

ÇOCUKLUK ÇAĞI PNÖMOKOK İNFEKSİYONLARINDA KLİNİK VE TEDAVİ

Ayper SOMER

İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İSTANBUL
aypersomer@hotmail.com

ÖZET

Streptococcus pneumoniae özellikle 5 yaş altı çocuklarda sık görülen invazif ve mukozal hastalıkların en sık nedenidir. Özellikle 0-2 yaş grubunda görülen bu infeksiyonlar otitis media, sinüzit, pnömoni, bakteriyemi ve menenjit başta olmak üzere birçok klinik tabloya neden olmaktadır. Pnömokok infeksiyonlarının tedavisi de günümüzde artan direnç nedeni ile sorunlu olmaktadır. Bu yazıda çocuklarda pnömokok infeksiyonlarına bağlı gelişen klinik tablolar ve tedavi yaklaşımları tartışılmaktadır.

Anahtar sözcükler: çocuk, klinik, pnömokok, *Streptococcus pneumoniae*, tedavi

SUMMARY

Clinic and Management of Childhood Pneumococcal Infections

Streptococcus pneumoniae is a major cause of invasive and mucosal diseases mainly in children under 5 years old. Pneumococcus is a leading cause of acute otitis media, pneumonia, bacteremia and meningitis. Antibiotic resistant pneumococci complicate treatment decisions, cause treatment failures and increase the cost of medical care. In this article clinics of childhood pneumococcal infections and treatment are discussed.

Keywords: child, clinic, pneumococcus, *Streptococcus pneumoniae*, treatment

Streptococcus pneumoniae tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte özellikle küçük çocuklar, yaşlılar ve kronik hastalığı olanlarda ciddi infeksiyonlara ve ölümlere yol açabilen bakteriyel bir patojendir. Pnömokok, çocuklarda otitis media, sinüzit, bakteriyemi, sepsis, pnömoni ve menenjitin en sık nedenidir⁽³⁸⁾. İnvazif pnömokokal hastalık sıklığı ülkelere göre değişmektedir, beş yaşından küçük çocuklarda, yılda 42-240/100,000 arasında bildirilmektedir⁽¹¹⁾. Gelişmekte olan ülkelerde ise iki yaşından küçük çocuklardaki ölümlerin başta gelen nedenidir. Bu ülkelerde 0-5 yaş arası çocuk ölümlerin % 9'undan; yani her yıl meydana gelen 1.5 milyon çocuk ölümünden sorumludur⁽²⁹⁾.

Pnömokok infeksiyonlarında klinik

Pnömokoklar, sadece insanlarda hastalık yaparlar ve sağlıklı bireylerin nazofarenksinde yerleşerek buradan damlacık yoluyla diğer insanlara bulaşır. Çoğu kişide üst solunum yolu mukozasında hastalık oluşturmaksızın taşı-

nırlar. Nazofarenkste pnömokok taşıyıcılığı çocukların % 20-40'ında, erişkinlerin ise % 5-10'unda saptanmaktadır⁽¹¹⁾. Yüksek taşıyıcılık oranları iki yaşından küçüklerde, kreş veya yuvaya gidenlerde, kalabalık ortamlarda yaşayanlarda, uygunsuz antibiyotik kullananlarda ve ebeveyni sigara içenlerde daha yüksektir. Pnömokokların nazofarenkste yerleşimi ve taşıyıcılık infeksiyon gelişimi ile sıkı ilişkilidir⁽⁶⁾.

Nazofarenkste kolonize olan pnömokoklar, direkt yayılımla orta kulak, sinüsler, trakea, bronşlar ve akciğerlerde infeksiyona neden olur. Ayrıca bakterinin kana karışması ile menenjit, bakteriyemi, sepsis gibi invazif infeksiyonlar; eklem, kemik ve yumuşak dokular gibi uzak bölgelerde infeksiyonlar gelişebilir. Pnömokoklara ait invazif infeksiyonlar, pnömoni ve otitis media kuzey yarımkürede Eylül-Mayıs ayları arasında görülürken özellikle Aralık-Şubat ayları arasında pik yapar. Pnömokok taşıyıcılığında da mevsimlere göre farklılık belirlenmiştir, yaz aylarında en düşük düzeyde-

dir^(1,6,26).

