

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

***STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* ENFEKSİYONU
İÇİN RİSK FAKTÖRÜ TAŞIYAN ERİŞKİNLERDE
NAZOFARİNGEAL PNÖMOKOK TAŞIYICILIĞININ
ARAŞTIRILMASI VE SEROTİP DAĞILIMININ
BELİRLENMESİ**

MUAMMER ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2017

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

***STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* ENFEKSİYONU
İÇİN RİSK FAKTÖRÜ TAŞIYAN ERİŞKİNLERDE
NAZOFARİNGEAL PNÖMOKOK TAŞIYICILIĞININ
ARAŞTIRILMASI VE SEROTİP DAĞILIMININ
BELİRLENMESİ**

Muammer ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Sema ALP ÇAVUŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TABLO DİZİNİ.....	III
ŞEKİL DİZİNİ	IV
KISALTMALAR.....	V
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tarihçe.....	5
2.2. Mikrobiyoloji.....	6
2.3. Epidemiyoloji	12
2.4. Patogenez.....	14
2.4.1. Kolonizasyon	14
2.4.2. Kapsül serotipleri ve kolonizasyondan hastalığa ilerleme	15
2.4.3. Pnömonoka karşı immünolojik savunma mekanizmaları	16
2.5. Pnömonok ilişkili klinik sendromlar.....	17
2.5.1. Otitis media.....	19
2.5.2. Akut sinüzit.....	19
2.5.3. Menenjit.....	19
2.5.4. Pnömoni.....	20
2.5.5. Diğer klinik tablolar	21
2.6. Korunma ve aşılar	21
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	27
3.1. Araştırma tipi	27
3.2. Evren ve örnek seçimi	27
3.3. Çalışmanın değişkenleri	27
3.3.1. Bağımsız değişkenler	27
3.3.2. Bağımlı değişkenler	28
3.4. Dahil edilme kriterleri	28
3.5. Dışlama kriterleri	28
3.6. Veri toplama biçimi	28

3.7. Etik onay ve izinler	28
3.8. Gerekli malzemeler	29
3.8.1. Nazofarinks sürüntü örneğinin alınması ve kültürü.....	29
3.8.2. Pnömonokların ayırıcı tanı testleri.....	30
3.8.3. Pnömonokların kapsül serotiplerinin belirlenmesi	31
3.9. Yöntemin uygulanması	32
3.9.1. Nazofarinks sürüntü örneğinin alınması ve kültürü.....	32
3.9.2. Pnömonokların ayırıcı tanı testleri.....	33
3.9.3. Pnömonokların kapsül serotiplerinin belirlenmesi	34
3.10. İstatistik analiz	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri	40
4.2. Çalışma popülasyonunun pnömonokok enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörleri	40
4.3. Çalışma popülasyonunun solunum yolu enfeksiyonu geçirme durumu	40
4.4. Çalışma popülasyonunun pnömonokok aşılama durumu	42
4.5. Pnömonokok taşıyıcılık.....	43
4.6. Pnömonokok serotipleri ve aşılarda kapsayıcılığı.....	45
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR.....	60
Ek 1: Olgu kayıt formu	71

