ANKEM Derg 16 (No. 3): 316-318 (2002)

# PNÖMOKOK İNFEKSİYONLARINDA KORUNMA

Ufuk BEYAZOVA

Pnömokok infeksiyonlarının morbidite ve mortaliteleri hem gelişmiş hem gelişmekte olan ülkelerde yüksektir. Pnömokoklar menenjit ve bakteriyemi gibi invaziv infeksiyonların yanısıra, pnömoni, otitis media ve sinüzit gibi sık görülen solunum yolu infeksiyonlarına yol açarak tedavi giderleri ve işgücü kaybına neden olurlar. Ülkemizde bebek ölümlerinin başta gelen nedenlerinden olan pnömonilerin çoğunun etiolojik ajanıdırlar. Pnömokok infeksiyonlarından korunma; pnömokok aşıları yoluyla aktif bağışıklama, immun globulinlerle pasif bağışıklama, ya da antibiyotikler kullanarak kemoprofilaksi ile olur

**Aktif bağışıklama**

İlk aşı 2 heksavalan ürün olarak 1940'larda ortaya çıkmasına karşın yeni keşfedilen bir antibiyotik olan penisilin tedavide öylesine başarılı idi ki infeksiyonlardan aşı ile korunma konusundaki çabalar destek görmedi; bunun sonucunda aşı üretim ve kullanım olanağı bulamadı. 1970'lerde penisiline dirençli suşların yavaş yavaş gündeme gelmesi ile bilim adamları gözlerini yine hastalıktan korunma yöntemlerine çevirdiler. 1977'de ilk 14 değerli polisakkarit aşı kullanım belgesi aldı. 1983'te yeni antijenlerin eklenmesi ile 23 değerli aşı kullanıma çıktı. Polisakkarit antijenler içermesi nedeniyle bu aşı iki yaştan küçük bebeklerde yeterli antikor oluşturamamaktaydı. *S.pneumoniae* infeksiyonları ise çocukluk yaş grubunda özellikle küçük bebekleri etkilemekte idi. 1990'ların sonunda polisakkarit antijenler değişik proteinlere bağlanarak konjuge aşılar üretildi ve küçük bebeklerin de bu infeksiyonlara karşı güçlü olmaları sağlandı.

*Polisakkarit pnömokok aşısı: S.pneumoniae*'nin 23 ayrı serotipinin purifiye kapsüler polisakkarit antijenini içerir. Aşı içindeki serotipler; 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F'dir. Gelişmiş ülkelerde bakteriyemi ve menenjite yol açan suşların erişkinlerde % 88'i, çocuklarda % 100'ü, akut otitis media suşlarının % 85'i bu suşlardır. Gelişmekte olan ülkelerde de birkaç çalışma benzer suşların etken olduğunu göstermiştir. Bazı serotipler sık görüldüğü için, bazıları kapsüler polisakkaritlerine heterolog antikor yanıtı az olduğu için aşıda yer almaktadırlar. Polisakkaritler izotonik tuzlu su içinde çözünmüş olup, koruyucu olarak % 0.25 fenol ya da % 0.01 tiomersal eklenmiştir. İçinde adjuvan yoktur. 2-8 derecede saklanmalı, dondurulmamalıdır. Kas içine 0.5 ml yapılır. Diğer aşılarla eş zamanlı yapılabilir. Eritem, endurasyon, ağrı gibi yan etkiler % 30-50'dir. Genç ve orta yaş erişkinlerde yan etkiler daha belirgindir. Sistemik ya da ağır yan etkiler çok seyrektir. Daha önceden edinilmiş antikorları olanlarda yan etkiler daha fazladır. Gebelerdeki etkileri üzerine yeterli çalışma yoktur.

Aşılananlarda aşı antijenlerine karşı tipe özgül antikorlar tükrükte ve vücut salgılarında IgA, kanda IgM ve IgG olarak 2-3 haftada oluşur ve kanda IgM olarak 1-2 ay, IgG olarak 5-10 yıl süre ile kalırlar. Pnömokok infeksiyonlarından korunmak için gerekli olan antikor düzeyi bilinmemektedir. Sağlam erişkinler aşıya iyi yanıt verirler. Oluşan antikorlar bakterinin öldürülmesiyle sonuçlanan nötrofil işlevlerini güçlendirir ve hızlandırır. Yaşlılık, diabet, kronik akciğer ve böbrek hastalığı, lösemi, lenfoma, AIDS gibi immun yetmezlik durumlarında antikor yanıtı azalır, antikorların serumda kalış süresi ise kısalır. İki aydan küçüklerde anneden geçen antikorlar protein antikorlara oranla daha düşük oranlarda saptanmaktadır. Anne sütünde antikorlar gösterilmiştir. Orta kulak ve nazofarinkste IgA'lar mukozal immunite sağlar. Serum IgM ve IgG'leri de sistemik koruyuculukta rol alır. Ancak kapsül polisakkaritlerine karşı oluşan antikorlar T hücre yanıtından bağımsız olarak geliştiklerinden 2 yaş altındaki çocuklarda bu antijenlere karşı antikor yanıtı zayıftır.

