukozal immünizasyonunun pnömokok taşıyıcılığına karşı koruyucu olduğunu gözlemlemişlerdir. Ancak daha yakın tarihli bir çalışma, farelerin PsaA ile aşılmasının sistemik pnömokok enfeksiyonuna karşı yeterince koruma sağlamadığını ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle PsaA'nın pnömokokların virulansı üzerindeki rolü ve PsaA'ya yönelik antikörlerin koruyucu etkisi tartışmalıdır (Gor ve ark., 2005).

2.3. Epidemiyoloji

Streptococcus pneumoniae insan nazofarenksinde yaygın olarak kolonize olmakta ve pnömokokal enfeksiyonlar bu kolonizasyondan kaynaklanmaktadır (Ryan ve ark., 2019). Çocuklar 3-4 aylıkken kolonize olmakta ve 4 ay boyunca aldıkları serotiplerle kolonizasyon devam etmektedir. Pnömokok kolonizasyonunun pik insidansı 1 ile 3 yaş arası görülüp bu oran %40 ile %60 arasında olabilmektedir. Yetişkinlerde taşıyıcılık oranı %5 ile %10 arasında olup kapalı toplumlarda taşıyıcılık oranını %60 üzeri bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Taşıyıcılık süresi yaşla birlikte azalmakta, bu

nedenle pediyatrik grupta yetişkinlerden daha uzun sürmektedir (Procop ve ark., 2017). Mevsimsellik gösteren taşıyıcılık ve bununla ilişkili hastalıkların insidansı kış aylarında en yüksektir (Ryan ve ark., 2019).

Pnömonokokal taşıyıcılık ile ilişkili risk faktörleri arasında ırk yer almaktadır. Özellikle Avustralya Aborjinleri ve Yerli Amerikalılar'da daha yüksek taşıyıcılık oranlarına rastlanılmaktadır (Loughran ve ark., 2019). Çocuklarda nazofarengeal taşıyıcılık için bildirilen risk faktörleri arasında kış mevsimi, 6 yaşından küçük olma, küçük kardeş sahibi olma ve kreşe gitme sayılmaktadır. Yetişkinler için risk faktörleri sigara içmeyi (mevcut veya pasif), kronik obstrüktif akciğer hastalığının varlığını ve üst solunum yolu enfeksiyonunu içermektedir (Cillóniz ve ark.,2016).

Solunum salgılarında bulunan pnömokoklar kişiden kişiye direkt temas veya kapalı ortamlarda öksürük ve aksırık ile çıkarılan mikroaerosoller ile bulaşmaktadır. Kolonize kişilerin duyarlı olanlarla karşılaştığı çocuk yuvaları, kışlalar ve cezaevleri gibi kalabalık yaşam alanları yayılımı sağlamaktadır. Altta yatan bir viral solunum yolu hastalığı ve kronik hastalıklar kolonizasyon için hazırlayıcı faktörlerdir (Ryan ve ark., 2019).

Streptococcus pneumoniae; pnömoni, otit ve sinüzit gibi yaygın olarak görülen invaziv olmayan enfeksiyonların ve toplum kökenli pnömoninin (CAP) en yaygın etkenidir (Hasçelik ve ark., 2023). ABD'de her yıl tahmini 3 bin menenjit, 50 bin bakteriyemi ve 500 bin pnömoni vakasından sorumludur. Dünya çapında her yıl 5 milyondan fazla çocuk pnömokok hastalığından ölmektedir (Ryan ve ark., 2019). İPH, *Streptococcus pneumoniae*'nin eklemler, beyin veya kan gibi steril bölgelere yayılmasını ifade eder. İPH, özellikle 2 yaşın altında ve 65 yaşından büyük kişiler ile bağışıklığı zayıflamış bireylerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Hasçelik ve ark., 2023).

2015 yılının Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre küresel olarak, 5 yaşın altındaki çocuklar arasında tahmin edilen 5,83 milyon ölümün 294 bininin pnömokok enfeksiyonlarından kaynaklandığı tahmin edilmektedir (WHO, 2019). CDC (Amerika Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi) (2018) sörveyans verilerine göre ABD'de genel toplumda İPH insidansı 9,6/100.000, mortalite 1,05/100.000 olarak saptanmış olup bu

oranlar 65 yaş üstü kişilerde (İPH insidansı 24/100.000) genel topluma göre çok daha yüksek bulunmuştur. CDC (2020) sürveyans verilerine göre de ABD’de genel toplumda İPH insidansı 5,4/100.000, mortalite 0,78/100.000 olarak saptanmıştır. ECDC (Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi) (ECDC) (2012) invaziv bakteriyel hastalıklar sürveyans raporuna göre genel toplumda İPH insidansı 5,2/100.000 saptanmış olup bu hastalıklar en çok bebekleri (İPH insidansı 11,9/100.000) ve yaşlıları (İPH insidansı 15,4/100.000) etkilemiştir.

Streptococcus pneumoniae serotipleri yayılım, virülans ve antibiyotik direnci bakımından farklılık gösterir. Tanımlanmış 90’dan fazla pnömokok serotipinin yalnızca yaklaşık olarak üçte birinin pnömokokal hastalık veya taşıyıcılıkla ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır (Geno ve ark, 2015). Serotip 2 genellikle invaziv pnömokok hastalığına sebep olur. Serotip 1 ve 3 çoğunlukla pnömonili; serotip 6, 10 ve 23 ise sıklıkla menenjitli hastalardan izole edilen serotiplerdir (Öksüz ve Gürler 2017).

Pnömokokal serotiplerinin dağılımı yaşa ve coğrafi bölgeye göre farklılıklar gösterir. Tüm dünyada 5 yaşından küçük çocuklarda 19A, 19F ve 14; 16 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise 3, 6A, 7F ve 19A, serotipleri en yaygın görülen serotiplerdir (Hackel ve ark., 2013). Dünya genelinde İPH’lerden en sık 1, 3, 4, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotiplerinin izole edildiği bildirilmiştir. Küçük çocuklardaki İPH’lerde ise izole edilen baskın serotipler 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F ve 23F olup serotip 14 çocuk yaş grubundaki İPH’lerden izole edilen en yaygın serotip olması nedeniyle ayrı bir önem taşımaktadır (Aliberti ve ark., 2014). Dünya çapında, 6B, 6A, 9V, 14, 15A, 19F, 19A ve 23F serotipleri en yüksek penisilin ve eritromisin direnci oranlarını göstermiştir. Solunum izolatlarında en yüksek oranlar Güney Afrika, Asya ve Orta Doğu’dan rapor edilmiştir (Hackel ve ark., 2013). Serotip 3, 4, 6A, 6B, 7, 9N, 9V, 11, 12, 14, 15A, 15F, 16, 18C, 22, 23A, 23B, 31, 33 ve 35 mortaliteyle ilişkili bulunan serotiplerdir (Öksüz ve Gürler, 2017).

Türkiye’den yetişkinlerde İPH insidans ve mortalite oranları ile ilgili veri bulunmamakta, ulusal sürveyans sistemi kurulması için çalışmalar devam etmektedir (Hasçelik ve ark., 2023). Ülkemizdeki yetişkin popülasyondaki en son serotip dağılımını ve antibiyotik direncini ortaya koyan çalışma Hasçelik ve ark. (2023)

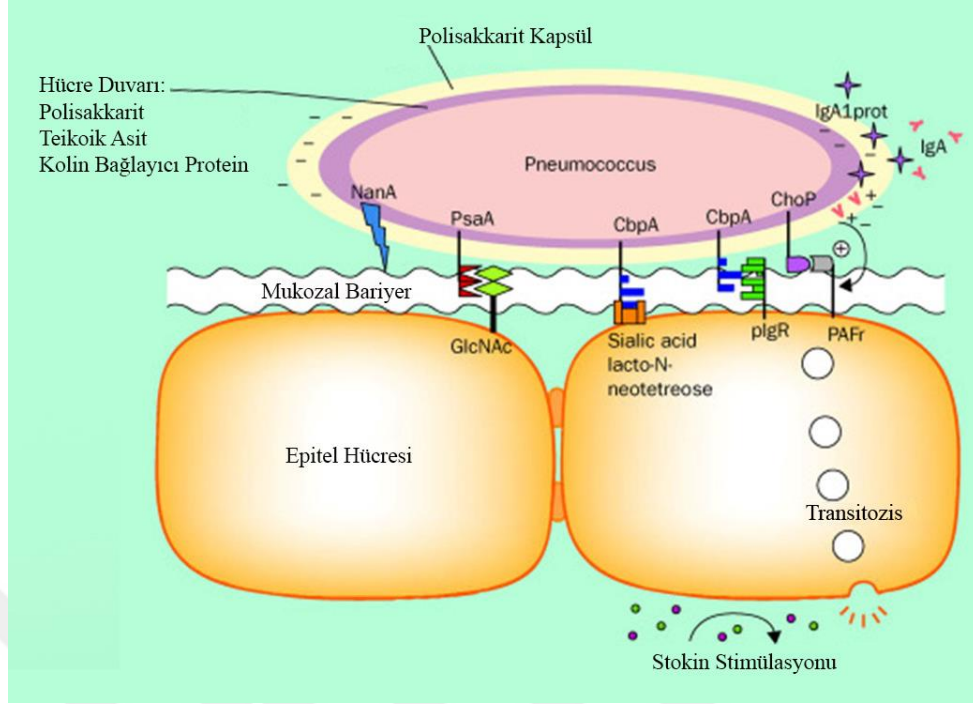
tarafından yapılmıştır. 2015 ve 2018 yılları arasında pnömoni, bakteriyemi, menenjit, plörit ve peritonit tanılı 18 yaş ve üzeri 410 yetişkin hastanın örneklerinden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşları ile yapılan bu çalışmada en sık görülen serotipler sırasıyla serotip 3 (%14,1), 19 F (%12) ve 1 (%9,3) olarak bildirilmiştir. İnvaziv pnömokok hastalığında penisiline direnç <65 yaş ve ≥65 yaş hastalarda sırasıyla %70.8 ve %57.1 olarak raporlanmıştır. İPH'si olan ve olmayan hastaların sırasıyla %21,1'inde ve %4,3'ünde sefotaksim direnci bildirilmiştir. Eritromisin ve moksifloksasine sırasıyla %38.2 ve %1.2 oranında direnç saptanmıştır (Hascelik ve ark., 2023).

2.4. Patogenez

2.4.1. Bakteriyel yapışma (aderans) ve kolonizasyon

Kolonizasyon, birçok kolonize bireyde semptom görülmemesine rağmen, hastalık oluşumu için gerekli ilk adımdır. Bu nedenle, pnömokokların nazofarengal mukozal epitel hücrelerine yapışması patogeneze giden süreçte önemlidir. Pnömokokal yüzey adezin A (PsaA) ve kolin bağlayıcı protein A/pnömokokal yüzey proteini C/ sekretuar pnömokokal yüzey proteini A (CbpA/PspC/SpsA) gibi yüzey proteinleri bakterinin konak hücreye bağlanmasında rol oynadığı gösterilen pnömokokal proteinlerdir (Marquart, 2021). Bakterinin yüzeyinde bulunan PsaA, epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan N-asetil glukozamine (GlcNAc), CbpA ise sialik asit, lakto-N-neotetraoz ve polimerik Ig reseptörüne bağlanır (Bogaert ve ark., 2004). ChoP (Fosforilkolin) epitel hücrelerindeki rPAF (trombosit aktive edici faktör reseptör)'lara bağlanarak bakterinin kolonizasyonunda ve invazyonunda rol oynar (Weiser ve ark., 2018). Pnömokoklar ve epitel hücreleri arasındaki etkileşim Şekil 4'de gösterilmiştir

Pnömokokların az bir kısmında epitelyal hücrelere tutunmasını ve kolonizasyonunu kolaylaştıran pililer vardır (Brooks ve Mias, 2018).



Şekil 4. *S. pneumoniae* ve epitel hücreleri arasındaki etkileşim (Bogaert ve ark., 2004).

Pnömonokokal bir enzim olan nöraminidaz, N-asetilnöraminik asidi parçalayarak mukusun viskozitesini azaltır. Böylece epitel hücreleri üzerindeki N-asetil-glukozamin (GlcNAc) reseptörleri açığa çıkmakta, PsaA'nın adezyonu kolaylaşmaktadır. İnfluenza ve parainfluenza virüsleri gibi nöraminidaz aktivitesi gösteren virüslerle gerçekleşen viral enfeksiyonlar pnömokokların adezyonunun ve kolonizasyonunun artmasına katkı sağlamakta böylece enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırmaktadır (Bogaert ve ark., 2004).

Klasik olmayan yüzey proteinleri (NCSP) olarak bilinen pnömokokal adezyon-virülans faktörü A (PavA) ve glikolitik enzimler (enolaz ve gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenaz (GAPDH)) pnömokokun konak hücreye bağlanmasını ve invazyonunu kolaylaştıran diğer adezinlerdir. PavA fibronektine; enolaz ve GAPDH ise plazminojene bağlanır (Brooks ve Mias, 2018).

Streptococcus pneumoniae'nin en önemli virülans faktörü olan polisakkarit kapsülü bakterinin mukus aracılı klirensini sınırlayarak kolonizasyonda büyük rol oynar (Brooks ve Mias, 2018).

2.4.2. Üst Solunum yollarının siliyer aktivitesinden korunma

Kolonizasyonu takip eden süreçte, organizma mukus içinde hapsedilir ve siliyer epitel hücrelerinin hareketiyle hava yollarından uzaklaştırılırsa bakterinin alt solunum yollarına ulaşması engellenmiş olur. Bakteriler salgısal IgA1 (sIgA1) proteaz ve pnömölizin üreterek bu savunma yönteminden kurtulabilirler. Salgısal IgA pnömokokları Fc kısmıyla mütine bağlayarak mukus içinde hapsedmektedir. Bakterinin IgA proteazı ise bu etkileşimi engeller. Pnömölizin ise konak hücre membranındaki kolesterole bağlanarak membranda delikler oluşturur; bu şekilde siliyer epitel hücreleri ve fagositik hücrelerin hasarına neden olur (Murray ve ark., 2016).

Bakterinin strese ve zorlu koşullara tepki olarak hayatta kalmasını desteklemek için oluşturduğu biyofilmler mukosiliyer savunma mekanizmalarından kaçmasına yardımcı olurlar (Brooks ve Mias, 2018).

2.4.3. Fagositozdan kaçış

Üst solunum yollarının siliyer aktivitesinden korunup kan dolaşımına geçen bakterilerin hayatta kalması konak direnç mekanizmasının bir sonraki basamağı olan fagositozdan kaçmalarına bağlıdır. Kapsüler polisakkarit bakterinin en önemli virülans faktörüdür ve fagositozu inhibe etmektir sorumludur. Kapsülü olmayan suşlar virülans değildir. Kapsüler polisakkaritin fagositlerin; kompleman, CRP, mannoz bağlayıcı proteinler ve hücre duvarında biriken antikorlar gibi opsonize edici serum bileşenlerine fiziksel olarak ulaşmasını önleyerek ve sahip olduğu negatif yük nedeniyle fagositer hücreleri elektrostatik itme ile fagositozu inhibe ettiği düşünülmektedir (Loughran ve ark., 2019).

Bakterinin fagositozdan korunmasında etkili olan bir diğer bakteriyel komponent ise pnömölizinlerdir. Bakteri fagositik hücrenin oksidatif patlama olayını baskılayan pnömölizini sayesinde fagositozdan korunur (Murray ve ark., 2016).

2.4.4. İnflamasyon ve sitotoksiste

Pnömokoklar, hücre duvar yapıları ve pnömölizin enzimleriyle inflamatuvar hücreleri enfeksiyon odağına doğru çekerek kontakta yoğun bir inflamatuvar cevaba yol

açarlar. Peptidoglikan ve teikoik asidi içeren pnömokokların hücre duvar yapılarının komplemanı alternatif yoldan; pnömolizinin ise komplemanı klasik yoldan aktive etmesi kemotaktik etkili C3a ve C5a'nın salınmasıyla sonuçlanır (Murray ve ark., 2016). Serotip spesifik antikorların bulunmadığı bir konakçıda bu basamaklar, kapsülle kaplanmış pnömokokların fagositozunda etkisiz olan lökositlerin birikimini hızlandırır. Sınırlı da olsa öldürülebilir bakterilerden açığa çıkan hücre duvarı yapıları ve pnömolizinerler daha fazla inflamasyon ve sitotoksositeye yol açarlar (Loughran ve ark., 2019). Aktive lökositlerden salınan TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinler enfeksiyon bölgesine daha fazla inflamatuvar hücre göçüne ve doku hasarına, aynı zamanda ateş ve pnömokok enfeksiyonunun diğer karakteristik belirtilerine neden olurlar (Murray ve ark., 2016).

Pnömokoklar enflamasyondan kaynaklanan patolojiye ek olarak pnömolizinin ve hidrojen peroksit ile sitotoksik etki gösterirler. Hücre zarındaki kolesterole tutunarak gözenekler oluşturan pnömoliziner makrofajlar ve siliyer epitel hücrelerine sitotoksik etki gösterir. Bu durum alveoler-kılcal bariyerin bozularak bakterilerin kan dolaşımına geçmesinden, orta kulakta işitme kaybına katkıda bulunan koklea ve tüylü hücrelerin hasar görmesinden ve menenjit sırasındaki nöronal hasardan sorumludur (Loughran ve ark., 2019). Pnömokokal metabolizmanın ürünü olan hidrojen peroksit (H₂O₂) ise reaktif oksijen ara ürünlerinin yol açtığı doku hasarına katkı sağlamaktadır (Murray ve ark., 2016). Ayrıca nöronların apoptozuna neden olan mitokondriyal hasara ve kardiyomyositlerin hasarına neden olmaktadır (Loughran ve ark., 2019).

2.4.5. Pnömokoksik enfeksiyonlarda konak savunma mekanizmaları

Pnömokoksik enfeksiyonlara karşı korunmada hem humoral hem de hücrel immün yanıt birlikte rol oynamaktadır. Bakteriye karşı en önemli vücut savunma mekanizması kapsül polisakkaritlerine karşı oluşan spesifik antikorlardır. Pnömokokların konak aracılı öldürülmesi, bakterinin kompleman ile birlikte serotipe özgü bir antikor tarafından opsonizasyonunu ve ardından fagositozunu gerektirmektedir (Tünger, 2000).

Bakterinin kandan temizlenmesinde serotipe özgü immüno globulinler, karaciğer ve dalaktaki fagositer hücreler ile kompleman sistemi rol oynar. Bu nedenle konjenital

immünglobulin veya kompleman eksiklikleri, splenektomi ve karaciğer sirozu pnömokoksik enfeksiyonlar için önemli risk faktörleridir. Bu durumların varlığında kapsüllü bakterilerin kanda bulunan miktarları ve bulunma süreleri artmaktadır. Yüksek miktarlardaki bakteriyemi, pnömokokların BOS (beyin omurilik sıvısı) veya eklemler gibi steril vücut bölgelerine geçmelerine yol açar. Pnömokoklar BOS'a girdikten sonra, savunma mekanizmalarının yetersizliğinden hızlıca çoğalırlar. Salgıladıkları nöraminidaz enzimleriyle membran glikoprotein ve glikolipidlerini parçalayarak meninkslere invazyon yaparlar (Tünger, 2006).

Pnömokokların akciğerlerden temizlenmesinde nötrofiller ve alveoler makrofajlar rol oynar. Nötrofiller kapsül tipine karşı oluşan özgül antikorların (IgG1, IgG2, IgM, IgA) varlığında, kompleman sisteminin aktivasyonu ile fagositoz ve hücre içi öldürme mekanizmalarını kullanarak bakteriyi öldürürler. Antikorlar tarafından başlatılan komplemana bağlı opsonizasyonun, pnömokoklarla savaşmada en önemli savunma mekanizması olduğu düşünülmektedir. Opsonizasyon sonucu kompleman sistemi klasik yoldan aktive olur. Tipe spesifik antikorların yokluğunda bakteriler bu savunma mekanizmasından kaçabilirler. Akciğerin interstisyel dokusuna geçerek kan ve lenf dolaşımı ile tüm vücuda yayılabilirler (Tünger, 2006).

Pnömokok enfeksiyonlarının oluşumunda bakteriye ait virülans faktörlerinin yanısıra konağa ait immun cevap da çok önemlidir. Nazofarengeal kolonizasyondan sonra üst tükürük tüpleri, sinüsler ve bronşlara yerleşerek replike olan pnömokoklar konak savunma mekanizmalarını bozan altta yatan bir tıbbi durum yoksa normal konak savunma mekanizmaları ile temizlenebilirler (Tünger, 2000). Ancak konağa ait bazı durumlar pnömokok hastalıklarına neden olan hazırlayıcı faktörlerdir. Viral enfeksiyonlar; üst solunum yollarının savunma mekanizmalarında bozukluğa neden olan sigara içimi gibi durumlar; kronik bronşit, astım, KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı) veya akciğerin bronkojenik ve skuamoz hücreli kanseri gibi altta yatan bir bronkopulmoner hastalığın varlığı ve humoral immün yanıtın bozulmasına yol açan durumlar (örneğin; myeloma, lenfoma, kronik lenfositik lösemi, hepatik siroz, kompleman komponentlerinin eksikliği) pnömokok enfeksiyonlarına zemin hazırlarlar (Procop ve ark., 2017). Pnömokok enfeksiyonlarına zemin hazırlayan durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Pnömonokok enfeksiyonlarına zemin hazırlayan durumlar (Çelik, 2017)

	Primer	Sekonder
Anatomik	Konjenital BOS kaçağı	Östaki tüpünün drenajının bozulması Travmatik BOS kaçağı Kohlear implant KOA, astım, viral (influenza) enfeksiyon (Mukosilyer aktivitede azalma)
Defektif antikor üretimi	Konjenital agammaglobulinemi CVID Selektif IgA eksikliği Polisakkaridlere seçici yanıt azlığı Hiper-IgM sendromu Hiper-IgE sendromu	Kronik lenfosit lösemi Multiple myelom HIV enfeksiyonu
Kompleman eksikliği / yokluğu	Klasik yol (C2, C1, C4 düşüklüğü) Alternatif yol (Faktör I, H ve B düşüklüğü) C3 düşüklüğü (bütün yollar) MBL eksikliği ve polimorfizmi	Nefrotik sendrom Kompleman tüketimi
Yetersiz PMNL (polimorf nükleer lökosit)	Siklik nötropeni	İlaç ilişkili nötropeni Aplastik anemi
Nötrofil disfonksiyonu	Fc γ reseptör IIa (<i>R131</i> alleli) (IgG2 için düşük avidite) Chediak-Higashi sendromu	Diyabetes mellitus
Retikuloendotelyal hücre defekti	Konjenital aspleni Hipospleni	Splenektomi Orak hücreli anemi Portal hipertansiyon
Multifaktöriyel/ Diğer	IRAK4 eksikliği (sitokinlerde azalma)	Uç yaşlar (≤ 2 yaş ve ≥ 65 yaş) HIV/AIDS Kronik organ disfonksiyonu (akciğer, karaciğer, böbrek, kalp) Alkolizm Solid organ ve kemik iliği nakli Lenfoma
Çevresel		Hava kirliliği Sigara içmek Kalabalık ortamda yaşama (çocuk gündüz bakım evleri, hapishane, asker koğuşu, vs.) Soğuk hava

CVID: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik, HIV: Human Immunodeficiency Virus, AIDS: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu, IRAK4: Interleukin-1 receptor-associated kinase 4, MBL: Mannoza bağlayıcı lektin

2.5. Pnömonokok Enfeksiyonları

2.5.1. Pnömoni

Streptococcus pneumoniae toplum kökenli pnömoninin en yaygın etkenidir (Geno ve ark., 2015). Pnömonokokal pnömoni, bakterinin aspirasyonu ile alveol boşluklarındaki besin yönünden zengin olan ödem sıvısında hızlıca çoğalmasıyla gelişmektedir. Konjesyonlu kapillerlerden sızan eritrositlerin alveollerde birikmesini nötrofiller ve alveolar makrofajlar izlemektedir. Kapsüle özgü antikorların gelişmesiyle bakterinin fagositozu ve öldürülmesi kolaylaştığından iyileşme gerçekleşir (Murray ve ark., 2016).

Genellikle semptomların başlamasından 1-3 gün önce viral solunum yolu enfeksiyonu bulguları mevcut olan hastalarda ani başlangıçlı şiddetli titreme ve 39-41°C'lere varan sürekli ateş görülür. Hastaların çoğunda kanlı balgam, prodüktif öksürük ve plörezi (göğüs ağrısı) yakınması bulunmaktadır. Hastalık çoğunlukla aspirasyon ile ilişkili olduğundan akciğerin alt loblarında lokalize olur. Bu nedenle lobar pnömoni olarak isimlendirilmektedir. Bununla birlikte çocuk ve yaşlı hastalarda daha yaygın olarak bronkopnömoni gelişebilmektedir. Pnömonokokal pnömonisi olan hastaların kan kültürü pozitifliği oranı % 20-30 arasındadır (Procop ve ark., 2017). Uygun antibiyoterapiyle klinik olarak hızla iyileşen hastalarda radyolojik bulguların düzelmesi 2-3 hafta sürmektedir (Murray ve ark., 2016).

Pnömonokok pnömonisinin komplikasyonları arasında akciğer absesi, perikardiyal enfeksiyonlar, ampiyem, plevral efüzyonlar ve endokardit yer alır. Pediyatrik pnömonokok enfeksiyonunun komplikasyonu olarak HÜS (Hemolitik Üremik Sendrom) görülebilir. Özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda görülen bu komplikasyonun insidansı %0.04 ile %0.6 arasındadır. HÜS ile ilişkili pnömonokok pnömonisi son zamanlarda yetişkinlerde de bildirilmiştir (Procop ve ark., 2017).

Pnömonokokal pnömoniye bağlı mortalite oranı bakterinin serotipi, hastanın yaşı ve altta yatan hastalık varlığına bağlı olarak değişmekle birlikte %5 dir. Bakterinin tip 3 serotipinin neden olduğu enfeksiyonlarda, yaşlı hastalarda ,splenektomili veya splenik

yetmezliği olan hastalarda ve bakteriyeminin geliştiği hastalarda mortalite oranı daha yüksektir (Murray ve ark., 2016).

2.5.2. Akut sinüziti ve akut otitis media

Pnömokoklar paranazal sinüslerin ve kulağın akut enfeksiyonunda sık rastlanılan bir etkidir. Çocukluk yaş grubunda pnömokoklar akut otitis media olgularının %40-50'sine neden olurlar. Pnömokoklar, tiplendirilemeyen *H.influenza* ile birlikte akut ve subakut sinüs enfeksiyonlarının yaklaşık % 70'inden de sorumludurlar (Procop ve ark., 2017).

Hastalık çoğunlukla viral bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben PMNL infiltrasyonu ile sinüslerde ve kulakta tıkanıklık sonucu gelişir (Murray ve ark., 2016). Otitis media gelişen hastalarda otoskop muayenesinde timpanik membran iltihaplı, hareketsiz ve şişkin olarak görülür. Çocuk hastaların çoğunda rinore ve nazal akıntı vardır ve yaklaşık üçte ikisi ateşlidir. Komplikasyonlar arasında timpanik membran perforasyonu, mastoidit, fasiyal sinir paralizisi, bakteriyemi ve septik artriti yer alır. Tanı için en iyi örnekler miringotomi veya timpanosentez ile alınır (Procop ve ark., 2017).

2.5.3. Menenjit

Streptococcus pneumoniae menenjiti genellikle bakteriyemi sırasında mikroorganizmanın koroid pleksus yoluyla girerek meninklere yerleşmesiyle ya da kafa travmaları sonrasında enfeksiyon bölgesine yakın bir bölgeden (rneğin; sinüziti mastoiditi, otitis media odağından) santral sinir sistemine doğrudan girmesiyle gelişir. Pnömokokal menenjitte yetişkinlerde; ateş, ense sertliği ve mental durum değişiklikleri görülürken bebeklerde klinik tablo daha çok ağlama, huzursuzluk, halsizlik, emme bozukluğu, kusma ve nöbetler şeklindedir (Procop ve ark., 2017).