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Pnömonokokal virülans faktörleri ve mekanizmaları	7
Tablo 2: Günümüze kadar tanımlanan pnömokok serotiplerinin Amerikan ve Danimarka sistemine göre numaralandırılması	10
Tablo 3: Pnömonokok kapsül serotiplendirme yöntemleri, avantajları ve dezavantajları	11
Tablo 4: Pnömonokok enfeksiyonu insidansı ve şiddetini arttıran risk faktörleri	18
Tablo 5: Pnömonokok aşılı ve içerdikleri serotiplerin karşılaştırılması	22
Tablo 6: Erişkinlerde 13 değerli konjuge pnömokok aşısı ve 23 değerli polisakkarid pnömokok aşısı endikasyonları ve uygulama aralıkları	26
Tablo 7: Pneumotest Plus (Statens Serum Institut, Kopenhag, Danimarka) prospektüs-çapraz tablosu.....	36
Tablo 8: Çalışmaya katılan 65 yaş ve üstü kişilerin demografik özellikleri ve risk faktörleri	41
Tablo 9: Çalışmaya katılan 65 yaş ve üstü kişilerin solunum yolu enfeksiyonu geçirme, antibiyotik kullanımı ve aşılama durumları	42
Tablo 10: Yaş ve cinsiyet dağılımına göre pnömokok taşıyıcılığı varlığı.....	43
Tablo 11: Pnömonokok risk faktörlerine göre pnömokok taşıyıcılığı varlığı	44
Tablo 12: Solunum yolu enfeksiyonu geçirme, antibiyotik kullanımı ve pnömokok aşılama öyküsüne göre pnömokok taşıyıcılığı varlığı.....	45
Tablo 13: Pnömonokok taşıyıcılığı olan ve olmayan ≥ 65 yaş kişilerin özellikleri ve izole edilen pnömokok serotipleri	46
Tablo 14: Türkiye’de yapılan erişkinlerde pnömokok taşıyıcılığı araştırılan çalışmalar...51	

SEKİL DİZİNİ

Şekil 1: <i>Streptococcus pneumoniae</i> 'nin balgam örneğinde gram boyalı mikroskopik görüntüsü.....	7
Şekil 2: <i>S. pneumoniae</i> hücre membranı, hücre duvarı ve kapsül yapısı.....	8
Şekil 3: Amerika Birleşik Devletleri'nde yaş dağılımına göre invaziv pnömokok hastalığı insidansı ve mortalite oranları.....	13
Şekil 4: Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş ve üstü kişilerde pnömokok aşıları ile birlikte değişen invaziv pnömokok hastalığı insidansı.....	25
Şekil 5: Alüminyum saplı ince steril eküvyon	29
Şekil 6: %5-10 CO ₂ içeren ortam sağlamak için kullanılan cam kavanoz ve mum	30
Şekil 7: Pneumotest Plus (Statens Serum Institut, Kopenhag/Danimarka)	31
Şekil 8: Eküvyon ile nazofaringeal sürüntü alınması	33
Şekil 9: Nazofaringeal taşıyıcılıkta <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotiplerinin belirlenmesi algoritması	35
Şekil 10: Pnömokok serotiplendirme testinin uygulanması	37
Şekil 11: Işık mikroskopunda incelemeye hazır olan negatif kontrolleriyle birlikte B ve H antiserum reaksiyonları.....	37
Şekil 12: Quellung reaksiyonu negatif (A) ve pozitif (B) sonuçlarının mikroskopik görünümleri (x100 büyütmede)	38
Şekil 13: Quellung reaksiyonu pozitif sonucunun ışık mikroskobu x100 büyütmede yakından görünümü (Kapsülü şişip belirginleşmiş ve kümelenmiş pnömokoklar)	38