23 ayrı antijenin yaptığı infeksiyon hızını dikkate alarak aşının etkinliğini hesaplamak zordur. Aşılanma askeri birliklerde aşıda bulunan serotiplerle olan nazofarenks taşıyıcılığını % 50 azaltmaktadır. Aşılılarda akut otitis media hızında düşme kanıtlanamamıştır. Aşılanan toplumlarda orta ve ağır hastalıkla gelen pnömoni hızında düşme gösterilmiştir. Fonksiyonel ya da anatomik asplenisi olanlarda pnömokok infeksiyonları 600 kat fazla görülmektedir. Aşılananlarda infeksiyonların belirgin biçimde azaldığı gösterilmiştir.

Aşı 2 yaş ve üzerindeki orak hücreli anemisi, asplenisi olanlara ve immun yetmezlikli hastalara önerilir. On yaşından büyüklere 5 yılda bir, küçüklere 3 yılda bir pekiştirme dozu yapılmalıdır. Splenektomi yapılacağı zaman aşı 2 hafta öncesinden verilmelidir. İmmunsupressiv ilaçlar kullanacak hastalar da tedaviden 2 hafta önce aşı alabilirlerse iyi olur. İlaç ya da radyasyon tedavisi sırasında antikor oluşumu iyi değildir; bu durumda tedavi kesildikten 3 ay sonra aşı yinelenmelidir. Kronik kalp, akciğer, böbrek hastaları, siroz, diabet hastaları ve BOS kaçağı olanlarda ise tek doz aşı yeterlidir. 65 yaşın üzerindeki kişiler de her 5 yılda bir aşılanması gereken gruptadırlar.

*Konjuge pnömokok aşısı:* Polisakkarit aşıların küçük çocuklarda yeterli bağışıklık oluşturamaması, yıllar içinde antikor düzeylerinin düşmesi ve yenilenen dozlarla artan hızlı antikor yanıtlarının alınamayışı gibi sınırlılıkları, polisakka-

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Departmanı, Beşevler, Ankara.

rit antijenlerin taşıyıcı bir protein ile konjuge edilmeleri düşüncesini akla getirmiştir. Konjuge pnömokok aşısında taşıyıcı protein olarak Hib aşısında olduğu gibi tetanoz (Pnc-T) ve difteri toksoidleri (Pnc-D), difteri toksoidinin toksik olmayan bir mutantı ya da *N.meningitidis* B'nin dış membran protein kompleksi (Pnc-OMPC) kullanılır. Böylece antijen sunan hücreler konjuge protein - polisakkarit molekülünü alır, özgül B hücrelerini uyarmak için helper T hücrelerini indükler, antikor üretir ve bellek hücrelerini oluşturur. Protein taşıyıcıya bağlı polisakkarit immün sistem tarafından T-hücre bağımlı antijen gibi tanınır. Bunun sonucunda o polisakkarite karşı antikor üretimi ve immün belleğin gelişmesi sağlanmış olur. Bir konjuge aşıda çok sayıda farklı polisakkaritin bulunması istenirse de taşıyıcı proteinin son üründeki toplam miktarı sınırlıdır, ayrıca çok miktarda taşıyıcı protein antikor yanıtını bozabilir. Konjuge aşıda her bir polisakkarit,önceki polisakkarit aşıda olduğundan düşük dozlardadır. Belki de bu nedenle bu aşılara erişkinler orta derecede yanıt verirler. Çocuklarda ise konjuge aşılar immunojeniktir, immunolojik bellek yaratmaktadır ve polisakkarit aşıya yanıt vermeyen kişiler konjuge aşıya yüksek IgG yanıtı verebilirler. İmmun yetmezlikli çocuklarda ve orak hücre anemisi olanlarda da yanıtlar iyidir. HIV'la infekte hafif hasta çocuklarda yanıt ciddi hasta olanlardan daha iyidir.

Konjuge pnömokok aşılarının 7 serotip (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19V, 23F) ve 11 serotip (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19V, 23F) içerenleri bulunmaktadır. Bu suşlar çocuklarda invaziv hastalık ve otitis mediaya yol açan suşların % 75-90'ıdır.

Konjuge aşının hedef grubu 2 yaştan küçük çocuklardır. 2. aydan başlayarak diğer çocukluk aşı programına katılabilir. 1-2 ay ara ile 3 doz aşıdan 12 ay sonra bir pekiştirme dozu önerilmektedir. Yan etki oldukça düşüktür. Bir çok çalışmada DBT aşısından, düşük bulunmaktadır. Antikor yanıtları kapsüler polisakkarit tipine göre değişmekle birlikte yeterli düzeylere ulaşmaktadır. Aşının mukozal immuniteye katkısı gösterilememiş olmakla birlikte, akut otitis mediada sekretuar IgA'ların savunmaya katkısı da kanıtlanmış değildir. 36,000 çocuk üzerinde yapılmış bir etkinlik çalışması ile, aşı suşlarına karşı % 100, tüm pnömokok suşlarına karşı % 89 koruma gösterilmiştir.

