

PNÖMOKOK İNFEKSİYONLARI VE KORUNMA

Özlem TÜNGER

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MANİSA

ÖZET

Streptococcus pneumoniae, menenjit, pnömoni ve septisemi gibi invaziv hastalıkların, otitis media ve sinüzit gibi solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir. Antimikrobiyal tedavideki yeni gelişmelere ve uygun izleme rağmen pnömokoksik enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi halen yüksektir. Bunun yanısıra penisilin ve diğer kullanılan antibiyotiklere karşı direnç tüm dünyada önemli bir sorundur. Bu nedenle, son yıllarda pnömokoksik enfeksiyonlardan korunma konusuna olan ilgi yoğunlaşmıştır. Bu yazıda, pnömokoksik enfeksiyonlar, enfeksiyon gelişiminde rol oynayan konak savunma mekanizmaları ve bakteriyel virülans faktörleri, kullanımda olan ve yeni geliştirilen pnömokok aşılı ve aşı stratejilerindeki yeni gelişmeler tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: pnömokok aşılı, pnömokok enfeksiyonları, *Streptococcus pneumoniae*

SUMMARY

Pneumococcal Infections and Prevention

Streptococcus pneumoniae is a major cause of invasive diseases such as meningitis, pneumonia, septicaemia and respiratory tract infections like otitis media and sinusitis. Despite of the availability of excellent antimicrobial therapy and adequate health care systems, the morbidity and mortality of pneumococcal infections are still high. On the other hand, the emerging resistance to penicillin and other commonly used antibiotics has become a worldwide problem. Therefore, prevention of pneumococcal disease has become of great interest recently. In this article, pneumococcal infections, the role of host defence mechanisms and the bacterial virulence factors, the present knowledge on pneumococcal vaccines and the recent developments in novel vaccine strategies were discussed.

Keywords: pneumococcal infections, pneumococcal vaccines, *Streptococcus pneumoniae*

Pnömokoklar günümüze dek geliştirilen korunma yöntemlerine ve antimikrobiyal tedavi alanındaki ilerlemelere karşın, halen tüm dünyada önemli oranda morbidite ve mortalite nedeni mikroorganizmalardır. İlk kez birbirlerinden bağımsız iki araştırmacı (Pasteur ve Steinberg) tarafından aynı anda ve günümüzden 100 yıldan daha uzun bir süre önce izole edilen *Streptococcus pneumoniae*, o tarihten beri moleküler genetik, antimikrobiyal duyarlılık ve immünprofilaksi gibi pek çok konuda araştırılan bir bakteri olmuştur⁽⁴⁾. *S.pneumoniae* toplum kökenli pnömoni, otitis media, sinüzit, menenjit, ampiyem, bakteriyemi, septik artrit gibi morbiditesi ve mortalitesi yüksek

çeşitli enfeksiyonların en önemli nedenlerinden biridir. Okul çağına kadar olan dönemde çocukların yaklaşık yarısı pnömokoklara bağlı otitis media geçirmektedir⁽¹⁵⁾. Yine toplum kökenli pnömonilerin % 15-25'inden pnömokoklar sorumludur ve tedavi edilen hastalarda bile ölüm oranı % 5-7 arasında değişmektedir. Çoğu gelişmemiş ülkelerde olmak üzere, beş yaşın altındaki çocuklarda yılda bir milyondan fazla pnömokokal pnömoniyeye bağlı ölüm meydana gelmektedir. Özellikle 1970 yıllarından sonra pnömokoklarda penisilin direncinin önem kazanmasıyla birlikte pnömokoksik enfeksiyonların tedavisi daha da zorlaşmış, mortalite oranları

Yazışma adresi: Özlem Tünger. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MANİSA
Tel.: (0236) 232 31 33/216
e-posta: otunger@hotmail.com

Alındığı tarih: 03.05.2005; revizyon kabulü: 08.05.2006

yükselmiştir^(12,28).

Pnömonokların virülans faktörleri: Pnömonokların hücre yapısı içinde bakterinin infeksiyonlarından sorumlu çok sayıda virülans faktörü yer alır. Hücre duvarı diğer Gram pozitif bakteriler gibi, birbirlerine peptid zincirleri ile bağlanmış N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asitten oluşan peptidoglikan tabakadan meydana gelir. Hücre duvarının diğer önemli komponenti galaktozamin, fosfat ve kolinden zengin teikoik asittir. Kolin sadece *S.pneumoniae*'nin hücre duvarında bulunur ve hücre duvarının hidrolizinde düzenleyici role sahiptir. Hücre yüzeyinde bulunan teikoik aside C maddesi adı verilir. Ancak bunun, Lancefield sınıflandırılmasında kullanılan streptokokların gruba özgü karbohidratları (C maddesi) ile ilişkisi yoktur. Pnömonokların teikoik asit yapısındaki C maddesinin, bir akut faz reaktanı olan ve akut inflamatuvar hastalıklarda artan CRP ile presipite olma özelliği vardır. Ancak bu presipitasyon özgül değildir, yani CRP pnömonokların C maddesine karşı oluşmaz. Ancak farelerde pnömonokoksik bakteriyemiye karşı bilinmeyen bir nedenle kısmi bir koruma sağladığı görülmüştür^(23, 24, 27).

Pnömonokoksik infeksiyonların gelişmesinde birinci basamak bakterinin farinkste kolonizasyonudur. Bakteriler IgA proteazları sayesinde mukozal savunma sistemini bozarlar ve özgül adezlenleri ile tutunarak farinkste kolonize olurlar^(20,36). Pnömonokların en önemli virülans faktörleri, yüksek molekül ağırlıklı polisakaritlerden oluşan kapsülüdür. Kapsül bakterinin opsonizasyonunu ve fagositozunu engelleyerek virülansa katkıda bulunur. Kapsüle karşı vücutta oluşan antikolar ise tipe özgü korunma sağlarlar. Antikapsüller antikolar kapsüle bağlandığında, C3b aktive olarak bakterinin opsonizasyonunu, fagositozunu ve öldürülmesini sağlar⁽²⁰⁾. Polisakarit kapsül aynı zamanda antijenik özellik gösterir ve günümüze dek pnömonokların 84 kapsül serotipi tanımlanmıştır. Pnömonokların kapsül serotiplendirilmesinde bulunma sıraları ile numaralandırılan (1, 2, 3, 4,...) Amerikan ve antijenik benzerliklerine göre numaralandırılan (19 A, 19B, 19C,...) Danimarka sistemleri kullanılmaktadır. Bunlardan tip 14, 6, 18, 19, 23, 4, 9, 7, 1 ve 3 daha çok çocuklarda hastalık oluştururken, 6, 14, 19 ve 23. serotiplerin yüksek oranda penisilin direnci gösterdikleri bilinmektedir^(6,19,21).