KISALTMALAR

1. **DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
2. **İPH:** İnvaziv pnömokok hastalığı
3. **CDC:** Center for Disease Control and Prevention
4. **ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
5. **PPA23:** 23 değerli polisakkarid pnömokok aşısı
6. **KPA13:** 13 değerli konjuge pnömokok aşısı
7. **KPA7:** 7 değerli konjuge pnömokok aşısı
8. **DNA:** Deoksiribonükleik asit
9. **CO₂:** Karbondioksit
10. **PspA:** Pnömokokkal yüzey proteini A
11. **PspC:** Pnömokokkal yüzey proteini C
12. **CbpA:** Kolin bağlayıcı protein A
13. **PsaA:** Pnömokokkal yüzey adhezini A
14. **PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu
15. **AIDS:** Edinilmiş immün yetmezlik sendromu
16. **µm:** Mikrometre
17. **TNF-α:** Tümör nekrozis faktör-α
18. **IL-1:** İnterlökin-1
19. **CD4+:** Cluster of differentiation 4
20. **Fab:** Fragment, antigen binding
21. **Fc:** Fragment, crystallizable
22. **IgM:** İmmünglobulin M
23. **IgG:** İmmünglobulin G
24. **IgA:** İmmünglobulin A
25. **MHC:** Major histocompatibility complex
26. **BOS:** Beyin omurilik sıvısı
27. **KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
28. **DM:** Diyabetes mellitus
29. **CVID:** Yaygın değişken immün yetmezlik
30. **MBL:** Mannoza bağlayıcı lektin
31. **IRAK4:** Interleukin-1 receptor-associated kinase 4
32. **HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü
33. **KPA10:** 10 değerli konjuge pnömokok aşısı
34. **ACIP:** Advisory Committee on Immunization Practices
35. **NTHi:** Nontypeable *Haemophilus influenzae*
36. **EMA:** European Medicines Agency
37. **FDA:** Food and Drug Administration
38. **CAPITA:** The Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial
39. **PBS:** Fosfat tamponlu salin
40. **SD:** Standart sapma
41. **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği
42. **ca:** Kanser
43. **PGFE:** Pulse-field gel electrophoresis
44. **Ref:** Referans
45. **DALY:** Disability adjusted life year (Engelliliğe ayarlanmış yaşam yılı)

TESEKKÜR

İzmir Narlıdere Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezinde bizden yardımlarını ve bilgisini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Nil TEKİN ve çalışma arkadaşlarına,

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İbrahim Mehmet Ali Öktem ve Bakteriyoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Araştırmanın planlanması ve sonuçlarının değerlendirilmesi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Reyhan UÇKU'ya,

Tezin başlangıcından beri tüm aşamalarında bilgisiyle beni yönlendiren, sakinliği ve hoşgörüsüyle tüm sıkıntılarında yanımda olan tez danışman hocam Yard. Doç. Dr. Sema ALP ÇAVUŞ'a,

Tezimin malzemelerinin temin edilmesi konusunda benden yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Vildan AVKAN-OĞUZ hocama,

Her türlü sorun ve sıkıntımızda başvurduğumuz Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nur YAPAR'a, Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Ziya KURUÜZÜM, Uzm. Dr. Oya Özlem EREN-KUTSOYLU'ya

Anabilim Dalına girdiğim 05.09.2012 tarihinden bu yana, yetişmemde bana emeği geçen ve emekli olan Prof. Dr. Ayşe YÜCE, Prof. Dr. Nedim ÇAKIR hocalarıma,

Bana tezimin her aşamasında yardım eden, en zor anımda benim yanımda olan ve onunla çalışma fırsatına sahip olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim canım arkadaşım, dostum Dr. Madina ABDULLAYEVA'ya,

Çalışma arkadaşlarım Dr. Hande HAZİR KONYA, Dr. Selcen BİLGİN, Dr. Nejla GÖCEN, Dr. Birsan ÇERÇİ, Dr. İlkay Nur CAN, Dr. Hacer ÇİMENDAĞ, Dr. Medine FARACOVA'ya ve uzman olan arkadaşlarıma,

Beş yıldır tüm kahrımı çekip yine de beni sevmeye devam eden bölümün emektar hemşireleri Dilek KILCAN, Sebihe DEMİRCİ, Şule COŞKUN, Ebru KOÇ, Sema YILMAZ, Birgül ÇETİN, Selda PAÇAL'a, sekreterlerimiz ve tüm personellerimize,

Bugüne kadar yetişmemi sağlayan, maddi ve manevi hep yanımda olan canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi saygıyla sunarım.