Otitis media ve sinüzit: Çocuklarda en sık saptanan pnömokok enfeksiyonu otitis media ve sinüzittir. Çocukların % 80'inden fazlası yaşamları boyunca en az bir kez otit geçirmektedirler^(23,32). Küçük çocuklarda üstteki tüp anomalisi, anne sütünün erken kesilmesi, erken nazofarengeal kolonizasyon, patojen bakterilerin aktivitesini inhibe eden α -streptokok ile nazofarengeal kolonizasyonun düşük oranda olması, orta kulak kavitesinde sekretuar immünglobulinlerin düşük olması gibi faktörler akut otitis media gelişiminde rol oynar⁽⁹⁾. *S.pneumoniae*, etiyolojik ajan izole edilen akut otitis medialis olguların % 30-60'ında etken olarak saptanmaktadır^(5,10). Serotiplerin çeşitliliği tekrarlayan ataklardan sorumludur. Serotip 6, 14, 19F ve 23F en sık kolonize olan ve enfeksiyona neden olan organizmalardır.

Çocuklarda pnömokokal sinüzit sıklığı bilinmemektedir. Ancak çocukların yaşamlarının ilk yılında yılda 6-8 kez, daha ileri yaşlarda ise 3-4 kez üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdikleri ve bu enfeksiyonların en az % 10'unda sinüzit geliştiği bilinmektedir⁽³⁵⁾. Bakteriyel sinüzitlerin % 30-50'sinde etken pnömokoklardır⁽³⁶⁾. Allerji ve viral enfeksiyonla meydana gelen mukozal konjesyonu zemin hazırlar. Sinüs açıklığının tıkanması ise bakterilerin çoğalması için ortam oluşturur. Beş yaşından küçük çocuklarda sıklıkla maksiller ve etmoid sinüsler etkilenir. Sinüzit bulguları, sıklıkla viral enfeksiyonun ardından gelişen pürülan burun akıntısı ve öksürük ile karakterizedir. Postnazal akıntı nedeniyle semptomlar geceleri artış gösterir. Ateş yükseliği, baş ağrısı, periorbital ödem ve sinüslerde hassasiyet saptanması tanıyı destekler. Ağızda kötü koku ve kusma görülebilir^(18,20).

Pnömokok pnömonisi: Pnömokokal pnömonisi, her yıl beş yaşından küçük bir milyon çocuğun ölümüne neden olmaktadır⁽²³⁾. Pnömokokların üst havayolu veya nazofarenksten akciğere aspire edilmesi ile pnömonisi gelişir. Genellikle bir veya daha çok lobe tutulur. Bununla birlikte küçük çocuklarda tipik lobe pnömonisiye sıklıkla rastlanmaz ve olay genellikle bronkopnömonisi şeklindedir. Kalıcı hasar enderdir^(1,6,26). Pnömokoklar, çocukluk çağı bakteri-

yel pnömonilerinin % 90'dan fazlasından sorumludurlar. Hastaneye yatış gerektiren toplum kaynaklı pnömonilerde de en sık etken pnömokoklardır^(7,12). Genellikle kış ve erken ilkbaharda görülür. Sıklıkla sporadiktir. Pikoinsidans ilk iki yaştadır. Büyük çocuklarda ani başlangıçlı üşüme ve titremeyi takiben ateş yükseliği, öksürük, solunum sıkıntısı ve göğüs ağrısı ile karakterize klinik bulgular görülür. Etkilenen bölgede matite, bronşiyal solunum sesi alınır, plevral frotman duyulabilir. Rezonans olunca yaş raller duyulur ve öksürük produktif hal alır. Ufak çocuklarda ise pnömonisi öncesi burun tıkanıklığı, huzursuzluk ve iştahsızlıkla karakterize hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları vardır. Birkaç gün süren bu bulgulardan sonra yüksek ateş ve solunum sıkıntısı gelişir. Siyanoz, taşipne, kalp yetersizliği görülebilir^(1,6,26). Kan kültür pozitifliği olguların ancak % 10'unda saptanır⁽³⁷⁾. Bakteriyemik pnömokokal pnömonisi olgularda klinik daha ağır seyirlidir. Plevral efüzyon olguların % 40'ında gelişebilir, ancak % 10'unda aspirasyon gerektirecek kadar yoğun efüzyon görülürken, % 2 olguda ampiyem gelişir⁽²⁵⁾. Pnömatosel çok nadirdir. Akciğer grafisinde sıklıkla lobe konsolidasyon görülür⁽³⁴⁾. Antibiyotik öncesi dönemde pnömonisi mortalite oranı bebeklerde % 20-50, büyük çocuklarda % 3-5 arasında iken erken dönemde yeterli antibiyotik başlanması ile % 1'den aşağı inmiştir ve uzun süreli morbidite düşüktür^(1,6).