Bakteriler farinkste kolonize olup kan akımına karıştıktan sonra, kanda yaşayabilmelerini sağlayan en önemli yapı fagositozlarını engelleyen kapsülleridir. Bu aşamada en önemli vücut savunma mekanizması ise, diğer kapsüllü bakterilerde de olduğu gibi, kapsül polisakaritlerine karşı oluşmuş spesifik antikolarlardır. Ayrıca retikuloendotelial sistem ve kompleman komponentleri de vücut savunmasına önemli katkılarda bulunurlar. Splenektomi, orak hücreli anemi veya kompleman eksiklikleri gibi durumlarda kapsüllü bakterilerin kanda bulunma miktarları ve süreleri oldukça fazla olmaktadır^(20,24,28). Yüksek miktarlardaki bakteriyemi, pnömonokların

eklemler veya BOS gibi vücut bölgelerine geçişlerine yol açar. Pnömonoklar BOS'a girdikten sonra, yetersiz lokal savunma mekanizmaları nedeniyle hızla çoğalırlar ve ardından salgıladıkları nöraminidaz gibi enzimlerle membran glikolipid ve glikoproteinlerini parçalayarak meninkslere invaze olurlar⁽²⁾.

Pnömonokoksik infeksiyonlarda konak savunma mekanizmaları: En dış yüzeyde bulunan polisakarit yapıdaki kapsül bakterinin en önemli virülans faktörüdür. Şimdiye kadar yaklaşık 100 farklı kapsül serotip tanımlanmıştır. Kapsül polisakarit önemli bir konak savunma mekanizması olan fagositozdan bakteriyi korur. Kapsülün tipe özgül immünojenik özelliği vardır ve serotipe özgül antikolar gelişmesine neden olur⁽¹⁰⁾. Kapsülün altında yer alan polisakarit, teikoik asit ve proteinden oluşan hücre duvarı konakta gelişen yoğun inflamatuvar yanıtta sorumludur, ayrıca alternatif kompleman yolunu aktive eder ve sitokin salınımını uyarır. Hücre duvarında yer alan ve yüzey ile ilişkili olan proteinlerin virülansda önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Hücre duvarının inflamatuvar yanıtta önemli rol oynayan bölümlerinden biri de teikoik asidin fosfokolin parçasıdır. Hücre duvarı kapsül tarafından tamamen samalanarak konak savunmasından korunmuş olur⁽³³⁾.

Pnömonokların akciğerlerden temizlenmesinde rol oynayan hücreler nötrofiller ve alveoler makrofajlardır. Nötrofiller fagositoz ve intrasellüler öldürme mekanizmaları ile bakteriyi yok etmeye çalışırlar. Ancak bu olay sadece tipe özgül antikoların (IgG1, IgG2, IgM, IgA) varlığında ve kompleman aktivasyonu ile gerçekleşebilir. Antikoların başlattığı komplemana bağlı opsonizasyonun, pnömonoklara karşı konak savunmasında rol oynayan en önemli immün mekanizma olduğu düşünülmektedir. Opsonizasyon sonucu klasik kompleman yolu aktive olur. Tipe özgül antikoların yokluğunda bakteriler bu savunma mekanizmasından kaçabilirler. Akciğerin interstisyel dokusuna girerek lenf ve kan dolaşımı ile tüm vücuda yayılabilirler⁽⁴¹⁾.

Bakterinin kandan temizlenmesinde serotipe özgül immünglobulinler, kompleman ve karaciğer ile dalaktaki fagositik hücreler rol oynar. Splenektomi, karaciğer sirozu, konjenital immünglobulin veya kompleman eksiklikleri pnömonokoksik infeksiyonlar için önemli risk faktörleridir⁽¹⁰⁾.

Pnömonokkal hastalıklardan korunmada kapsül antikolar dışında hücre duvarına karşı gelişen antikolar da rol oynar. Hücre duvarındaki yapıların çoğu kapsül tarafından sarmalandıkları için opsonizasyon ve fagositozdan korunmuş olurlar. Ancak bazı protein yapıları kapsülü penetre ederek hücre yüzeyine çıkarlar ve böylece immün sistem tarafından tanınırlar. Şimdiye kadar yapılan hayvan deneylerinde pnömonokkal yüzey proteini A (pneumococcal surface protein A: PspA), pnömonokkal yüzey adezini A (pneumococcal surface adhesin A: PsaA) ve pnömolizin gibi çeşitli hücre yüzeyi ile ilişkili proteinlere karşı koruyucu antikoların geliştiği

gösterilmiştir. T hücrelerine bağımlı olan bu immün yanıt doğumdan itibaren vardır ve özellikle IgG1 alt sınıfındaki immünglonulinler rol oynar. Erişkinlerde kapsül polisakaritlerine karşı gelişen antikorlar genellikle IgG2 alt sınıfından olan antikorlardır ve bunlar daha etkilidirler. Küçük çocuklarda kapsül polisakaritlere karşı gelişen antikorlar IgG1 alt sınıfından olduğu için çocuklar pnömokoksik infeksiyonlara daha duyarlıdır. Bu da farklı aşı tipleri ile aşılamanın, farklı immün yanıt ve farklı koruyuculuk oranları ile sonuçlanabileceğini açıklamaktadır^(33,41).