Dr. Muammer ÇELİK

ÖZET

***Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonu için risk faktörü taşıyan erişkinlerde nazofaringeal pnömokok taşıyıcılığının araştırılması ve serotip dağılımının belirlenmesi**

Dr. Muammer ÇELİK (muammer4677@yahoo.com)

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mithatpaşa Caddesi, No:1606, İnciraltı Mahallesi, 35340, Balçova/İZMİR

Amaç: İnvaziv pnömokok hastalığı insidansı ve mortalitesi, 65 yaş ve üstü kişilerde genel topluma göre çok daha yüksek görülmektedir. Hastalıktan korunmanın en etkili yolu aşı yaptırmaktır. Çocukluk çağı konjuge pnömokok aşılarının yaygınlaşması ve erişkin yaş grubunda aşının kullanıma girmesi ile hastalığın insidansı ve serotip dağılımı değişmiştir. Nazofaringeal taşıyıcılık hastalık oluşma patogenezinde ilk ve en önemli aşamalardan birisidir. Bu çalışma ile pnömokok enfeksiyonu için risk taşıyan, huzurevinde yaşayan 65 yaş ve üstü erişkinlerde pnömokok taşıyıcılık oranı ve serotip dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Narlıdere Huzurevinde yaşayan ≥ 65 yaş kişilerden pnömokok taşıyıcılığı araştırmak için nazofaringeal sürüntü alındı. Alınan örneklerden kültür yapıp koloni görünümü, optokin duyarlılığı ve safrada erime testi sonuçlarına göre pnömokok tanımlandı. Pnömokok taşıyıcılık oranı ve taşıyıcılık için risk faktörleri belirlendi. Kapsül şişme reaksiyonu kullanılarak izole edilen pnömokokların serotipi belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 341 kişiden 10'unda pnömokok izole edildi ve pnömokok taşıyıcılık oranı %2.9 olarak hesaplandı. Pnömokok kolonizasyonu açısından risk faktörü olarak, ileri yaş, immüno-compromize durum ve kronik böbrek yetmezliği belirlendi. İzole edilen pnömokokların serotipleri 7F, 23F, 10, 11, 15, 17, 20 ve 33 olarak belirlendi. On üç değerli konjuge pnömokok aşısının kapsayıcılığı %20 olarak saptandı.

Tartışma: Bu çalışma sınırlı bir grupta yapılmış ve pnömokok taşıyıcılığı oranı düşük bulunmuş olmasına karşın, konjuge pnömokok aşısı dışı serotiplerin taşıyıcılıkta ağırlıkta olması önemli bir bulgudur. Ayrıca ileri yaş olma ve immüno-compromize olma pnömokok taşıyıcılığı açısından risk faktörü olarak saptandı. Pnömokok aşı kapsayıcılığını değerlendirmek üzere benzer çalışmaların risk altındaki farklı erişkin gruplarında yapılması, serotip kaymasının izlenebilmesi için belli aralıklarla tekrarlanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: *Streptococcus pneumoniae*, taşıyıcılık, erişkin, serotip, pnömokok aşısı

ABSTRACT

Investigation of nasopharyngeal pneumococcal carriage and determination of serotype distribution in adults with risk factors for *Streptococcus pneumoniae* infection

Muammer ÇELİK, MD (muammer4677@yahoo.com)

Dokuz Eylül University Medical Faculty, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 35340, Balçova/İZMİR

Introduction: The incidence and mortality of invasive pneumococcal disease is much higher in people over 65 years old compared to the general population. The most effective way to prevent disease is vaccination. The incidence of the disease and the distribution of serotypes changed with the widespread of childhood conjugate pneumococcal vaccines and the use of vaccines in the adult age group. Nasopharyngeal carriage is the first and most important step in the pathogenesis of the infection. In this study, we aimed to determine the pneumococcal carriage rate and serotype distribution in adults aged ≥ 65 years with risk for pneumococcal infection living in a nursing home.

Method: To investigate pneumococcal carriage, nasopharyngeal swabs were taken from ≥ 65 years old people living in Narlıdede Nursing Home. The specimens were cultured and pneumococci were identified according to colony appearance, optochin susceptibility and solubility in bile salts. The pneumococcal carriage rate and risk factors for carriage were determined. Pneumococcal serotypes were identified using the capsule swelling reaction.

