

## PNÖMOKOK İNFEKSİYONLARINDA KORUNMA

Ergin ÇİFTÇİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA  
erginciftci@gmail.com

### ÖZET

*Streptococcus pneumoniae* (pnömokok) bakteriyemi/sepsis, menenjit, pnömoni ve otitis media gibi önemli infeksiyonların etkenidir. Pnömokok infeksiyonlarından korunmanın esas yolu aşılama değildir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre pnömokok infeksiyonları dünya çapında beş yaşından küçük çocuklarda ilk sıradaki aşı ile önlenemez ölüm nedenidir. Bu amaçla kullanılacak olan 23 değerli polisakkarid pnömokok aşısı (PPV23) ve 7 değerli konjuge pnömokok aşısı (PCV7) olmak üzere iki farklı pnömokok aşısı vardır. PPV23'ün yüksek riskli 2 yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde kullanılması önerilirken, PCV7 24 aydan küçük bütün çocuklarda ve 24-59 aylık yüksek riskli çocuklarda kullanılması önerilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** konjuge pnömokok aşısı, polisakkarid pnömokok aşısı, *Streptococcus pneumoniae*

### SUMMARY

#### Prevention of Pneumococcal Infections

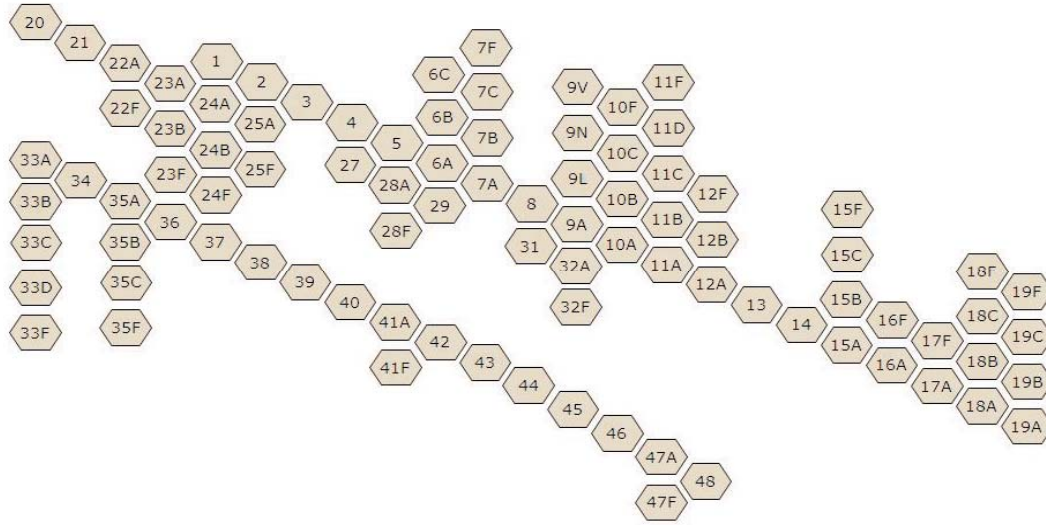
*Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) is causative agents of important infections including bacteremia/sepsis, meningitis, pneumonia and otitis media. Vaccination is the only available tool to prevent pneumococcal infections. According to World Health Organization, pneumococcal infections are the number one vaccine-preventable cause of death in children less than five years of age worldwide. There are two types of pneumococcal vaccines; the 23 valent-pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) and the 7 valent-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7). PPV is recommended for older children and adults with a high-risk medical condition, while PCV is recommended for all children age less than 24 months as well as children ages 24-59 months with a high-risk medical condition.

**Keywords:** pneumococcal conjugate vaccine, pneumococcal polysaccharide vaccine, *Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae* (pnömokok) çocuklarda menenjit, pnömoni, bakteriyemi/sepsis, akut otitis media ve sinüzit gibi çok önemli infeksiyonların önde gelen etkenidir. Pnökokların neden olduğu hastalıklar her yaşta görülmekle birlikte, invaziv pnömokok hastalığı küçük çocuklarda, özellikle 2 yaş altı çocuklarda sık görülür. Çocuklarda pnömokok infeksiyonları her zaman önemli bir sağlık sorunu olagelmıştır. Zaman içinde antibiyotik direncinin ortaya çıkışı pnömokok infeksiyonlarının önemi daha da arttırmıştır. Yaygın görülen bu infeksiyon etkeninin tedavisinde de sorunlar görülmesi hastalıktan aşı ile korunma arayışlarını arttırmıştır. Bazı benzer özelliklere sahip bir diğer bakteri olan *Haemophilus influenzae* tip b'nin neden olduğu invaziv infeksiyonların aşı ile ba-

şarıyla önlenmesi pnömokok aşılması için cesaret verici olmuştur. Dünya genelinde aşı ile korunulabilir hastalıklar arasında pnömokok hastalığı yol açtığı yıllık ölüm sayısı açısından birinci sırayı almaktadır. Tüm bu nedenlerle, pnömokok infeksiyonlarından aşılama ile korunma yaklaşımı giderek daha fazla destek bulmaktadır<sup>(1,10)</sup>.