S.pneumoniae infeksiyonları: *S.pneumoniae* sağlıklı kişilerin nazofarinkslerinde kolonize olabilir. Nazofarinkteki taşıyıcılık oranı yaş, mevsim ve çevreye göre değişir. Sağlıklı erişkinlerde bu oran % 5-75, okul öncesi çocuklarda ise daha yüksektir. İnsandan insana bulaşmada en önemli rolü solunum yolu oynar. Hodgkin hastalığı, kongenital veya kazanılmış immün sistem bozuklukları, nefrotik sendrom, orak hücreli anemi, splenektomi ve organ transplantasyonları pnömokoksik infeksiyonlar için risk faktörleridir^(14,17,36). Pnömonokoksik infeksiyonlar, diğer solunum sistemi infeksiyonlarının da sık görüldüğü kış aylarında daha fazla sayıda ortaya çıkar. Pnömonokoksik infeksiyonlar genellikle endojendir ve mikroorganizmanın kolonize olduğu bu bölgelerden distal bölgelere yayılmaları ile ortaya çıkar. Bakteri akciğerlere (pnömoni), paranazal sinüslere (sinüzit), orta kulağa (otitis media) ve beyine (menenjit) komşuluk, aspirasyon veya kan yoluyla yayılabilir. Bakterinin kana, santral sinir sistemine ve diğer steril vücut bölgelerine yayılması sonucu invaziv pnömokokal hastalık gelişebilir. Tanısı kültürde bakterinin üretilmesi esasına dayalı olan invaziv pnömokokal hastalığın gerçek insidansı, yeterli sayıda kültür alınmaması veya antibiyotik kullanımından sonra kültür alınması gibi değişik nedenlerle kesin olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte özellikle çocuklarda ve yaşlılarda yüksek mortalite oranlarına neden olmaktadır. Erişkin pnömokokal bakteriyemi olgularının % 60-85'ini pnömoni, % 5-10'unu menenjit olguları oluşturmaktadır. Olguların % 5-10'unda ise herhangi bir fokal infeksiyon odağı saptanamaz. Çocuklarda ise pnömokokal bakteriyemi olgularının çoğunda fokal bir infeksiyon odağı yoktur. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen pnömokokal bakteriyemide mortalite ortalama % 15-20'dir^(15,21,28,38).

S.pneumoniae infeksiyonlarının tanısı: Hastalık örneklerinden hazırlanan ve Gram ile boyanan preparatlarda lanset şeklinde, kapsüllü Gram pozitif diplokokların görülmesi ön tanıda yardımcıdır. Ancak, nadiren antibiyotikler ile temastan sonra ve eski kültürlerinde pnömokokların Gram negatif de boyanabileceği unutulmamalıdır. Vücut sıvılarında direkt olarak solubl kapsül polisakarit antijenlerinin aranmasına yönelik testler de 50 ng düzeyindeki antijeni saptayabilecek kadar duyarlıdır^(23,27). Menenjitlerde de BOS'dan yapılan ve Gram ile boyanan preparatlarda Gram pozitif diplokokların

görülmesi erken tanıda çok önemlidir. Ancak, pnömokoksik menenjitlerde *Haemophilus influenzae*'den farklı olarak, hastanın önceden antibiyotik almış olması Gram boyama ve kültür sonuçlarını önemli ölçüde etkiler ve yanlış negatif sonuçlara neden olur. BOS'dan yapılan direkt lateks aglütinasyonu ile pnömokok antijenlerini saptayan testler de, antibiyotik kullanmamış hastalarda % 79 oranında pozitif sonuç vermektedir. Ayrıca *S.pneumoniae*'nin 6, 15, 29 ve 35. kapsül serotipleri ile *H.influenzae* tip b'nin çapraz reaksiyon verebileceği bilinmektedir⁽²⁾.

Pnömonok infeksiyonlarının kesin tanısı kültür ile konulur. Pnömonokoklar koyun kanlı agar gibi zengin besiyerlerinde yapılan kültürlerde alfa-hemolitik, kapsüllü suşlar M, diğerleri küçük ve basık koloniler oluştururlar. Kolonilerin ortasındaki otolizine bağlı çukurlaşma ve göbekli koloniler tipiktir. Gram pozitif, katalaz negatif, kok morfolojisinde, PYR testi negatif, optokine duyarlı, % 10'luk safra tuzları ile kolonileri eriyen, inülini fermente eden, eskülin hidrolizi negatif ve % 6.5'lik sodyum klörürlü ortamlarda üreyemeyen bakteriler *S.pneumoniae* olarak tanımlanır. Bakterinin diğer alfa-hemolitik streptokoklardan ayırımında en sık kullanılan test optokin duyarlılığıdır. Diğer alfa-hemolitik streptokoklar optokine dirençli iken, pnömokokların büyük çoğunluğu 6 mm'lik optokin diskinin çevresinde 14 mm ve daha fazla inhibisyon zonu oluştururlar. Safrada erime testi bir diğer önemli identifikasyon yöntemidir. Pnömonokok kolonileri, sodyum deoksikolat ve sodyum taurokolat gibi safra tuzlarının bakterinin otolitik enzimleri aktive etmesine bağlı olarak bu tuzlar ile karşılaştırıldığında erirler^(23,27,28,38).

Pnömonokok identifikasyonunda en duyarlı yöntem, *S.pneumoniae*'nin polisakarit kapsül antijenlerinin spesifik antiserumlar kullanılarak belirlenmesidir. Bu amaçla kullanılan özgül antiserumlar ile pnömokoklar karşılaştırıldığında, antikorlar pnömokokların kapsüllerine özgül olarak bağlanırlar ve oluşan mikropresipitatlar kapsülün ışık kırıcılığını değiştirir ve kapsülün şişmiş gibi görünmesine yol açar. Buna kapsül şişme veya Quellung reaksiyonu adı verilir⁽²³⁾.