Results: *Pneumococcus* was isolated in 10 of 341 subjects who participated in the study and the pneumococcal carriage rate was calculated as 2.9%. Risk factors for pneumococcal colonization were advanced age, immunocompromising conditions and chronic renal failure. Serotypes of isolated pneumococci were identified as 7F, 23F, 10, 11, 15, 17, 20 and 33. The coverage of 13 valent conjugated pneumococcal vaccine was 20%.

Conclusion: Although this study was conducted in a limited group and the rate of pneumococcal carriage was low, it is an important finding that the serotypes other than conjugate pneumococcal vaccine are predominant in carriage. Furthermore, advanced age and immunocompromising conditions were found to be risk factors in terms of pneumococcal carriage. Similar studies to assess pneumococcal vaccine coverage in different adult populations at risk are required to be repeated at regular intervals in order to monitor serotype replacement.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, carriage, adult, serotype, pneumococcal vaccine

1. GİRİŞ VE AMAC

Streptococcus pneumoniae, özellikle 5 yaş altı çocuklar ve 65 yaş üstü erişkinlerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Sıklıkla akut sinüzit, akut otitis media, bakteriyemik olmayan pnömoni gibi invaziv olmayan hastalıklara neden olmaktadır. Bunun yanında bakteriyemik pnömoni, menenjit ve bakteriyemi gibi invaziv hastalıkların en önemli nedenlerinden birisidir (1, 2). Polisakkarid yapıdaki kapsülü epitele tutunmasını sağlayarak kolonizasyon ve enfeksiyon oluşturmaya yardımcı olur ve bakteriyi fagositozdan korur. Kapsül antijenine göre bugüne kadar 90'dan fazla serotip tanımlanmıştır. Serotipler arasında virülans, yayılım ve antibiyotik direnci farklılıklar gösterir. Hastalık oluşmasında serotip özellikleri yanında, konağın serotip spesifik antikorlarının olup olmaması da önemlidir (3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre yılda 1,6 milyon kişi invaziv pnömokok hastalığı (İPH) sebebiyle ölmektedir (4). CDC (Center for Disease Control and Prevention) 2015 yılı sürveyans verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) genel toplumda İPH insidansı 9,2/100.000, mortalite 1,03/100.000 olarak saptanmıştır. İPH insidansı (25/100.000) ve mortalitesi, 65 yaş üstü kişilerde genel topluma göre çok daha yüksek saptanmıştır (5). Avrupa 2012 yılı invaziv bakteriyel hastalıklar sürveyans raporuna göre genel toplumda İPH insidansı 5,2/100.000 iken, 65 yaş üstünde 15,4/100.000 olarak saptanmıştır (6). Erişkinlerde İPH insidansı ve mortalite oranları ile ilgili Türkiye'den veri bulunmamaktadır.

Pnömokokun nazofaringeal taşıyıcılığı hayatın erken dönemlerinden itibaren saptanmakta ve yaşla birlikte azalmakla birlikte, tüm yaş gruplarında görülmektedir. Nazofaringeal taşıyıcılık, hastalık oluşma patogeneğinde ilk ve en önemli aşamalardan birisidir. Çocukluk yaş grubunda nazofaringeal pnömokok taşıyıcılığı %20-50, sağlıklı erişkinlerde ise %2-30 aralığında değişmektedir. Taşıyıcılık mevsimsellik gösterir, kış sezonu ortasında en fazladır (7-10).