Streptococcus pneumoniae, toplum kökenli bakteriyel menenjitin en sık görülen etkidir ve yetişkin vakaların %70'ine neden olur. Pnömokokal menenjit yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla ilişkilidir; hastaların %18-30'u ölür ve hayatta kalanların yarısında en sık işitme kaybı ve bilişsel eksiklikler olmak üzere nörolojik sekeller meydana gelir (Engelen-Lee ve ark., 2016). KPA7 aşısının kullanılmaya

başlanması ile, ulusal aşı şemasına bu aşığı dahil eden bütün ülkelerde özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda pnömokok menenjitinin insidansında azalma olmuş ancak aşıda bulunmayan pnömokok serotiplerine bağlı menenjitlerde (örneğin; serotip 19A) belirgin artış olmuştur. Bu serotip KPA13 aşısında bulunmaktadır (Procop ve ark., 2017).

Pnömokok endokarditi pnömokok menenjitinin nadir görülen bir komplikasyonudur ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir. Pnömokok menenjitinin diğer nadir görülen komplikasyonları ise spinal epidural apse, vertebra osteomyeliti ve paraspinal absedir (Procop ve ark., 2017).

2.5.4. Bakteriyemi

Gizli bakteriyemi, belirgin bir enfeksiyon odağı olmayan ve klinik olarak hasta görünmeyen ateşli bir çocuğun kan dolaşımında bakteri varlığı olarak tanımlanmaktadır (Steele, 2023). Primer bakteriyemi olarak da bilinen kaynağı bilinmeyen bakteriyemi, İPH vakalarının yaklaşık %5-20'sinde rapor edilmiştir (Musher, 2023). Konjuge pnömokok aşısının bulunmasından önce, ateşi 39°C'nin üzerinde olan ve herhangi bir enfeksiyon odağı bulunmayan 3-36 ay arası çocukların %3-5'inde bakteriyemi bildirilmiştir. Tamamen aşılanmış çocuklarda görülme sıklığının artık çok daha düşük, yaklaşık %0,5 olduğu tahmin edilmektedir (Steele, 2023). Erişkinlerde pnömokokal bakteriyemi vakalarının çoğunluğu pnömoni ile ilişkiliyken, çocuklarda enfeksiyonun birincil bölgesi sıklıkla bilinmemektedir (Cobo ve ark., 2012).

Pnömokokal bakteriyemide normal veya hasarlı kalp kapağı olan hastalarda endokardit gelişebilir ve çoğunlukla kapak dokusu zarar görür (Murray ve ark., 2016). Bakteriyemi için genel vaka ölüm oranı yaklaşık %20'dir ancak yaşlı yetişkinlerde bu oran %60'a kadar çıkabilir. Bakteriyemi gelişen aspleni hastalarında fulminan bir klinik seyir görülebilir (CDC, 2022).

2.5.5. Diğer enfeksiyonlar

Pnömokoklar nadir olarak; endokardit, perikardit, osteomyelit, septik artrit, peritonit, kadınlarda pelvik enfeksiyonlar, neonatal enfeksiyonlar ve deri/yumuşak doku

enfeksiyonlarına neden olabilirler. Hastaların çoğunda diyabet, alkolizm, kanser, sistemik lupus eritematozus (SLE) veya HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonu gibi altta yatan hastalıklar ve menenjit ya da pnömoni gibi başka bir pnömokok hastalığı odağı bulunmaktadır (Procop ve ark., 2017).

2.6. Pnömokokların Tanımlanması

2.6.1. Klasik tanımlama

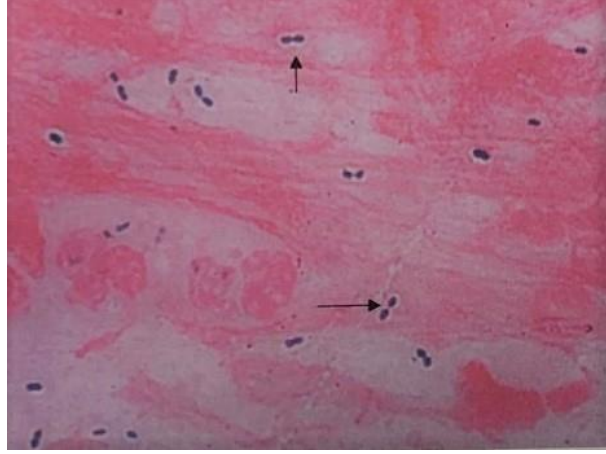
Streptococcus pneumoniae kolonileri laboratuvarlarda başlıca 4 özellik ile tanımlanmaktadır:

1. Koloni morfolojisi ve gram boyama özellikleri
2. Katalaz testinin negatif olması
3. Safrada erime testinin pozitif olması
4. Optokine duyarlı olması

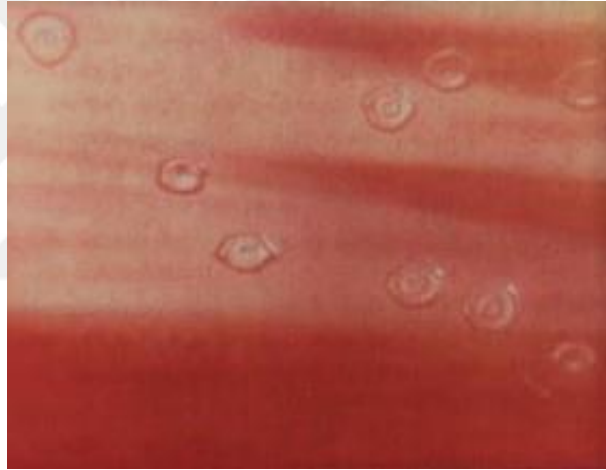
Koloni morfolojisi ve gram boyama özellikleri

Streptococcus pneumoniae gram boyalı preparatlarda gram pozitif, lanset şeklinde diplokoklar olarak görülür. Nadiren tek tek veya kısa zincirler şeklinde de görülebilirler (Akbaş, 2014). *Streptococcus pneumoniae*'nin gram boyalı görüntüsü Şekil 5'de gösterilmiştir.

Streptococcus pneumoniae zor üreyen bir bakteridir. Bu bakterinin üremesi için kanlı agarda 35-37 °C sıcaklık ve %5 CO₂'li ortamda inkübasyon tercih edilir. Kanlı agar plağında bu bakteriler; alfa-hemolitik, küçük, gri renkli koloniler şeklinde görülürler ve yeni kültürlerde viridans streptokoklar ile karıştırılabilirler. Ancak 24-48 saatlik kültürlerde kolonilerin ortası çökmeye başlar ve koloniler düzleşir. Bu koloni morfolojisiyle viridans streptokoklardan ayırt edilebilirler. Anaerobik koşullarda inkübe edildiklerinde ve kapsül miktarına da bağlı olarak suşlar daha büyük ve mukoid koloniler oluşturabilirler (Akbaş, 2014). Tipik pnömok kolonileri merkezi bir çukurlaşma gösteren düğme şeklinde (Şekil 6) veya mukoid görünümlü (Şekil 7) kolonilerdir (Sadowy ve Hryniewicz, 2020).



Şekil 5. Pnömonili bir hastanın balgamından yapılan gram boyamada lanset şeklinde oval diplokoklar oluşturan *S. pneumoniae* (Ryan ve ark., 2019).
*Çiftler etrafındaki açık haleler, gram boyama yöntemi ile boyanmayan kapsülü gösterir.



Şekil 6. *S. pneumoniae* (ortasında çökme olan koloniler) (Murray ve ark., 2009a)



Şekil 7. *S. pneumoniae* (mukoid görünümlü koloniler) (Murray ve ark., 2009a)

Katalaz deneyi

Hidrojen peroksit (H₂O₂), bakterinin katalaz enziminin olup olmadığını test etmek için kullanılır (Murray ve ark., 2009b). Daha önce de değinildiği gibi diğer streptokoklar gibi pnömokokların da katalaz enzimleri yoktur (Murray ve ark., 2016) .

H₂O₂ (%3 lük) ticari olarak bulunmaktadır ve bu deney iki şekilde yapılabilir:

Lam metodu:

Test edilecek koloniler temiz bir lam üzerine aktarılır ve üzerlerine bir damla %3 lük H₂O₂ eklenir. Gaz kabarcıklarının oluşumu gözlenir. Katalaz pozitif mikroorganizmalar kabarcık oluştururlar. Eritrositlerde de katalaz enzimi bulunduğu için lam üzerine taşınan bir kan hücresi yalancı pozitif sonuç verebilir. Bunun için kan içermeyen besiyerlerinin seçilmesine dikkat edilmelidir (Murray ve ark., 2009b).

Tüp metodu

Bir gece inkübe edilerek hazırlanmış yatık besiyerindeki saf bakteri kültürü üzerine 1ml %3'lük H₂O₂ damlatılır ve hemen gaz kabarcıklarının oluşumu gözlenir. Katalaz pozitif mikroorganizmalar kabarcık oluştururlar (Murray ve ark., 2009b).

Optokin duyarlılık testi

Optokin (etilhidrokuprein hidroklorür) pnömokokları viridans streptokoklardan ayırt etmek için kullanılan bir kinin türevidir (Karunanayake ve Tennakoon, 2011).

Optokin duyarlılık testi için saf kültürden birkaç koloni alınarak kanlı agar ekim yapılır. Ekim yapılan alana optokin diski yerleştirilir. Test plakları 35-36 °C'de, %5 CO₂'li ortamda bir gece süresince inkübe edilir. *Streptococcus pneumoniae* izolatları 6 mm disk (5 µg optokin içeren) ile ≥14 mm ve 10 mm disk ile ≥16 mm inhibisyon zonu gösterirler (Murray ve ark., 2009a).

Yapılan çalışmalar kullanılan besiyeri ve inkübasyon ortamının optokin zon boyutlarında yanlışlıkla küçülmeye yol açabileceğini göstermiştir (Gardam ve Miller,

1998). Yine bazı çalışmalar , *Streptococcus pneumoniae* izolatlarının gliserol içinde donmuş olarak saklanması optokin direncine yol açabileceğini bildirmiştir (Robson ve ark., 2007).

Nadir olmakla birlikte, pnömokok izolatlarında özellikle atipik koloni morfolojileri ile ilişkili olarak tanımlamada sorunlara yol açabilecek optokin direnci bildirilmiştir (Arbique ve ark., 2004). Bu nedenle viridans streptokokları pnömokoklardan ayırt etmek için tek yöntem olarak optokin testini kullanan laboratuvarların, izolatu pnömokok olarak tanımlamak için safra çözünürlüğü testi veya türe özgü kapsüler antijen saptama testi gibi ek bir tanımlama yöntemi kullanması gerekmektedir (Karunanayake ve Tennakoon, 2011).

Streptococcus pneumoniae'ye benzeyen *Streptococcus pseudopneumoniae* olarak adlandırılan viridans streptokok grubundan yeni bir tür belirlenmiştir. *S. pseudopneumoniae* suşlarının kapsülleri yoktur ve % 5-10 CO₂'li ortamda inkübe edildiklerinde optokin dirençli ancak ortam atmosferinde inkübe edildiklerinde optokin duyarlıdır. Bu suşlar safrada erimezler. Bu nedenle safra çözünürlüğü testi, *S. pneumoniae*'nin tanımlanması için optokin testinden daha spesifiktir (Arbique ve ark., 2004).

Safrada erime testi

Pnömokokları diğer alfa-hemolitik streptokoklardan ayırt etmek için kullanılan bir diğer testtir. Safra çözünürlüğü, safra reaktif olan deoksikolatın *Streptococcus pneumoniae*'nin majör otolizini olan L-alanin muramil amidazı (LytA) aktive ederek hücreyi eritmesiyle sağlanır. Pnömokokların safrada çözünmeyen suşları da bildirilmiştir (Obregón ve ark., 2002).

Bu test üç şekilde yapılabilir:

Direkt plak yöntemi

Bu yöntemde bir damla % 10'luk safra solüsyonu besiyeri plağındaki şüpheli koloninin üzerine doğrudan damlatılır ve agar yüzü yukarı bakacak şekilde 35 °C'de normal atmosferde 15-30 dakika veya damla kuruyuncaya kadar bekletilir. *S.*

pneumoniae kolonileri tamamen yok olurlar veya yassılmış olarak görülürken diğer viridans streptokok kolonileri değişmezler (UMS, 2015).

Test tüp yöntemi

Saf kültürden koloniler alınarak 0,5 ml fizyolojik tuzlu su ile 1 McFarland ayarında bakteri süspansiyonu hazırlanır. Test tüpü ve kontrol tüpü olmak üzere iki tüp kullanılarak her birine 0,25 ml bakteri süspansiyonu konur. Test tüpüne 5 damla % 2'lik safra solüsyonu, kontrol tüpüne 5 damla fizyolojik tuzlu su eklenir. Tüpler hafifçe çalkalanıp 35 °C'de 2 saat kadar inkübasyona bırakılır. 15-20 dakikada bir safra solüsyonu içeren tüpteki bulanıklık kontrol edilir. 2 saatlik inkübasyon süresi sonunda test tüpünde kontrol tüpüne göre bulanıklığın kaybolması safrada erime bulgusudur (UMS, 2015).

Direkt lam yöntemi

Test lamı ve kontrol lamı olarak iki lam hazırlanır. Her iki lama da şüpheli üremenin olduğu kan kültüründen 1 damla damlatılarak; test lamının üzerine 1 damla % 10'luk safra solüsyonu, kontrol lamının üzerine 1 damla fizyolojik tuzlu su eklenir. Kurumaya bırakılan lamlar gram veya metilen mavisi ile boyanarak kokların varlığı açısından incelenir. Mikroskopik incelemede kontrol lamında diplokoklar görülürken test lamında organizmanın görülmemesi safrada erime testinin pozitifliğini gösterir (UMS, 2015).

2.6.2. Otomatize sistemler ile tanımlama

Otomatize sistemler, genellikle doğruluk ve hızlandırılmış sonuç süresi gibi faydalar sundukları için rutin mikroorganizma tanımlaması için klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında sıklıkla kullanılır. Ancak, α -hemolitik streptokokların tanımlanmasındaki sistem sınırlamaları ve laboratuvarında kullanılan geleneksel biyokimyasal testlere güvenilmesi nedeniyle pnömokokların tanımlaması için sıklıkla kullanılmazlar (Mittman ve ark., 2010).

API® rapid ID 32 Strep veya VITEK® 2 gibi otomatize sistemlerin, *S. pneumoniae*'nin de içinde bulunduğu mitis streptokok grubunun tanımlanmasında sınırlı bir faydası vardır (Sadowy ve Hryniewicz, 2020). API 20 Strep sistemi ve çeşitli ticari biyokimyasal bazlı testler değerlendirilmiş, bu testlerin genel olarak optokin duyarlılığı ve/veya safra çözünürlüğü testi eklenmeden *S. pneumoniae*'yi ayırt etmediği görülmüştür (Arbique ve ark., 2004). Mittman ve ark. (2010); 311 *S. pneumoniae* suşu ile yaptıkları bir çalışmada Vitek 2 ve Phoenix sistemlerinin pnömokok tanımlama yeterliliği açısından benzer olduğunu bulmuş, sonuç alma süresini geciktiren ve doğruluğu güvenilir olmayan rutin fenotipik testlere tercih edilebileceğini belirtmişlerdir. Bir çalışmada Phoenix otomatize sisteminin streptokok ve enterokok türlerinin tanımlanmasındaki performansı araştırılmış, sonuçlar güvenilir bulunmuş ve SMIC/ID-2 panelinin özellikle beta-hemolitik streptokoklar ve pnömokoklar için etkili olduğu kanıtlanmıştır (Brigante ve ark., 2006).

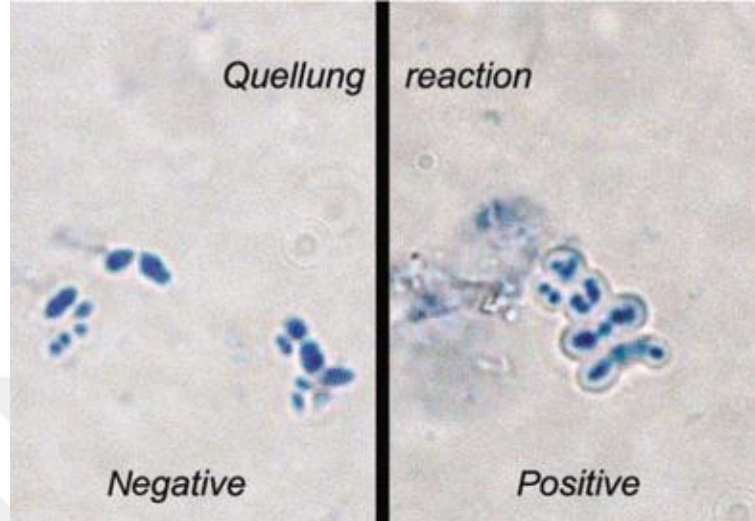
MALDI-TOF MS (Matriks destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon- uçuş zamanı kütle spektrometresi), laboratuvarlarda kullanımda olan geleneksel yöntemlere alternatif olarak, bakteri tanımlaması için yeni bir hızlı yöntem olarak kabul edilmiştir. Yapılan çalışmalar mevcut MALDI-TOF veri tabanı sistemlerinin kütle spektrumlarının benzerliği nedeniyle viridans grup streptokok türleri ile *S. pneumoniae*'yi ayırt edemediğini göstermiştir (Ikryannikova ve ark., 2013; Yahiaoui ve ark., 2020). Bruker MS cihazı ile minör kütle spektrum zirvelerinin analizi ve bu zirvelerin spektral veri tabanına eklenmesiyle bu türler için ayırım gücündeki duyarlılık ve özgüllük neredeyse %100 e ulaşmıştır (Procop ve ark., 2017).

2.6.3. Serogrup/serotip belirleme

Kapsül şişme yöntemi (Quellung testi)

Pnömokok serogrup/serotiplendirme için altın standart yöntem, ilk olarak 1902'de Neufeld tarafından tanımlanan Quellung reaksiyonu olarak bilinen kapsül şişme reaksiyonudur. Quellung reaksiyonu, spesifik antiserumların karşılık gelen kapsüller serotipiyle reaksiyonuna dayanır Bu reaksiyon ile 90'dan fazla kapsüller pnömokok serotipi tanımlanmıştır. Pnömokokların streptokokal antikapsüller antiserumlar ile reaksiyonundan sonra, pnömokok kapsülü görsel olarak güçlenir ve bakteri hücresi

mikroskopik olarak bir hale ile çevrelenmiş gibi görünür (Habib ve ark., 2014) *S. pneumoniae* için pozitif ve negatif sonuçlar gösteren Quellung reaksiyonu Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. *S. pneumoniae* için pozitif ve negatif sonuçlar gösteren Quellung reaksiyonu (Reller ve ark., 2008).

Kapsül şişme deneyi pnömokokların safrada erime ve optokin duyarlılığı şüpheli suşlarının tanısında ya da aşı etkinliğini değerlendirmede serotip tayininde kullanılır (Gonzales-Siles ve ark., 2019). Bu yöntem tüm *S. pneumoniae* serotiplerini saptayabilen omni serum gibi bir antiserum havuzu ile ya da ticari olarak geliştirilen koaglutinasyon testleri (Phadebact Pneumococcus, MLK Diagnostics AB, Sollentuna, İsveç) ve lateks aglutinasyon testleri (Pneumoslide, BD Microbiology Systems; Slidex Pneumo, bioMérieux, Inc.) ile yapılabilir (Procop ve ark., 2017). Ancak bu ticari testlerle kapsülsüz pnömokoklar reaksiyon vermeyerek yanlış negatif sonuçlara ya da antiserumlar bazı pnömok dışı viridans grubu streptokoklarla çapraz reaksiyona girerek yanlış pozitif sonuçlara yol açabilirler (Arbique ve ark., 2004).

Günümüze kadar, 2017'de yeni bir serotipin keşfedilmesiyle (35D) 46 serogrup içinde 98 farklı pnömokokal kapsüler serotip tanımlanmıştır (Geno ve ark., 2017; Gonzales-Siles ve ark., 2019). Pnömokokların kapsüler serotiplendirilmesinde antijenik benzerliklerine göre numaralandırılan (19A,19B,19C..) Danimarka ve bulunma sıraları ile numaralandırılan (1,2,3,4...) Amerikan sistemleri kullanılmaktadır (Tünger, 2006). Serogrup/serotiplendirmede rakamlar serogrubu, harfler o serogruptaki serotipleri

göstermektedir. Aynı serogrup içindeki serotipler birbirleriyle çapraz reaksiyon verirler (Gürol ve Berkiten, 2004).

Moleküler yöntemler

Streptococcus pneumoniae'nin de içinde bulunduğu streptokokların mitis grubuna ait türlerin doğru tanımlanması için ply, lytA, PsaA, cpsA(wzg), piaA ve piaB, recA, 16S rRNA, Spn9802 ve Spn9828, SPN0001/SP2020 gibi tek bir geni hedef alan PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) tabanlı çeşitli moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin performansı yüksek sıklıkta horizontal gen transferi ile ilişkili olarak, mitis streptokok grubunun diğer türlerinde bu pnömokokal genlerin bazılarının benzerlerinin varlığına bağlı olarak önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Belirli hedef genlerden yoksun gerçek pnömokokların varlığı, PCR tabanlı tespit ve tanımlamayı zorlaştıran başka bir sorun olmuştur. Multilocus sekans tipleme (MLST) ve multilocus sekans analizi (MLSA) gibi multilokus dizileme ve genomik dizileme ile seçilen birkaç hedefin kombinasyonu doğru tanımlama olasılığını önemli ölçüde arttırmaktadır (Sadowy ve Hryniewicz, 2020).

Konjuge aşuların kullanıma sunulmasından sonra çocuklarda ve yetişkinlerde bazı pnömokok serotiplerinde artış olmuştur. Bu bakterinin değişebilir epidemiyolojisini belirlemek ve serotip yaygınlık modellerinin izlenmesi mevcut aşı geliştirme için oldukça önemlidir. Bu nedenle, *S. pneumoniae*'nin doğru serotip tespiti yapılmalıdır (Zhang ve ark., 2013). *S. pneumoniae*'nin serotiplendirilmesi için Quellung yöntemi, yalnızca canlı izolatlar üzerinde uygulanabilen, uzmanlık gerektiren ve pahalı olan altın standart yöntemdir. Bu nedenle, hastalık yükü ve serotip prevalansı ile ilgili mevcut veriler gelişmekte olan ülkelerin çoğunda doğru bir şekilde tahmin edilememektedir ve buna karşılık mevcut pnömokok aşularının kullanımını kısıtlanmıştır. Optokin duyarlılığı ve safra çözünürlüğü ile tutarsız sonuçlar veren ve negatif kapsül şişme reaksiyonu gösteren atipik pnömokok olarak adlandırılan suşlar ile tiplendirilemeyen *S. pneumoniae* (NESp) olarak adlandırılan Quellung yöntemiyle serotiplendirilemeyen kapsüllenmemiş suşlar ile karşılaşıldığında moleküler yöntemler, *S. pneumoniae* tanısında ve serotiplemesinde büyük rol oynamaktadır. Bu organizmaların laboratuvar izolasyonu, geleneksel yöntemlerin organizmanın kültür büyümesini gerektirdiği

gelişmekte olan ülkelerde en büyük zorluk olduğundan, moleküler yöntemler, kültür negatif vakalar için bile alternatif olarak kullanılabilir (Varghese ve ark., 2017).

2.6.4. Serolojik yöntemler

İdrardan *S. pneumoniae*'nin tüm serotiplerinde ortak olan C polisakkarid antijenini saptayan immunokromatografik bir test geliştirilmiştir. Bu test pnömokokal toplum kökenli pnömoni (CAP) tanısında hızlı sonuç veren, hastanın önceki antibiyotik kullanımından etkilenmeyen, kullanımı basit, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir testtir (Marcos ve ark., 2003). Pnömoni tanı ve tedavi klavuzları tarafından; yoğun bakım ünitesinde takip edilen, tedaviye yanıt alınamayan, balgam örneği veremeyen, pnömokok pnömonisi için risk faktörlerini taşıyan hastalar için önerilen ve konvansiyonel yöntemlere ek olarak kullanılan yardımcı bir tanı metodudur (Dumlu ve Şener, 2021).

2.7. Tedavide kullanılan ajanlar ve direnç mekanizmaları

Pnömokoklar beta laktam antibiyotiklere (başta penisilinler olmak üzere sefalosporinler ve karbapenemler) duyarlı mikroorganizmalardır. Ayrıca; makrolidler, linkozamidler, glikopeptitler, kinolonlar (moksifloksasin, sparfloksasin, gatifloksasin ve levofloksasin) ve ketolid grubu antibiyotikler pnömokoklar üzerine etkilidirler (Sümerkan, 2008).

Pnömokok hastalıklarının tedavisinde yıllardır ilk seçenek antibiyotik olarak penisilin kullanılmıştır. Penisilin dirençli ilk *Streptococcus pneumoniae* klinik izolatu immün yetmezliği olan bir hastadan izole edilmiş, 1977'de Appelbaum ve arkadaşları penisilin dahil tetrasiklin, eritromisin, klindamisin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) ve kloramfenikole çoklu dirençli *Streptococcus pneumoniae* izolatlarını bildirmişlerdir (Cengiz, 2004). Bakterinin zaman içerisinde dramatik olarak değişen direnç profili ile günümüzde penisilin direncinin yanısıra alternatif antibiyotiklere karşı da direnç gelişimi yaygınlaşmaktadır. Bu nedenle ciddi pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde in vitro antibiyotik duyarlılık testi sonuçları alınmaya kadar antibiyotik kombinasyonlarının kullanımı önerilmektedir. Ampirik tedavide sıklıkla seftriakson ile

kombine olarak vankomisin kullanılır, daha sonra etkin bir sefalosporin, florokinolon veya vankomisin ile tedaviye devam edilir (Murray ve ark., 2016).

2.7.1. Penisilin direnci

Pnömonoklarda penisilin direnci; bakteri hücre duvarına penisilin bağlanma afinitesini azaltan, yapısı değişmiş penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) varlığı ile ilişkilidir (Procop ve ark., 2017). PBP'ler pnömokok hücre duvarının oluşmasını ve bütünlüğünü sağlayan endopeptidaz, transpeptidaz ve karboksipeptidaz adı verilen enzimlerdir (Cengiz, 2004). *Streptococcus pneumoniae*'de PBP 1A, PBP 1B, PBP 2A, PBP 2B, PBP 2X ve PBP 3 olmak üzere 6 adet PBP tanımlanmıştır. Dirençli suşların PBP 1A, PBP 2X ve PBP 2B'yi kodlayan genlerinde mozaik değişiklikler görülmektedir. Pnömonoklarda penisilin direnç determinantları ilk defa tanımlandığında yüksek penisilin direnci için PBP 1A'daki değişikliklerin esas olduğu bildirilmiştir ancak daha ileri çalışmalara göre PBP 1A'daki değişikliklerin yanısıra PBP 2B ve PBP 2X'de oluşan eş zamanlı mutasyonların da yüksek düzey penisilin ve seftriakson direnci ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Procop ve ark., 2017). Pnömonoklardaki bu direnç üç farklı mekanizma ile yayılmaktadır; i) penisilin direnci taşıyan farklı bakterilerin DNA'sının penisiline duyarlı pnömokoklar tarafından alınması, ii) mozaik PBP genlerinin duyarlı suşlar arasında aktarımı ile yeni mozaik genlerin aracılığı sonucu horizontal yayılım, iii) penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae*'nin bireyler arasında klonal yayılımı (Cengiz, 2004).

Pnömonoklarda penisilin direnci minimum inhibitor konsantrasyona (MİK) göre belirlenmektedir. Pnömonokoklar için sınır değerleri izolasyon bölgesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. MİK değerlerine göre bakteri suşları duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak sınıflandırılmaktadır. BOS izolatlarında (pnömokok menenjitinde izole edilenler) penisilin MİK değeri ≤ 0.06 $\mu\text{g/ml}$ duyarlı, MİK değeri ≥ 0.12 $\mu\text{g/ml}$ olanlar dirençli kabul edilmektedir. Menenjit dışı izolatlar için ise (BOS dışındaki bölgelerden izole edilenler) penisilin MİK değeri ≤ 2.0 $\mu\text{g/ml}$ olanlar duyarlı, MİK değeri 4.0 $\mu\text{g/ml}$ olanlar orta duyarlı, MİK değeri ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ olanlar dirençli kabul edilmektedir (CLSI, 2023).

Penisiline yüksek düzeyde direnç gösteren suşların çoğunlukla 6, 9, 14, 19 ve 23 serogruplarından olduğu, aynı zamanda bu suşların İPH'si olan hastalardan; özellikle çocukluk yaş grubundaki hastalardan en sık izole edilen suşlar olduğu bildirilmektedir (Gürler N, 2008).