Pnökokun günümüze dek 91 serotipi olduğu saptanmıştır (Şekil)<sup>(5,8)</sup>. Bu serotiplerden bir veya birkaçı çocukların nazofarenksinde taşınır. Tükürük ve solunum yolları salgıları ile bu etken başkalarına bulaşır. Çok sayıda serotip olmasına karşın çocuklarda görülen invaziv pnömokok hastalığının yaklaşık % 80'ininden 8-10 serotip sorumludur. Bu durum göze alınarak bu serotiplere yönelik aşılar geliştirilmiştir.



Şekil 1: Streptococcus pneumoniae serotipleri.

Günümüzde pnömokok infeksiyonlarına karşı kullanılabilecek iki tip pnömokok aşısı bulunmaktadır. Bunlar polisakkarid pnömokok aşısı (PPV23) ve konjuge pnömokok aşısıdır (PCV7)<sup>(1,10)</sup>.

**Konjuge pnömokok aşısı:** PCV7’de 7 serotipin pürifiye kapsül polisakkaridi difteri proteini CRM197 proteini ile birleştirilmiştir. PCV7, ilk kez 2000 yılında ABD’de ruhsat almış ve rutin aşı şemasına dahil edilmiştir (Tablo 1). PCV7’nin içerdiği serotipler ABD’de sık görülen ve antibiyotik direncinin en fazla olduğu 7 serotipi (4, 6B, 9V, 14, 19F, 23F, 18C) içermektedir<sup>(1,10)</sup>.

Yapılan araştırmalar PCV7’nin menenjit, bakteriyemi ve bakteriyemik pnömöni gibi invaziv pnömokok infeksiyonlarını önemli oranda azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanında aşı pnömöni, otitis media ve sinüzit gibi mukozal infeksiyonlara karşı da etkilidir. Aşılama ile aşı serotiplerinin taşıyıcılığının, penisilin direncinin ve antibiyotik kullanımının azaldığı gösterilmiştir. Çocukların aşılansması ile yaşlılarda görülen pnömokok hastalıklarının da azaldığı gösterilmiş, aşının toplumsal immünite oluşturduğu kanıtlanmıştır. Aşı serotipleri ile oluşan infeksiyon ve taşıyıcılıkta azalma olmasına karşın, aşı içeriğinde yer almayan pnömokok serotiplerinin (19A, 15, 22F, 33F ve 35 gibi) taşıyıcılığında ve invaziv hastalıklarında artış vardır. Ancak, aşıda bulunmayan serotiplere bağlı in-

vaziv pnömokok infeksiyonları henüz önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmamaktadır. PCV7, 18 ülkenin ulusal aşı takvimlerine girmiş, ülkemizin de içinde olduğu 70’den fazla ülkede ruhsat almıştır<sup>(1,4,6,7,10)</sup>.

Tablo 1: Konjuge pnömokok aşı endikasyonları.

#### 1. Aşı yapılması gereken durumlar

Yaşı 23 ay ve altında olan tüm çocuklar

Yaşı 24-59 ay arasında olan çocuklar:

Orak hücre hastalığı ve diğer orak hücre hemoglobinopatiler

Konjenital veya akkiz aspleni veya splenik disfonksiyon HIV ile infekte çocuklar

İmmün yetmezlik durumları:

Konjenital immün yetmezlikler (B veya T lenfosit, C1, C2, C3 ve C4 gibi kompleman eksiklikleri, KGH dışındaki fagositoz bozuklukları)

Böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom

İmmünespresif tedavi veya radyoterapi alanlar

Maligniteler (lösemi, lenfoma, Hodgkin hastalığı)

Uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisi

Solid organ transplantasyonu yapılanlar

Kronik hastalıklar:

Kronik kalp hastalığı (siyanotik hastalık, kalp yetmezliği)

Kronik akciğer hastalığı (astım hariç)

BOS kaçağı olanlar

Diabetes mellitus

#### 2. Aşı yapılabilecek diğer durumlar

Yaşı 24-59 ay arasında olan tüm çocuklar

(Aşağıdakilere öncelik vermek kaydıyla)