S.pneumoniae infeksiyonlarının tedavisi: İlk seçilecek antibiyotik penisilindir. Pnömonokoklar, PBP'lerde (özellikle PBP1A, 2A, 2B ve 2X) görülen değişiklikler sonucu penisiline direnç kazanabilirler ve bu direnç transformasyon ile bir bakteriden diğerine aktarılabilir. Pnömonokoklarda penisilin direnci iki şekilde kendini gösterebilir. Penisilin için MİK değerleri ≤ 0.06 $\mu\text{g/ml}$ olan kökenler penisiline duyarlı, 0.1-1 $\mu\text{g/ml}$ olan kökenler penisiline orta derecede dirençli ve > 1 $\mu\text{g/ml}$ olan kökenler de yüksek düzeyde dirençli olarak kabul edilirler^(32,34). Pnömonokoksik infeksiyonların penisilin ile tedavisi dirençteki yüksek ve düşük düzey tanımlamaları ve infeksiyon bölgesinde ulaşılabilen antibiyotik konsantrasyonu olmak üzere iki faktöre bağlıdır. Duyarlı ve düşük düzeyde direnç gösteren kökenlerin neden olduğu otit, sinüzit

ve ağır olmayan pnömoni gibi infeksiyonlar penisilin ile tedavi edilebilirken (doz artırılarak), menenjit olguları penisilin tedavisine yanıt vermezler. Ayrıca, yüksek düzeyde direnç gösteren suşlarla oluşan hiçbir pnömokoksik infeksiyonda penisilin kullanılmamalıdır. Yüksek düzeyde dirençli kökenlerle oluşan infeksiyonlarda ve pnömokoksik menenjitlerde bakterinin antibiyotik duyarlılığı belirlenene kadar tedavide seftriakson veya sefotaksim gibi üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılmalıdır. Ancak, penisiline yüksek düzeyde direnç gösteren pnömokoklarda sefalosporinler ile çapraz direnç de olabilir ve bu durumlarda mutlaka üçüncü kuşak sefalosporin duyarlılığı da belirlenmelidir^(18,25).

***S.pneumoniae* infeksiyonlarından korunma:** Günümüzde giderek artan antimikrobiyal direnç nedeniyle pnömokoksik infeksiyonların morbidite ve mortalitesinin hâlâ yüksek olması, aşı araştırmalarının yoğunlaşmasına yol açmıştır. Aşı çalışmaları özellikle polisakkarit veya konjuge aşılarla çeşitli adjuvanların etkisi ve tüm pnömokok serotiplerinde ortak protein antijenlerinin araştırılması üzerine yoğunlaşmıştır⁽⁷⁾. Şimdiye kadar geliştirilmiş iki tip pnömokok aşısı vardır: kapsüler polisakkarit aşısı (polisakkarit polivalan aşısı: PPV) ve protein-polisakkarit konjuge aşısı (konjuge pnömokok aşısı: PCV). İlk olarak kullanıma giren kapsüler polisakkarit aşılarıdır. Daha yeni olan konjuge aşılar için başlatılan bazı faz 1 ve faz 2 çalışmaları tamamlanmış, bazı klinik çalışmalar ise halen devam etmektedir. Günümüzde birkaç ülkede lisans alarak kullanıma girmiştir⁽³¹⁾.

Kapsüler polisakkarit aşılar:

Tarihçe: Sternberg ve Pasteur tarafından *S.pneumoniae* tanımlandıktan yaklaşık 30 yıl kadar sonra 1911 yılında Sir Almroth E. Wright tarafından ölü bakteriler kullanılarak ilk aşı uygulaması yapılmıştır. Ancak bu ilk aşı, o zamana kadar bulunan iki serotipten sadece birini içermesi, kullanılabilen aşı dozunun yetersiz olması ve daha fazla miktarlarda kullanılması gerektiği gibi nedenlerle başarısız olmuştur. Daha sonra pnömokokal kapsüler polisakkaridin soyutlanması ve patogenezdaki önemlerinin anlaşılması ile 1931 yılında etkili bir kapsüler polisakkarit aşısı geliştirilmiştir. Pnömokokal hastalıkların tedavisinde antibiyotiklerin devreye girmesiyle aşının popülaritesi azalmış ve piyasadan kaldırılmıştır. Yeni sınıf antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile morbidite ve mortalite oranlarında azalma saptanmış, ancak hızla penisilin ve çoklu ilaç direnci sorunu gündeme gelmiştir. Penisilin direnci 1930'lu yıllarda bildirilmeye başlanmış ve ilk kez 1977'de Güney Afrika'da yüksek düzeyde direnç saptanmıştır. Bu kökenlerin çoğunun çoklu ilaç direnci genlerini bulduran 6B, 9V, 14, 19A, 19F ve 23F kökenleri olduğu gösterilmiştir. Penisilin ve diğer antibiyotiklere dirençli pnömokokların dünyada hızla yayılması aşı çalışmalarının tekrar hız kazanmasına neden olmuş ve 1977'de Robert Austrian

tarafından hazırlanan 14 kapsüler serotip içeren (14 valanlı) bir aşı lisans almıştır. Bu aşının içeriği 1983 yılında genişletilmiş ve pnömokoksik infeksiyonların büyük bir çoğunluğundan (% 85-90) sorumlu serotipleri içeren 23 valanlı (serotip 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) aşı kullanıma girmiştir^(3,11).

Koruyuculuğu: Kapsüler polisakkarit antijenleri opsonizasyonu ve fagositozu arttıran tipe özgül antikorların oluşumuna neden olurlar. Oluşan immün yanıt T hücrelerinden bağımsızdır, bellek B hücreleri oluşmaz ve bu da koruyuculuk süresini kısıtlar. İmmün yanıtın bu özellikleri nedeniyle kapsüler polisakkarit aşılar iki yaşından küçük çocuklarda yeterli immün yanıt oluşturmaz⁽²⁹⁾. Sağlıklı erişkinlerde genellikle aşılardan 2-3 hafta sonra tipe özgül antikorlarda iki katlık veya daha fazla bir oranda artış meydana gelir. Yaşlılarda yeterli antikor yanıtı gelişebilmekle birlikte, antikorların opsonofagositoz ve avidite gibi fonksiyonel aktiviteleri gençlere göre daha düşük olabilir. Bu da yaşlılarda tam olarak koruyucu düzeyin belirlenemeyeceğini göstermektedir. İmmünsüpre hastalarda antikor yanıtı düşük veya yoktur⁽³⁷⁾. Asplenik veya splenektomili kişilerde, orak hücre anemisi olan hastalarda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diabetes mellitus gibi kronik bir hastalığı olanlarda sağlıklı erişkinlerle karşılaştırılabilecek düzeylerde antikor yanıtının geliştiği gösterilmiştir⁽¹⁾.