Ülkemizde penisiline dirençli ilk pnömokok suşu 1992 yılında Ankara'dan Tunçkanat ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bunu izleyen yıllarda ülkemizdeki çeşitli merkezlerden bildirilen penisiline dirençli suşların sayısında da artış gözlenmiştir (Gürler N, 2008). Türkiye'de yapılan çalışmalarda diğer çalışmalarla aynı şekilde penisilin dirençli suşlarda en sık 6, 9, 14, 19 ve 23 serogrupları bulunmuştur (Telli ve ark., 2010).

2.7.2. Makrolid direnci

Streptococcus pneumoniae'de makrolid direncinin iki ana mekanizması tanımlanmıştır. İlkinde, *ermB* (eritromisin dirençli metilaz) geni tarafından kodlanan bir ribozomal metilazın ekspresyonu, 23S rRNA alt birim hedef bölgelerinin değişmesine neden olur. "MLSB (makrolid-linkozamid-streptogramin B) tipi" olarak adlandırılan bu çeşidin mutasyonları, yüksek düzeyde makrolid direncinden ve klindamisine karşı tam çapraz dirençten sorumludur. *S. pneumoniae*'nin eritromisine karşı direnç geliştirebileceği ikinci bir mekanizma, *mefE* geni tarafından kodlanan ATP'ye bağımlı bir antibiyotik dışa atım (efluks) pompasıdır. Bu mekanizma tarafından oluşturulan makrolid direnci düşük düzeydedir ve organizmalar klindamisine ve 16 üyeli makrolidlere (josamisin ve rokitamisin) karşı eşit derecede duyarlı kalırlar. (Appelbaum, 2002; Reinert ve ark., 2005). Pnömokoklarda makrolid grubu antibiyotiklere çapraz direnç saptanır. Yani eritromisine dirençli suşlar makrolid grubunun diğer üyeleri olan klaritromisin ve azitromisin gibi antibiyotiklere de dirençli olurlar (Gürler N, 2008).

Makrolit türevleri olan ketolitler makrolide duyarlı organizmaların yanı sıra makrolide dirençli organizmalara karşı da aktivite gösterdikleri için makrolidlere potansiyel bir alternatif olarak kabul edilmişlerdir. Ketolitlerde L-kladinozun yokluğunun, direnci tetikleme olasılığını azalttığı ileri sürülmüştür. Bununla birlikte,

makrolidlere dirençli *S. pneumoniae* suşlarında ketolid grubundan olan telitromisine karşı çapraz direnç rapor edilmiştir (Appelbaum, 2002).

Pnömonoklarda makrolid direnci ilk kez 1964 yılında makrolid grubundan olan eritromisine dirençle bildirilmiştir (Gürler N, 2008). Yapılan çalışmalar, dirençli izolatlarda genellikle 19F, 23F ve 6B serotiplerine rastlanıldığını ortaya koymuştur (Tiryakioğlu ve ark., 2012).

2.7.3. Sülfonamid direnci

Sülfonamidlere dirençli ilk pnömokok suşu 1943 yılında bildirilmiştir (Gürler N, 2008). Pnömonoklarda trimetoprim-sülfametoksazole dirençten, dihidrofolat redüktaz genindeki mutasyonların trimetoprimin hedef enzimi olan dihidrofolat redüktaza olan afinitesinin azalmasına yol açması sorumludur (Appelbaum, 2002).

2.7.4. Tetrasiklin direnci

Streptococcus pneumoniae'de tetrasiklin direnci ilk kez 1962 yılında bildirilmiştir (Gürler N, 2008). Pnömonokların tetrasikline (aynı zamanda doksisisiklin ve minosikline) karşı direnç geliştirmesinin mekanizması ribozomal protein sentezinin antibiyotik tarafından engellenmesine karşı koruma sağlayan bir proteini kodlayan *tetM* genindeki değişikliktir. Bu gen trimetoprim-sülfametoksazol ve kloramfenikole karşı benzer koruma sağlayan proteinleri kodlayan genlerle aynı transpozon üzerinde taşınır (Appelbaum, 2002).

2.7.5. Kinolon direnci

Pnömonoklarda florokinolon direnci genellikle topoizomera IV *parC* ve DNA girazın *gyrA* genlerindeki kromozomal mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu dirence *parE* ve *gyrB* genlerindeki mutasyonlar da katkıda bulunabilir (Reinert ve ark, 2005). *S. pneumoniae*'de kinolon direncine katkıda bulunan bir diğer mekanizma da ilacın hücre dışına pompalanmasıdır. PmrA proteininin aracılık ettiği bu durum genellikle daha düşük düzeyde dirençle sonuçlanır (Sümerkan B, 2008).

Pnömonokların üç veya üçten fazla farklı antibiyotik grubuna direnç geliştirdiği saptanan suşları çoğul dirençli suşlar olarak adlandırılmaktadırlar. İlk çoğul dirençli suşlar 1977 yılında Güney Afrika'dan bildirilmiş olup birçok ülkeden bu suşların bildirimini devam etmektedir. Glikopeptit grubu antibiyotiklerden olan vankomisin ve teikoplanine dirençli pnömokok suşu henüz bildirilmemiştir (Gürler N, 2008).

2.8. Pnömonokok hastalıklarından korunma ve aşılar

Yaşlılarda ve yaştan bağımsız olarak komorbiditeleri olanlarda pnömokokal hastalıklar ile ilişkili morbidite ve mortalite yüksek olduğundan bu risk gruplarında pnömokokal hastalığın önlenmesi çok önemlidir. Bu amaçla aşılar geliştirilmiştir (Şenol ve ark., 2018; Karadeniz ve ark., 2020).

Pnömonokok aşılarının başlıca bileşenleri pnömokokların en önemli virülans faktörleri olan polisakkarit kapsülleridir. Kapsül yapısındaki farklılıklara bağlı olarak tanımlanmış 90'dan fazla kapsüler serotipin en yaygın enfeksiyon etkeni olanları aşılarında kullanılmaktadır (Şenol ve ark., 2018; Karadeniz ve ark., 2020).

Günümüzde pnömokokal hastalıklarından korunmak için kullanılan polisakkarid pnömokok aşısı (PPA) ve konjuge pnömokok aşısı (KPA) olmak üzere iki tip aşı bulunmaktadır (Şenol ve ark., 2018; Karadeniz ve ark., 2020).

Pnömonokok aşılarının temel özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Pnömonokok aşılarının temel özellikleri (Karadeniz ve ark., 2020)

Temel Özellikler	Polisakkarid Aşı (PPA23)	Konjuge Aşı (KPA13)
Bağışıklık yanıtı	Bellek T lenfositleri oluşturmaz	Bellek T lenfositleri oluşturur
Antikor düzeyi	Düşük antikor düzeyi	Yüksek antikor düzeyi
İmmün yanıt	Kısa dönemli	Uzun dönemli
Nazofarengeal taşıyıcılığı	Azaltmaz (uzun dönemde)	Azaltır
Tekrarlayan dozların etkisi	İmmün körleşme olur	Olmaz (etki artar)
İçeriği	Polisakkarid	Polisakkarid + Difteri proteini
Gebelik risk kategorisi	C	B

2.8.1. Polisakkarid Pnömonokok Aşısı (PPA)

Polisakkarit pnömokok aşısı 1977'de ABD'de 14 pnömokok türünden kapsüller polisakkaritler içeren içeren bir aşı olarak kronik kalp, akciğer ya da böbrek hastalıkları olan hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. 1983 yılında ise erişkinlerde ve 2 yaşın üzerindeki çocuklarda kullanılmak üzere pnömokok enfeksiyonlarından sorumlu serotiplerin %80-90'ını kapsayan 23 farklı pnömokokal serotip (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) içeren polisakkarit pnömokok aşısı (PPA23) lisanslanmıştır. ACIP (Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi), yıllardır, ≥ 65 yaşındaki tüm erişkinler ve pnömokokal hastalık riskini arttıran altta yatan tıbbi durumları olan daha genç yetişkinler için PPA23 kullanılması önermektedir. Buna karşılık antikor yanıtının yetersiz olduğu < 2 yaşındaki çocuklarda kullanılmamaktadır (Şenol ve ark., 2018).

Yapılan çalışmalar, PPA23'ün sağlıklı yetişkinlerde İPH'lere karşı %60-70 oranında koruma sağladığını göstermektedir. Ancak bazı çalışmalara göre de bu aşının bakteriyemik olmayan pnömokokal pnömoniye karşı etkinliği düşüktür ve yaşlı veya komorbiditeleri olan hastalarda İPH'lere karşı yeterli koruyuculuğu sağlamamaktadır (Garmpi ve ark.,2019; Vadlamudi ve ark., 2019). Ayrıca immün sistemi baskılanmış hastalar için PPA23 önerilirken, HIV ile enfekte hastalar için daha az uygun olduğu rapor edilmiştir (Garmpi ve ark.,2019).

PPA23 protein yapıda antijen içermemesi nedeniyle hücrel immüniteyi uyarmaz. Oluşan immün yanıt yalnızca IgM antikorlarına bağlı olduğundan kısa sürelidir ve kalıcı bir immünolojik hafıza oluşmaz. Ayrıca yaş ilerledikçe pnömokok polisakkaridine karşı oluşan antikorun aviditesi azalabildiğinden koruyucu etkisi ortadan kalkabilir. PPA23 pnömokok enfeksiyonlarının en sık görüldüğü < 2 yaşındaki çocuklarda yeterince immünojenik değildir ve taşıyıcılığı azaltmaz. Bu aşının güçlü bir immünojenik yanıt oluşturamaması yeni aşı arayışlarının yolunu açmış ve sonuç olarak KPA geliştirilmiştir (Şenol ve ark., 2018).

2.8.2. Konjuge Pnömonokok Aşısı (KPA)

Konjuge pnömonokok aşıları immünojenik bir taşıyıcı proteine kovalan olarak bağlanan kapsüler serotipler içerirler. Bu sayede antijene spesifik yardımcı T hücreleri uyarılarak daha güçlü bir immün yanıt elde edilir. Ayrıca salgısal IgA yoluyla mukozal immünite, serotipe özgü kalıcı bir immünolojik bellek ve anamnestik yanıt oluşması sağlanır. Böylece hem çocuklarda (<2 yaşındakiler dahil) hem de yetişkinlerde özgüllüğü yüksek IgG tipi antikorlarla uzun süreli bir koruyuculuk elde edilir (Şenol ve ark., 2018; Karadeniz ve ark., 2020).

Küçük çocuklarda en sık pnömonokokal hastalık etkeni olan yedi pnömonokok serotipini içeren ilk pnömonokokal konjuge aşı olan 7 bileşenli konjuge pnömonokok aşısı (KPA7) 2000 yılında ABD’de ruhsatlandırılmıştır (Şenol ve ark., 2018). KPA7 ile aşılanma sonrası zamanla İPH etkeni serotiplerin dağılımında değişimlerin ve aşı dışı serotiplerde (1, 3, 5, 6A/C, 7F ve 19A) artışın görülmesi daha geniş kapsamlı bir aşının uygulanması ihtiyacını doğurmuştur (Isaacman ve ar., 2010). KPA7’ye ek olarak 1, 5 ve 7F serotiplerini içeren 10 bileşenli KPA (KPA10) 2008 yılında Avustralya, Kanada ve Avrupa’da lisanslandırılmıştır. On üç bileşenli KPA (KPA13)’da ise KPA10’a ek olarak 3, 6A ve 19A serotipleri bulunmaktadır ve 2009 yılında Şili ve Avrupa İlaç Kurumu (EMA)’ndan lisans almıştır (Durmuş ve ark., 2020). Türkiye’de ise KPA7 2008 yılında ulusal çocukluk çağı aşı takvimine girmiş, 2011 yılında yerini CRM 197 olarak isimlendirilen toksik olmayan bir difteri toksinine konjuge edilmiş on üç kapsüler serotip (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) içeren KPA13 almıştır (Şenol ve ark., 2018).

Mevcut konjuge pnömonokok aşılarının uygulanmasından sonra serotip değişimi gözlemlenmiştir ve ek serotipler içeren yeni nesil konjuge aşılar geliştirilmektedir. 2021 yılında FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Araştırmalarını İzleme Dairesi) tarafından onaylanan, KPA13 serotiplerine ek olarak 22F ve 33F serotiplerini içeren KPA15 ve yine KPA13 serotiplerine ek olarak 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F ve 33F serotiplerini içeren KPA20 ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Kobayashi ve ark., 2022).

Tablo 3. KPA13, KPA15, KPA20 ve PPA23'ün kapsadığı serotipler (Hasçelik ve ark., 2023).

Serotip	KPA13	KPA15	KPA20	PPA23
1				
2				
3				
4				
5				
6A				
6B				
7F				
8				
9N				
9V				
10A				
11A				
12F				
14				
15B				
17F				
18C				
19A				
19F				
20				
22F				
23F				
33F				

2.8.3. Erişkinlerde pnömokok aşılması

Aşılama önerileri

KPA13, ≥ 50 yaşındaki yetişkinler için 2011 yılında AB (Avrupa Birliği)'de EMA tarafından İPH'nin; ABD'de ise FDA tarafından hem İPH hem de pnömokokal pnömoninin önlenmesi için ruhsatlandırılmıştır (Pallotta ve Rehm, 2016; Sings, 2017).

ACIP 2012’de, İPH yönünden yüksek riskli grupta olan (bağışıklık sistemi baskılanmış durumları, fonksiyonel veya anatomik asplenisi, BOS sızıntıları veya koklear implantları olan) ≥ 19 yaşındaki kişilere KPA13 yapıldıktan 8 hafta sonra PPA23 yapılmasını, önceki PPA23 aşısı olup olmadığına bakılmaksızın, PPA23 dozları arasında minimum 5 yıllık bir aralık korunarak ≥ 65 yaşındaki tüm yetişkinlere bir doz PPA23 yapılmasını önermiştir (CDC, 2012). ACIP’e göre pnömokok hastalıkları açısından risk grupları Tablo 4’de gösterilmiştir.

KPA13’ün noninvaziv (bakteriyemik olmayan) pnömokokal CAP ve İPH’lere karşı koruyuculuğu, erişkinlerde Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni İmmünizasyon Çalışması (CAPİTA) adlı büyük, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada doğrulanmıştır. Yaklaşık 85.000 kişinin katıldığı bu çalışmada KPA13 ile aşılamanın, aşı serotipi ile olan noninvaziv pnömokokal CAP’a karşı %45 ve İPH’lere karşı %75 oranında etkili olduğu saptanmış, KPA13’ün bakteriyemik olmayan pnömokokal CAP’da etkin tek aşı olduğu ortaya çıkarılmıştır (Sings, 2017). ACIP bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak 2014’de, ≥ 65 yaşındaki tüm yetişkinler ile İPH yönünden yüksek riskli grupta olan ≥ 19 yaşındaki kişilerde PPA23 ve KPA13’ün kombine kullanımı önermiş; KPA13 serotiplerinin neden olduğu pnömokokal hastalık insidansı, çocuklarda KPA13 kullanımının dolaylı etkileri yoluyla azaldığından bu öneri 2019’da değiştirilmiştir. 65 yaş ve üzerindeki yetişkinler için rutin tek doz PPA23 önerilmiş, KPA13’ün İPH yönünden yüksek riskli grupta olmayan ve daha önce KPA13 almamış ≥ 65 yaşındaki kişilerde kullanımına ilişkin ortak klinik karar verme önerilmiştir (Matanock ve ark., 2019).

KPA20’nin güvenliğini ve immünojenitesini tanımlamak için daha önce pnömokok aşılı ile aşılanmış ≥ 65 yaşındaki yetişkinlerle yapılan bir faz 3 çalışması bu aşının güvenli olduğunu ve KPA13 içindeki 13 serotip ile birlikte ABD’de, ≥ 65 yaşındaki yetişkinlerde İPH’lere neden olmaya devam etmekte olan ve 2017-2018’deki vakaların %28’ini oluşturan ek 7 serotipe karşı güçlü bağışıklık yanıtları ortaya çıkarmıştır (Cannon ve ark., 2021). Ekim 2021’de ACIP daha önce KPA olmamış veya aşılama geçmişi bilinmeyen ≥ 65 yaşındaki tüm yetişkinler ve altta yatan belirli tıbbi durumları veya diğer risk faktörleri olan 19-64 yaş arası yetişkinler için bir doz KPA20

veya KPA15 kullanımını, KPA15 kullanıldığında, bunu bir doz PPA23'ün takip etmesini önermiştir (Kobayashi ve ark., 2022).

Tablo 4. ACIP'e göre pnömokok hastalıkları açısından risk grupları*** (CDC, 2012).

İmmün Sistemi Zayıflamış Kişiler	Anatomik/ Fonksiyonel Aspleni Olanlar
<i>Konjenital yada edinsel immün yetmezlik</i>	<i>Orak hücre hastalığı ve diğer hemoglobinopatiler</i>
<i>B yada T lenfosit yetmezliği</i>	<i>Konjenital yada edinsel aspleni</i>
<i>Kompleman eksikliği</i>	<i>Splenik disfonksiyon</i>
<i>Fagositer bozukluk*</i>	<i>Splenektomi</i>
<i>HIV enfeksiyonu</i>	İmmünokompetan (Bağıklık sistemi yeterli) Kişiler
<i>Kronik böbrek yetmezliği</i>	<i>≥ 65 yaş yetişkinler</i>
<i>Nefrotik Sendrom</i>	<i>BOS kaçağı</i>
<i>Lösemi</i>	<i>Koklea implantı</i>
<i>Lenfoma</i>	<i>Kronik kalp hastalığı**</i>
<i>Hodkin hastalığı</i>	<i>Konjestif kalp yetmezliği</i>
<i>Jeneralize malignite</i>	<i>Kardiyomyopatiler</i>
<i>Multipıl myelom</i>	<i>Kronik akciğer hastalığı</i>
<i>Solid organ transplantı</i>	<i>KOAH</i>
<i>İyatrogenik immünoşüpresyon</i>	<i>Astım</i>
<i>Uzun süreli sistemik steroid tedavisi</i>	<i>Kronik karaciğer hastalığı</i>
<i>Radyoterapi</i>	<i>Siroz</i>
	<i>Alkolizm</i>
	<i>Diabetes mellitus</i>
	<i>Tütün kullanımı</i>

*Kronik granülatöz hastalık dışında, ** Hipertansiyon dışında, ***: Önce KPA13, sonra PPA23'ün uygulanması önerilen durumlar italik olarak, yalnız PPA23 uygulanması önerilen durumlar ise düz yazı şeklinde gösterilmiştir.

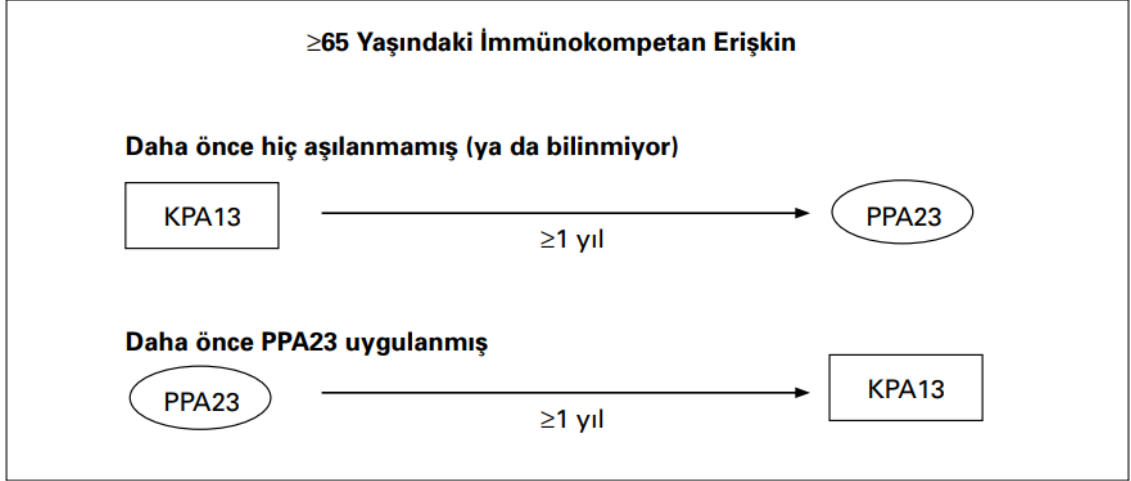
Ülkemizde erişkinlerdeki pnömokok aşısı uygulamaları

Ülkemizde ilk ulusal aşı çalışmayı 2014'te, Ankara'da gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada erişkinlerde pnömokok enfeksiyonları sürveyansı oluşturulabilmesi, erişkin aşılamasında sorunlar, aşılama oranlarının artırılması için öneriler ve erişkin aşılamasında aşı seçimi konuları da ele alınmış, erişkin aşı şemasının öneri olmaktan çıkarılıp GBP (Genişletilmiş Bağışıklama Program)'ye dahil edilmesi gerektiği savunulmuştur. Pnömokok aşılarının Güncel ACIP önerilerine benzer şekilde uygulanması ve risk gruplarının mutlaka aşılanması gerektiği sonucuna varılmıştır (Özkan ve Ceyhan, 2014).

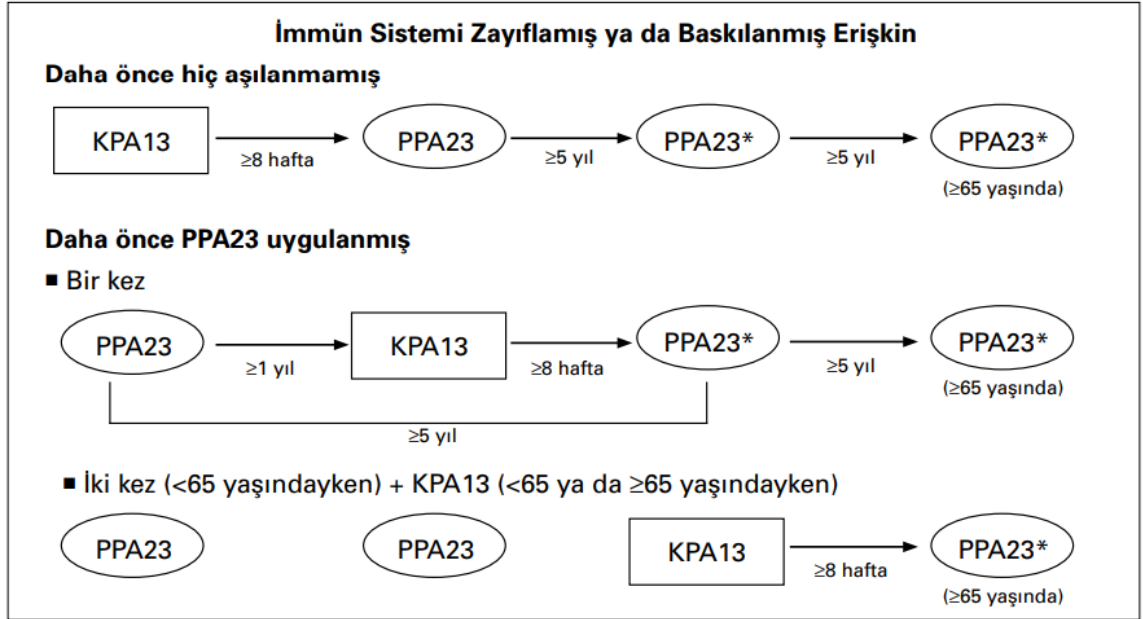
Bağışıklama Danışma Kurulu kararları doğrultusunda Aralık 2016'da Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından "Aşı ile Önlenebilir İnvaziv Bakteriyel Hastalıkların Sürveyansı Rehberi" yayınlanmış olup aşıyla önlenebilir hastalıklar açısından belirlenen risk gruplarına uygulanması gereken ve pnömokok aşılarının da dahil olduğu aşı şemaları yürürlüğe konulmuştur. Güncel ACIP önerileriyle büyük ölçüde örtüşen bu şemalarla 19-64 yaş arası olup pnömokok hastalıkları yönünden risk faktörlerini taşıyan ve ≥ 65 yaşındaki tüm yetişkinlerin KPA13 ve PPA23 ile aşılması gerekliliği vurgulanmıştır (THSK, 2016).

Erişkin aşılamaında ülkemizde 2016 yılından itibaren 18-65 yaş arası risk grupları ve 65 yaş üstü tüm erişkinler KPA13 ile ücretsiz olarak aşılamaakta, PPA23 ise Sağlık Uygulama Tebliği kapsamında tanımlanan risk gruplarına, reçete edilmesi halinde bedelleri karşılanmaktadır. Ülkemizde çocukluk çağı aşılama oranı %97 olarak, erişkin aşılama oranı ise % 9.91'in altında bildirilmiştir (Hasçelik ve ark., 2023).

Erişkin aşılamaında; hastanın yaşı, risk ve önceki aşılama durumuna bakılarak KPA13 ve PPA23 aşılarının sıklığı ve aşı dozları arasındaki süre belirlenir. Erişkinlerde KPA13 ve PPA23 uygulanma endikasyonları ve uygulama aralıkları Şekil 9, 10 ve 11'de gösterilmiştir.

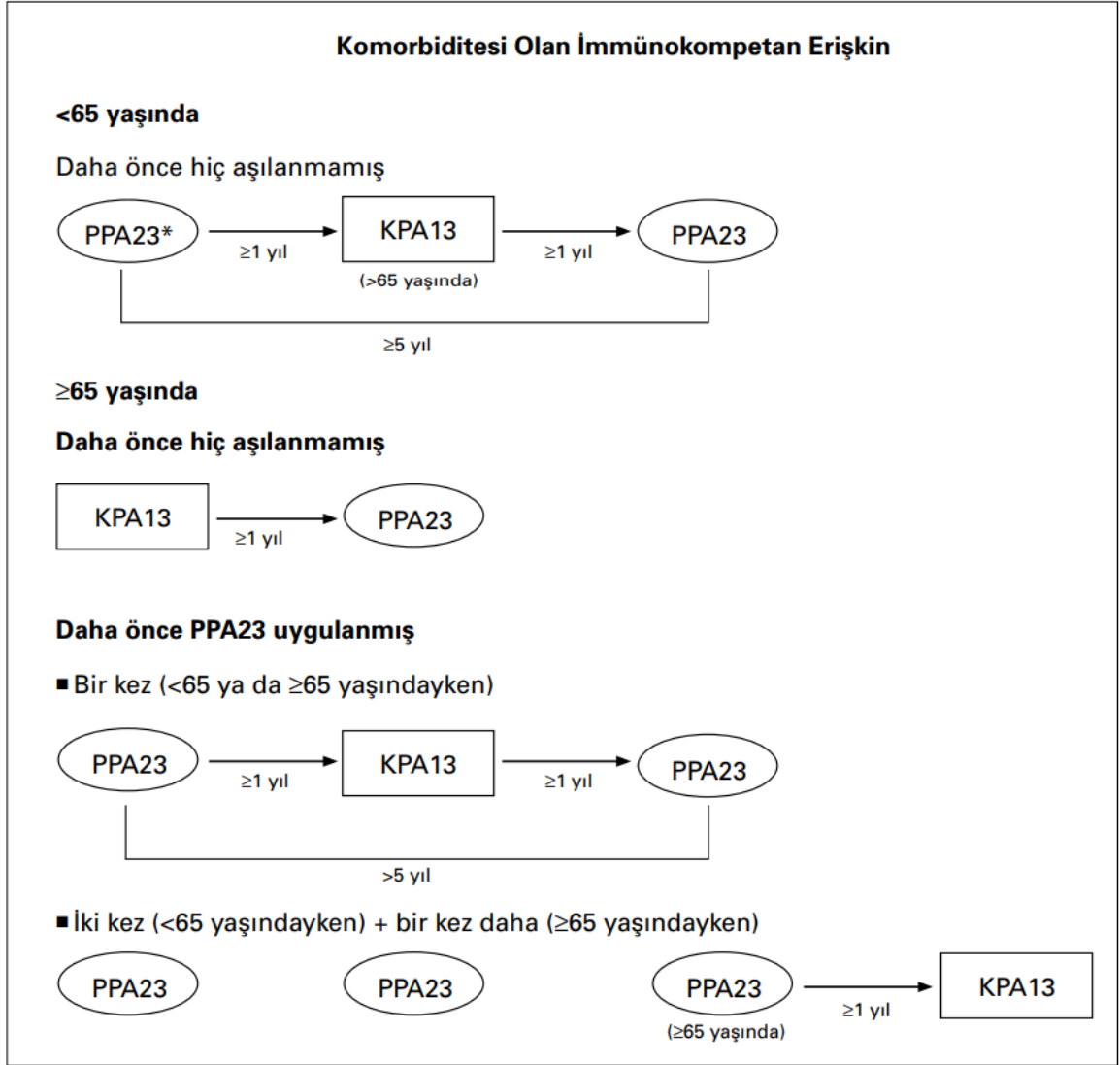


Şekil 9. 65 yaş ve üzeri immünokompetan erişkinlerde KPA13 ve PPA23 uygulanma endikasyonları ve aralıkları. (Şenol ve ark., 2018);



Şekil 10. İmmün sistemi zayıflamış ya da baskılanmış erişkinlerde KPA13 ve PPA23 uygulanma endikasyonları ve aralıkları (Şenol ve ark., 2018);

*BOS kaçağı ya da koklear implantı olanlara PPA23 rapel dozunun yapılması gerekmez.