Pnömokok hastalığından korunmanın en etkili yolu aşı olmaktadır. Günümüzde polisakkarid ve konjuge pnömokok aşıları bulunmaktadır. 23 değerli polisakkarid pnömokok aşısı (PPA23), protein yapıda antijen içermeyen bir aşı olması nedeniyle hücrel immüniteyi uyarmamaktadır ve taşıyıcılık üzerine etkisi yoktur. Bu nedenle 2 yaş altında kullanılamamaktadır. PPA23, erişkinlerde İPH'na karşı koruyucu iken, altta yatan kronik hastalığı olanlarda koruyuculuğu azalmaktadır. Toplum kökenli bakteriyemik olmayan pnömokok pnömonisine karşı koruyuculuğu düşüktür (11, 12). Konjuge pnömokok aşıları ise,

hücrel immüniteyi uyarıyor olması nedeniyle daha etkin ve koruyuculuğu uzun süreli olmaktadır. Konjuge aşılar, nazofaringeal pnömokok taşıyıcılığını azaltır ve bu şekilde hastalığın yayılmasını engelleyerek aşılanmayan kişileri de hastalıktan korur. Ayrıca dirençli pnömokok serotiplerinin taşıyıcılığını azaltarak antibiyotik direncini azaltır (13). 2010 yılından bu yana Amerika ve Avrupa ülkeleri başta olmak üzere birçok ülkede 2 yaş altı çocuklar 13 değerli konjuge pnömokok aşısı (KPA13) ile yaygın olarak aşılanmaktadır (14). Türkiye’de 7 değerli konjuge pnömokok aşısı (KPA7) 2008 yılında, KPA13 ise 2011 yılında ulusal çocukluk çağı aşılama takvimine girmiştir ve günümüzde <2 yaş çocuklarda aşılama oranı %95’in üzerindedir (15). Günümüzde erişkin aşılamasında 65 yaş ve üstü tüm kişiler ve 19-64 yaş aralığında olup risk faktörü taşıyanların aşılamasında PPA23 ve KPA13 kombine kullanımı önerilmektedir (16).

Konjuge aşılarda çocukluk çağına aşılama oranlarının artması ile çocuklarda ve aynı zamanda aşılanmayan erişkinlerde taşıyıcılık ve aşı serotipi ile pnömokok hastalığı oranlarında azalma görülmüş olup, yaygın görülen serotip dağılımı da değişmiştir. Özellikle KPA13’ün kapsamadığı serotiplerin taşıyıcılığı artmıştır (17, 18). Kullanılan aşılama programının etkinliğinin ve kullanılabilirliğinin takibi, gelecekte olacak hastalıkların önlenmesinde yol gösterici olması nedeniyle pnömokok hastalığının ve taşıyıcılığın değişen epidemiyolojisinin yakından takip edilmesi gerekmektedir. DSÖ Pnömonokok Taşıyıcılık Çalışma Grubu, prevalans çalışmalarının düzenli olarak yapılmasını önermektedir. Bu amaçla serotip belirlemede altın standart yöntem olan kapsül şişme yönteminin kullanımı önerilmektedir (19).

Türkiye’de ulusal pnömokok sürveyans sistemi kurulması için çalışmalar yapılmaktadır. İPH ve pnömokok taşıyıcılığı sürveyansının yapılması, yerel epidemiyolojinin bilinmesi, serotip dağılımı ve antibiyotik dirençli serotiplerin takibinin yapılması, pnömokok aşılamasının etkinlik/kapsayıcılığının ve serotip kaymasının takip edilebilmesi için çok önemlidir (20). Literatürde Türkiye’den erişkinlerde pnömokok taşıyıcılığında serotip belirlenmesi üzerine yapılmış çalışmalar yetersizdir. İPH etkeni serotiplerin belirlendiği lokal sürveyans ve epidemiyoloji çalışmaları bulunmaktadır (21, 22). Ülkemizde erişkinlerde pnömokok taşıyıcılığı ve serotip dağılımının sürveyansının yapılmaması ve bundan dolayı aşılama politikalarının belirlenememesi önemli bir eksiktir. Bu çalışmada, huzurevinde yaşayan ≥ 65 yaş erişkinlerde pnömokok taşıyıcılık oranı, taşıyıcılığı belirleyen risk faktörleri, taşıyıcılıkta serotip dağılımının belirlenmesi ve elde edilen serotiplerin aşı serotipleri ile karşılaştırılarak aşı kapsayıcılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Streptococcus pneumoniae, mikrobiyoloji tarihinde önemli bir role sahiptir. İlk kez 1881’de Fransa’da Louis Pasteur ve Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) George Sternberg tarafından eş zamanlı olarak tanımlanmıştır. Tanımlandıktan kısa süre sonra lobar pnömoninin en sık görülen etkeni olduğu farkedilmiş ve “pneumococcus” ismi verilmiştir. Balgam gram boyamasındaki görünümüne göre 1926 yılında *Diplococcus pneumoniae* olarak, son olarak 1974’te sıvı besiyerinde üreme esnasındaki morfolojisine göre *Streptococcus pneumoniae* olarak adlandırılmıştır (1).