Etkinliği: Polisakkarit aşıların etkinliğini tanımlamak iki yönden zordur. Birincisi pnömokoksik pnömoni için özgül ve duyarlı tanı testlerinin olmaması, ikincisi de invaziv pnömokokal hastalık insidansının düşük olması nedeniyle daha fazla sayıda hasta içeren klinik çalışmalara gereksinim olmasıdır. Özellikle tanı zorluğu nedeniyle non-bakteriyemik pnömoniyi önlemede aşının etkinliği konusundaki çalışmalar tartışmalıdır. Bir meta-analiz çalışmasında yüksek risk grubu kişilerde etkin olmadığı, aşının bakteriyemik pnömoni insidansını azalttığı, ancak pnömokoksik infeksiyon veya pnömoniyeye bağlı mortaliteye karşı etkili olmadığı bildirilmiştir. Yaşlılar üzerinde yapılan prospektif çalışmalarda aşının pnömokoksik pnömoniyi önlemede ne kesin olarak etkili olduğu, ne de tam olarak koruyucu olmadığı gösterilmiştir^(7,26,31). Aşının pnömokoksik pnömonideki etkinliğinin değerlendirilmesindeki sorunlara karşılık, invaziv pnömokokal hastalıktan korunmada etkinliği kesin olarak kanıtlanmıştır. Bunların yanı sıra *S.pneumoniae*'ye bağlı akut otitis mediada polisakkarit aşıların etkili olmadığı gösterilmiştir⁽⁵⁾.

Aşının hastalıktan koruyucu etkisi aşılanan kişilerin antikor yanıtı oluşturma yetenekleri ile ilişkili olarak değişkenlik gösterir. Yaşlı kişilerde altta yatan başka bir hastalık yoksa aşının % 60-80 koruduğu bildirilmektedir. Aşılama için endikasyon oluşturan altta yatan bir hastalığı olan, ancak immün yetmezliği olmayan erişkinlerde bu oranın % 60, immün yetmezliği olan kişilerde ise % 20 civarında

olduğu saptanmıştır^(3,26).

Endikasyonları: Pnömonokok aşısı için Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) tarafından önerilen risk grupları şunlardır⁽¹⁾:

Erişkinlerde;

1. 65 yaş üstü kişiler (son zamanlarda 50 yaş üstü)
2. Kronik hastalığı (kardiyovasküler hastalık, akciğer hastalığı, bronşektazi, diabetes mellitus, alkolizm, siroz, kronik böbrek hastalığı, BOS kaçağı) nedeniyle pnömokoksik hastalık veya komplikasyonlarına duyarlılığı artmış olan, ancak immün yetmezliği olmayan kişiler
3. Pnömonokoksik hastalık riskinin yüksek olduğu immün yetmezlikli kişiler (fonksiyonel veya anatomik aspleni, Hodgkin hastalığı, lenfoma, multipl miyeloma, organ transplantasyonu olguları)
4. Huzurevi gibi pnömokok hastalığına karşı yüksek risk içeren sosyal çevre içinde yaşayanlar
5. Semptomatik veya asemptomatik HIV pozitif kişiler.

Çocuklarda;

1. Kronik hastalık (orak hücre anemisi, nefrotik sendrom, anatomik veya fonksiyonel aspleni, BOS kaçağı, immün yetmezlik durumları) nedeniyle pnömokoksik hastalık veya komplikasyonları açısından yüksek risk taşıyan 2 yaşından büyük çocuklar
2. Çoklu ilaç direnci olan pnömokok infeksiyonu salgınları
3. 2 yaşından büyük semptomatik veya asemptomatik HIV pozitif çocuklar.

Yüksek risk taşıyan kadınlar gebelik öncesi aşılanmalı veya ilk trimestrin geçmesi beklenmelidir. Yeterli immün yanıt oluşabilmesi için splenektomiden, kemoterapiden ve organ transplantasyonundan en az iki hafta önce aşı uygulanması gereklidir⁽¹⁾.

Yan etkileri ve güvenilirliği: Kapsüller polisakkarit aşılar 0.5 ml dozunda, intramüsküler olarak deltoid kasa veya subkutan (deri altı) yolla uygulanır. Hastalar tarafından iyi tolere edilen güvenilir bir aşıdır. Olguların % 50'sinde enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, şişlik gibi lokal belirtiler görülür. Ancak bu belirtiler genellikle 24 saat içinde kendiliğinden geçmektedir. Olguların % 1'inden azında ateş ve miyalji, yine % 1'inden azında şiddetli lokal reaksiyonlar, çok ender olarak da anafilaksi gibi ciddi sistemik reaksiyonlar görülebilir. 14 valanlı aşı sonrası bildirilen lokal Arthus tipi allerjik reaksiyonlar 23 valanlı aşı sonrası görülmemiştir. Grip aşısı ve tetanoz aşısı ile birlikte aynı anda ve farklı bölgelerden güvenle uygulanabilmektedir^(3,7,30).

Koruyuculuk süresi: Tipe özgül antikorlar yavaş bir şekilde giderek azalarak 5-10 yılda aşılama öncesi değerlere iner. Bu düşme hızı yaşlılar gibi bazı risk gruplarında daha hızlıdır. Splenektomili, orak hücre anemisi veya nefrotik sendromu olan çocuklarda 3-5 yıl içinde antikor düzeylerinde hızlı bir düşüş meydana gelebilir^(29,30,37).