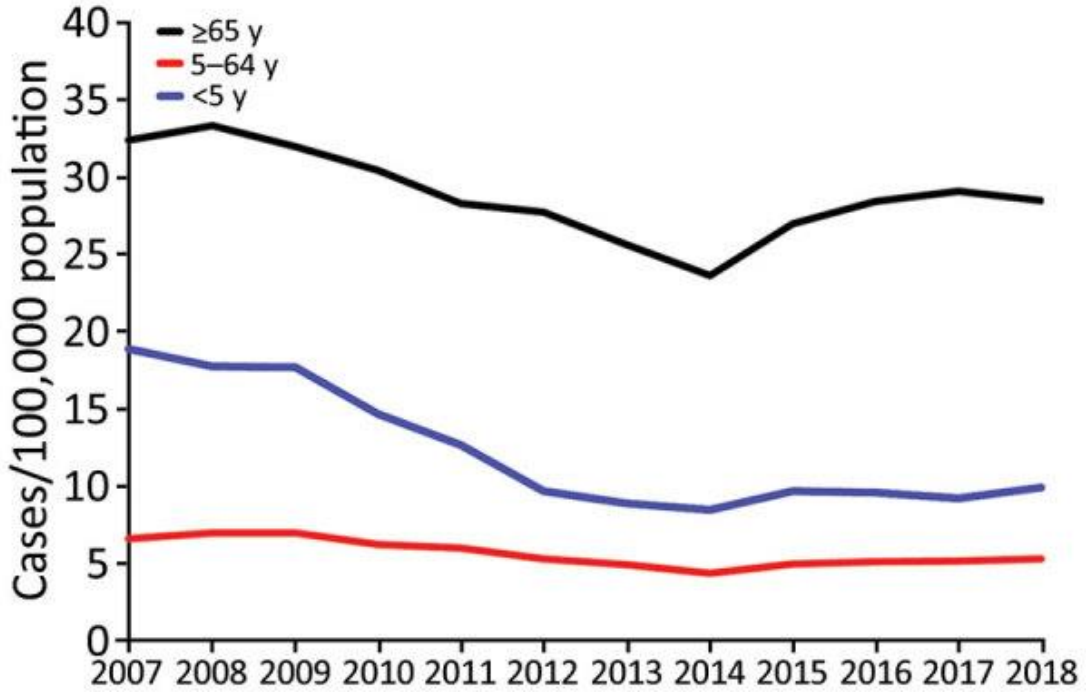
Şekil 11. Komorbiditesi olan bağışıklık sistemi yeterli erişkinlerde KPA13 ve PPA23 uygulanma endikasyonları ve aralıkları (Şenol ve ark., 2018);

*İmmün sistemi zayıflamış ya da baskılanmış erişkinlerdeki gibi öncesinde KPA13 uygulanması daha yararlı olabilir.

Yetişkinlerde pnömokok aşısı yapılırken aşağıdaki durumlara dikkat edilmelidir (Kim ve ark., 2015):

- ✓ Tüm yetişkinler için bir doz KPA13 endikedir ve zamanlaması kişinin yaşına ve risk durumuna göre belirlenir.
- ✓ Bir yetişkinin alması gereken maksimum PPA23 dozu sayısı:
 - Bağışıklık sistemini baskılayan bir durumu, anatomik veya fonksiyonel asplenisi varsa 3 doz; 19 ile 64 yaşları arasında 2, 65 yaş ve üzerinde 1 doz
 - Kronik hastalığı olanlar, sigara içenler ve uzun süre bakımevlerinde yaşayanlar ile BOS kaçağı ya da kohlear implantı olanlar en fazla 2; 19-64 yaş aralığında 1, 65 yaş ve üzerinde 1 doz.
 - Belirtilen sağlık durumu veya risk faktörlerinden birine sahip değilse 65 yaş ve üzerindeki kişilere tek doz PPA23 yapılmalıdır.
- ✓ Her iki aşının endike olduğu yetişkinlere önce KPA13 yapılmalı; aşılar aynı anda uygulanmamalıdır.
- ✓ Pnömokok aşılması eksik ya da bilinmeyen yetişkinlere hem KPA13 hem PPA23, endike olduğu zaman yapılmalı; aynı anda uygulanmamalıdır.
- ✓ 65 yaş ve üzerindeki yetişkinler için PPA23, KPA13'ten 6-12 ay sonra yapılmalı, 19-64 yaş aralığında bağışıklık sistemini baskılayan bir durumu olanlar, anatomik ya da fonksiyonel asplenisi olanlar, BOS kaçağı veya kohlear implantı olanlarda ise KPA13'ten en az 8 hafta sonra uygulanmalıdır.

Konjuge aşuların kullanımının yaygınlaşması ile çocuklarda ve aynı zamanda aşı olmayan yetişkinlerde aşı serotipleri ile İPH oranlarında azalma, aşı dışı serotiplerle İPH oranlarında ise artış görülmüştür. Ayrıca aşı dışı serotiplerin antibiyotik dirençlerinde artış gözlenmiştir. KPA13 dışı serotip artışları, çocukluk dönemi aşılama programlarının İPH üzerindeki genel etkisini azaltmıştır (Hanquet ve ark., 2022). Avrupa'da 10 ülkedeki 13 bölgeden İPH verilerini toplayan SpIDnet (*Streptococcus pneumoniae* İnvaziv Hastalık Ağı)'in yıllık İPH genel insidans oranları Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. *SpIDnet*'in yaş gruplarına göre yıllık İPH genel insidans oranları (Hanquet ve ark., 2022).

Pnömonokok hastalıklarında sürveyansın sürdürülmesi ve İPH'lerin değişen epidemiyolojisinin yakından takip edilmesi yeni geliştirilecek aşılardan etkinliğinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Türkiye'de İPH ve pnömonokok taşıyıcılığı sürveyansı ile ilgili çalışmalar yetersiz olup literatürde İPH etkeni serotiplerinin belirlendiği pasif sürveyans ve epidemiyoloji çalışmaları mevcuttur (Hascelik ve ark., 2023). Pnömonokok suşlarının serotip dağılımları farklılıklar gösterdiğinden her ülkenin ve hatta ülke içerisindeki her coğrafi bölgenin kendi serotiplerini belirlemesi ve antibiyotik direnç profilini ortaya koyması gerekmektedir. Bu nedenle ülkemizde sistemli sürveyans çalışmalarının yaygınlaşması gerekmektedir. (Öksüz ve Gürler, 2017)

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Erişkin hastalarda *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığının saptanması ve serogrupların belirlenmesi konulu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.01.2022 tarih ve 02 no'lu kararı [Ek-3] ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı (BAP) Araştırma Fonu tarafından TTU-2022-9964 proje olarak desteklenerek; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi poliklinikleri ve Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikrobiyoloji Laboratuvarı ile ortak yürütüldü.

Çalışma için hasta bilgi formu [Ek-2] ile hasta ve hasta yakını bilgilendirilmiş onam formu [Ek-1] oluşturuldu. Çalışmaya 22.02.2022 tarihinde başlanarak bu tarihi takiben 6 ay içerisinde çalışmaya katılan erişkinlerden orofarenks sürüntüsü örneği alındı. Alınan örneklerle yapılan tüm işlemler 22.02.2023 tarihinde sonlandırıldı.

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi polikliniklerine başvuran, aktif üst solunum yolu enfeksiyonu ve son iki hafta içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olmayan, 17-91 yaş arası 1004 erişkin hasta alındı. İşlem öncesi çalışmaya katılmayı kabul eden tüm gönüllüler için pnömokok taşıyıcılığını etkileyen risk faktörlerine ait verileri içeren hasta bilgi formu dolduruldu, bilgilendirilmiş onam formu okutularak yazılı onayları alındı.

3.2. Çalışmanın değişkenleri

3.2.1. Bağımlı değişkenler

- 1) Orofarengeal sürüntüde *Streptococcus pneumoniae* izolasyonu

3.2.2. Bağımsız değişkenler

- 1) Yaş ve cinsiyet
- 2) Kronik akciğer hastalığı (KOA, Amfizem, Astım)

- 3) Kronik kalp hastalığı (Konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomyopatiler)
(Hipertansiyon dahil değil)
- 4) Diyabetes mellitus (DM)
- 5) Serebrospinal sıvı kaçağı veya kohlear implant
- 6) Alkolizm
- 7) Kronik karaciğer hastalığı
- 8) Sigara kullanımı
- 9) Orak hücreli anemi/ diğer hemoglobinopatiler
- 10) Konjenital veya edinilmiş aspleni
- 11) Konjenital veya edinilmiş immün yetmezlik
- 12) HIV enfeksiyonu
- 13) Kronik böbrek yetmezliği/ nefrotik sendrom
- 14) Hematolojik maligniteler
- 15) Solid organ maligniteleri
- 17) Solid organ transplantasyonu
- 18) Son bir ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü
- 19) Son bir ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü
- 20) Önceki pnömokok aşılması

3.3. Çalışma yönteminin uygulanması

3.3.1. Orofarengeal sürüntü örneklerinin alımı ve transportu

Pnömokok taşıyıcılığı insidansının kış aylarında en yüksek olması sebebiyle kış döneminde örnek alınması planlandı. Gerekli etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya 22.02.2022 tarihinde başlandı. Çalışma grubundaki hasta sayısının fazla olması nedeniyle bu tarihi takiben 6 ay içerisinde örnek alımı tamamlandı.

DSÖ Pnömokokal Taşıyıcılık Çalışma Grubu, erişkinlerde pnömokok taşıyıcılığını araştırmak için hem nazofarenks hem orofarenksten örnek alınmasını, tek bir yerden alınacak ise daha duyarlı olması sebebiyle nazofarenksten örnek alınmasını; kullanılacak eküvyonun kalsiyum aljinat, rayon, dacron veya naylon uçlu olarak tercih edilmesini önermektedir (Satzke ve ark., 2014). Ancak yetişkinlerde üst solunum

yollarının anatomisi değiştiğinden nazofarengeal boşluğa ulaşmada zorluk yaşanmaktadır. Ayrıca Covid-19 pandemisindeki nazofarengeal örneklemenin insanlar üzerindeki negatif psikolojik etkileri nedeniyle çalışmamızda her hastadan bir orofarengeal örneğ alındı

Orofarengeal sürüntü örneği almak için plastik şaftlı sentetik elyaf eküvyon kullanıldı. Orofarengeal boşluğa ulaşılarak eküvyon tonsillere ve posterior farenkse sürüldü. Dile, dişlere ve diş etlerine dokunmaktan kaçınıldı. Alınan örneğler, Stuart taşıma besiyerine konarak mümkün olan en kısa sürede Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na getirilerek işleme alındı.

3.3.2. Pnömokokların tanımlanması

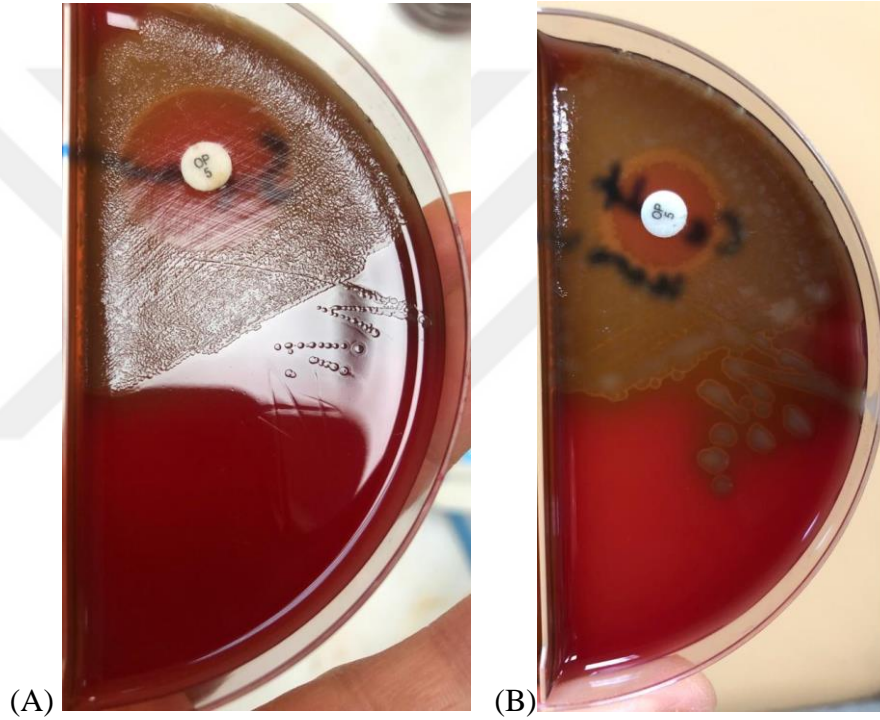
Kültür

Mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılan eküvyonlar %5 koyun kanı içeren Columbia agara ekildi. Ekim yapılan plaklar %5 CO₂ içeren ortamda 35-36 °C'de 18-24 saat süreyle inkübe edildi. Besiyerinde pnömokok koloni morfolojisi gösteren alfa-hemolitik, küçük, gri renkli koloniler ve daha tipik olarak inkübasyon süresi uzadıca merkezi bir çukurlaşma gösteren düğme şeklinde veya büyük mukoid görünümlü koloniler incelemeye alındı.

- ✓ Pnömokok morfolojisi gösteren kolonilere lam katalaz testi uygulandı. Katalaz negatif koloniler gram boyama ile boyandı.
- ✓ Gram boyama incelemesinde, gram pozitif boyanan, lanset şeklinde oval diplokokların görüldüğü kolonilerden %5'lik koyun kanlı besiyerine saf kültür alınarak aynı şartlarda inkübe edildi.
- ✓ Saf kültürden izole edilen bakterilerin pnömokok olduklarının doğrulanması amacıyla optokin duyarlılığı ve safrada erime testleri uygulandı.
- ✓ Pozitif kontrol olarak *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 standart suşu kullanıldı.

Ayırıcı tanı testleri

Optokin duyarlılık testi: Pnömonokların diğer alfa hemolitik streptokoklardan ayrılması amacıyla optokin duyarlılık testi uygulandı. Optokin duyarlılık testi için saf kültürden 0.5 McFarland bulanıklığında olacak şekilde hazırlanan süspansiyon, %5'lik koyun kanlı besiyerine yayıldı. Ekim yapılan alana 6 mm (5 µg optokin içeren) optokin diski yerleştirildi. Test plakları 35-36 °C'de ,%5 CO₂'li ortamda bir gece inkübe edildi. İnkübasyon sonunda ≥ 14 mm inhibisyon zonu gösteren koloniler *Streptococcus pneumoniae* olarak adlandırıldı (Şekil 13).



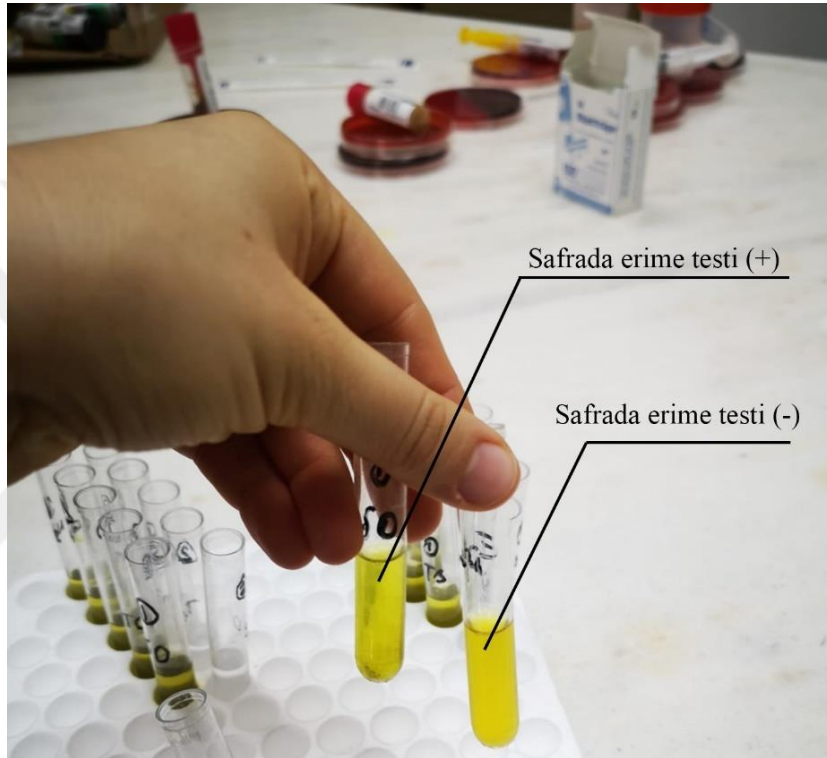
Şekil 13. Optokine duyarlı *Streptococcus pneumoniae* suşları

A. Daha küçük, düğme şeklinde *Streptococcus pneumoniae* kolonileri, B. Daha geniş, kapsüllü *Streptococcus pneumoniae* kolonileri

Safrada erime testi: Optokine dirençli pnömokok suşları bildirildiğinden koloni morfolojisi pnömokoka benzeyen ancak optokine duyarlı olmayan suşlara safrada erime testi uygulandı. Saf kültürden koloniler alınarak 0,5 ml fizyolojik tuzlu su ile 1 McFarland ayarında bakteri süspansiyonu hazırlandı. Test tüpü ve kontrol tüpü olmak üzere iki tüp kullanılarak her birine 0,25 ml bakteri süspansiyonu konuldu. Test tüpüne 5 damla % 2'lik safra solüsyonu, kontrol tüpüne 5 damla fizyolojik tuzlu su eklendi. Tüpler hafifçe çalkalanarak 35 °C'de 2 saat kadar inkübasyona bırakıldı. 15-20 dakika

aralıklarla safra solüsyonu içeren tüpteki bulanıklık kontrol edildi. 2 saatlik inkübasyon süresi sonunda test tüpünde kontrol tüpüne göre bulanıklığın kaybolduğu suşlar *Streptococcus pneumoniae* olarak adlandırıldı. Safrada erime testi için pozitif ve negatif sonuçlar Şekil 14’de gösterilmiştir.

Streptococcus pneumoniae olarak tanımlanan suşların saklama besiyerleri içerisinde yoğun süspansiyonları yapılarak -80°C dondurucuda saklandı.



Şekil 14. Safrada erime testi için pozitif ve negatif örnekler

3.3.3. Pnömokokların kapsül serotiplerinin belirlenmesi

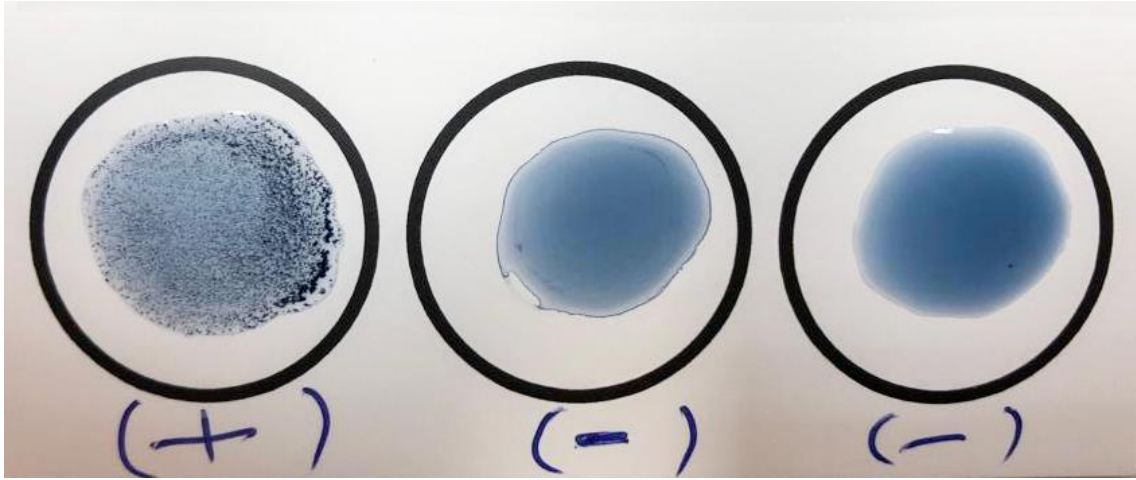
Tanımlanan pnömokokları serogrup/serotiplendirme için ImmuLex™ Pneumotest (Statens Serum Institute, Denmark) kiti kullanıldı. Bu kit A, B, C, D, E, F, G, H, I ve P, Q, R, S, T şeklinde tavşandan elde edilen pnömokokal antiserumlarla kaplı lateks partikülleri içeren 14 antiserum şişesinden oluşmaktadır. Antiserumlar çalışma dışında 2-8°C de muhafaza edildi.

Testi çalışmak için öncelikle antiserum solüsyonları oda ısısına getirilerek hafifçe çalkalandı. 24 saatlik % 5’lik koyun kanlı besiyerinde üremiş olan saf kültürden

1µl koloni alınarak 100 µl fizyolojik tuzlu su içerisinde süspansiyon hazırlandı. Reaksiyon kartına önce A'dan I'ya kadar olan daha sonra P'den T'ye kadar olan antiserumlardan 10 µl ve bu antiserumların yanına da 10 µl bakteri süspansiyonu eklenerek bir çubuk yardımıyla karıştırıldı. Her reaksiyon için ayrı bir karıştırma çubuğu kullanıldı. Kart yavaşça sallanarak 5-10 saniye içinde aglütinasyon gözlemlendi. 10 saniye içinde görülen aglütinasyon pozitif reaksiyon olarak kabul edildi.

Negatif kontrol olarak fizyolojik tuzlu su kullanıldı. Kit prosedürüne göre aynı anda üçten fazla aglütinasyon testi yapılmazken 30 saniyeden sonra oluşan aglütinasyonlar yanlış pozitif olarak değerlendirildi. Kullanılan 14 antiserum ile pozitiflik vermeyen suşlar tiplendirilemeyen *S. pneumoniae* (NESp) ya da kapsülsüz *S. pneumoniae* olarak tanımlandı.

Üretici firmanın kit kullanım prosedürüne göre A, B, C, D, E, F, G, H, I ve P, Q, R, S, T antiserumlarıyla saf kültürün karıştırılması sonucu şekil Şekil 15'de belirtildiği gibi bir aglütinasyon olduğunda, "Chessboard" tablosunda (Tablo 5'de) gösterilen yatay ve dikey bölümdeki antiserumlar karşılaştırılarak o suşun hangi serogrup/serotipe ait olduğu belirlendi.



Şekil 15. Serogrup/serotip tayininde pozitif ve negatif sonuçlar

Tablo 5. Chessboard (satranç tahtası) tablosu

POOL	P	Q	R	S	T	Aşı dışı gruplar, tipler
A	1	18 (18F, 18A, 18B, 18C)	4	5	2	
B	19 (19F, 19A, 19B, 19C)	6 (6A, 6B, 6C, 6D)	3	8		
C	7(7F, 7A, 7B, 7C)				20	24 (24F, 24A, 24B), 31, 40
D			9 (9A, 9L, 9N, 9V)		11 (11F, 11A, 11B, 11C, 11D)	16 (16F, 16A), 36, 37
E			12 (12F, 12A, 12B)	10 (10F, 10A, 10B, 10C)	33 (33F, 33A, 33B, 33C, 33D)	21, 39
F				17 (17F, 17A)	22 (22F, 22A)	27, 32 (32F, 32A), 41 (41F, 41A)
G						29, 34, 35 (35F, 35A, 35B, 35C), 42, 47 (47F, 47A)
H	14	23 (23F, 23A, 23B)		15 (15F, 15A, 15B, 15C)		13, 28 (28F, 28A)
I						25 (25F, 25A), 38, 43, 44, 45, 46,48

*Pnömonokok aşlarının içerdiği serogrup/serotipler koyu renkle işaretlendirilmiştir.

3.3.4. Antimikrobiyal direncin belirlenmesi

İzole edilen suşların penisilin ve diğer antibiyotiklere (eritromisin, klindamisin, vankomisin, tetrasiklin, ofloksasin, levofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, rifampin, linezolid) duyarlılıklarını test etmek için Kirby-Bauer disk difüzyon metodu kullanılmıştır.

CLSI (Clinical and Laboratory Standarts Institute) (2023), penisilin duyarlılığı için oksasilin diski ile tarama testi yapılmasını, oksasilin zon çapı ≥ 20 mm olan izolatların penisiline duyarlı kabul edilip (penisilin MİK $\leq 0,06$ $\mu\text{g/ml}$), zon çapı ≤ 19 mm olan izolatlar için direnç düzeyini saptamada penisilin MİK değerlerinin belirlenmesini önermektedir. Çalışmamızda penisilin duyarlılığını test etmek için

oksasilin (1 µg) diski, minimal inhibitör konsantrasyonlarını (MİK) belirlemek için E-test metodu kullanılmıştır.

Kirby-Bauer disk difüzyon metodu

24 saatlik % 5'lik koyun kanlı besiyeinde üremiş olan saf kültürden koloniler alınarak 0,5 McFarland bulanıklığında süspansiyon hazırlandı. Hazırlanan süspansiyon steril bir eküvyon yardımı ile % 5'lik koyun kanlı MHA (Mueller-Hinton Agar) besiyeinin yüzeyine yayıldı. Ekim yüzeyinin kuruması için birkaç dakika beklenildikten sonra diskler standart ölçülerde ve aralıklarla besiyeine yerleştirildi. 35°C'de % 5-10 CO₂'li ortamda 24 saat inkübasyon sonrasında oluşan inhibisyon zon çapları milimetrik olarak ölçülerek CLSI 2023 standartlarına göre yorumlandı (Şekil 16).

Çalışmada oksasilin (1 µg), eritromisin (15 µg), klindamisin (2 µg), vankomisin (30 µg), tetrasiklin (30 µg), ofloksasin (5 µg), levofloksasin (5 µg), Trimetoprim/sulfametoksazol (1.25/23.75 µg), kloramfenikol (30 µg), rifampin (5 µg) ve linezolid (30 µg) diskleri kullanıldı.

CLSI 2023 standartlarına göre kullanılan antibiyotikler için inhibisyon zon çapı sınırı değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir.



Şekil 16. Antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ve gradient test metodu ile penisilin MİK tayini

Tablo 6. CLSI 2023 standartlarına göre inhibisyon zon çapı sınır değerleri

Antibiyotikler	İnhibisyon zon çapı sınır değerleri(mm)		
	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
Oksasilin (1 µg),	≥20	-	-
Ofloksasin (5 µg),	≥16	13-15	≤12
Levofloksasin (5 µg),	≥17	14-16	≤13
Eritromisin (15 µg)	≥21	16-20	≤15
Klindamisin (2 µg)	≥19	16-18	≤15
Trimetoprim/sulfametoksazol (1,25/23,75 µg)	≥19	16-18	≤15
Kloramfenikol (30 µg)	≥21	-	≤20
Rifampin (5 µg)	≥19	17-18	≤16
Tetrasiklin (30 µg)	≥28	25-27	≤24
Vankomisin (30 µg)	≥17	-	-
Linezolid (30 µg)	≥21	-	-

Makrolid fenotip tayini: Makrolid grubu antibiyotiklere (eritromisin ve klindamisin) dirençli olduğu saptanan suşların çift disk difüzyon yöntemi (D testi) ile direnç fenotipleri belirlendi. Dirençli suşların 0,5 McFarland bulanıklığında süspansiyonları hazırlandı. Hazırlanan süspansiyonlar steril bir eküvyon yardımı ile % 5 koyun kanlı MHA (Mueller-Hinton Agar) besiyerinin yüzeyine yayıldı. Ekim yüzeyinin kuruması için birkaç dakika beklenildikten sonra besiyerine merkezden merkeze 15 mm aralıklı olacak şekilde eritromisin (15 µg) ve klindamisin (2 µg) diskleri yerleştirildi. 35°C’de % 5-10 CO₂’li ortamda 24 saat inkübasyon sonrasında eritromisin ve klindamisine dirençli bulunan suşlarda yapısal Makrolid-Linkozamid Streptogramin B (cMLSB) fenotipi, klindamisinin eritromisine bakan tarafında küntleşme gösteren izolatlarda indüklenebilir MLSB (iMLSB) fenotipi ve eritromisine dirençli klindamisine duyarlı bulunan izolatlarda ise Makrolid (M) fenotipi direnç olduğu kabul edildi.