Konjuge aşıların etkin olması gelişmekte olan ülkelerdeki çocuk mortalitesini düşürebilmek açısından çok önemlidir. Aşının nazofarengeal taşıyıcılığı da düşürdüğünü gösteren çalışmalar vardır. Aşılama ile kişiden kişiye geçişin de önlenebildiği gösterilebilirse bu, dirençli suşların toplumda yayılmasını önlemek açısından, büyük başarı olacaktır. Aşılama yapılan toplumda aşının içinde olmayan serotiplerin kolonizasyonu da bildirilmiştir. Henüz bunun önemli bir klinik sorun olup olmayacağı bilinmemektedir.

*Pnömokok protein aşıları:* Polisakkarit aşılar aşı suşlarına karşı koruma sağlamakla birlikte aşıda bulunmayan serotiplere karşı koruma oluşturamaktadırlar. Pnömokokların hücre yüzeyindeki bir ya da daha fazla proteinini kullanarak, serotip değişikliklerinden etkilenmeden geniş bir yelpaze içinde infeksiyona karşı koruma sağlamak amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla pnömolizin, PspA, PsaA, nöraminidaz, otolizin gibi proteinlerle çalışılmaktadır. Bu proteinlerin inaktiv ya da rekombinan biçimlerinin hayvan deneylerinde hastalıktan koruyucu olarak etkili olduğu gösterilmiştir.

Her ne kadar protein aşılar kuramsal olarak daha etkili gibi görünseler de, bu aşıların geliştirilmeleri için zamana ve daha sonra 2 tip aşının karşılaştırılması biçiminde çalışmalara gerek vardır.

**Pasif bağışıklama**

Pnömokok infeksiyonları için ciddi risk taşıyan kişiler çoğu kez pnömokok aşısına da iyi yanıt vermemektedirler. Antibiyotik öncesi dönemlerde tipe özgül antiserumlar hayvanlarda hazırlanıp başarı ile kullanılmıştır. İnsanlarda hazırlanan özgül immunglobulin preparatlarının deney hayvanlarında pnömokok infeksiyonlarının hem tedavisi hem korunmasında yararlı olabildiği de gösterilmiştir. Erişkinlerin pnömokok, meningokok ve *H.influenzae* aşıları ile bağışıklanması yoluyla elde edilen özgül immünglobulin preparatı BPIG ile yapılan çalışmalar yüz güldürücü olmuştur. Risk altındaki gruplarda hastalık hızını plaseboya oranla düşürdüğü, hastalık süresini kısalttığı gözlenmiştir. İmmün yetmezlikli hastalarda sürekli infuzyonların etkisi tartışmalıdır. Pasif bağışıklama pahalı bir yöntem olması nedeniyle henüz yaygınlaşmamıştır.

**Kemoprofilaksi**

Pnömokoklarda penisilin direncinin giderek artması penisilinle yapılan kemoprofilaksinin değerini azaltmaktadır. Konjuge aşıların kullanımı yaygınlaşıp 2 yaş altındaki çocuklar için de etkin bir koruma sağlanıncaya dek yine de küçük orak hücreli hastalar ve anatomik ya da fonksiyonel asplenisi olanlar için kemoprofilaksi gereklidir. Günde 2 kez 125 mg penisilin V ağızdan verilmelidir. Kemoprofilaksinin ne zaman kesileceğine, hastanın ağır pnömokok infeksiyonu geçirmediğine bakarak izleyen hekimce karar verilebilir. Genel eğilim hastanın çocukluk yılları boyunca kemoprofilaksiyi sürdürmesi yönündedir.

## KAYNAKLAR


1- American Academy of Pediatrics: *2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases,* 25th ed., Elk Grove Village (2000).

2- Anderson EL, Kennedy DJ, Geldmacher KM,et al: Immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants, *J Pediatr 128:*649 (1996).

3- Fedson DS, Musher DM, Eskola J: Pneumococcal vaccine "Plotkin SA, Orenstein WA (eds): *Vaccines*" kitabında s. 533, WB Saunders Company, Philadelphia (2000).

4- Hausdorff WP: Prospects for the use of new vaccines in developing countries: Cost is not the only impediment, *Vaccine 14:*1179 (1996).

5- Kayhty H, Eskola C-J: New vaccines for the prevention of pneumococal infections, *Emerg Infect Dis 2:*289 (1996).

6- Lee HJ, Kang JH, Henrichsen J, et al: Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy children and in children at increased risk of pneumococcal infection, *Vaccine 13:*1533 (1995).

7- Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM: Cariage of pneumococci after pneumococcal vaccination(letter), *Lancet 348:*271 (1996).

8- Rosen IAV, Hakansson A, Anianson G, et al: Antibodies to pneumococcal polysaccharides in human milk: lack of relationship to colonisation and acute otitis media, *Pediatr Infect Dis J 15:*498 (1996).

9- Sankilampi U, Honkanen PO, Pyhala R, Leinonen M: Associations of prevaccination antibody levels with advers reactions to pneumococcal and influenza vaccines administered simultaneously in the elderly, *Vaccine 15:*1133 (1997).