Yeniden aşılama (Revaksinasyon): ACIP tarafından sağlıklı erişkinlerde revaksinasyon rutin olarak önerilmemektedir⁽¹⁾. Revaksinasyon yapılmasından kaçınılmasının en önemli nedenlerinden biri de ciddi yan etkilerin görülebilme riskidir. Ancak yapılan çalışmalarda ister ilk doz, ister tekrarlanan doz olsun yan etki oranının özellikle aşılama öncesi antikor düzeyiyle ilişkili olduğu, revaksinasyon ile ciddi sistemik reaksiyonlardan ziyade orta dereceli lokal yan etkilerin oranında artış olabileceği gösterilmiştir. T hücrelerinden bağımsız bir immün yanıt geliştiği için, revaksinasyon ile anamnestic reaksiyon oluşmaz, fakat antikor düzeylerinde anlamlı bir artış meydana gelir. Aspleni çocuklar, HIV pozitif kişiler ve hemodiyaliz hastaları gibi aşılama sonrası oluşan antikor titrelerinin hızla düştüğü ve pnömokoksik infeksiyon riskinin devam ettiği hastalarda, daha önce 14 valanlı aşı olmuş kişilere ve 65 yaşın üstünde olup da ilk aşısını en az beş yıl önce olmuş kişilere revaksinasyon önerilmektedir. İlk aşılamadan beş yıl sonra tek doz yapılması yeterlidir. Bunun yanı sıra revaksinasyon farklı aşı tipleri ile de olabilir. Yapılan çalışmalarda riskli çocuklara konjuge pnömok aşısından en az iki ay sonra kapsüler polisakkarit aşı ile yapılan kamçılamanın oldukça etkili olduğu gösterilmiştir^(1,7,30).

Polisakkarit aşuların çocuklarda ve immün yetmezliği olan hastalarda yeterli immün yanıt oluşturamaması, özellikle penisiline dirençli serotiplerde bazı kapsüller polisakkaritlerin zayıf antijenik özellikte olması gibi nedenlerle yeni aşılara gereksinim olduğu anlaşılmıştır. Ancak yine de tamamen bu aşının yerine geçebilecek aşı henüz bulunamamıştır.

Konjuge aşular:

Avery ve arkadaşları 1929 yılında kapsüller polisakkaritlere bağlanan proteinlerin polisakkaritlerin immünojenitesini artırdığını göstermişlerdir. *H.influenzae* tip b aşularında kullanılan tetanoz toksoidi, difteri toksoidi, grup B menengokok dış membran proteini gibi çeşitli proteinlerin, immünojeniteyi artıran iyi bir taşıyıcı molekül oldukları kanıtlanmıştır⁽³⁵⁾. Saf polisakkarit aşularına karşı gelişen immün yanıtın farklı bir yanıt oluşmasının nedeni, protein molekülünün T hücrelerine bağlı immün yanıt oluşumuna neden olması, bellek B hücrelerinin oluşumunu uyarması ve B hücre yanıtını sağlamasıdır. Erken çocukluk döneminde daha iyi bir immün yanıt oluşumuna neden olmaktadır. Bu durum insan immün sisteminin gelişim basamaklarını, yani T hücrelerine bağlı immün yanıtın daha erken dönemde geliştiğini göstermektedir. Konjuge aşularla ayrıca HIV pozitif çocuklarda ve polisakkarit aşılara yanıt vermemiş tekrarlayan pnömokoksik infeksiyonları olan çocuklarda da iyi yanıtlar elde edilmiştir^(22,39). Ancak erişkinlerde yapılan çalışmalarda beklenen sonuçlar alınamamış, gelişen antikor oranlarının 23 valanlı polisakkarit aşularla aynı olduğu gösterilmiştir. Erişkinlerin aşı öncesi antikor düzeylerinin çocuklara göre daha fazla olması, aşıya

karşı daha az bir antikor yanıtının saptanmasına yol açabilir. Antikor yanıtının daha az olmasının başka bir nedeni de, konjuge aşılardaki serotip başına düşen antijen miktarının (5 µg), polisakkarit aşısındaki serotip başına düşen antijen miktarından (25 µg) daha az olması olabilir.

Kapsüller polisakkaritlerin proteinlere bağlanması sınırlıdır. Fazla sayıdaki taşıyıcı molekül epitop süpresyonuna neden olarak veya antijenle yarışa girerek polisakkaritlere karşı antikor yanıtının azalmasına yol açabilir. Protein ile koruyuculuk özelliğinin artması belli serotiplerle sınırlıdır. Çeşitli proteinlere bağlanmış 4-11 serotip içeren konjuge aşının bebeklerde ve süt çocuklarında oldukça güvenilir ve immünojenik olduğu gösterilmiştir. Konjuge aşı çalışmalarında özellikle invaziv hastalık veya antibiyotik direnciyle ilişkili olan serotipler seçilmektedir. Dört valanlı aşılardan sonra geliştirilen yedi valanlı aşı (serotip 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F) Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da lisans almıştır. Bunlara sırasıyla 1, 5, 3, ve 7V serotiplerinin eklenmesiyle dokuz ve 11 valanlı aşılar geliştirilmiştir. Taşıyıcı olarak tetanoz toksoidi, difteri toksoidi, CRM197 proteini ve menengokok dış membran proteini gibi moleküller kullanılmıştır. Bazı serotipler (6B ve 23F) için erken çocukluk döneminde üç doz aşı yapılması gerekmektedir, diğer serotipler (14, 18C, 19F) için ise tek doz yapılması yeterlidir^(7,22,30,35,39).

Lisans alıp kullanıma girmiş olan yedi valanlı aşılar ABD'deki pnömokok izolatlarının % 85'inden fazlasını, Avrupa izolatlarının % 60-70'ini, Asya izolatlarının ise yaklaşık % 55'ini kapsamaktadır. Yapılan çalışmalarda aşı serotipleriyle gelişen invaziv hastalıkta etkinliğinin % 97.4 olduğu, ayrıca pnömöni ve otitis media olgularında da yüksek oranda yararlı olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra bebeklerde aşılamanın aşı içinde yer alan serotiplerin nazofarengeal taşıyıcılığını azalttığı, bunda da sistemik immüniteye ek olarak mukozal immünitinin rolü olduğu gösterilmiştir^(13,16). Nazofarengeal taşıyıcılığın azalması, hastalık ve antibiyotik direncinden sorumlu serotiplerin kişiden kişiye bulaşmasının azalmasını ve böylece toplumsal immünitinin oluşmasını sağlayacaktır. Bu bulgular nedeniyle ACIP pnömokokal konjuge aşıları 24 aydan küçük tüm çocuklara, ayrıca risk faktörü olan 24-59 aylık çocuklara yapılmasını önermektedir. Avrupa'da ise sadece Avusturya'da 2003'de rutin ulusal aşı programına dahil edilmiştir. Diğer pekçok Avrupa ülkesinde ise fonksiyonel aspleni, immün yetmezlik, diyabet, kronik karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer hastalıkları ve kohlear implant uygulaması gibi risk faktörleri olan hastalara uygulanması önerilmektedir⁽¹⁾.