E-Test yöntemi

24 saatlik % 5’lik koyun kanlı besiyerinde üremiş olan saf kültürden koloniler alınarak 0,5 McFarland bulanıklığında süspansiyon hazırlandı. Hazırlanan süspansiyon steril bir eküvyon yardımı ile % 5’lik koyun kanlı MHA (Mueller-Hinton Agar) besiyerinin yüzeyine yayıldı. Ekim yüzeyinin kuruması için birkaç dakika

beklenildikten sonra besiyerine Penisilin G E-test şeritleri yerleştirildi. 35°C’de % 5-10 CO2’li ortamda 24 saat inkübasyon sonrasında minimal inhibitör konsantrasyonlar (MİK) belirlendi (Şekil 14).

CLSI tarafından 2008 yılı öncesinde, klinik tablo ve antibiyotik uygulama şekli dikkate alınmaksızın, tüm pnömokok izolatlarında penisiline duyarlı, orta düzeyde duyarlı ve dirençli suşlar için sınır değerleri sırasıyla ≤ 0.06 , $0.12-1$, ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ şeklinde belirtilmiştir (CLSI, 2008). Bu değerler 2008 yılında yayınlanan CLSI raporlarında yeniden düzenlenmiştir. Buna göre menenjit dışı parenteral penisilin uygulamalarında, MİK ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ olan suşlar penisiline duyarlı, MİK = 4 $\mu\text{g/ml}$ olanlar orta düzeyde duyarlı, MİK ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ olan suşlar dirençli olarak tanımlanmıştır. Menenjit izolatlarında parenteral penisilin için duyarlı ve dirençli suşların MİK değerleri sırasıyla ≤ 0.06 ve ≥ 0.12 $\mu\text{g/ml}$ olarak belirlenmiş, bu izolatlarda orta düzeyde duyarlılık kategorisi çıkarılmıştır (CLSI, 2010).

Çalışmamızda belirlenen MİK’ler CLSI 2008 ile aynı penisilin sınır değerlerine sahip olan CLSI 2023 standartlarına uygun olarak pnömokok menenjiti ve menenjit dışı pnömokok enfeksiyonu sınır değerlerine göre yorumlandı (Tablo 7).

Kontrol suşu olarak Streptococcus pneumoniae ATCC 49619 kullanılarak besiyerleri, diskler ve E-test kontrol edildi.

Tablo 7.CLSI 2023 standartlarına göre parenteral penisilin için pnömokok menenjiti ve menenjit dışı pnömokok enfeksiyonu sınır değerleri

	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
Parenteral Penisilin (menenjit)	≤ 0.06	-	≥ 0.12
Parenteral Penisilin (menenjit dışı)	≤ 2	4	≥ 8

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (ver:21) istatistik paket programına yüklenerek istatistiksel analiz yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden

sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Pnömonok taşıyıcılığı ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki Kikare testi ile değerlendirildi ve sonuçlara göre taşıyıcılık için risk faktörleri belirlendi. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ($p < 0,05$).



4. BULGULAR

4.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri

Çalışmaya 1004 gönüllü hasta katıldı. Çalışmaya katılanların ortalama yaşı $37,06 \pm 16,602$ olup, 17-91 yaş aralığında idi. Çalışmaya katılanların cinsiyet dağılımı % 38 (382) erkek ve %62 (622) kadın idi. Erkeklerin yaş ortalaması $38,90 \pm 17,826$, kadınların yaş ortalaması $35,94 \pm 15,713$ olarak saptanmış olup erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,006$).

4.2. Pnömonok enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörleri

Çalışma grubunun pnömonok enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörleri incelendiğinde, kişilerin %23.9'unda (240) sigara kullanımı, %22.6'sında (227) altta yatan kronik hastalık, %5.6'sında (56) immünkompromize durum, %2.5'inde (25) alkol kullanımı saptandı. Kronik hastalık olarak sırasıyla %10.2 (102) kronik kalp hastalığı, %10 (100) DM, %6.7 (67) kronik akciğer hastalığı ve %1.6 (16) kronik karaciğer hastalığı saptandı. İmmünkompromize durum olarak ise %3.2 (32) solid organ malignitesi ve %1.4 (14) kronik böbrek yetmezliği ile 3 kişide hematolojik malignite, 2 kişide HIV enfeksiyonu, 2 kişide solid organ transplantasyonu, 2 kişide orak hücreli anemi veya diğer hemoglobinopatiler, 1 kişide de edinilmiş immün yetmezlik saptanmış olup, konjenital veya edinilmiş aspleni saptanmadı. Katılımcıların hiçbirinde BOS kaçağı veya kohlear implant yoktu. Kronik kalp hastalığı ($p=0,016$), sigara kullanımı ($p=0,00$) ve alkol kullanımı ($p=0,00$) erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmış olup, diğer risk faktörleri kadın ve erkeklerde benzer oranda saptandı. Çalışmaya katılan kişilerin demografik özellikleri ve risk faktörleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Çalışmaya katılan kişilerin demografik özellikleri ve risk faktörleri

Risk Faktörleri		Erkek n(%**)	Kadın n(%**)	Toplam n(%**)	p değeri
Kişi sayısı, n (%*)		382(38)	622 (62)	1004	
Yaş, (Ortalama ± SD)		38,90±17,826	35,94 ±15,713	37,06 ±16,02	0,006
Komorbid kronik hastalık	Var	89(23.3)	138 (22.2)	227 (22.6)	0,683
	Yok	293(76.7)	484 (77.8)	777 (77.4)	
Diyabetes mellitus	Var	30(7.9)	70 (11.3)	100 (10.0)	0,081
	Yok	352(92.1)	552 (88.7)	904 (90.0)	
Kronik kalp hastalığı	Var	50(13.1)	52 (8.4)	102 (10.2)	0,016
	Yok	332(86.9)	570 (91.6)	902 (89.8)	
Kronik akciğer hastalığı	Var	29(7.6)	38 (6.1)	67 (6.7)	0,361
	Yok	353(92.4)	584 (93.9)	937 (93.3)	
Kronik karaciğer hastalığı	Var	5(1.3)	11(1.8)	16(1.6)	0,572
	Yok	377(98.7)	611(98.2)	988(98.4)	
İmmünkompromize durum	Var	18(4.7)	38 (6.1)	56 (5.6)	0,349
	Yok	364(95.3)	584 (93.9)	948 (94.4)	
Solid organ malignitesi	Var	7(1.8)	25 (4.0)	32 (3.2)	0,055
	Yok	375(98.2)	597 (96.0)	972 (96.8)	
Hematolojik malignite	Var	2(0.5)	1 (0.2)	3 (0.3)	0,307
	Yok	380(99.5)	621(99.8)	1001(99.7)	
Edinsel immün yetmezlik	Var	0(0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0,433
	Yok	382(100.0)	621 (99.8)	1003(99.9)	
Kronik böbrek yetmezliği	Var	5(1.3)	9 (1.4)	14 (1.4)	0,856
	Yok	377(98.7)	613(98.6)	990 (98.6)	
Orak hücreli anemi veya diğer hemoglobinopatiler	Var	0(0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0,267
	Yok	382(100.0)	620(99.7)	1002(99.8)	
Solid organ transplantasyonu	Var	2(0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0,071
	Yok	380(99.5)	622(100.0)	1002(98.8)	
HIV enfeksiyonu	Var	2(0.5)	0 (0,0)	2 (0.2)	0,071
	Yok	380(99.5)	622(100.0)	1002(98.8)	
Sigara içimi	Var	122(31.9)	118 (19.0)	240 (23.9)	0,00
	Yok	260(68.1)	504 (81.0)	764 (76.1)	
Alkolizm	Var	19(5.0)	6 (1.0)	25 (2.5)	0,00
	Yok	363(95.0)	616(99.0)	979 (97.5)	

*: Satır yüzdesi, **: Sütun yüzdesi

4.3. Çalışma grubunun solunum yolu enfeksiyonu geçirme durumu

Son bir ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerin sayısı 164 olup, tüm kişilerin %16.3'ünü oluşturmaktaydı. Katılımcıların %6.8'i (68) son bir ay içinde farklı nedenlerden ötürü antibiyotik kullandıklarını belirttiler. Son bir ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerin (p=0,55) ve çeşitli sebeplerle antibiyotik kullananların (p=0,58) büyük kısmı kadın cinsiyet olarak saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

4.4. Çalışma grubunun pnömokok aşılama durumu

Pnömokok aşısı geçmişini sorgulandığında kişilerin %5.7'sinin (57) aşısı yaptırdığı, %94.3'ünün ise hayatının hiçbir döneminde pnömokok aşısı yaptırmadığı saptandı. Sağlık Bakanlığı Aşı Takip Sistemi'nden hastaların aşuları kontrol edildiğinde 2 hastanın aşısı bilgisine ulaşılamadı. Aşısı bilgisine ulaşılan 55 hastanın %83.6'sı (46) sadece KPA13, % 12.7'si (7) sadece PPA23 yaptırmış iken sadece 2 kişinin her iki pnömokok aşısını da yaptırdığı tespit edildi. Sadece KPA13 yaptırmış hastaların % 4.3'ünün (2) iki doz KPA13 yaptırdığı tespit edildi. Pnömokok aşısı yaptırma erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı (p=0,00).

Çalışmaya katılan kişilerin solunum yolu enfeksiyonu geçirme, antibiyotik kullanımı ve aşılama durumları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Solunum yolu enfeksiyonu geçirme, antibiyotik kullanımı ve aşılama durumları

		Erkek n(%**)	Kadın n (%**)	Toplam (%**)	P
Kişi sayısı, n (%*)		382 (38)	622 (62)	1004	
Solunum yolu enfeksiyonu***	Var	59 (15.4)	105(16.9)	164 (16.3)	0,55
	Yok	323 (84.6)	517 (83.1)	840 (83.7)	
Antibiyotik kullanımı***	Var	28 (7.3)	40 (6.4)	68(6.8)	0,58
	Yok	354(92.7)	582(93.6)	936 (93.2)	
Pnömonok aşılması	Var	37 (9.7)	20 (3.2)	57 (5.7)	0,00
	Yok	345(90.3)	602 (96.8)	947(94.3)	
Aşılar	PPA23	2 (0.52)	5 (0.8)	7 (0.69)	
	KPA13	32 (8.3)	14 (2.25)	46 (4.58)	
	PPA23 + KPA13	2 (0,52)	0 (0.0)	2 (0,19)	

*: Satır yüzdesi, **: Sütun yüzdesi, ***:Son bir ay içinde olan

4.5. Çalışma grubunun pnömokokkal taşıyıcılık durumu

Çalışmamıza katılan 1004 kişiden 27'sinde orofarengal pnömokok taşıyıcılığı saptandı. Orofarengal pnömokok taşıyıcılığı oranı %2.68 olarak saptandı. Pnömonok taşıyıcılığı olanların yaş ortalaması 37,11±20,072 olup yaş aralığı 18-78 arasında değişmekteydi. Taşıyıcılık olmayanlarda ortalama yaş 37,06±16,509 olarak saptandı. Taşıyıcılık oranı 17-24 yaş aralığında %3.2; 25-49 yaş aralığında %1.9; 50-64 yaş aralığında %2.4; 65 yaş ve üzerinde en yüksek oranla %5.06 olarak saptanmış olup herhangi bir yaş grubu, pnömokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel anlamlı risk faktörü olarak bulunmadı ($p>0,05$). Taşıyıcılık kadınlarda %1.9, erkeklerde %3.9 oranında saptandı. Cinsiyet, taşıyıcılık açısından istatistiksel anlamlı risk faktörü olarak saptanmadı ($p=0,057$). Çalışmaya katılanlarda yaş ve cinsiyet dağılımına göre pnömokok taşıyıcılığı varlığı tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Çalışma grubunda yaş ve cinsiyet dağılımına göre pnömokok taşıyıcılığı

		Pnömokok taşıyıcılığı olanlar, n (%*)	Pnömokok taşıyıcılığı olmayanlar, n (%*)	Toplam 1004 (%**)	p değeri
Cinsiyet	Erkek	15 (3.9)	367 (96.1)	382 (38.0)	0,057
	Kadın	12 (1.9)	610 (98.1)	622(62.0)	
Yaş	17-24 yaş	11 (3.2)	332 (96.8)	343 (34.2)	>0,05
	25-49 yaş	8 (1.9)	409 (98.1)	417 (41,5)	
	50-64 yaş	4 (2.4)	161 (97.6)	165 (16,4)	
	≥ 65 yaş	4 (5)	75 (95)	79 (7,9)	

*: Satır yüzdesi, **: Sütun yüzdesi

Komorbid kronik hastalığa sahip olan 227 kişiden 6'sında (%2.6) pnömokok taşıyıcılığı saptanırken, kronik hastalığı olmayan 777 kişiden 21'inde (%2.7) pnömokok taşıyıcılığı saptandı. Kronik hastalığa sahip olmak pnömokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmadı ($p=0,961$). Kronik hastalıklar ayrı olarak incelendiğinde diyabetes mellitusa ($p=0,271$), kronik kalp hastalığı ($p=0,145$), kronik akciğer hastalığı ($p=0,349$) ve kronik karaciğer hastalığına ($p=0,503$) sahip olmak taşıyıcılık açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmadı.

İmmüno-compromize durumu olanlar sırasıyla incelendiğinde solid organ malignitesi ($p=0,339$), kronik böbrek yetmezliği ($p=0,531$), hematolojik malignitesi ($p=0,773$), solid organ transplantasyonu ($p=0,814$), HIV enfeksiyonu ($p=0,814$), edinilmiş immün yetmezliği ($p=0,868$) ve orak hücreli anemi veya diğer hemoglobinopatileri ($p=0,814$) olan toplam 56 kişiden hiçbirinde pnömokok taşıyıcılığı saptanmamış olup immüno-compromize durum pnömokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmadı ($p=0,2$).

Sigara kullananların %3.3'ünde taşıyıcılık saptandı. Alkol kullanan 25 kişinin hiçbirinde taşıyıcılık saptanmadı. Pnömokok taşıyıcılığı ile sigara ya da alkol kullanımı arasında istatistiksel bir ilişki bulunmadı ($p=0,48$, $p=0,4$).

Pnömokok risk faktörlerine göre pnömokok taşıyıcılığı varlığı tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Pnömonokok risk faktörlerine göre pnömonokok taşıyıcılığı varlığı

Risk Faktörü		Pnömonokok Taşıyıcılığı olanlar n(%*)	Pnömonokok Taşıyıcılığı Olmayanlar n(%*)	Toplam 1004 (%**)	P değeri
Kororbid kronik hastalık	Var	6 (2.6)	221(97.4)	227 (22.6)	0,961
	Yok	21(2.7)	756 (97.3)	777 (77.4)	
Diyabetes mellitus	Var	1 (1.0)	99 (99.0)	100 (10.0)	0,271
	Yok	26 (2.9)	878(97.1)	904 (90.0)	
Kronik kalp hastalığı	Var	5 (4.9)	97(95.1)	102(10.2)	0,145
	Yok	22(2.4)	880(97.6)	902 (89.8)	
Kronik akciğer hastalığı	Var	3 (4.5)	64(95.5)	67(6.7)	0,349
	Yok	24(2.6)	913(97.4)	937(93.3)	
Kronik karaciğer hastalığı	Var	0 (0.0)	16 (100.0)	16(1.6)	0,503
	Yok	27 (2.7)	961(97.3)	988(98.4)	
İmmünkompromize durum	Var	0 (0.0)	56(100.0)	56 (5.6)	0,2
	Yok	27 (2.7)	921 (91.7)	948 (94.4)	
Solid organ malignitesi	Var	0 (0.0)	32 (100.0)	32 (3.2)	0,339
	Yok	27(2.8)	945(97.2)	972 (96.8)	
Hematolojik malignite	Var	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (0.3)	0,773
	Yok	27(2.7)	974 (97.3)	1001 (99.7)	
Edinsel immün yetmezlik	Var	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (0.1)	0,868
	Yok	27(2.7)	976 (97.3)	1003 (99.9)	
Orak hücreli anemi veya diğer hemoglobinopatiler	Var	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (0.2)	0,814
	Yok	27(2.7)	975 (97.3)	1002 (99.8)	
Solid organ transplantasyonu	Var	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (0.2)	0,814
	Yok	27 (2.7)	975 (97.3)	1002 (99.8)	
Kronik böbrek yetmezliği	Var	0 (0.0)	14 (100.0)	14 (1.4)	0,531
	Yok	27 (2.7)	963 (97.3)	990 (98.6)	
HIV enfeksiyonu	Var	0 (0.0)	2(100.0)	2 (0.2)	0,814
	Yok	27 (2.7)	975(97.3)	1002(99.8)	
Alkolizm	Var	0 (0.0)	25 (100.0)	25 (2.5)	0,4
	Yok	27 (2.8)	952(97.2)	979 (97.5)	
Sigara maruziyeti	Var	8 (3.3)	232(96.7)	240(23.9)	0,48
	Yok	19(2.5)	745(97.5)	764(76.1)	

*: Satır yüzdesi, **: Sütun yüzdesi

Son bir ay içerisinde solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerin %2.4'ünde, antibiyotik kullanan kişilerin %1.5'inde ve pnömokok aşısı yaptıranların %3.5'inde taşıyıcılık saptanmış olup, pnömokok taşıyıcılığı ile son bir ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirme, antibiyotik kullanımı ya da pnömokok aşılması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,829, p=0,520, p=0,694).

Çalışma grubunda solunum yolu enfeksiyonu geçirme, antibiyotik kullanımı ve pnömokok aşılama öyküsüne göre pnömokok taşıyıcılığı varlığı tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Solunum yolu enfeksiyonu geçirme, antibiyotik kullanımı ve pnömokok aşılama öyküsüne göre pnömokok taşıyıcılığı varlığı

		Pnömokok taşıyıcılığı olanlar n(%**)	Pnömokok taşıyıcılığı olmayanlar n(%**)	Toplam 1004 (%***)	p değeri
Solunum yolu enfeksiyonu*	Var	4 (2.4)	160(97.6)	164(16.3)	0,829
	Yok	23 (2.7)	817 (97.3)	840(83.7)	
Antibiyotik kullanımı*	Var	1 (1.5)	67(98.5)	68(6.8)	0,52
	Yok	26 (2.8)	910 (97.2)	936(93.2)	
Pnömokok aşılması	Var	2 (3.5)	55(96.5)	57(5.7)	0,694
	Yok	25 (2.6)	922(97.4)	947(94.3)	

*: Son bir ay içerisinde olan, **: Satır yüzdesi, **: Sütun yüzdesi

4.6. Tespit edilen pnömokokkal serogrup/serotipler ve aşılarda kapsayıcılığı

ImmuLex™ Pneumotest kiti chessboard (satranç tahtası) tablosuna göre Lateks aglütinasyon yöntemiyle yapılan serotiplendirme sonucunda; 12 kişide aşı serogrup/serotipleri, 7 kişide aşı dışı serogrup/serotipler saptanmıştır. Geriye kalan 8 pnömokok suşu tiplendirilememiş olup aşı dışı serotip ya da kapsülsüz pnömokok suşu olarak değerlendirilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Chessboard (satranç tahtası) tablosuna göre saptanan aşı serogrup/serotipleri ile aşı dışı serogrup/serotiplerin oranları

Serogrup/serotip		No	Oran
Aşı serogrup/serotipleri		12	44%
Aşı dışı serogrup/serotipler	Diğer	7	26%
	Tiplendirilemeyen	8	30%
Toplam		27	100%

Aşı serogrup/serotiplerini taşıyan 12 kişinin 5 inde serotip 3(3), serotip 20 (1) ve serotip 14 (1) saptanmıştır. Diğer 7 kişide serogrup 17 (1), serogrup 11 (2), serogrup 23 (1), serogrup 15 (1), serogrup 18 (1) ve serogrup 9 (1) saptanmış ancak bu serogrupların serotiplerini belirlemek için gerekli olan antiserumların olmaması sebebiyle kullandığımız kit ile serotipleri belirlenememiştir. Çalışmamızda büyük çoğunlukla (%56) aşı dışı serogrup/serotipler saptanmış, serotip 3 en sık saptanan serotip olarak tespit edilmiştir.

Chessboard (satranç tahtası) tablosu üzerinde saptanan serogrup/serotipler tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14. Chessboard (satranç tahtası) tablosu üzerinde saptanan serogrup/serotipler (sayı)

POOL	P	Q	R	S	T	Aşı dışı gruplar, tipler
A		18 (1)				
B			3 (3)			
C					20 (1)	Aşı dışı (1)
D			9 (1)		11 (2)	Aşı dışı (2)
E						Aşı dışı (1)
F				17 (1)		
G						Aşı dışı (1)
H	14 (1)	23 (1)		15 (1)		Aşı dışı (1)
I						Aşı dışı (1)

Günümüzde kullanılmakta olan KPA13 aşısının içerisinde, tespit edilen 5 serotipin 1 tanesi (%20) (Serotip 20) bulunmamaktadır. Ayrıca saptanan serogruplardan

serogrup 17, 11 ve 15 KPA13 içerisinde bulunmayan serogruplardır. Saptanan diğer serogruplardan serogrup 9'un 9V, 23'ün 23F ve 18'in 18C serotipi KPA13 içerisinde bulunmaktadır. Ülkemizde kullanımda olmayan, aşı çalışmalarının devam ettiği KPA15 ve KPA20, serotip 20'yi içermemekte; KPA20, KPA13 içerisinde olmayan serogrup 11'in 11A ve 15'in 15B serotipini içermektedir. PPA23; 3, 20 ve 14 serotiplerini içermektedir. Aynı zamanda 17, 11, 15, 9, 23 ve 18 serogruplarını da içermektedir. Çalışmamızda bu serogrupların serotipleri belirlenemediğinden pnömokok aşılarının serotip kapsama oranları hakkında net bilgi verilememekle birlikte; KPA13 ve KPA15 için oran aynı olup %14,8-25,9 aralığında; KPA20 ve PPA23 için de sırasıyla %14,8-37 ve %18,5-44,4 aralığında saptanmıştır.



Tablo 15. Pnömonokok taşıyıcılığı olan kişilerin özellikleri, izole edilen pnömonokok serotipleri ve antibiyotik dirençleri

Kayıt No:	Yaş	Cinsiyet	Risk faktörü	Solunum yolu hastalığı*	Antibiyotik kullanımı*	Pnömonokok aşılması	Serogrup/ Serotip	Antibiyotik direnci
593	18	K	yok	var	yok	yok	11	P(M) , SXT
394	18	E	KAH	yok	yok	yok	3	-
284	19	E	Sigara	yok	yok	yok	aşı dışı	çalışılmadı
969	19	K	yok	yok	yok	yok	11	P(M) , SXT, E, Tet, C
239	20	K	yok	yok	yok	yok	3	çalışılmadı
614	20	E	yok	var	yok	yok	23	P(M)
778	20	E	yok	yok	yok	yok	18	çalışılmadı
209	21	E	yok	yok	yok	yok	3	P(M) , R, C
245	22	K	yok	yok	yok	yok	aşı dışı	çalışılmadı
476	22	K	yok	var	yok	yok	aşı dışı	P(M)
304	24	K	Sigara	yok	yok	yok	aşı dışı	P(M) , SXT*
46	27	K	yok	yok	yok	yok	aşı dışı	E*
561	27	K	yok	yok	yok	yok	tiplendirilemeyen	P(M) , E, Tet, C, O*, SXT*
364	29	E	Sigara	yok	yok	yok	aşı dışı	P(M) , E, Tet, C
408	32	E	yok	yok	yok	yok	15	P(M) , P(NM)*, E*, SXT*
723	33	E	Sigara	yok	yok	yok	tiplendirilemeyen	P(M) , SXT, E, Tet, C
600	34	E	yok	yok	yok	yok	tiplendirilemeyen	P(M) , SXT, E
232	38	K	yok	yok	yok	yok	17	çalışılmadı
870	39	K	Sigara	yok	yok	yok	tiplendirilemeyen	P(M)
129	54	K	yok	yok	yok	yok	aşı dışı	çalışılmadı
330	55	K	KAH,KKH	yok	yok	yok	tiplendirilemeyen	P(M)
940	56	E	Sigara	yok	yok	yok	20	SXT
657	59	E	yok	yok	yok	KPA13(Tek doz)	tiplendirilemeyen	SXT, E*, Tet
699	65	E	KKH	yok	yok	yok	tiplendirilemeyen	P(M) , Tet, E*
979	76	E	KAH,KKH,Sigara	var	var	yok	14	P(M) , SXT, E, Tet, C
698	77	E	KKH,DM	yok	yok	KPA13(Tek doz)	tiplendirilemeyen	P(M) , SXT, Tet
937	78	E	KKH,Sigara	yok	yok	yok	9	P(M) , Tet*

*: Orta düzeyde duyarlı, **P(M)**: Penisilin(menenjit), **P(NM)**: Penisilin(menenjit dışı), **SXT**: Trimetoprim-sulfametoksazol, **E**: Eritromisin, **C**: Klindamisin, **O**: Ofloksasin, **Tet**: Tetrasiklin, **R**: Rifampin, **KAH**: Kronik Akciğer Hastalığı, **KKH**: Kronik Kalp Hastalığı, **DM**: Diyabetes Mellitus

4.7. Pnömonokokal serogrup/serotiplerde antimikrobiyal direnç

Çalışmamızda saptanan 27 pnömokok suşunun 6'sı çalışma süreci içerisinde canlılığını yitirmiş, seri ekimlerle üretilenmemiştir. Diğer 21 suşa E-test ve Kirby-Bauer disk difüzyon metodu kullanılarak antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmıştır.

Penisilin duyarlılığını test etmek için oksasilin disk difüzyon testi ve penisilin G E-test birlikte yapılmıştır. Oksasilin duyarlılık testi sonucuna göre 21 suşun 4'ü oksasiline duyarlı olarak saptandı. Oksasiline dirençli bulunan 17 pnömokok suşuna penisilin G E-test yapıldı. MİK belirlenerek CLSI 2023 standartlarına uygun olarak parenteral penisilin (pnömokok menenjit) ve parenteral penisilin (menenjit dışı pnömokok enfeksiyonu) sınır değerlerinin her ikisine göre de değerlendirilmesi yapıldı. Parenteral penisilin (menenjit dışı) sınır değerlerine göre 16 suş duyarlı ve 1 suş orta düzeyde duyarlı saptandı. Parenteral penisilin (menenjit) sınır değerlerine göre de 16 suş dirençli ve 1 suş duyarlı saptandı. Oksasiline duyarlı bulunan 4 suşun da E-test metoduyla MİK'i belirlendi, 1 suş parenteral penisilin (menenjit) dirençli saptanırken aynı suş parenteral penisilin (menenjit dışı) duyarlı bulundu. Bunun dışında kalan oksasilin duyarlı diğer 3 suş da parenteral penisiline (menenjit) ve parenteral penisiline (menenjit dışı) duyarlı bulundu (Tablo 16).

Tablo 16. İzole edilen suşların penisilin duyarlılıkları

	Parenteral penisilin (menenjit)			Parenteral penisilin (menenjit dışı)		
	Duyarlı	Orta Düzeyde Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta Düzeyde Duyarlı	Dirençli
Oksasilin dirençli (17)	1	-	16	16	1	-
Oksasiline duyarlı (4)	3	-	1	4	-	-
TOPLAM (21)	4	-	17	20	1	-

Aşı serogrup/serotiplerinin, aşı dışı serogrup/serotipler ve tiplendirilemeyen serotiplerin antimikrobiyal direnç oranları karşılaştırıldığında, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 17). 21 suşun; 17'si (%80.9) penisilin (menenjit) dirençli, 1'i (%4.7) penisilin (menenjit dışı) orta

düzeyde duyarlı bulundu. Suşların 8'inde (%38) trimethoprim-sulfametoksazol direnci, 8'inde (%38) tetrasiklin direnci, 6'sında (%28.5) eritromisin direnci, 6'sında (%28.5) klindamisin direnci, 1'inde (%4.7) rifampin direnci saptandı ve en yüksek direnç oranları penisilin (menenjit), trimethoprim-sulfametoksazol ve tetrasiklinde görüldü. Suşların hiçbirinde vankomisin, linezolid, levofloksasin ve kloramfenikole direnç görülmedi (Tablo 18).