24-35 aylık çocuklar

Kreşe giden çocuklar

Bazı etnik gruplar

Alaska yerlileri

Kızılderililer

Afrika kökenliler

PCV7, ABD ve çok sayıda ülkede 2, 4, 6 ve 12-15. aylarda olmak üzere 4 doz olarak yapılmaktadır (Tablo 2). Aşı çocuk 6 haftalık olduğundan itibaren yapılabilir. Çok düşük doğum ağırlığı olan bebekler ( $\leq 1500$  g) gestasyon yaşına bakılmaksızın 6-8 haftalık olduklarında aşılanabilirler. PCV7 diğer aşılarla birlikte, ayrı bir şırıngada ve ayrı bir bölgeden yapılmalıdır. PCV7 23 ay ve altındaki bütün çocuklara önerilmektedir. Yukarıda belirtilen aşı şemasına zamanında uyulamayan çocuklar da uygun biçimde aşılanabilirler. Daha önce aşılanmamış 7-11 aylık çocuklara en az iki ay arayla iki doz ve 12. ayda üçüncü doz yapılabilir. Daha önce aşılanmamış 12-23 aylık çocuklara en az iki ay arayla iki doz yapılabilir. İnvaziv pnömokok enfeksiyonu açısından risk altında olan 24-59 aylık bütün çocuklara da PCV7 yapılması önerilmektedir. Bu çocuklara 24 aylıkken ve ilk dozdan 3-5 yıl sonra PPV23 aşısı yapılmalıdır. İnvaziv pnömokok enfeksiyonu açısından risk altında olan 5 yaş ve üstünde olan çocuklara da PCV7 bir doz yapılabilir. Bu çocuklara 8 hafta sonra bir doz da PPV23 yapılmalıdır<sup>(1,10)</sup>.

Dünyada farklı PCV7 şemaları uygulayan ülkeler de bulunmaktadır. Bu uygulamaların bir kısmında aşı toplam üç doz olarak uygulanmaktadır<sup>(1,9,10)</sup>.

**Tablo 2:** Konjuge pnömokok aşı şeması.

Yaş (ay)	Primer aşılama	Rapel
2-6	3 doz, 2 ay ara ile	12-15. ay
7-11	2 doz, 2 ay ara ile	12-15. ay
12-23	2 doz, 2 ay ara ile	-
24-59		
Sağlıklı*	1 doz	-
Yüksek riskli**	2 doz, 2 ay ara ile	-

\*Orta derecede riskli; kreşe gidenler..., \*\*Orak hücre hastalığı, aspleni, kronik kalp veya akciğer hastalığı, diabetes mellitus, BOS kaçağı, kohlear implant, HIV veya immün yetmezlik.

**Polisakkarid pnömokok aşısı:** Polisakkarid pnömokok aşısı ilk olarak 1977'de 14 serotipi içeren bir aşı olarak geliştirilmiş, daha sonra 1983'de 23 serotipi içeren aşı (PPV23) üretilmiştir. PPV23 toplam 23 serotipi (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) içermektedir. Bu serotipler endüstrileşmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülen invaziv pnömokok enfeksiyonlarının

% 90 kadarını kapsamaktadır. Aşının pnömokok bakteriyemisi için koruyuculuğu % 50-70 kadarken bakteriyemi olmayan durumlara karşı pek koruyucu değildir. Ancak PPV23, kısa süreli immünite oluşturması, antijenle tekrar karşılaşıldığında anemnestik yanıt oluşmaması ve 2 yaşından küçüklerde yeterli antikor yanıtı oluşturmaması nedeniyle rutin aşılamada kullanılamaz. Sadece 2 yaş üstü risk grubu çocuklara uygulanabilir (Tablo 3 ve 4).

**Tablo 3:** Polisakkarid pnömokok aşı (PPV23) endikasyonları.

Popülasyon
$\geq 65$ yaş erişkinler
$\geq 2$ yaş çocuklar
Aspleni
HIV enfeksiyonu
İmmün yetmezlik
Kronik hastalığı olanlar
Riski arttıran diğer durumlar

*Ciddi invaziv pnömokok hastalığı için risk altında olan (aspleni, immün supresyon, transplantasyon, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom) yaşı  $\geq 2$  yaş çocuklara yeniden aşılama önerilir. İkinci doz, tek bir kez olmak üzere, ilk dozdan  $\geq 5$  yıl sonra yapılabilir.*

**Tablo 4:** Konjuge pnömokok aşısı (PCV7) yapılan çocuklara polisakkarid pnömokok aşısı (PPV23) yapılma endikasyonları.

Popülasyon	PPV23 aşı şeması	PPV23 yinelenmesi
Sağlıklı çocuklar	Gerekli değil*	Gerekli değil
Orak hücreli anemi	1 doz PPV23	Evet
Aspleni	$\geq 2$ yaş	
HIV enfeksiyonu	PCV7'den $\geq 2$ ay sonra	
İmmün yetmezlik**		
Kronik hastalığı olanlar***	1 doz PPV23	Önerilmez
	$\geq 2$ yaş	
	PCV7'den $\geq 2$ ay sonra	

\* Amerikan yerlileri, \*\* İmmün yetmezlikliler, \*\*\* Kronik hastalıklar.