Bununla birlikte daha sık olarak enfeksiyonlara neden olan ve aşıda yer alan serotiplerin yerini aşı dışındaki serotiplerin alabileceği, bu serotiplere bağlı nazofarengeal taşıyıcılığın ve dolayısıyla enfeksiyonların artabileceği düşünülmektedir. Aşılama şeması ve optimal dozun ne olduğu,

koruyuculuk süresinin uzunluğu, kamçı doz gereksinimi gibi pek çok soru yanıtlanmayı beklemektedir. Ayrıca immünsüpre hastalar ve yaşlılar gibi risk gruplarında konjuge aşıların etkinliği konusunda daha ileri klinik çalışmalara gereksinim vardır⁽³⁵⁾.

İmmünojenik proteinler:

Konjuge aşılar her ne kadar etkili bulunsun da, az sayıda serotip içermeleri nedeniyle uzun dönemde başarısızlıkla sonuçlanma ve farklı serotiplerin hakim olma olasılıkları vardır. Bunun yanı sıra pahalı olmaları, gelişmekte olan ülkelerde bu aşının kullanımını sınırlamaktadır. Son on yılda aşı adayı olarak pnömolizin, pnömokokal yüzey protein (PspA), pnömokokal yüzey adezin A (PsaA), kolin bağlayan protein A (CbpA), nöraminidaz ve otolizin gibi bazı pnömokokal proteinler üzerinde çalışılmış, PspA, PsaA ve pnömolizin ile umut verici sonuçlar elde edilmiştir^(9,30,31).

PspA yapısal olarak kolin bağlayan yüzey proteinlerine benzer. Kompleman fiksasyonunda rol oynar. Pnökokok yüzeyindeki C3b birikimini azaltmak yoluyla alternatif kompleman yolunu bloke eder. Bu proteinler sayesinde kompleman aracılı bakteri temizleme mekanizması bozulur⁽⁴⁰⁾. PspA farklı serotiplerde antijenik farklılık göstermekle birlikte, bu proteinlere karşı gelişen antikorlar arasında çapraz reaksiyonlar gelişir. Yapılan hayvan deneylerinde PspA ile aktif immünizasyonun invaziv hastalık ve nazofarengeal taşıyıcılığa karşı koruyucu olduğu kanıtlanmıştır. İnsanlarda yürütülen faz 1 çalışmaları ise tamamlanmıştır^(7,9).

Bir diğer önemli aşı adayı protein olan PsaA bir metal bağlayan lipoproteindir. Manganez gibi moleküllerin pnömokok içine transportunda rol oynar. İlk yapılan çalışmalarda kolonizasyona karşı koruyucu özellikte olduğu, invaziv pnömokokal hastalık için etkisinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Farelerde PsaA ile oral yoldan yapılan aşılamanın kolonizasyon, pnömöni ve septisemiye karşı etkili olduğu saptanmıştır. PspA ile PsaA'nın virülansdaki rolleri farklı olmakla birlikte, aşılama birlikte kullanıldıklarında aditif etki oluşabilir⁽⁸⁾.

Pnömolizin kolin bağlayan bir proteindir. Kompleman fiksasyonu ve fagositozun inhibisyonuna neden olur. Ayrıca pnömönide önemli bir mekanizma olan bronşların silier aktivitesini de inhibe eder. Farelerde sadece invaziv hastalığa karşı koruyucu etkinliği gösterilmiştir. PspA ile kombine kullanımında birbirini tamamlayan bir etkinlik elde edilmiştir⁽⁹⁾.

Sonuç olarak pnömokoksik enfeksiyonların artan bir hızla toplum sağlığını tehdit eden, antibiyotiklere hızla direnç kazanan, ancak aşı ile korunulabilen hastalıklar olduğu unutulmamalıdır. İnfluenza aşılamaında olduğu gibi risk gruplarına pnömokok aşısı uygulanmalıdır. Ülkemizde 23 valanlı kapsüller polisakkarit (Pneumovax 23, Merck Research Laboratories) ve yedi valanlı konjuge aşı (Prevenar, Wyeth) olmak üzere iki tip pnömokok aşısı ticari olarak bulunmaktadır.