Penisilin (menenjit) dirençli suşlar serogrup 9, 11, 15 ve 23 ile serotip 3 ve 14 olarak saptandı. Parenteral penisilin (menenjit dışı) orta düzeyde duyarlı suş serogrup 15 idi. 8 suş (%38) MDR(Multi Drug Rezistance) idi. Bu suşlar içerisinde 1 aşı dışı, 4 tiplendirilemeyen suş vardı. Diğer MDR suşlar serogrup 11 ile serotip 3 ve 14 idi.

Makrolid fenotip tayinine göre çalışmamızda 5 (% 23,8) suшта cMLSБ fenotipi, 1 suшта (% 4,8) M fenotipi saptanmış olup iMLSБ fenotipi saptanmamıştır.

Tablo 17. Aşı serogrup/serotiplerinin, aşı dışı serogrup/serotipler ve tiplendirilemeyen serotiplerin antimikrobiyal direnç oranları

	Aşı Serotip/ serogruplar 1 (n:9)(%)	Aşı Dışı Serotip/ serogruplar r (n:4) (%)	Tiplendirilemeyenle r (n:8) (%)	P değeri
Parenteral Penisilin (menenjit)	7 (%41.2)	3 (%17.6)	7 (%41.2)	p>0,05
Eritromisin	2 (%33)	1 (%17)	3(%50)	p>0,05
Klindamisin	3 (%50)	1 (%17)	2 (%33)	p>0,05
Tetrasiklin	2 (%25)	1 (%12.5)	5 (%62.5)	p>0,05
Rifampin	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	p>0,05
Trimetoprim- sulfametoksazol	4 (%50)	0 (%0)	4 (%50)	p>0,05

Tablo 18. İzole edilen suşların antibiyotik dirençleri

Serogruplar (n)	Penisilin (menenjit dışı)	Penisilin (menenjit)	Tetrasiklin	Klindamisin	Trimetoprim- sulfametoksazol	Rifampin	Eritromisin	Ofloksasin
Serotip 3 (2)	-	1	-	1	-	1	-	-
Serotip 20 (1)	-	-	-	-	1	-	-	-
Serotip 14 (1)	-	1	1	1	1	-	1	-
Serogrup 11 (2)	-	2	1	1	2	-	1	-
Serogrup 15 (1)	1*	1	-	-	1*	-	1*	-
Serogrup 9 (1)	-	1	1*	-	-	-	-	-
Serogrup 23 (1)	-	1	-	-	-	-	-	-
Aşı dışı (4)	-	3	1	1	1*	-	1*,1	-
Tiplendirilemeyen (8)	-	7	5	2	1*, 4	-	2*, 3	1*
TOPLAM (21)	0	17 (%80.9)	8 (%38)	6 (%28.5)	8 (%38)	1 (%4.8)	6 (%28.5)	0

*: Orta düzeyde duyarlı

Çalışmamızda pnömokok taşıyıcılığı saptanan kişilerin özellikleri, izole edilen pnömokok serotipleri ve antibiyotik dirençleri tablo 15’de verilmiştir.

5. TARTIŞMA

İnsan üst solunum yollarında kolonize olan *Streptococcus pneumoniae* dünya çapında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (Öksüz ve Gürler, 2017)

Nazofarengeal kolonizasyona sebep olan *Streptococcus pneumoniae* serotipleri yayılım, virülans ve antibiyotik direnci bakımından farklılık gösterdiklerinden kişilerde İPH'lere neden olma ve kişiler arasında yayılma potansiyeli oluşturmaktadırlar (Geno ve ark., 2015). Aynı zamanda KPA13'ün kullanımının yaygınlaşması ile kolonizasyon ve hastalığa sebep olan serotiplerin dağılımında kaymalar ve aşı dışı suşlarda artış gözlenmiştir (Hanquet ve ark., 2022). İPH ve pnömokok taşıyıcılığı sürveyansının ve serotip izleminin sürdürülmesi ile mevcut aşuların kapsayıcılığının belirlenmesi aşı etkinliğinin değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Bu nedenle sistemli sürveyans çalışmalarının yapılması gerekmektedir (Öksüz ve Gürler, 2017)

Bu çalışma, Türkiye'de farklı yaş gruplarında pnömokokal hastalık gelişimi için risk faktörlerini taşıyan ya da taşımayan erişkinlerdeki pnömokok taşıyıcılık oranının araştırıldığı en geniş katılımlı çalışma olup, Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki erişkinlerde kolonize olan pnömokokların serotiplerinin ve antibiyotik dirençlerinin belirlendiği ilk çalışmadır.

da Silva ve ark. (2023) Brezilyada Eylül-Aralık 2016 tarihleri arasında kentsel gecekondu bölgesinde yaşayan 18 yaş ve üzeri 385 yetişkinin katıldığı çalışmalarında orofarengeal örneklerden konvansiyonel yöntemlerle pnömokokal taşıyıcılık oranını %8,3 olarak saptamışlardır. İtalya'da Ekim 2015-Temmuz 2016 tarihleri arasında eşlik eden hastalıkları olan 50 yaş ve üzeri 248 yetişkin ile yapılan bir çalışmada nazofarengeal örneklerden konvansiyonel yöntemlerle pnömokokal taşıyıcılık oranı %4.8 olarak saptanmıştır (Valdarchi ve ark., 2019). Becker-Dreps ve ark. (2015), ABD'nin Kuzey Carolina eyaletinde Aralık 2013- Nisan 2014 kış ve ilkbahar dönemini kapsayan tarihlerde iki ayrı huzurevinden toplam 210 kişiyle yaptıkları bir çalışmada nazofarengeal örneklerden konvansiyonel yöntemlerle pnömokokal taşıyıcılık oranını %1.9 olarak bildirmişlerdir. Yine ABD de dört farklı eyalette Temmuz 2015 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında yürütülen bir çalışmada 65 yaş ve üzeri 2989 katılımcıdan nazofarengeal ve orofarengeal örnekler alınmış konvansiyonel yöntemlerle taşıyıcılık

oranı %1.5 olarak bildirilmiştir (Milucky ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda Şubat 2022-Ağustos 2022 tarihleri arasında 17-91 yaş arası 1004 hastadan orofarengal sürüntü alınmış, 27 kişide taşıyıcılık saptanarak pnömokokal taşıyıcılık oranı %2.68 olarak hesaplanmıştır. Konvansiyonel yöntemlerle elde ettiğimiz bu oran (<%5), yurtdışında yetişkinlerde yapılan benzer çalışmalarda bildirilen oranlarla uyumludur (oranlar %1 ile %10 arasında değişmektedir).

van Deursen ve ark. (2016) Aralık 2007 ve Ocak 2008 tarihleri arasında Hollanda'da yaptıkları çalışmalarında, 65 yaş ve üstü 330 kişiden nazofarengal ve orofarengal örnekler almışlar ve konvansiyonel yöntemlerle taşıyıcılık oranını %8 bulurken, RT-PCR (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemiyle pnömokok taşıyıcılığını %22 olarak saptanmışlardır. Moleküler yöntemle tespit edildiğinde orofarengal numunelerin nazofarengal numunelere göre önemli ölçüde daha fazla pnömokok pozitifliği gösterdiklerini belirtmişlerdir.(%18'e karşılık %10). Hollandada pnömokokal taşıyıcılığın araştırıldığı başka bir çalışmada 2012/2013 sonbahar/kış aylarında 20-51 yaş arası 621 yaşlı olmayan yetişkinden nazofarengal ve orofarengal örnekler ile tükürük örnekleri alınmış konvansiyonel yöntemlerle %5 (örneklerde sırasıyla izole edilme oranları; %5, %1 ve izole edilmedi) olan taşıyıcılık RT-PCR ile %20 olarak (örneklerde sırasıyla izole edilme oranları; izole edilmedi, %18 ve %17) bulunmuştur (Wyllie ve ark., 2016).Yetişkinlerde pnömokok taşıyıcılığının araştırıldığı bahsi geçen çalışmalarda moleküler yöntemlerle pnömokok taşıyıcılığı oranı %20'ye varan oranlara ulaşmıştır. Bunun yanısıra orofarengal örnekleme yetişkinlerde pnömokok taşıyıcılığını saptamada nazofarengal örneklemeden daha etkili olduğu da dikkati çekmektedir. Çalışmalar arasında pnömokok taşıyıcılığı oranının farklılıklar göstermesinin; çalışılan grupların özelliklerinin, çalışmada kullanılan metodolojinin, çalışma yılları ve mevsimlerinin farklı olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

DSÖ Pnömomokal Taşıyıcılık Çalışma Grubu, erişkinlerde pnömokok taşıyıcılığını araştırmak için hem nazofarinks hem orofarinksten örnek alınmasını, tek bir yerden alınacak ise daha duyarlı olması sebebiyle nazofarinksten alınmasını önermektedir (Satzke ve ark., 2014). Ancak yetişkinlerde üst solunum yollarının anatomisi değiştiğinden nazofarengal boşluğa ulaşmada zorluk yaşanmaktadır. Ayrıca

Covid-19 pandemisindeki nazofarengeal örneklemenin insanlar üzerindeki negatif psikolojik etkileri nedeniyle çalışmamızda orofarengeal örnekleme yapılmıştır.

Türkiye’den erişkinlerde pnömokok taşıyıcılığını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (Tablo 19). Yıldırım ve Gür (1998), Ekim-Aralık 1997 tarihleri arasında Ankara’da üç farklı huzurevinde 65 yaş ve üstü olan toplam 277 kişiyle yaptıkları bir çalışmada 32 kişide (%11.6) orofarengeal örneklerden pnömokok taşıyıcılığı saptamışlardır. Baysal ve ark. (2002) Konya’daki bir huzurevinde yaptıkları çalışmalarında, Mart-Nisan 2000 ve Mart-Nisan 2001 olmak üzere iki ayrı tarihte sırasıyla toplam 143 (yaş ortalaması 74) ve 108 (yaş ortalaması 72) yaşlıdan orofarengeal örnekler almışlar ve taşıyıcılık oranını %8.4 olarak saptamışlardır. Gezici (2002) Edirne, Tekirdağ ve Kırklareli’deki üç farklı huzurevi ve üç farklı yetiştirme yurdunda yürüttüğü bir çalışmada 190 yaşlı ve 72 personelden nazofarengeal sürüntü almış ve pnömokok taşıyıcılık oranını sırasıyla %6 ve %3 olarak saptamıştır. Edirne’ye göre pnömokok taşıyıcılığının Tekirdağ’da 5.5 kat, Kırklareli’de 3.2 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Tarakçı (2004) Mart 2003 -Şubat 2004 tarihleri arasında İzmir’de üniversite öğrenci yurdu, askeri kışla ve huzurevi grubunun her birinden 216 kişi ile gerçekleştirdiği tez çalışmasında nazofarengeal taşıyıcılık oranlarını sırasıyla %7.4, %9.7, %14.4 olarak saptamıştır. Aslan ve ark. (2005), Aralık 2003-Mart 2004 tarihleri arasında Mersin ve Adana’da bulunan huzurevlerindeki 155 yaşlı yetişkin ile yaptıkları bir çalışmada orofarengeal pnömokok taşıyıcılığı oranını %6.4 olarak saptamışlardır. Orhan’ın (2010), Ekim 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında Kahramanmaraş’ta yaptığı bir tez çalışmasında huzurevinde kalan 60 yaş üstü 95 kişiden nazofarengeal sürüntü alınmış, yedisinde (%7.4) pnömokok taşıyıcılığı saptanmıştır. İstanbul’da Mayıs 2012-Ağustos 2012 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye Polikliğine başvuran 20 yaş ve üstü 500 erişkinle yapılan bir tez çalışmasında nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığı oranı %1.6 olarak saptanmıştır (Karabağ-Yılmaz, 2013). Çelik (2017) İzmir’de huzurevinde yaşayan 341 kişi ile gerçekleştirdiği bir tez çalışmasında nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığı oranını %2.9 olarak saptamıştır. Türkiyede erişkinlerde pnömokok taşıyıcılığını araştıran tüm çalışmalarda ve bizim çalışmamızda pnömokoklar konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır. Türkiyede konjuge pnömokok aşılarının yaygın kullanımından önce özellikle KPA 13’ün aşı takvimimize dahil edildiği 2011 yılı öncesinde yapılan

çalışmalarda pnömokok taşıyıcılığı oranı daha yüksek iken, bu tarihten sonra yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda pnömokok taşıyıcılığı oranları daha düşük saptanmıştır. Bu durum çocuklardaki aşılamanın yetişkinler üzerindeki dolaylı etkisine (sürü etkisi) bağlanmıştır (Dagan ,2019; Garmpi ve ark., 2019). Bunun aksine bazı çalışmalar aşı uygulaması sonrası pnömokok taşıyıcılığında artış olduğunu göstermektedir. Bu durum birlikte dolaşan ancak aşı serotipleri tarafından baskılanan aşı dışı serotiplerin ya da aşının pnömokok taşıyıcılığına karşı koruyucu etkisinin zamanla azalarak aşılanmış hastalarda aşı serotiplerinin yeniden ortaya çıkması olasılığıyla açıklanmıştır (Principi ve ark., 2015; Yahiaoui ve ark., 2018).

Çalışmamızda taşıyıcılık oranları 17-24 yaş aralığında %3.2; 25-49 yaş aralığında %1.9; 50-64 yaş aralığında %2.4; 65 yaş ve üzerinde en yüksek oranla %5.06 olarak saptanmış olup herhangi bir yaş grubunda olmak pnömokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmadı ($p>0,05$). Brezilya çalışmasında 18-59 yaş arası ile 60 yaş ve üzerindeki kişilerde taşıyıcılık oranları benzer bulup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,74$) (da Silva ve ark., 2023). Ansaldi ve ark. (2013) İtalya’da yaptıkları çalışmalarında,70-79 yaş aralığında taşıyıcılık oranını %24.4 olarak bulmuş olup istatistiksel olarak 60-69 yaş aralığı (%18.6) ve ≥ 80 yaşında(%10.5) olanlara göre yüksek saptamışlardır ($p=0,042$). Yine İtalya’da ≥ 65 yaş 417 kişiyle yapılan başka bir çalışmada <75 yaşında olan kişilerde taşıyıcılık oranı (%11.4), ≥ 75 yaşındaki kişilere göre (%7.6) daha yüksek saptanmıştır (Esposito ve ark., 2016). Türkiye’den Tarakçı (2004) üniversite öğrenci yurdu, askeri kışla ve huzurevi ile Orhan (2010) huzurevinde kalan kişilerde yaptıkları tez çalışmalarında yaş ile taşıyıcılık arasında ilişki saptamazlarken ($p=1,000$, $p=1,000$), Gezici (2002) yapmış olduğu tez çalışmasında yaş ile birlikte taşıyıcılığın azaldığını bildirmiştir ($p=0,000$). elik’in yaptığı tez çalışmasında ise pnömokok taşıyıcılığı oranı yaşla birlikte artmış olup, ≥ 85 yaşında olmak istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur ($p=0,023$) (elik, 2017).

Tablo 19. Türkiye’de yapılan erişkinlerde pnömokok taşıyıcılığı araştırılan çalışmalar

Çalışma yeri ve yılı	Çalışma popülasyonu	Yaş	Pnömokok taşıyıcılığı	Anlamli risk faktörleri	Serotip dağılımı	Antibiyotik Direnci
Ankara (1997) (1*)	HE (277 kişi)	≥ 65 yaş	% 11.6	-	-	P (ODD:%41), E (%9) , SXT(%28)
Konya 2000-2001 (2*)	HE (251 kişi)	-	%8.4	İleri yaş	-	Ox (%4), E (%8), SXT (%25)
Trakya Bölgesi 2002 (3*)	HE (190 kişi) P(72 kişi)	-	HE:%6, P:%3	Yaş, cinsiyet ve antibiyotik kullanımı	1, 18 ve 14	P (ODD:%10.1)
İzmir 2004 (4*)	HE (216 kişi) AK (216 kişi) ÜÖY (216 kişi)	-	HE:%14.4, AK:9.7, ÜÖY:7.4	Son bir ayda ÜSYE VE ASYE geçirme, antibiyotik kullanımı	-	P (ODD:%38.8), SXT (%50), TET (%24.5), E (%22.4) C (%15.3)
Mersin, Adana 2003-2004 (5*)	HE (155 kişi)	-	%6.4	-	-	SXT (%21.4)
Kahramanmaraş 2009-2010 (6*)	HE (95 kişi)	≥ 60 yaş	%7.4	Erkek cinsiyet	-	P (ODD:%28.5)
İstanbul 2012 (7*)	500 pol. hastası	≥ 20 yaş	%1.6	-	22F/A,19F, 23F,23A,19A	OP (D:%28.5, ODD: %28.5), PP(M) (%57), CRO(M) (ODD:%14), E (%28.5), C (%28.5), MDR (%28.5)
İzmir 2017 (8*)	HE (341 kişi)	≥ 65 yaş	%2.9	Yaş, immun-kompromize durum, KBY	7F,23F,10,11,15,1 7,20, 33	çalışılmamış
Çalışmamız (9*)	1004 pol. hastası	17-91 yaş	%2.68	-	3,20,14,17,11,23,1 5,8,9	P(M) (80.9), P(NM) (ODD:%4.7), SXT (%38), TET (%38) E (%28.5), C (%28.5), R (%4.7) MDR (%38)

: referans, 1: Yıldırım ve Gür (1998), 2*: Baysal ve ark. (2000), 3*: Gezici (2002), 4*: Tarakçı (2004), 5*: Aslan ve ark. (2005), 6*: Orhan (2010), 7*: Karabağ-Yılmaz (2013), 8*: Çelik (2017), 9*: Bakan-Tufanoğlu (2024), pol: poliklinik, HE: huzurevi, P: personel, AK: askeri kışla, ÜÖY: üniversite öğrenci yurdu, ASYE: alt solunum yolu enfeksiyonu, ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu, KBY: kronik böbrek yetmezliği, OP: oral penisilin, PP: parenteral penisilin, CRO: seftriakson, D: dirençli, ODD: orta düzeyde duyarlı, Ox: oksasilin

Çalışmamıza katılanların % 38 i (382) erkek ve %62 si (622) kadın idi. PnömoKKal taşıyıcılık erkeklerde (%3.9) kadınlara (%1.9) oranla daha yüksek bulunup cinsiyet taşıyıcılık açısından istatistiksel anlamlı risk faktörü olarak saptanmadı (p=0,057). Brezilya çalışmasında (da Silva ve ark., 2023) cinsiyet dağılımı %66.8 kadın, %33.2 erkek olup, kadınlarda taşıyıcılık oranı %8.5, erkeklerde %7.8 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,81). İtalya çalışmasında cinsiyet dağılımı %72.4 kadın, %27.6 erkek olup, taşıyıcılık oranları kadınlarda %10.6, erkeklerde %7.8 olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,638) (Esposito ve ark., 2016). Türkiye’de yapılan çalışmalarda, Orhan’ın (2010) tez çalışmasında pnömokok taşıyıcılığı saptanan toplam yedi kişinin hepsi erkek olup kadınlarda taşıyıcılık saptanmamıştır (p=0,03). Çelik’in (2017) yaptığı tez çalışmasında ise cinsiyet dağılımı %62.2 kadın ve %37.8 erkek olup pnömokok taşıyıcılığı oranı kadınlarda %3.3, erkeklerde %2.3 olarak saptanmış, cinsiyet ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,748)

Çalışmamızda komorbid kronik hastalığa sahip olan 227 kişiden 6’sında (%2.6) pnömokok taşıyıcılığı saptanırken, kronik hastalığı olmayan 777 kişiden 21’inde (%2.7) pnömokok taşıyıcılığı saptandı. Kronik hastalığa sahip olmak pnömokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmadı (p=0,961). Kronik hastalıklar ayrı olarak incelendiğinde diyabetes mellitusa (p=0,271), kronik kalp hastalığı (p=0,145), kronik akciğer hastalığı (p=0,349) ve kronik karaciğer hastalığına (p=0,503) sahip olmak pnömokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmadı. Valdarchi ve ark.’nın (2019) İtalya’da eşlik eden hastalıkları olan 50 yaş ve üzeri 248 yetişkin ile yaptıkları bir çalışmada kronik akciğer hastalığının pnömokok taşıyıcılığını arttırdığı saptanırken (p=0.017); kronik kalp hastalıkları (p=0.575), astım (p=0.517) ve DM (p=0.730) pnömokok taşıyıcılığı ile ilişkili bulunmamıştır. Ansaldi ve ark. (2013); kronik solunum yolu hastalığı, kronik kardiyovasküler hastalık ve DM ile pnömokokal taşıyıcılık arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Portekizde yapılan bir çalışmada kronik hastalığa sahip olmak pnömokok taşıyıcılığı ile ilişkili bulunmamıştır (p=0,498). Kronik hastalıklar ayrı ayrı incelendiğinde KOAH (p=0,013) ve astım (p=0,020) pnömokok taşıyıcılığı ile ilişkili bulunurken; kronik karaciğer hastalığı (p=0,259), kronik kalp hastalığı (p=0,269) ve DM (p=0,897) ilişkili bulunmamıştır (Almeida ve ark., 2014). İtalyada yapılan başka bir

çalışmada kardiyak hastalık ve komorbid kronik hastalığı olanlarda pnömokok taşıyıcılığı anlamlı olarak daha düşük saptanmış ($p=0,015$, $p=0,018$), solunum yolu hastalığı ve metabolik hastalıklar ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,156$, $p=0,844$) (Esposito ve ark., 2016). Türkiye’de yapılan tez çalışmalarında kronik hastalıklar ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tarakçı, 2004; Orhan, 2010; Karabağ-Yılmaz, 2013; Çelik, 2017)

Çalışmamızda immüno-compromize durumu olanlar sırasıyla incelendiğinde solid organ malignitesi ($p=0,339$), kronik böbrek yetmezliği ($p=0,531$), hematolojik malignitesi ($p=0,773$), solid organ transplantasyonu ($p=0,814$), HIV enfeksiyonu ($p=0,814$), edinilmiş immün yetmezliği ($p=0,868$) ve orak hücreli anemi veya diğer hemoglobinopatileri ($p=0,814$) olan toplam 56 kişiden hiçbirinde pnömokok taşıyıcılığı saptanmamış olup immüno-compromize durum pnömokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmadı ($p=0,2$). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde Türkiye’den Çelik’in (2017) yaptığı çalışma dışında immüno-compromize durumların bir başlık halinde pnömokok taşıyıcılığı açısından risk faktörü olarak değerlendirilmediği gözlemlendi. Çelik’in çalışmasında immüno-compromize durumu olan kişilerde pnömokok taşıyıcılığı %9.1 oranında saptanmış olup, immüno-compromize olmak pnömokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur ($p=0,028$). İmmüno-compromize olan kişilerin ikisinde KBY mevcut olup pnömokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmış ($p=0,020$) ancak kişi sayısının az olması nedeniyle net değerlendirilememiştir. Brezilya çalışmasında immün yetmezlik ayrı bir risk faktörü olarak incelenmiş, anlamlı bulunmamıştır ($p=1$) (da Silva ve ark., 2023). Ansaldi ve ark.’nın (2013) çalışmasında malignite ayrı bir risk faktörü olarak incelenmiş, anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda sigara kullananların %3.3’ünde taşıyıcılık saptanıp, alkol kullanımı olanların hiçbirinde taşıyıcılık saptanmamıştır. Pnömomokok taşıyıcılığı ile sigara ya da alkol kullanımı arasında istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,48$, $p=0,4$). Brezilya çalışmasında sigara içme ve alkol tüketiminin pnömokok taşıyıcılığını artırdığı görülmüştür (da Silva ve ark., 2023). İtalya çalışmasında sigara içmek ile pnömokok taşıyıcılığı arasında ilişki saptanmazken ($p=0,657$), Portekiz’deki çalışmada sigara içmenin pnömokok taşıyıcılığını 4,4 kat arttırdığı tespit edilmiştir (Esposito ve

ark., 2016; Almeida ve ark., 2014). Türkiye’den iki tez çalışmasında, sigara maruziyeti ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Tarakçı, 2004; Çelik, 2017)

Bu çalışmada son bir ay içerisinde solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerin %2.4’ünde pnömokok taşıyıcılığı saptanmış olup, taşıyıcılık ile solunum yolu enfeksiyonu geçirme arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır (p=0,829). Miellet ve ark. (2021) Hollanda’da yaptıkları bir çalışmada influenza benzeri hastalığı olan 60 yaş ve üzeri 232 kişiden 2014/2015 influenza sezonunda hastalık başlangıcında, ardından 2-3 hafta ile 7-9 hafta sonra ve kontrol grubunu oluşturan benzer yaşlardaki 194 kişiden de 2-3 hafta arayla iki kez tükürük örnekleri alarak pnömokok taşıyıcılığı araştırmışlardır. Hastalık başlangıcından sonra pnömokok taşıyıcılığında bir düşüş gözlemlerken, taşıyıcılığın influenza benzeri hastalığı olanlarda benzer yaştaki kontrollere kıyasla sürekli olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu bulgularla akut viral solunum yolu enfeksiyonlarının pnömokok kolonizasyonunu desteklediğini ve bu etkinin iyileşmeden sonra da devam ettiğini göstermişlerdir. Almeida ve ark.’nın (2014) çalışmasına göre son bir yılda üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren kişilerde geçirmeyenlere oranla pnömokok taşıyıcılığı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,033). Türkiye’de yapılan bir tez çalışmasında (Tarakçı, 2004), son bir ayda ÜSYE veya ASYE geçirenlerde pnömokok taşıyıcılığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (P< 0.0001, P< 0.0043). Çelik’in (2017) çalışmasında ise taşıyıcılık ile son bir ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirme arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır (p=1,000).

Çalışmamızda son bir ayda çeşitli nedenlerle antibiyotik kullanan kişilerin %1.5’inde pnömokok taşıyıcılığı saptanmış olup, antibiyotik kullanımı ile pnömokok taşıyıcılığı arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır (p=0,520). Brezilya çalışmasında daha önce antibiyotik kullanan 33 kişiden sadece 1’inin (%3) pnömokok taşıyıcısı olduğu saptanmış olup son 2 haftadaki antibiyotik kullanımının *S. pneumoniae* kolonizasyonuna karşı koruyucu olduğu belirlenmiştir (da Silva ve ark., 2023). Türkiyeden bir tez çalışmasında (Tarakçı, 2004) son üç ayda herhangi bir nedenle antibiyotik kullananlarda pnömokok taşıyıcılığı oranı %26 bulunurken, kullanmayanlarda %9.3 oranında bulunmuştur (p<0,0001). Türkiye’deki başka bir

çalışmada (Çelik, 2017) ise son bir ay içinde herhangi bir sebepten dolayı antibiyotik kullanan kişilerin %2.1'inde pnömokok taşıyıcılığı saptanmış ve taşıyıcılık ile antibiyotik kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,731).

Çalışmamızda pnömokok aşısı yaptırmış olanların %3.5'inde pnömokok taşıyıcılığı saptanmış olup, taşıyıcılık ile pnömokok aşılması arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı (p=0,694). Pnömokok aşısı geçmişi sorgulandığında kişilerin %5.7'sinin (57) aşısı yaptırdığı, %94.3'ünün ise hayatının hiçbir döneminde pnömokok aşısı yaptırmadığı saptandı. Aşısı bilgisine ulaşılan 55 hastanın %83.6'sı (46) sadece KPA13, % 12.7'si (7) sadece PPA23 yaptırmış iken sadece 2 kişinin her iki pnömokok aşısını da yaptırdığı tespit edildi. Sadece KPA13 yaptırmış hastaların % 4.3'ünün (2) iki doz KPA13 yaptırdığı tespit edildi. Daha önce sadece KPA13 ile aşılanmış olan kişilerin ikisinde (% 4.3) pnömokok taşıyıcılığı saptanırken PPA23 veya KPA13 + PPA23 ile aşılanma öyküsü olan kişilerin hiçbirinde pnömokok taşıyıcılığı saptanmadı. Almeida ve ark.'nın (2014) çalışmalarında, ≥ 60 yaş kişilerde PPA23 ile aşılanma oranı %3.6 oranında düşük saptanmış olup, aşısı yaptıran dört kişide (%3.3) pnömokok taşıyıcılığı saptanmış ve aşısı ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,444). da Silva ve ark.'nın (2023) çalışmalarında ≥ 18 yaş kişilerde PPA23 ile aşılanma oranı %1.3 olarak bulunmuş, aşısı yaptıran 5 kişiden birinde taşıyıcılık saptanmıştır. Aşısı olma ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,35). Esposito ve ark.'nın (2016) 65 yaş ve üstü kişilerde yaptıkları çalışmalarında, pnömokok aşılanma oranı %6.47 olarak düşük bulunmuştur. KPA13 yaptıran 10 kişiden hiçbirinde taşıyıcılık saptanmamış, PPA23 yaptıran 17 kişinin 1'inde pnömokok taşıyıcılığı saptanmıştır. Aşısı yaptıran ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,362). Türkiye'den Çelik'in (2017) çalışmasında sadece PPA23 ile aşılanma oranı % 24.9, KPA13 ile aşılanma oranı %2.6, her iki aşısı birden yaptıranların oranı %0.6 olup, pnömokok aşısı yaptırmış olanların %4.2'sinde pnömokok taşıyıcılığı saptanmıştır. Aşısı ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,476).