Elektif splenektomi yapılacak hastalarda operasyondan 2 hafta önce PCV7 veya PPV23 aşılması tamamlanmalıdır. Kohlear implantasyon yapılacak hastalar ve immünsupresif tedaviler için de bu süre uygulanabilir<sup>(1,10)</sup>.

Aşının teratojenik olduğu yönünde bir bilgi bulunmamakla ve benzer aşılar gebelikte güvenle kullanılmakla birlikte pnömokok aşılarının gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır. An-

cak gebe ciddi pnömokok hastalığı için risk altındaysa aşının yapılması düşünülebilir<sup>(1,10)</sup>.

Aşılamadan önce veya aşı şemasının herhangi bir döneminde invaziv pnömokok infeksiyonu geçiren çocuklara pnömokok aşısı yapılmasında sakınca yoktur<sup>(1,10)</sup>.

**Aşının saklanması:** Her iki aşı da 2-8°C'de saklanmalı, dondurulmamalıdır. Uygulamadan önce her iki tip aşı da iyice çalkalanmalıdır.

**Aşı sonrası istenmeyen reaksiyonlar ve kontrendikasyonlar:** Her iki aşıya bağlı yan etkiler hafiftir ve enjeksiyon bölgesine sınırlıdır. Ateş özellikle PCV7 sonrası ilk 1-2 gün görülebilir. PCV7 sonrası lokal reaksiyonlar ve ateş dışındaki diğer sistemik reaksiyonların sıklığı *H.influenzae* tip b aşısından farklı olmadığı bildirilmektedir. Pretermelerde ateş, kusma, huzursuzluk, aşı yerinde hassasiyet gibi semptomlar daha sık ortaya çıkmaktadır. Genel aşı kontrendikasyonlarında olduğu gibi önceki aşı dozu sonrası gelişen anafilaksi durumlarında uygulanmamalıdır<sup>(1,10)</sup>.

**Ülkemizde ve dünyada pnömokok aşısı uygulama stratejileri:** Pnömokok infeksiyonları gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada çocuklar için önemli bir sağlık sorunudur. Bu infeksiyonlardan aşı ile korunmak bu açıdan önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü de PCV7 aşısını geliştirmekte olan ülkelerin aşı programlarına öncelikle eklenmesi gereken aşı olduğunu bildirmiştir<sup>(10)</sup>. Ancak yerel serotiplerin bilinmesi, aşının süt çocuklarında yaygın olarak uygulanması aşının tam etkili olabilmesi açısından önemlidir. Ülkemizde yapılan bazı araştırmaların sonuçları PCV7'nin invaziv hastalık etkeni olan pnömokok serotiplerinden önemli bir kısmını kapsadığını göstermektedir<sup>(2,3,11)</sup>. Bu nedenle yakın gelecekte konjuge pnömokok aşısının ülkemizde uygulanan aşı takvimine girmesi beklenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. 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, 27th ed" kitabında s.525-37, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL (2006).
2. Bakır M, Yağcı A, Akbenlioğlu C, İlki A, Ülger N, Söyletir G: Epidemiology of Streptococcus pneumoniae pharyngeal carriage among healthy Turkish infants and children, Eur J Pediatr 2002;161(3):165-6.
  3. Esel D, Sumerkan B, Kocagoz S: Epidemiology of penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae isolates in Kayseri, Turkey, Clin Microbiol Infect 2001;7(10):548-52.
  4. Farrell DJ, Klugman KP, Pichichero M: Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of Streptococcus pneumoniae in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States, Pediatr Infect Dis J 2007;26(2):123-8.
  5. Henrichsen J: Six newly recognized types of Streptococcus pneumoniae, J Clin Microbiol 1995;33(10):2759-62.
  6. Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D: Progress in the prevention of pneumococcal infection, CMAJ 2005;173(10):1149-51.
  7. Lucero MG, Dulalia VE, Parreno RN et al: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age, Cochrane Database Syst Rev 2004;4:CD004977.
  8. Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH: Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of Streptococcus pneumoniae, J Clin Microbiol 2007;45(4):1225-33.
  9. Pebody RG, Leino T, Nohynek H, Hellenbrand W, Salmaso S, Ruutu P: Pneumococcal vaccination policy in Europe, Euro Surveill 2005;10(9):174-8.
  10. World Health Organization: Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper, Wkly Epidemiol Rec 2007;82:93-104.
  11. Yalçın I, Gürler N, Alhan E et al: Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive Streptococcus pneumoniae disease isolates from children in Turkey, 2001-2004, Eur J Pediatr 2006;165(9):654-7.