Özellikle çocuklarda ve immün yetmezlikli kişilerde düşük yanıt oranlarına neden olması gibi önemli dezavantajlarına rağmen, mevcut kapsüller polisakkarit aşıları pnömonok infeksiyonlarına karşı oldukça koruyucudur. Çocukluk yaş grubunda ise konjuge aşularla ilgili oldukça iyi sonuçlar alınmış, bazı ülkelerde rutin aşılama programlarına dahil edilmeye başlanmıştır. Diğer pnömonok aşı tiplerine ait çalışmalar ise ümit vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): (Recommendations) Preventing pneumococcal disease among infants and young children, *MMWR Recomm Rep* 2000;49 (RR-9):1-35.
2. Arditi M, Yogev R: Common etiologic agent of bacterial meningitis, "Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR (eds): *The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases*, 5.baskı" kitabında s.310-26, WB Saunders, Philadelphia (1997).
3. Austrian R: Pneumococcal polysaccharide vaccines, *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 3):S598-602.
4. Austrian R: The pneumococcus at the millennium: not down, not out, *J Infect Dis* 1999;179(Suppl 2):S338-41.
5. Austrian R: Pneumococcal otitis media and pneumococcal vaccines, a historical perspective, *Vaccine* 2000;19 (Suppl 1):S71-7.
6. Bennett D, Lennon B, Humphreys H, Cafferkey M: Penicillin susceptibility and epidemiological typing of invasive pneumococcal isolates in the Republic of Ireland, *J Clin Microbiol* 2003;41(8):3641-8.
7. Bogaert D, Hermans PWM, Adrian PV, Rümke HC, de Groot R: Pneumococcal vaccines: an update on current strategies, *Vaccine* 2004;22(17-18):2209-20.
8. Briles DE, Ades E, Paton JC et al: Intranasal immunization of mice with a mixture of the pneumococcal proteins PsaA and PspA is highly protective against nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Infect Immun* 2000;68(2):796-800.
9. Briles DE, Hollingshead SK, Brooks-Walter A et al: The potential to use PspA and other pneumococcal proteins to elicit protection against pneumococcal infection, *Vaccine* 2000;18(16):1707-11.
10. Bruyn GA, Zegers BJ, van Furth R: Mechanisms of host defense against infection with *Streptococcus pneumoniae*, *Clin Infect Dis* 1992;14 (1): 251-62.
11. Butler JC, Shapiro ED, Carlone GM: Pneumococcal vaccines: history, current status, and future directions, *Am J Med* 1999;107(1A):S69-76.
12. Cartwright K: Pneumococcal disease in western Europe: burden of disease, antibiotic resistance and management, *Eur J Pediatr* 2002;161(4):188-95.
13. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O et al: Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers, *J Infect Dis* 2002;185(7):927-36.
14. Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R et al: Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *The Streptococcus pneumoniae Working Group, Pediatrics* 1999;103(2):409-13.
15. Durbin WJ: Pneumococcal infections, *Pediatr Rev* 2004;25(12):418-24.
16. Eskola J, Kilpi T, Palmu A et al: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media, *N Engl J Med* 2001;344(6):403-9.
17. Givon-Lavi N, Fraser D, Porat N, Dagan R: Spread of *Streptococcus pneumoniae* and antibiotic-resistant *S.pneumoniae* from day-care center attendees to their younger siblings, *J Infect Dis* 2002;186(11):1608-14.
18. Harbarth S, Albrich W, Brun-Buisson C: Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: a sociocultural perspective, *Emerg Infect Dis* 2002;8(12):1460-7.
19. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP: Epidemiological differences among pneumococcal serotypes, *Lancet Infect Dis* 2005;5(2):83-93.
20. Hava DL, LeMieux J, Camilli A: From nose to lung: the regulation behind *Streptococcus pneumoniae* virulence factor, *Mol Microbiol* 2003;50(4): 1103-10.
21. Jetté LP, Delage G, Ringuette L et al: Surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in the province of Quebec, Canada, from 1996 to 1998: serotype distribution, antimicrobial susceptibility, and clinical characteristics, *J Clin Microbiol* 2001;39(2):733-7.
22. Klein JO: The pneumococcal conjugate vaccine arrives: a big win for kids, *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3):181-2.
23. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5.baskı, s.577-649, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia (1997).
24. Levinson W, Jawetz E: *Medical Microbiology and Immunology*, 6. baskı, s. 85-95, Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York (2000).
25. Lipsitch M: Measuring and interpreting associations between antibiotic use and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Clin Infect Dis* 2001;32(7):1044-54.
26. Mulholland K, Levine O, Nohynek H, Greenwood BM: Evaluation of vaccines for the prevention of pneumonia in children in developing countries, *Epidemiol Rev* 1999;21(1):43-55.
27. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA: *Medical Microbiology*, 3. baskı, s. 189-208, Mosby-Year Book Inc., St Louis (1998).
28. Musher DM: *Streptococcus pneumoniae*, "Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 2128-47, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
29. O'Brien KL, Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H, Thoms ML, Madore D: Immunologic priming of young children by pneumococcal glycoprotein conjugate, but not polysaccharide vaccines, *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(5):425-30.
30. Orenstein WA, Wharton M, Bart KJ, Hinman AR: Immunization, "Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 3207-34, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
31. Örtqvist A: Pneumococcal vaccination: current and future issues, *Eur Respir J* 2001;18(1):184-95.

32. Özgüneş İ: Streptococcus pneumoniae ve antibiyotik direnci, "Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (eds): Önemli ve Sorunlu Gram Pozitif Bakteri Enfeksiyonları" kitabında s.197-212, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2004).
33. Paton JC, Andrew PW, Boulnois GJ, Mitchell TJ: Molecular analysis of the pathogenicity of Streptococcus pneumoniae: the role of pneumococcal proteins, *Annu Rev Microbiol* 1993;47:89-115.
34. Perz JF, Craig AS, Jorgensen DM, Hall S, Schaffner W: Evaluation of innovative surveillance for drug-resistant Streptococcus pneumoniae, *Am J Epidemiol* 2001;154(11):1000-5.
35. Poland GA: The burden of pneumococcal disease: the role of conjugate vaccines, *Vaccine* 1999;17(13-14): 1674-9.
36. Principi N, Marchisio P, Schito GC, Mannelli S: Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. Ascanius Project Collaborative Group, *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(6):517-23.
37. Rubins JB, Alter M, Loch J, Janoff EN: Determination of antibody responses of elderly adults to all 23 capsular polysaccharides after pneumococcal vaccination, *Infect Immun* 1999;67(11):5979-84.
38. Shulman ST: Bacterial infections of the upper respiratory tract, "Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR (eds): The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases, 5.baskı" kitabında s.74-97, WB Saunders, Philadelphia (1997).
39. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA et al: Response to a heptavalent conjugate Streptococcus pneumoniae vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine, *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(8):685-91.
40. Tu AH, Fulgham RL, McCrory MA, Briles DE, Szalai AJ: Pneumococcal surface protein A inhibits complement activation by Streptococcus pneumoniae, *Infect Immun* 1999;67(9):4720-4.
41. Watson DA, Musher DM, Verhoef J: Pneumococcal virulence factors and host immune responses to them, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(6):479-90.