Bakteriyemi: Primer bakteriyemi enfeksiyon odağı olmaksızın kan kültüründe pozitifliğin saptanmasıdır. Pnömokoklar gizli bakteriyemili olguların % 90'ında etken patojendir⁽²⁴⁾. Gizli bakteriyemi, 3-36 ay arasındaki ateşli çocukların % 4'ünde görülür. Klinik bulgu ve semptomlar değişkendir. Pnömokokal bakteriyemi olgularında, tanıdan önceki 24 saatte ateş yüksekliği belirgindir. Ateş yüksekliğine paralel olarak gizli bakteriyemi oranı da artmaktadır⁽⁴⁾. Gizli pnömokok bakteriyemisi kendiliğinden iyileşebileceği gibi tedavi edilmediğinde % 10 hastada menenjit, pnömonisi, sellülit, septik artrit ve fulminan sepsis gelişebilmektedir⁽²⁴⁾. Pnömokok bakteriyemisinde mortalite % 1.3-6.6 olarak bildirilmektedir⁽⁷⁾.

Menenjit: Çocukluk çağında pnömokok-

lar bakteriyel menenjitlerin % 25-50'sinden sorumludur. Etkenin kana karışarak meninklere yayılması ile gelişir^(2,22). Menenjitin tipik belirtileri ateş, baş ağrısı, ense sertliği, boyun ağrısı, bulantı, kusma, fotofobi ve iritabiledir. Küçük süt çocuklarında iritabilite, pulsatil fontanel, somnolans, konvülsiyon, isteksiz beslenme ve orta derecede ateş ile seyredebilir⁽²⁾. Fizik muayenede letarji, somnolans, döküntü, peteşi, purpura, ense sertliği, Kernig, Brudzinski belirtileri ve hemodinamik bozukluklar olabilir. Tanıda lomber ponksiyon ile alınan beyin-omurilik sıvısında etkenin üretilmesi önemlidir. Pnö-mokok menenjitinin prognozu diğer bakteriyel menenjitlerden daha kötüdür^(2,6). Mortalite % 6-20 olup başarıyla tedavi edilen olgularda bile % 46 oranında iştih kaybı, konvülziyon, mental sorunlar, öğrenme güçlüğü ve felçler gelişebilmektedir^(2,6,27,28).

Diğer klinik lokalizasyonlar: Akut mastoidit, orta kulak infeksiyonuna bağlı gelişen nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. *S.pneumoniae* kültür pozitif mastoiditli olguların % 25-46'sında etken patojendir⁽¹⁷⁾. Olgularda ateş, kulak ağrısı yakınmaları vardır. Fizik muayenede kulak arkasında şişlik, hassasiyet, kızarıklık ve kulak kepçesinde öne itilme saptanır.

Nadir görülen bir tablo olan primer peritonit olgularının % 38'inde etken *S.pneumoniae*'dir⁽¹⁴⁾. Nefrotik sendrom, orak hücreli anemi ve immün yetersizlik durumlarında primer peritonit görülebilir. Primer pnömokokal peritonitli olguların % 87'si kız çocuklarıdır⁽³⁰⁾. Klinik bulgular yaygın karın ağrısı, ateş yüksekliği, kusma ve ishaldir.

S.pneumoniae'ye bağlı septik artrit nadir görülür ve olguların % 2.2-9.7'sinde etken olduğu bildirilmektedir⁽¹⁶⁾. Pnö-mokokal osteomyelit, orak hücreli anemi, immün yetersizlik, aspleni, travma ve Scheuermann hastalığı varlığında görülmektedir. Prognoz altta yatan hastalık ya da sepsis olmadıkça iyidir⁽¹⁹⁾.