Bu çalışmada yetişkinlerde pnömokok taşıyıcılığı ve taşıyıcılık ile ilişkili olan risk faktörlerini belirlemenin yanında, serogrup/serotip dağılımı, saptanan serogrup/serotiplerin antibiyotik dirençleri ve pnömokokal aşılarda bu serotipleri

kapsama oranlarının ortaya konulması amaçlanmıştır. İzole edilen pnömokokların serotipini belirlemek için latex aglütinasyon yöntemi kullanılmıştır. Büyük bir oranla aşı dışı serogrup/serotipler (%56) saptanmıştır. Serotip 3, 20, 14 ile serogrup 17, 11, 23, 15, 18 ve 9 saptanan serogrup/serotiplerlerdir. Serotip 3 en sık saptanan serotip olarak tespit edilmiştir. Pnömokok aşularının saptanan serotipleri kapsama oranları hakkında net bilgi verilememekle birlikte; KPA13 ve KPA15'in kapsama oranları aynı olup %14,8-25,9 aralığında; KPA20 ve PPA23'ün kapsama oranları ise sırasıyla %14,8-37 ve %18,5-44,4 aralığında saptanmıştır.

Valdarchi ve ark.'nın (2019) İtalya'da KPA13'ün yetişkinlerin aşılınması için kullanılmaya başlanmasından önce, komorbid hastalıkları olmasına rağmen önerilen PPA23 ile aşılınmamış ≥ 50 yaş yetişkinlerle yaptıkları çalışmalarında nazofarengeal sürüntülerden izole edilen pnömokok suşları Quellung reaksiyonu ve RT-PCR ile konvansiyonel multipleks PCR kombinasyonları ile serotiplendirilmiştir. Moleküler yöntem ile kişilerin %18'inde birden fazla serotip ile kolonizasyon saptanmıştır. KPA13 serotiplerine ve KPA13 dışı serotiplere bağlı pnömokok taşıyıcılık oranı %23.6 ve %67.3; PPA23 serotiplerine bağlı pnömokok taşıyıcılık oranı ise %54.6 olarak saptanmıştır. En yaygın taşınan serotip veya serogrup 24F/24A/24B olup bunu 12F/12A/12B/44/46, 6A/6B, 14, 15B/15C ve 22F/22A takip etmiştir. ABD de 4 farklı eyalette 65 yaş ve üzeri 2989 katılımcı ile gerçekleştirilen bir çalışmada nazofarengeal ve orofarengeal örneklerden izole edilen pnömokoklar Quellung reaksiyonu ve RT-PCR ile serotiplendirilmiş, moleküler yöntem ile bir kişide birden fazla serotip ile kolonizasyon saptanmış izole edilen pnömokokların %0,3'ü KPA13 serotipi olarak tespit edilmiştir. Aşı tipi pnömokok taşıyıcılığı olan 8 kişide 19F, 19A ve 3 serotipleri tespit edilmiştir (Milucky ve ark., 2019). Bu iki çalışmada da KPA13 serotiplerinin düşük oranda taşınması; çocukların aşılınması için KPA13 kullanımının toplumdaki aşı serotiplerinin yetişkinlere bulaşını azaltmasına bağlanmıştır. Portekiz çalışmasında, 60 yaş ve üstü kişilerin nazofarengeal örneklerinden izole edilen pnömokok suşları Multipleks PCR ve Quellung reaksiyonu ile serotiplendirilmiştir. En sık saptanan serotipler; 19A (%12.9), 6C (%9), 22F (%9), 23A (%9), 35F (%7.6), 11A (%6.4) ve 23B (%6.4) olmuştur. İzole edilen pnömokok suşlarının %23.4'ü KPA13, %40.3'ü PPA23 serotipi olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da aşuların kapsamının düşük oluşu Portekizli çocuklar arasında KPA7'nin yaygın kullanımının yetişkinler üzerindeki

dolaylı etkileriyle açıklanmıştır (Almeida ve ark., 2014). Wyllie ve ark. (2016) Hollandada 20-51 yaş arası erişkinlerde yaptıkları taşıyıcılık çalışmasında nazofarengeal ve orofarengeal örnekler ile tükürük örneklerinden izole ettikleri pnömokok suşlarını Quellung reaksiyonu ve RT-PCR ile serotiplendirmişler; sırasıyla en sık 19A, 11A/11D, 7F/7A, 3, 10A/10B, 15A/15B/15C, 16F serotiplerini saptamışlardır.

Türkiye’de erişkinlerde pnömokok taşıyıcılığı araştırılan çalışmaların sadece üçünde serotip araştırılmıştır. Gezici’nin (2002) üç farklı huzurevinde yaptığı tez çalışmasında pnömokok suşları Quellung reaksiyonu ile serotiplendirilmiş, en sık serotip 1, 18 ve 14 saptanmış olup, izole edilen pnömokokların %93’ünün PPA23 serotipi olduğu belirtilmiştir. Karabağ-Yılmaz’ın (2013) İstanbul’da polikliniğe başvuran 20 yaş ve üstü kişilerde yaptığı tez çalışmasında, multipleks PCR ile serotiplendirme yapılmış en sık serotip 22F/A, 19F, 23F, 23A ve 19A saptanmıştır. KPA7 kapsayıcılık oranı %28, KPA13 kapsayıcılık oranı %42.8, aşı dışı serotip oranı %57 olarak belirlenmiştir. Çelik’in (2017) huzurevinde yaşayan ≥ 65 yaş kişilerde yaptığı çalışmasında Quellung reaksiyonu kullanılarak serotiplendirme yapılmış; serotip 7B, 23F, 20 ile serogrup 10, 11, 15, 17 ve 33 ve KPA13’te bulunmayan serogruplar saptanmıştır. İzole edilen serotiplerin %20 si KPA13 kapsamının dışında bulunmuş, bazı suşların serotipleri belirlenemediği için PPA23’ün kapsayıcılığı hakkında net bilgi verilemediği belirtilmiştir. Türkiyede 2005-2015 yılları arasında 14 farklı merkezden toplanan, İPH’lere neden olan 346 pnömokok suşunun serotiplendirildiği bir çalışmada en sık görülen *Streptococcus pneumoniae* serotipleri serotip 3 (%13,0), 19F (%12,7), 19A (%6,1), 14 (%4,6) ve 6B (%4,0) olarak belirlenmiştir. Aşı kapsama oranı, KPA7 için %27,4, KPA13 için %53,5 ve PPA23 için %62,3 saptanmıştır (Hasçelik ve ark., 2016). Türkiyedeki yetişkinlerin en güncel serotip dağılımını ortaya koyan, 2015-2018 yılları arasında 15 ilden 21 merkezin dahil edildiği bir çalışmada pnömoni, bakteriyemi, menenjit, plörit ve peritonit tanılı (≥ 18 yaş) hastaların örneklerinden izole edilen 410 pnömokok suşu serotiplendirilmiş, en sık görülen serotipler 3 (%14,1), 19 F (%12) ve 1 (%9,3); en sık aşı dışı serotipler 35F, 15A, 18F, 35B ve 11C olarak saptanmıştır. 65 yaş ve üzeri hastalarda KPA13, KPA15, KPA20 ve KPA23 kapsamı sırasıyla %66, %69.5, %80.1 ve %78.7; 65 yaş altı hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %62.8, %65.1, %71 ve %74,3 olarak belirlenmiştir. KPA15’in ve KPA20’nin kapsama oranı KPA13’ün

kapsama oranından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,031$, $p < 0,001$) (Hasçelik ve ark., 2023).

Nazofarengeal kolonizasyona sebep olan serotipler ve aşı kapsayıcılık oranlarının araştırıldığı çalışmalar; yapıldıkları ülke, coğrafi bölge, zaman, yaş ve risk grupları ile çalışma yöntemi açısından farklılıklar gösterdiğinden tespit edilen serotipler ve aşı kapsayıcılık oranları arasında da farklılıklar saptanmıştır. Ayrıca taşıyıcılıkta saptanan serotipler ülkelerde yürütülen aşılama programlarındaki farklılıklardan etkilenmektedir. Bu nedenle her ülkenin kendi ulusal ve bölgesel sürveyans sistemini oluşturup, İPH ve kolonizasyona sebep olan pnömokok serotiplerini takip etmesi gerekmektedir. Bu durum aşılama politikalarının belirlenmesinde oldukça önemlidir.

Çalışmamızda aşı serogrup/serotiplerinin, aşı dışı serogrup/serotipler ve tiplendirilemeyen serotiplerin antimikrobiyal direnç oranları karşılaştırıldığında, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Penisiline (menenjit) %80.9, trimethoprim-sulfametoksazole %38, tetrasikline %38, eritromisine %28.5 direnci, klindamisine %28.5, rifampine %4.7 oranında direnç saptandı. En yüksek direnç oranları penisilin (menenjit), trimethoprim-sulfametoksazol ve tetrasiklinde görüldü. Penisilin (menenjit) dirençli suşlar serogrup 9, 11, 15 ve 23 ile serotip 3 ve 14 olarak saptandı. Parenteral penisilin (menenjit dışı) orta düzeyde duyarlı suş serogrup 15 idi. 8 suş (%38) MDR (Multi Drug Rezistance) idi. Bu suşlar içerisinde 1 aşı dışı, 4 tiplendirilemeyen suş vardı. Diğer MDR suşlar serogrup 11 ile serotip 3 ve 14 idi. Makrolid direnci bulunan 5 (% 23.8) suшта cMLSБ fenotipi, 1 suшта (% 4.7) M fenotipi saptanmış olup iMLSБ fenotipi saptanmadı. Brezilya çalışmasında (da Silva ve ark., 2023) en yüksek direnç oranları trimethoprim-sulfametoksazol (%5.7 dirençli ve %25.7 orta düzeyde duyarlı) ve penisilin için (%22.9) gözlemlenmiştir. Penisiline dirençli serotiplerin çoğu (%62,5) tiplendirilememiştir. Eritromisine dirençli iki (%5.7) izolatan her ikisinde de cMLSБ fenotipi saptanmıştır. MDR olarak saptanan dört (%11.4) izolattan biri serogrup 6 olarak tanımlanmıştır. Suşların hiçbirinde kloramfenikol, levofloksasin ve vankomisine direnç saptanmamıştır. Japonya'da Temmuz 2018'den Ocak 2019'a kadar elde edilen 545 invaziv olmayan pnömokok izolatanın (460 çocuk, 85 yetişkin) incelendiği bir çalışmada eritromisin, tetrasiklin ve klindamisine karşı yüksek direnç oranları gözlenmiştir ($\geq\%62,4$ çocuk, $\geq\%58,8$

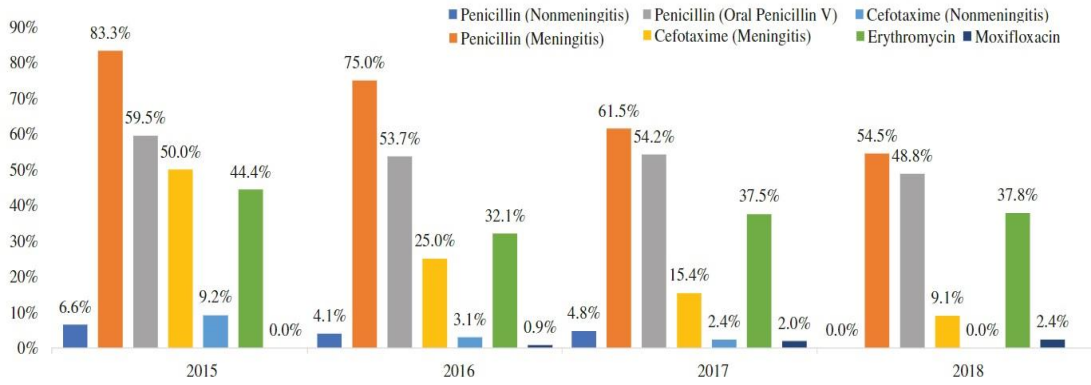
yetişkin). Penisiline dirençli, penisiline orta düzeyde duyarlı ve MDR izolatların oranı sırasıyla %2.2, %33.8 ve %69 olarak saptanmıştır (Kawaguchiya ve ark., 2020).

Filipinler'de 2012-2018 yılları arasında kinik örneklerden elde edilen pnömokok suşlarının serotip dağılımının ve antibiyotik direncinin belirlendiği bir çalışmada invaziv *Streptococcus pneumoniae* izolatlarının antibiyotik direnci genel olarak düşük saptanmış, en yüksek direnç penisilin (menenjit) (%14,5) direnci olmak üzere bunu trimethoprim-sulfametoksazol (%9.06), eritromisin (%2.7) ve seftriakson (%0.31) direnci izlemiştir. Bu çalışmada levofloksasin direnci görülmemiştir (Sia ve ark., 2021). Başka bir çalışmada 2011-2016 yılları arasında Çin'in 17 şehrinde İPH'lere neden olan pnömokoklar arasında penisilin direncinin %51.6 ve eritromisin direncinin %95.2 olduğu saptanmıştır (Zhao ve ark., 2017). Asya Dirençli Patojenlerin Gözetim Ağı'ndan (ANSORP) yapılan bir araştırma; levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin ve siprofloksasin için pnömokok direnç oranlarını sırasıyla %1.7, %0.4, %1.5 ve %13.4 olarak bildirmiştir (Kim ve ark., 2012). Malezya'daki bir tıbbi araştırma enstitüsü, pediyatrik popülasyondaki pnömokok izolatlarının (663/1847) %35.9'unun trimethoprim-sulfametoksazole dirençli olduğunu bildirmiştir (Arushothy ve ark., 2017). Pnömokok izolatlarının antibiyotik direnç oranlarında büyük farklılıklar görülmesi çalışmanın yapıldığı ülke, çalışmaya dahil edilen coğrafi bölge ve yaş grupları ile bu ülkelerde yürütülen aşılama programlarıyla ilişkilendirilmiştir.

Türkiye'den Yıldırım ve ark. (1997) çalışmalarında penisiline %41 oranında orta düzey duyarlılık; eritromisine %9, trimetoprim-sulfametoksazole %28 oranında direnç; Baysal ve ark. (2002) çalışmalarında oksasiline %41, eritromisine %8, TMP-SMX'e %25 oranında direnç saptanmışlardır. Gezici ve ark. (2002) çalışmalarında penisiline %10.1 oranında orta düzey duyarlılık saptamış olup seftriakson ve yüksek düzeyde penisilin direnci saptamamışlardır. Tarakçı ve ark. (2004) izole ettikleri pnömokokların %38.8'inde penisiline orta düzeyde duyarlılık, %50'sinde TMP-SMX direnci, %24.5'inde tetrasiklin direnci, %22.4'ünde eritromisin direnci ve %15.3'ünde klindamisin direnci saptamışlardır. Aslan (2005) çalışmasında huzurevinde kalanlardan izole ettiği 10 suşun hiçbirinde oksasiline direnç saptamamış; seftriakson, siprofloksasin, vankomisin, eritromisin ve klaritromisine direnç saptanmazken, üç (%33) suşun TMP-SMX'e dirençli olduğunu bildirmiştir. Orhan (2010) çalışmasında

izole ettiği 7 suştan 2'sinde(%28,5) penisiline orta düzeyde duyarlılık saptamıştır. Penisilin direncine rastlamamıştır. Karabağ- Yılmaz'ın (2013) çalışmasında aşı serotipleri ve aşı dışı serotiplerin direnç oranları karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). CLSI (2008) oral penisilin MİK değerlerine göre %28.5 oranında orta düzeyde duyarlılık ve %28.5 oranında direnç, CLSI parenteral penisilin (menenjit) MİK değerlerine göre %57 oranında direnç saptanmış, parenteral penisilin(menenjiti dışı) MİK değerlerine göre ise direnç saptanmamıştır. Seftriakson (menenjit) MİK değerlerine göre %14 oranında orta düzeyde duyarlılık saptanmış, seftriakson (menenjit dışı) MİK değerlerine göre de direnç saptanmamıştır. Eritromisin, klindamisin ve çoğul direnç oranları aynı olup %28.5 olarak tespit edilmiştir

Türkiyede pnömokokkal hastalık etkeni (İPH veya değil) pnömokok suşlarının antibiyotik direncinin belirlendiği 2015-2018 ve 2015-2018 yılları arasındaki iki çalışmanın ilkinde CLSI (2014) standartlarına göre oral penisilin V için direnç oranı %21.7, orta düzey duyarlılık oranı ise %16.8 olarak belirlenmiştir. Parenteral penisilin için BOS'tan (menenjit) izole edilen suşlar %52.6, diğer örneklerden (menenjit dışı) izole edilen suşlar %0.6 oranında dirençli ve %5,8 oranında orta düzeyde duyarlı; sefotaksim için BOS'tan (menenjit) izole edilen suşlar %5.3 oranında dirençli ve %18.4 oranında orta düzeyde duyarlı, diğer örneklerden (menenjit dışı) izole edilen suşlar ise %1.6 oranında dirençli ve %6.5 oranında orta düzeyde duyarlı olarak tespit edilmişlerdir. Eritromisin direnç oranı %28.6 bulunmuştur. Moksifloksasine direnç saptanmamış ancak %0.6 oranında orta düzeyde duyarlılık saptanmıştır. 19A ve 19F serotipleri daha yüksek oranlarda penisilin ve eritromisin direnci göstermişlerdir (Haşcelik ve ark., 2016). 2015-2018 yılları arasındaki çalışmada CLSI (2021) standartlarına göre menenjit dışı olgularda penisilin direnci tüm hastalarda %4.3, menenjitte direnç oranları 65 yaş altı hastalarda %70.8, 65 yaş ve üzeri hastalarda ise %57.1 olarak belirlenmiştir. Tüm hastalarda oral penisilin V direnci %54.6 bulunmuştur. Menenjitli hastaların yaklaşık %21.1'inde, menenjit dışı hastaların ise %4.3'ünde sefotaksim direnci saptanmıştır. Eritromisine ve moksifloksasine direnç sırasıyla %38.2 ve %1.2 olarak hesaplanmıştır. Penisilin ve sefotaksim direncinde yıllar içerisinde azalma görülürken moksifloksasin direncinde bir artış görülmüştür (Şekil 15).



Şekil 17. Pnömonokok izolatlarında antibiyotik duyarlılığının yıllara göre değişimi (Hasçelik ve ark., 2023)

CLSI'nin 2008 yılında değişen yeni değerleri ile İPH'lerde penisilin duyarlılığının saptanmasında belirgin farklılıklar ortaya çıkmış; bu durum menenjit dışı pnömokok enfeksiyonlardan izole edilen suşların daha duyarlı, menenjit etkeni suşların da daha dirençli bulunmasına neden olmuştur (Güler ve ark., 2010; Pehlivanoğlu ve ark., 2014; Alışkan ve ark., 2016). Bahsi geçen çalışmalar incelendiğinde 2008 yılı sonrasında yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da penisilin(menenjit) sınır değerlerine göre direnç daha yüksek oranda, penisilin(menenjit dışı) sınır değerlerine göre de daha düşük oranda bulunmuştur. Çalışmamızda saptadığımız penisilin (menenjit için) direnç oranı (%80.9) Türkiye'de yapılan bahsi geçen çalışmalardan daha yüksektir. Pnömonokok suşlarında direnç oranları coğrafik bölgelere göre değişmekle birlikte saptadığımız yüksek direnç oranları (Penisilin (menenjit) %80.9, trimethoprim-sulfametoksazol %38, tetrasiklin %38, eritromisin %28.5, klindamisin %28.5, MDR %38), dirençli pnömokokların artışına dikkat çekmektedir. Bu durum pnömokokların sorun olmaya devam edeceğini göstermekle birlikte; en sık görülen, ciddi hastalıkla ve antibiyotik direnciyle ilişkili olabildiğince fazla serotipi kapsayan yeni aşılara olan ihtiyacı bir kez daha vurgulamaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, sınırlı bir bölgede, sınırlı bir grupta yapılmış olup nüfusun tamamını temsil etmeyebilir. Pnömonokok taşıyıcılığı oranı yetişkinlerde yapılmış benzer çalışmalarda saptanan oranlarla uyumludur (%1 - %10). Taşıyıcılıkta belirlenen risk faktörleriyle anlamlı bir ilişki kurulmasa da aşı dışı serogrup/serotiplerin ağırlıkta olması önemli bir bulgudur. KPA13 aşı kapsamımız düşük bulunmuş, aşı dışı suşlardaki bu artış ve yüksek antibiyotik direnç oranları daha geniş suş kapsamına sahip yeni aşılarla olan ihtiyacı ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca sonuçlarımız ülkemizde kullanımda olmayan yeni aşılarından KPA20'nin KPA13 ile karşılaştırıldığında daha geniş kapsama alanı sağlayabileceğini göstermiştir.

Pnömonokok aşıları hastalıktan ve mortaliteden korumada etkilidir. Aşıların yaygın kullanımı ile pnömokokal hastalık ve taşıyıcılığın değişen epidemiyolojisinin yakından izlenmesi İPH'lerden korunmada daha etkili aşı geliştirme için oldukça önemlidir. Her ülkenin ve hatta ülke içerisindeki her coğrafi bölgenin kendi serotiplerini belirlemesi ve antibiyotik direnç profilini ortaya koyması gerekmektedir. Türkiyede İPH ve pnömokok taşıyıcılığı sürveyansına yönelik oturmuş bir sistem bulunmamaktadır ve buna yönelik çalışmalar sürdürülmektedir. Bu gibi çalışmaların toplumun farklı kesimlerini yansıtan daha geniş yaş gruplarında, daha geniş katılımlarla yapılması gerektiği ve bu çalışmaların düzenli aralıklarla tekrarlanması gerektiği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Akbaş E. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları: Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanı Rehberi [Internet]. 2014 [Erişim Tarihi 10 Eylül 2023]. Erişim Adresi: <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tanirehberi/UMS-Cilt-1.pdf>
- Alışkan H, Çolakoğlu Ş, Göçmen J. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* and haemophilus influenzae isolated from respiratory tract specimens. Cukurova Medical Journal. 2016;41(2):201-207.
- Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. Clinical Microbiology and Infection. 2014;20:52-58.
- Almeida ST, Nunes S, Santos Paulo AC, Valadares I, Martins S, Breia F, et al. Low prevalence of pneumococcal carriage and high serotype and genotype diversity among adults over 60 years of age living in Portugal. PloS one. 2014;9(3):e90974.
- AlonsoDeVelasco E, Verheul AF, Verhoef J, Snippe H. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors, pathogenesis, and vaccines. Microbiological reviews. 1995;59(4):591-603.
- Ansaldi F, Florentiis Dd, Canepa P, Ceravolo A, Rappazzo E, Iudici R, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy adults aged 60 years or over in a population with very high and long-lasting pneumococcal conjugate vaccine coverage in children: rationale and perspectives for PCV13 implementation. Hum Vaccin Immunother. 2013;9(3):614-20
- Appelbaum PC. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for drug selection. Clinical infectious diseases. 2002;34(12):1613-1620
- Arbique JC, Poyart C, Trieu-Cuot P, Quesne G, Carvalho MDGS, Steigerwalt AG, et al. Accuracy of phenotypic and genotypic testing for identification of *Streptococcus pneumoniae* and description of *Streptococcus pneumoniae* sp. nov. Journal of Clinical Microbiology. 2004;42(10):4686-4696
- Arguedas A, Trzciński K, O'Brien KL, Ferreira DM, Wylli AL, Weinberger D, et al. Upper respiratory tract colonization with *Streptococcus pneumoniae* in adults. Expert review of vaccines. 2020;19(4):353-366.
- Arushothy R, Ahmad N, Amran F, Hashim R, Samsudin N, Azih CRC. Pneumococcal serotype distribution and antibiotic susceptibility in Malaysia: a four-year study (2014–2017) on invasive paediatric isolates. International Journal of Infectious Diseases. 2019;80, 129-133.

Aslan G, Emekdaş G, Delialioğlu N, Bayer M. Kreş çocukları ve huzurevinde kalan yaşlılarda orofaringeal *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve izole edilen suşlarda penisiline direnç. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2005;35:85-90.

Austrian R. The pneumococcus at the millennium: not down, not out. The Journal of infectious diseases. 1999;179(2):338-341.

Baysal B, Arslan U, Tuncer İ. Kreş çocukları ve huzurevi yaşlılarında orofaringeal *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve bu suşların penisilin ve diğer antibiyotiklere direnci. Ankem Derg. 2002;16(4):441-4.

Becker-Dreps S, Kistler CE, Ward K, Killeya-Jones LA, Better OM, Weber DJ, et al. Pneumococcal carriage and vaccine coverage in retirement community residents. J Am Geriatr Soc. 2015;63(10):2094-8.

Bogaert D, de Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. The Lancet infectious diseases. 2004;4(3):144-154.

Brigante G, Luzzaro F, Bettaccini A, Lombardi G, Meacci F, Pini B, et al. Use of the Phoenix automated system for identification of *Streptococcus* and *Enterococcus* spp. Journal of clinical microbiology. 2006;44(9):3263-3267

Brooks LR, Mias GI. *Streptococcus pneumoniae*'s virulence and host immunity: aging, diagnostics, and prevention. Frontiers in immunology. 2018;9:1366.

Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G, et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥ 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. Vaccine. 2021; 39(51):7494-7502.

Cengiz AT. *Streptococcus pneumoniae*. Cengiz AT, editör. Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae* [Internet]. 2018 [Erişim Tarihi 5 Eylül 2023]. Erişim adresi: www.cdc.gov/abcs/downloads/SPN_Surveillance_Report_2018

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae* [Internet]. 2020 [Erişim Tarihi 5 Eylül 2023]. Erişim adresi: www.cdc.gov/abcs/downloads/SPN_Surveillance_Report_2020

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical Features of Pneumococcal Disease [Internet]. 2022 [Erişim Tarihi 7 Eylül 2023]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/clinical-features.html>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(40):816-9.

Cillóniz C, Amaro R, Torres A. Pneumococcal vaccination. *Current opinion in infectious diseases.* 2016;29(2):187–196

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 18th Informational Supplement, M100-S18. 2008. Wayne, PA.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20th Informational Supplement, M100-S20. 2010. Wayne, PA.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 33th Informational Supplement, M100-ED33. 2023. Wayne, PA.

Cobo F, Cabezas-Fernández MT, Cabeza-Barrera MI. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: clinical and microbiological epidemiology in a health area of Southern Spain. *Infectious Disease Reports.* 2012;4(2):e29.

Çelik M. *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonu için risk faktörü taşıyan erişkinlerde nazofaringeal pnömokok taşıyıcılığının araştırılması ve serotip dağılımının belirlenmesi [Uzmanlık tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2017.

da Silva AB, Cardoso-Marques NT, De Moraes Dolores Í, Teixeira LM, Neves FPG. Carriage prevalence, serotype distribution, antimicrobial resistance, *pspA* typing and *pilus* islets of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adults living in a Brazilian urban slum. *Vaccine.* 2023;41(8):1431-1437.

Dagan R. Relationship between immune response to pneumococcal conjugate vaccines in infants and indirect protection after vaccine implementation. *Expert Review of Vaccines.* 2019;18(6):641-661.

Dintilhac A, Alloing G, Granadel C, Claverys JP. Competence and virulence of *Streptococcus pneumoniae*: *Adc* and *PsaA* mutants exhibit a requirement for Zn and Mn resulting from inactivation of putative ABC metal permeases. *Molecular microbiology.* 1997;25(4):727-739

Dumlu MR, Şener A. Is it not the Time to Use Urine Pneumococcal Antigen Test for the Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi.* 2021;26(1):88-95

Durmuş SY, Tanır G, Şahin NÜ, Teke TA, Kaman A, Öz FN. Pleural Empyema Due To *Streptococcus pneumoniae* Serotype 1 in an Immunocompetent Child in the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2020;14(2):E79-E82.