Pnö-mokoklar nadir olarak endokardit ve perikardit de yapabilirler. *S.pneumoniae* endokarditinde aort ve mitral kapak tutulumu sık görülür. Ateş yüksekliği, üfürüm ve kalp yetersizliği bulguları görülebilir. Periferik emboliye ait bulgular olarak peteşi, splinter hemoraji,

Roth lekeleri ve splenomegali saptanabilir⁽³¹⁾. *S.pneumoniae* antibiyotik öncesi dönemde, çocuklarda pürülan perikardite en sık neden olan patojendir. Sıklıkla pnömokokal pnömoni komplikasyonu olarak gelişir. Antibiyotiklerin kullanımı ile pnömokokal perikardit oranı % 51'den % 9'a gerilemiştir⁽¹³⁾. Hastalarda ateş yüksekliği, göğüs ağrısı semptomları görülür. Fizik muayenede kalp seslerinin derinden gelmesi, perikardiyal frotman ve matitede artış saptanır.

Pnö-mokok infeksiyonlarının tedavisi

Pnö-mokok infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotikler kullanılmaktadır. *S.pneumoniae*'ye penisilin G başta olmak üzere birçok antimikrobiyal madde etkilidir. Ancak 1980'li yıllardan beri tüm dünyada giderek artan oranda penisilin direnci saptanmaktadır. Penisiline dirençli pnömokokların diğer antibiyotiklere de dirençli olması konunun önemini daha da arttırmakta ve bu bakterilerle tedavide sorunlarla karşılaşmaktadır^(2,6). Günümüzde Kuzey Amerika'da steril beden sıvılarından üretilen pnömokokların % 40'ı penisiline duyarlı değildir ve bunların yarıya yakını penisiline yüksek düzeyde dirençlidir⁽⁶⁾. Ayrıca, penisiline dirençli pnömokokların yaklaşık yarısı, genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere de dirençlidir⁽³⁸⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalarda penisiline orta düzeyde direncin % 50'lere ulaştığı, yüksek düzeyde direncin ise en fazla % 15 olduğu bildirilmiştir^(8,15,39). Antibiyotik direnci, çocuklarda pnömokok hastalığına en sık neden olan 6, 9, 14, 19 ve 23 numaralı serogruplarda bildirilmiştir. İki yaşından küçüklerden ve akut orta kulak infeksiyonunda orta kulak sıvısından üretilen pnömokoklarda direnç oranı daha yüksektir⁽³⁾.

Penisiline orta ya da yüksek düzeyde dirençli ya da çoğul dirençli pnömokok infeksiyonu tedavisinde sorunlarla karşılaşılabilir. Bu nedenle, pnömokok infeksiyonu tedavisinde etkenin duyarlılık özelliklerinin yanı sıra infeksiyonun lokalizasyonu da önemlidir.

Pnö-mokok menenjitinde tedavi: Penisiline orta düzeyde dirençli suşlarla oluşan menenjit gibi yaşamsal önemde infeksiyonlar ve penisiline yüksek düzeyde dirençli suşlarla oluşan tüm infeksiyonlarda, tedavide penisilin yetersiz

kalacaktır. Bu olasılıktan ötürü, günümüzde, menenjit gibi yaşamsal önemde infeksiyonlarda, tedaviye bir üçüncü kuşak sefalosporinle, sefotaksim ya da seftriaksonla başlanması yaygın bir uygulamadır. Öte yandan, penisiline dirençli suşlarda üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç olasıdır; bu nedenle birçok merkez ve uzman tarafından, etkenin pnömokok olabileceği menenjit gibi infeksiyonlarda, antibiyotik duyarlılığı saptanana dek tedaviye vankomisin eklenmesi önerilmektedir^(2,3,21). Ağır ya da tedaviye yanıtız olgularda rifampin de eklenebilir. Meropenem ve kloramfenikol, pnömokok menenjitinde kullanılabilecek diğer ilaçlardır.

Dezametazon tedavisi: Pnömokok menenjitinde dezametazon kullanımı tartışmalıdır. Her hekimin bu ek tedavi konusunda olası yarar ve risk değerlendirmesine göre karar vermesi önerilir. Kullanımı durumunda, dezametazon antibiyotiğin ilk dozuyla birlikte ya da hemen önce verilmelidir⁽²⁾. Dezametazon tedavisi, antibiyotik tedavisinin ilk 2 gününde, damar yolundan, 0.6 mg/kg/gün dozuyla, 6 saat arayla uygulanır⁽³³⁾.

Menenjit dışı invazif pnömokok infeksiyonlarında tedavi: Normal bir konakta, penisiline duyarlı ya da orta düzeyde dirençli pnömokok suşlarının neden olduğu menenjit dışı invazif hastalıklar penisilinle tedavi edilebilir. Bu durumda olan ve yoğun bakım izlemi gerektirmeyen çocuklarda (bakteriyemi, pnömomi ya da sepsis) intravenöz penisilin G tedavisi yeterlidir. Dirençli suşlarla gelişen invazif infeksiyonlarda ise etkenin duyarlı ya da orta derecede duyarlı olması koşuluyla, sefotaksim, seftriakson ya da sefuroksim kullanılabilir. Duyarlı suşlar için, infeksiyonun yerine göre, klindamisin, eritromisin, kloramfenikol, sefalosporinler, trimetoprim-sulfametoksazol, özellikle penisiline allerjik hastalarda uygulanabilecek diğer seçeneklerdir⁽²⁾.

Yoğun bakım izlemi gerektiren, menenjit dışı pnömokok infeksiyonlarında, etkenin penisilin ya da sefalosporin direnci olabileceği düşünülerek tedaviye glikopeptit eklenmesi gerekebilir. Tedavi, klinik yanıt, diğer antibiyotiklere duyarlılık, kan ve diğer sıvı kültürlerine göre yeniden düzenlenebilir.

Akut otitis media ve sinüzit tedavisi:

Amoksisilin akut otitis media tedavisinde seçilecek ilk ilaçtır. Amoksisilin 40-45 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Ancak, iki yaşından küçüklerde, yuvaya giden çocuklarda, son ayda beta-laktam antibiyotik kullanılmış hastalarda penisiline dirençli pnömokok olasılığı nedeniyle, amoksisilin yüksek dozda (80-90 mg/kg/gün) kullanımı önerilir. Penisiline dirençli pnömokok sıklığının yüksek olduğu ülkelerde, amoksisilinle tedaviye doğrudan yüksek dozda başlanması önerilmektedir. Tedavi süresi iki yaşından küçüklerde 10 gün, daha büyüklerde ve komplikasyonsuz olgularda 5 gündür. Beta-laktam allerjisi olan hastalarda makrolitler kullanılabilir⁽²⁾. Tedavinin 3-5. gününde başarısızlık durumunda, penisiline dirençli pnömokoklar veya beta-laktamaz üreten *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* söz konusu olabilir. Bu durumda, yüksek doz amoksisilin-klavulanat (80-90 mg/kg/gün) veya sefuroksim aksetil, seftriakson kullanımı uygun olacaktır. Çoğul dirençli pnömokok varlığında ise klindamisin ya da rifampin kullanımı yararlı olabilir. Akut sinüzit tedavisinde de otitis media etkenleri söz konusu olduğundan benzer tedavi yaklaşımı uygundur⁽²⁾.

KAYNAKLAR

1. Abramson JS, Overturf GD: Streptococcus pneumoniae (Pneumococcus), "Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 17.baskı" kitabında s.867-70, WB Saunders Co., Philadelphia (2004).
2. American Academy of Pediatrics: Pneumococcal infections, "Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds): 2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 27.baskı" kitabında s.525-37, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL (2006).
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: Therapy for children with invasive pneumococcal infections, Pediatrics 1997;99(2):289-99.
4. Bass JW, Steele RW, Wittler RR et al: Antimicrobial treatment of occult bacteremia: A multicenter cooperative study, Pediatr Infect Dis J 1993;12(6):466-73.

5. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM: Ten-years review of otitis media pathogens, *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(Suppl 8):S7-11.
6. Dagan R, Greenberg D, Jacobs MR: Pneumococcal infections, "Feigin RD, Cherry JD, Demler GJ, Kaplan SL (eds): Textbook of Pediatric Infectious Disease, 5.baskı" kitabında s.1205-58, WB Saunders Co., Philadelphia (2004).
7. Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kallioikoski R, Leinonen M: Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland, *JAMA* 1992;268(23):3323-7.
8. Eşel D, Sümerkan B, Kocagöz S: Epidemiology of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Kayseri, Turkey, *Clin Microbiol Infect* 2001;7(10):548-52.
9. Faden H, Duffy L, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D, Tung Y: Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children, *J Infect Dis* 1997;175(6):1440-5.
10. Fedson DS: Pneumococcal vaccine, "Plotkin SA, Mortimer EA Jr (eds): Vaccines" kitabında s.271-99, WB Saunders Co., Philadelphia (1988).
11. Fedson DS, Musher DM, Eskola J: Pneumococcal vaccine, "Plotkin SA, Mortimer EA Jr (eds): Vaccines, 3.baskı" kitabında s.553-607, WB Saunders Co., Philadelphia (1999).
12. Gendrel D, Raymond J, Moulin F et al: Etiology and response to antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in French children, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16(5):388-91.
13. Go C, Asnis DS, Saltzman H: Pneumococcal pericarditis since 1980, *Clin Infect Dis* 1998;27(5):1338-40.
14. Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD: Peritonitis in children with nephrotic syndrome, *Pediatrics* 1988;81(6):849-56.
15. Gür D, Özalp M, Sümerkan B et al: Prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*: Results of a multicentre study in Turkey, *Int J Antimicrob Agents* 2002;19(3):207-11.
16. Hadari I, Dagan R, Gedalia A, Jeanine N, Moses S: Pneumococcal osteomyelitis. An unusual cluster of cases, *Clin Pediatr* 1985;24(3):143-5.
17. Hoppe JE, Köster S, Bootz F, Niethammer D: Acute mastoiditis-relevant once again, *Infection* 1994;22(3):178-82.
18. Isaacson G: Sinusitis in childhood, *Pediatr Clin North Am* 1996;43(6):1297-318.
19. Ispahani P, Weston VC, Turner DP, Donald FE: Septic arthritis due to *Streptococcus pneumoniae* in Nottingham, United Kingdom, 1985-1998, *Clin Infect Dis* 1999;29(6):1450-4.
20. Kakish KS, Mahafza T, Batiha A, Ekteish F, Daoud A: Clinical sinusitis in children attending primary care centers, *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(11):1071-4.
21. Kaplan SL: Management of pneumococcal meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(6):589-91.
22. Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ et al: Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infection in children, *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):538-45.
23. Klein JO: Epidemiology of otitis media, *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(Suppl 1):S9.
24. Lee GM, Harper MB: Risk of bacteremia for febrile young children in the post-*Haemophilus influenzae* type b era, *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(7):624-8.
25. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB: Parapneumonic effusions, *Am J Med* 1980;69(4):507-12.
26. Musher DM: *Streptococcus pneumoniae*, "Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6.baskı" kitabında s.2392-411, Churchill Livingstone, Philadelphia (2004).
27. Oostenbrink R, Maas M, Moons KG, Moll HA: Sequelae after bacterial meningitis in childhood, *Scand J Infect Dis* 2002;34(5):379-82.
28. Pelton SI, Yogev R: Improving the outcome of pneumococcal meningitis, *Arch Dis Child* 2005;90(4):333-4.
29. Peter G, Klein JO: Pneumococcal vaccine, *Pediatr Rev* 1996;17(10):335-41.
30. Sen S, Lalitha MK, Fenn AS, Mammen KE: Primary peritonitis in children, *Ann Trop Pediatr* 1983;3(2):53-6.
31. Siegel M, Timpone J: Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* endocarditis: A case report and review, *Clin Infect Dis* 2001;32(6):972-4.
32. Teele DW, Klein JO, Rosner B: Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: A prospective, cohort study, *J Infect Dis* 1989;160(1):83-94.
33. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis, *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1267-84.
34. Vuori-Holopainen E, Peltola H: Reappraisal of lung tap: Review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia, *Clin Infect Dis* 2001;32(5):715-26.
35. Wald ER: Diagnosis and management of sinusitis in children, *Semin Pediatr Infect Dis* 1998;9:4-11.

36. Wald ER, Milmo GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salamon N, Bluestone CD: Acute maxillary sinusitis in children, *N Engl J Med* 1981;304(13): 749-54.
37. Waterer GW, Jennings SG, Wunderink RG: The impact of blood cultures on antibiotic therapy in pneumococcal pneumonia, *Chest* 1999;116(5): 1278-81.
38. WHO: Pneumococcal vaccines: World Health Organization position paper, *Canada Communicable Disease Report* 1999;25:150-1.
39. Yalçın I, Gürler N, Alhan E et al: Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* diseases isolates from children in Turkey, 2001-2004, *Eur J Pediatr* 2006;165(9):654-7.