Ekin N. Konjuge pnömokok aşısı uygulaması sonrası çocuklarda invaziv pnömokok hastalığı sıklığı, serotip dağılımı ve antibiyotik direnci [Uzmanlık tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2020.

Engelen-Lee JY, Brouwer MC, Aronica E, van de Beek D. Pneumococcal meningitis: clinical-pathological correlations (MeninGene-Path). *Acta neuropathologica communications*. 2016;4:1-12.

Esposito S, Mari D, Bergamaschini L, Orenti A, Terranova L, Ruggiero L, et al. Pneumococcal colonization in older adults. *Immunity & Ageing*. 2016;13(1):2.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, Surveillance Report. Invasive pneumococcal disease [İnternet]. 2012 [Erişim Tarihi 5 Eylül 2023]. Erişim adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/streptococcus-pneumoniae-invasive-pneumococcal-disease>

Gardam MA, Miller MA. Optochin revisited: defining the optimal type of blood agar for presumptive identification of *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(3):833-834

Garmpi A, Damaskos C, Garmpis N, Patsouras A, Savvanis S, Gravvanis N, et al. Pneumococcal Vaccination Strategies Among HIV-infected Adult Patients: A Review of the Literature. *In Vivo*. 2019;33(5):1425-1430

Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, et al. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28(3):871-899.

Geno KA, Saad JS, Nahm MH. Discovery of novel pneumococcal serotype 35D, a natural WciG-deficient variant of serotype 35B. *Journal of clinical microbiology*. 2017; 55(5):1416-1425.

Gezici H. Trakya bölgesindeki huzurevi ve yetiştirme yurtlarında pnömokok taşıyıcılığı ve penisiline direnç durumunun araştırılması [Uzmanlık tezi]. Edirne. Trakya Üniversitesi; 2002.

Gonzales-Siles L, Salvà-Serra F, Degerman A, Nordén R, Lindh M, Skovbjerg S, et al. Identification and capsular serotype sequencing of *Streptococcus pneumoniae* strains. *Journal of medical microbiology*. 2019;68(8):1173–1188.

- Gor DO, Ding X, Briles DE, Jacobs MR, Greenspan NS. Relationship between surface accessibility for PpmA, PsaA, and PspA and antibody-mediated immunity to systemic infection by *Streptococcus pneumoniae*. *Infection and immunity*. 2005;73(3):1304-1312
- Güler H, Öztürk Ç, Cilo BD, Sınırtaş M, Özakin C. CLSI'nin 2008 öncesi ve 2008 kriterlerine göre dokuz yılda izole edilen 643 *Streptococcus pneumoniae* suşunda penisilin duyarlılığının değerlendirilmesi. *Ankem Dergisi*. 2010;24(1):20-27.
- Gürler N. Pnömonok enfeksiyonlarında mikrobiyoloji ve direnç. *Ankem Derg.* 2008;22(2):238-251.
- Gürol G, Berkiten R, Georgopoulos A. Alt solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının serotiplendirilmesi. *Ankem Dergisi*. 2004;18:213-215.
- Habib M, Porter BD, Satzke C. Capsular serotyping of *Streptococcus pneumoniae* using the Quellung reaction. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2014;(84):e51208
- Hackel M, Lascols C, Bouchillon S, Hilton B, Morgenstern D, Purdy J. Serotype prevalence and antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates among global populations. *Vaccine*. 2013;31(42):4881-4887.
- Hanquet G, Krizova P, Dalby T, Ladhani SN, Nuorti JP, Danis K, et al. Serotype replacement after introduction of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in 10 countries, Europe. *Emerging infectious diseases*. 2022;28(1):137-138.
- Hascelik G, Soyletir G, Gulay Z, Sancak B, Yaman A, Gurler N, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* and pneumococcal vaccine coverage in adults in Turkey between 2015 and 2018. *Annals of medicine*. 2023;55(1):266-275.
- Hasçelik G, Gürler N, Ceyhan M, Özakin, C, Bayramoğlu G, Gülay Z, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive pneumococcal disease in adults in Turkey: 2005-2015. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;45(1):91.
- Ikryannikova LN, Filimonova AV, Malakhova MV, Savinova T, Filimonova O, Iliina EN, et al. Discrimination between *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus mitis* based on sorting of their MALDI mass spectra. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(11):1066-1071
- Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(3):e197-e209.

Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM, Stevenson CM, Vermaak ZA, Freiman I, et al. Emergence of multiply resistant pneumococci. *New England Journal of Medicine*. 1978;299(14):735-740.

Jedrzejewski JM. Pneumococcal Virulence Factors: Structure And Function. *Microbiology And Molecular Biology Reviews*. 2001;187–207

Johnson SE, Dykes JK, Jue DL, Sampson JS, Carlone GM, Ades EW. Inhibition of pneumococcal carriage in mice by subcutaneous immunization with peptides from the common surface protein pneumococcal surface adhesin A. *The Journal of infectious diseases*. 2002;185:489–496

Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nature Reviews Microbiology*. 2008;6(4):288-301.

Karabağ-Yılmaz E. Çocuklarda ve erişkinlerde *Streptococcus pneumoniae*'nin nazofarengeal kolonizasyonu ve kolonizasyonu etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi [Uzmanlık tezi]. İstanbul. Marmara Üniversitesi; 2013.

Karadeniz G, Kılınç O, Ölmez A, Özhan

Karadeniz G, Kılınç O, Ölmez A, Özhan MH, Özlü T, Akıncı Özyürek B, ve ark. Erişkin kronik akciğer hastalıklarında pnömokok infeksiyonu ve aşı ile korunma. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2020;68(3).

Karunanayake L, Tennakoon C. Optochin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Ceylon Medical Journal*. 2011;56(2).

Kawaguchiya M, Urushibara N, Aung MS, Ito M, Takahashi A, Habadera S, et al. High prevalence of antimicrobial resistance in non-vaccine serotypes of non-invasive/colonization isolates of *Streptococcus pneumoniae*: a cross-sectional study eight years after the licensure of conjugate vaccine in Japan. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(8):1094-1100.

Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2015. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):214-23.

Kim SH, Song JH, Chung DR, Thamlikitkul V, Yang Y, Wang H, et al. ANSORP Study Group. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(3):1418–26

Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate

Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. MMWR. Morbidity and mortality weekly report. 2022;71(4):109–117.

Li L, Ma J, Yu Z, Li M, Zhang W, Sun H. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*: An updated review. Microbiological Research. 2023;266:127221.

Linder TE, Daniels RL, Lim DJ, DeMaria TF. Effect of intranasal inoculation of *Streptococcus pneumoniae* on the structure of the surface carbohydrates of the chinchilla eustachian tube and middle ear mucosa. Microb Pathog. 1994;16(6):435-441.

Loughran AJ, Orihuela CJ, Tuomanen EI. *Streptococcus pneumoniae*: invasion and inflammation. Microbiology spectrum. 2019;7(2):10-1128.

Marcos MA, Jimenez de Anta MT, de la Bellacasa JP, Gonzale J, Martinez E, Garcia E, et al. Rapid urinary antigen tests for diagnosis of pneumococcal community acquired in adults. European Respiratory Journal. 2003;21(2):209-14.

Marquart ME. Pathogenicity and virulence of *Streptococcus pneumoniae*: Cutting to the chase on proteases. Virulence. 2021;12(1):766-787.

Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68(46):1069-1075.

Mellroth P, Daniels R, Eberhardt A, Rönnlund D, Blom H, Widengren J, et al. LytA, major autolysin of *Streptococcus pneumoniae*, requires access to nascent peptidoglycan. Journal of Biological Chemistry. 2012;287(14):11018-11029.

Miellet WR, van Veldhuizen J, Nicolaie MA, Mariman R, Bootsma HJ, Bosch T, et al. Influenza-like illness exacerbates pneumococcal carriage in older adults. Clinical Infectious Diseases. 2021;73(9), e2680-e2689.

Milucky J, de Gloria Carvalho M, Roupheal N, Bennett NM, Talbot HK, Harrison L, et al. *Streptococcus pneumoniae* colonization after introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for US adults 65 years of age and older, 2015–2016. Vaccine. 2019;37(8):1094-1100.

Mitchell AM, Mitchell TJ. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors and variation. Clinical Microbiology and Infection. 2010;16(5):411-418

Mittman SA, Huard RC, Della-Latta P, Whittier S. Comparison of the automated Phoenix with the Vitek 2 for the identification of *Streptococcus pneumoniae*. Canadian journal of microbiology. 2010;56(4):326-332

Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Ayıraçlar, Boyalar ve Besiyerleri: Bakteriyoloji. Chapin KC, Lauderdale TL, editörler. Klinik Mikrobiyoloji Manual of Clinical Microbiology. 9. Baskı, Türkçe çevirisi. Ankara. Atlas Yayıncılık. 2009b

Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Streptococcus. Spellerberg B, Brandt C, editörler. Klinik Mikrobiyoloji Manual of Clinical Microbiology. 9. Baskı, Türkçe çevirisi. Ankara. Atlas Yayıncılık. 2009a.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Streptococcus. Başustaoğlu A, Us AD, editörler. Medical Microbiology 7. Baskı, Türkçe çevirisi. Ankara. Pelikan Yayınevi. 2016.

Musher DM, Anderson R, Feldman C. The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge. Pneumonia. 2022;14(1):1-15.

Musher DM. Invasive pneumococcal (*Streptococcus pneumoniae*) infections and bacteremia in adults [Internet]. 2023 [Erişim Tarihi 7 Eylül 2023]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/invasive-pneumococcal-streptococcus-pneumoniae-infections-and-bacteremia-in-adults>

Obregón V, García P, García E, Fenoll A, López R, García JL. Molecular peculiarities of the *lytA* gene isolated from clinical pneumococcal strains that are bile insoluble. Journal of Clinical Microbiology. 2002;40(7):2545-2554

Orhan Z. Kahramanmaraş'ta sosyal hizmetlere bağlı kurumlarda (huzurevi ve çocuk yuvası) kalan bireylerde pnömokok taşıyıcılığı ve penisiline direnç durumunun araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Kahramanmaraş. Sütçü İmam Üniversitesi; 2010.

Öksüz L ve Gürler N. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from the adult patients in a Turkish university hospital. Mikrobiyoloji Bulteni. 2017;51(3):195-208.

Özdemir AA, Salman N. Çocuklarda Nazofarengeal *Streptococcus pneumoniae* Taşıyıcılığı ve Penisilin Direncinin Belirlenmesi. Sakarya Tıp Dergisi. 2018;8(1):7-13.

Özdemir H, Konca HK, Arga G, Ötgün N, Güriz H, Elhan A, et al. Burden of Pneumococcal Meningitis and Bacteremia, Serotype Distribution and Antibiotic Resistance in Healthy Children After Conjugated Pneumococcal Vaccine Implementation: Single Center Experience. Mikrobiyoloji Bulteni. 2021;55(4):492-506.

Özkan S, Ceyhan M. Ulusal Aşı Çalıştayı (27-29 Mart 2014, Ankara) Raporu. Ankara: Sağlık Bakanlığı ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2014.

Pallotta A, Rehm SJ. Navigating pneumococcal vaccination in adults. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2016;83(6):427-33

Pehlivanoglu F, Sengoz G, Şengöz G, Gursoy S. Increasing penicillin resistance in *pneumococci* isolated from cerebrospinal fluid samples: Fifteen-year experience from a teaching hospital. *Journal of Microbiology and Infectious Disease*. 2014;4(04):136-140.

Principi N, Terranova L, Zampiero A, Montinaro V, Ierardi V, Peves RW, et al. Pharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in older children and adolescents in a geographical area characterized by relatively limited pneumococcal vaccination coverage. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(4):426–432.

Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL. Streptokoklar, Enterokoklar ve ‘Streptococcus Benzeri’ Bakteriler. Başustaoğlu A, Us AD, editörler. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology 7. Baskı, Türkçe çevirisi. Ankara. Hipokrat Yayınevi. 2017.

Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, Cil MY, Al-Lahham A, Appelbaum P. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(7):2903-2913.

Reller LB, Weinstein MP, Werno AM, Murdoch DR. Laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease. *Clinical infectious diseases*. 2008;46(6):926-932

Robson RL, Essengue S, Reed NA, Horvat RT. Optochin resistance in *Streptococcus pneumoniae* induced by frozen storage in glycerol. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2007;58(2):185-190

Romero-Steiner S, Pilishvili T, Sampson JS, Johnson SE, Stinson A, Carlone GM, et al. Inhibition of pneumococcal adherence to human nasopharyngeal epithelial cells by anti-PsaA antibodies. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2003;10(2):246-251.

Rosenow C, Ryan P, Weiser JN, Johnson S, Fontan P, Ortqvist A, et al. Contribution of novel choline-binding proteins to adherence, colonization and immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol*. 1997;25:819–829

Ryan KJ, Ahmad N, Alspaugh JA, Drew WL, Lagunoff M, Pottinger P, Reller LB, Reller EM, Sterling CR, Weissman S. Streptokoklar ve Enterokoklar. Başustaoğlu A, Us AD, editörler. Sherris Medical Microbiology 7. Baskı, Türkçe çevirisi. Ankara. Hipokrat Yayınevi. 2019.

Sadowy E, Hryniewicz W. Identification of *Streptococcus pneumoniae* and other *Mitis streptococci*: importance of molecular methods. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020;39(12):2247-2256.

Satzke C, Turner P, Virolainen-Julkunen A, Adrian PV, et al. Standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*: Updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group. *Vaccine*. 2014;32:165-79.

Sia SB, Lagrada ML, Gayeta JM, Masim MAL, Abad JP, Magbanua MA, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the Philippines, 2012–2018. *Western Pacific Surveillance and Response Journal: WPSAR*. 2021;12(4):1.

Sings HL. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults - Addressing an unmet medical need for non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Vaccine*. 2017;35(40):5406-17.

Steele RW. Pediatric Pneumococcal Bacteremia [Internet]. 2023 [Erişim Tarihi 7 Eylül 2023]. Erişim adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/967600-overview>

Sutcliffe CG, Grant LR, Cloessner E, Klugman KP, Vidal JE, Reid R, Et al. Association of laboratory methods, colonization density, and age with detection of *Streptococcus pneumoniae* in the nasopharynx. *American journal of epidemiology*. 2019;188(12):2110-2119.

Sümerkan B. Dirençli pnömokoklar. *Ankem Dergisi*. 2006;20(2):282-285

Sümerkan B. *Streptococcus pneumoniae*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2. 3.Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008

Swiatlo E, McDaniel LS, Briles DE. Choline-binding proteins. Tuomanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA, Spratt BG, editörs. *The Pneumococcus*. Washington DC. ASM Press 2004

Şenol E, Azap A, Erbay A, Alp-Çavuş S, Karakuş R, Acar A. Erişkin Bağışıklamasının Hedefindeki Aşılardan Biri Olarak Pnömokok Aşısı: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Erişkin Bağışıklaması Çalışma Grubu Uzlaşısı Raporu. *Klimik Dergisi*. 2018;31(1):2-18.

Tarakçı H. İzmir'de değişik yaş gruplarında nazofaringeal *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumu [Uzmanlık tezi]. İzmir. Dokuz Eylül Üniversitesi; 2004.

Telli M, Eyigör M, Gültekin B, Aydın N. *Streptococcus pneumoniae*'nin menenjit dışı klinik izolatlarında penisilin direnci ile serotip ilişkisi ve bazı antibiyotiklere direnç. Ankem Dergisi. 2010;24(2):55-60

Tiryakioğlu N, Aksu B, Hasdemir UÖ. Streptococcus Pneumoniae'da Makrolid Direnç Mekanizmaları ile Serotip İlişkisi. Müsbed Dergisi. 2012;2(3):124-129

Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Clinical Infectious Diseases 1997;24(1):85-88.

Tünger Ö. Pnömonokok İnfeksiyonları ve Korunma. Ankem Dergisi. 2006;20(2):125-132.

Tünger Ö. *Streptococcus pneumoniae* infeksiyonlarının patogenezi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2000;30:49-55.

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (THSK) Aşıyla Önlenbilir Hastalıklar Daire Başkanlığı. Risk Grubu Aşılamaları Genelgesi. 17.06.2016 Tarih ve 21001706/131.99 Sayı. Ankara, 2016.

Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS). Bakteriyoloji/Test prosedürleri [Internet]. 2015 [Erişim Tarihi Eylül 2023]. Erişim adresi: https://hugepdf.com/download/safrada-erime-testi-trkiye-halk-sal-kurumu_pdf

Vadlamudi NK, Parhar K, Malana KLA, Kang A, Marra F. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2019;37(8):1021-1029.

Valdarchi C, Dorrucchi M, Mancini F, Farchi F, de Araujo FP, Corongiu M, et al. FIMMG Group. Pneumococcal carriage among adults aged 50 years and older with comorbidities attending medical practices in Rome, Italy. Vaccine. 2019;37(35):5096-5103.

van Deursen AM, van den Bergh MR, Sanders EA, Group CPS. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in asymptomatic, community-dwelling elderly in the Netherlands. Vaccine. 2016;34(1):4-6.

Varghese R, Jayaraman R, Veeraraghavan B. Current challenges in the accurate identification of *Streptococcus pneumoniae* and its serogroups/serotypes in the vaccine era. Journal of microbiological methods. 2017;141:48-54.

Watson DA, Musher DM, Jacobson JW, Verhoef J. A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery. *Clinical infectious diseases*. 1993;17(5):913-924.

Watson DA, Musher DM, Verhoef J. Pneumococcal virulence factors and host immune responses to them. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1995;14(6):479-490.

Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;16(6):355-367.

World Health Organization (WHO). WHO position paper: Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age. *Weekly epidemiological record* [Internet]. 2019 [Erişim Tarihi 5 Eylül 2023]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-310968>

Wyllie AL, Rümke LW, Arp K, Bosch AA, Bruin JP, Rots NY, et al. Molecular surveillance on *Streptococcus pneumoniae* carriage in non-elderly adults; little evidence for pneumococcal circulation independent from the reservoir in children. *Scientific reports*. 2016;6(1):34888.

Yahiaoui RY, Bootsma HJ, den Heijer CD, Pluister GN, John Paget W, Spreuwenberg P, et al. Distribution of serotypes and patterns of antimicrobial resistance among commensal *Streptococcus pneumoniae* in nine European countries. *BMC infectious diseases*. 2018;18:1-10.

Yahiaoui RY, Goessens WH, Stobberingh EE, Verbon A. Differentiation between *Streptococcus pneumoniae* and other viridans group streptococci by matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020;26(8):1088.e1–1088.e5.

Yıldırım T, Gür D. Huzurevi yaşlılarında *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve penisilin direnci. *Ankem Derg*. 1998;12(4):488-91.

Zhang YJ, Chen YS, Wang ZW, Li YQ, Wang DX, Shang Y, et al. Serological and molecular capsular typing, antibiotic susceptibility and multilocus sequence typing of *Streptococcus pneumoniae* isolates from invasive and non-invasive infections. *Chinese medical journal*. 2013;126(12):2296-230

Zhao C, Li Z, Zhang F, Zhang X, Ji P, Zeng J, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):804.

9. EKLER

9.1. Ek-1 Bilgilendirilmiş Onam Formu

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ **ARAŞTIRMA İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU**

Sayın hasta;

Lütfen, elinize verilen bu belgeyi dikkatlice okuyun ve anlattıklarımızı dikkatlice dinleyin. Araştırma ile ilgili detaylı bilgi; haklarınız, araştırmanın yararları ve riskleri konusunda detaylı bilgi bu belgede yer almaktadır. Bu açıklamaların amacı sağlığınız hakkında sizi bilgilendirmektir. Lütfen, anlamadığınız hususları belirtin, sorularınız detaylı olarak açıklanacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra sorularımızın yeterince açıklanmadığını düşündüğünüz durumda veya başka bir nedenle araştırmanın herhangi bir evresinde araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırma süresinde araştırmamızdan kaynaklanacak sağlık sorunları anında hastanemizde tedavi edilecektir. Bu araştırmaya katıldığımız için sizden ek bir ücret talep edilmeyecek ve size herhangi bir ödeme de yapılmayacaktır. Araştırmamıza katıldığımız için teşekkür ederiz.

Araştırmanın adı: Erişkin hastalarda Streptococcus pneumoniae taşıyıcılığının saptanması ve serogrupların belirlenmesi

Araştırmanın konusu, amacı, kullanılacak yöntem, süre ve süreç: Streptococcus pneumoniae isimli mikrop ülkemizde orta kulak iltihabı, sinüzit ve en önemlisi zatürre, beyin zarlarının iltihabı gibi ölümcül enfeksiyonların nedeni olmaktadır. Buna karşılık son yıllarda bu mikroba karşı aşılar geliştirilmiştir. Bu aşuların etkinliği ise her ülke de farklı düzeyde bulunmaktadır. Bu mikrobun bu hastalıkları oluşturabilmesi için öncelikle burun, boğaz gibi üst solunum yolu bölgelerinde yerleşmesi gerekir, buna kolonizasyon denilir. Ülkemizde bu mikrobun üst solunum yolunda ne kadar sıklıkta bulunduğu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu sıklık arttıkça yukarıda belirtilen hastalıkların oluşma riski artmaktadır. Bu mikrobun üst solunum yoluna yapışmasını engellemek için aşilar da geliştirilmiştir, aşılama daha çok yapılan çalışmalar sonucu 3 yaş altında bu mikrobun sık görüldüğü saptanarak bu yaş grubuna yönelik olarak yapılmıştır. Daha ileri yaş gruplarında kolonizasyon sıklığı hakkında çok araştırma yapılmadığı için aşılama gerekliliği hakkında yeterli bilgi yoktur. Bu çalışmada erişkin grupta bu mikrobun sıklığını göstermeyi ve bu mikrobun alt tiplerini saptayarak uygulanan aşuların bu alt tiplerle uyumluluk derecesini belirlemeyi hedeflemekteyiz. Ayrıca bu mikrobun üst solunum yoluna yerleşmesini kolaylaştıran etkenleri size vermiş olduğumuz ankette sorduğumuz sorularla bulmayı amaçlamaktayız. Sorulara doğru cevap verme durumunuzda sizdeki bu mikrobun vücuda yerleşmesini kolaylaştıran en önemli etkenleri bulup buna yönelik önlemlerin alınmasını hedeflemekteyiz.

Araştırmayla ilgili önerilen işlem /süreç: Üst solunum yolunda bu mikrobunun bulunup bulunmadığını saptamak için boğaz arka duvarından bir sürüntü örneği almamız gerekmektedir. Bu araştırmada yapılacak incelemeler için sizden veya sağlık sigortası kurumunuzdan herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Araştırma sırasında oluşabilecek zararlar veya olası riskler: Araştırmamızın herhangi bir riski yoktur. Bu konuda vereceğiniz karar sizin tedavi ve takibinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir

Araştırma sırasında oluşabilecek araştırmaya özel riskler: Araştırma sırasında oluşabilecek araştırmaya özel bir risk yoktur ancak örnek alınırken irritasyona bağlı hafif bir ağrı hissedebilirsiniz.

Araştırmanın sağlayacağı olası yararlar: Bu araştırmanın sonucunda bu mikrobu taşıyorsanız doldurduğumuz hasta bilgi kartlarıyla sizdeki risk faktörlerini değerlendirerek sizi aşı birimlerine yönlendireceğiz. Bu araştırmanın sonuçları size direkt olarak yarar sağlamasa bile ülkemiz erişkinlerinin beyin zarlarının iltihabı, zatürre gibi ciddi enfeksiyonlardan korunmasına büyük katkı sağlayacaktır

Sayın katılımcı lütfen, aşağıda yer alan yazıları dikkatle okuyunuz ve **ilgili boşluğu doldurun ya da ilgili kutucuğu işaretleyin.**

1. Araştırma ile ilgili açık ve sade bir ifade ile anlatılan ön bilgileri aldıktan ve elimdeki olur formunu okuduktan sonra araştırmaya davet edildim. Konusu daveti; **Kabul ettim.** **Kabul etmedim.**
2. Araştırmada dikkat edilecek hususları okudum ve dinledim. Araştırma ile ilgili aklıma takılan sorularımı sordum. Gereken aydınlatıcı cevapları **aldım, anladım.** **almadım, anlamadım.**
3. Kimliğimin gizli tutulması ve yalnızca eğitim ve araştırma amaçlı kullanılması koşulu ile bana uygulanacak girişim/tedavi sırasında fotoğraf çekilmesine ya da kayıt yapılmasına;
 izin veriyorum **izin vermiyorum.**
4. Tanısal girişimlerin, tıbbi ve cerrahi tedavilerin yararlarını ve olası risklerini öğrendim, yapılacak işlemleri **kabul ediyorum.** **kabul etmiyorum.**
5. Araştırma bilgilendirme sürecine okuma/yazmam olmadığı veya tek başıma karar vermek istemediğim için **katıldım.**
6. Araştırma ile ilgili tarafımdan alınan verilerin gizli tutulacağını, **biliyorum** **bilmiyorum**
7. Araştırmadan istediğim zaman çekilme hakkımın olduğunu, **biliyorum** **bilmiyorum**
8. Araştırma sonucunda herhangi ücret almayacağımı/vermeyeceğimi; **biliyorum** **bilmiyorum**
9. Tıbbi bir risk ortaya çıkarsa ücretsiz tıbbi tedavi yapılacağını **biliyorum** **bilmiyorum**
10. Araştırma sonucunun olası faydaları konusunda detaylı **biliyorum** **bilmiyorum**
11. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte,
Dr.'nu 05..... (cep) no'lu telefonlardan ve YYÜTF Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Tarih:
Katılımcının Ad-Soyadı:
Doğum Tarihi:
Adresi:
Tel. No:
İmza :

Araştırmadan Sorumlu
Hekimin Adı-Soyadı:
Kurum Sicil No :
İmza :

Acil Durumlarda Olur Alınacak Yasal Temsilcisinin
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel. No:
İmza :

Kanuni Yeterliliği Olmayan Hastalar İçin Veli / Vasinin Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel. No:
İmza :

9.2. Ek-2 Hasta Bilgi Formu

ERİŞKİNLERDE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE TAŞIYICILIĞINI ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ HASTA BİLGİ FORMU		
		Form No:
Ad Soyad:		Tarih:
Yaş:		Cinsiyet:
Risk faktörleri:	Kronik akciğer hastalığı (KOAH, Amfizem,Astım)	<input type="checkbox"/>
	Kronik kalp hastalığı (Konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomyopatiler)	<input type="checkbox"/>
	Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>
	Serebrospinal sıvı kaçağı veya kohlear implantı olanlar	<input type="checkbox"/>
	Alkolizm	<input type="checkbox"/>
	Kronik karaciğer hastalığı	<input type="checkbox"/>
	Sigara kullanımı	<input type="checkbox"/>
	Orak hücreli anemi/ diğer hemoglobinopatiler	<input type="checkbox"/>
	Konjenital veya edinilmiş aspleni	<input type="checkbox"/>
	Konjenital veya edinilmiş immün yetmezlik	<input type="checkbox"/>
	HIV enfeksiyonu	<input type="checkbox"/>
	Kronik böbrek yetmezliği/ nefrotik sendrom	<input type="checkbox"/>
	Hematolojik maligniteler	<input type="checkbox"/>
	Solid organ maligniteleri	<input type="checkbox"/>
Solid organ transplantasyonu	<input type="checkbox"/>	
Son 1 ay içinde solunum yolu hastalığı geçirdi mi?	hayır <input type="checkbox"/>	(nezle, grip, soğuk algınlığı, pnömoni, sinüzit, otit) Evet <input type="checkbox"/>
Son 1 ay içinde antibiyotik kullandı mı?	hayır <input type="checkbox"/>	evet <input type="checkbox"/>
Pnömonokok aşısı yaptırdı mı?	hayır <input type="checkbox"/>	evet <input type="checkbox"/>

9.4. Tez Orjinallik Raporu

Erişkin Hastalarda Streptococcus Pneumoniae Taşıyıcılığının Saptanması ve Serogrupların Belirlenmesi

ORJİNALLİK RAPORU

% 17	% 17	% 4	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 11
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
3	klidikdergisi.org İnternet Kaynağı	% 1
4	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	% 1
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
7	www.tuberktoraks.org İnternet Kaynağı	<% 1
8	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
9	www.klimik.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1