Felix ve George Klemperer 1890’ların başında, ölü pnömokok bakterisiyle immunize olan tavşanların pnömokok enfeksiyonlarından korunduğunu ve bu korunmanın immunize tavşanlardan alınan serum ile duyarlı alıcılara aktarılabildiğini göstermiştir. Sonraki dönemlerde, pnömokokkal pnömoniden iyileşen insanlardan alınan serumun tavşanlardakine benzer düzeyde insanlarda koruma sağladığı görülmüştür. Neufeld ve Rimpau tarafından bu immunitenin temeli olarak, serumda olan bazı faktörlerin beyaz kan hücreleri tarafından bakterinin fagositozunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Bu olaya, Yunancada “yemek hazırlamak” anlamına gelen kelimedenden türetilen “opsonizasyon” ismi verilmiştir. Bu gözlemlere dayanarak hümmoral bağışıklığın temeli oluşturulmuştur. Ölü pnömokok bakterisiyle immunize olan tavşanlarda, suşa özgül agglütinasyon ve kapsüler şişmeye (Quellung) neden olan antikorlar saptanmış ve kapsüler serotipler farkedilmiştir. Yirminci yüzyıl başında serotip 1, 2, 3 belirlenmiş ve diğerleri grup 4 olarak sınıflandırılmıştır (1).

Heidelberg ve Avery 1923’te, koruyucu antikorların kapsüler polisakkarid ile etkileşime girdiğini göstererek ilk protein dışı antijeni tanımlamıştır (23). Felton, insanların aşılması için ilk kez pnömokokkal kapsüler polisakkaridleri saflaştırmıştır (24). Felton’un tip 1 polisakkaridi ile yapılan yaygın aşılama ile 1937-1938 kışında Massachusett Eyalet Hastanesinde pnömoni epidemisi durdurulmuştur (25). Böylece, spesifik bakteriyel polisakkaridlerin salgınlardan korunmak için antikor üretimini uyarmada kullanılabileceği anlaşılmıştır. Bu gözlemler II. Dünya Savaşı esnasında MacLeod ve arkadaşları tarafından doğrulanmıştır. Askere yeni alınanlara, *S. pneumoniae*’nın 4 farklı serotipinin kapsül polisakkaridini içeren aşı yapılmış. Aşı serotipi ile olan pnömoni insidansında belirgin azalma olurken, aşı dışı serotiplerle aynı durum gözlenmemiştir (26).

Son olarak, pnömokokkal enfeksiyonlar bir antimikrobiyal ajanla (optokin) tedavi edilen ilk enfeksiyon hastalığıdır. Aynı zamanda antimikrobiyal tedaviye direnç geliştirip hayvanlarda deneysel olarak ve insanlarda tedavi başarısızlığına neden olan ilk mikroorganizmadır. Bu bulgular *S. pneumoniae*'nin, son 100 yılda bakterilerin kontrolü ve eradikasyonu için geliştirilen antimikrobiyal tedaviler ve aşılarla harcanan çabaya rağmen önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdüreceğini göstermiştir (1).

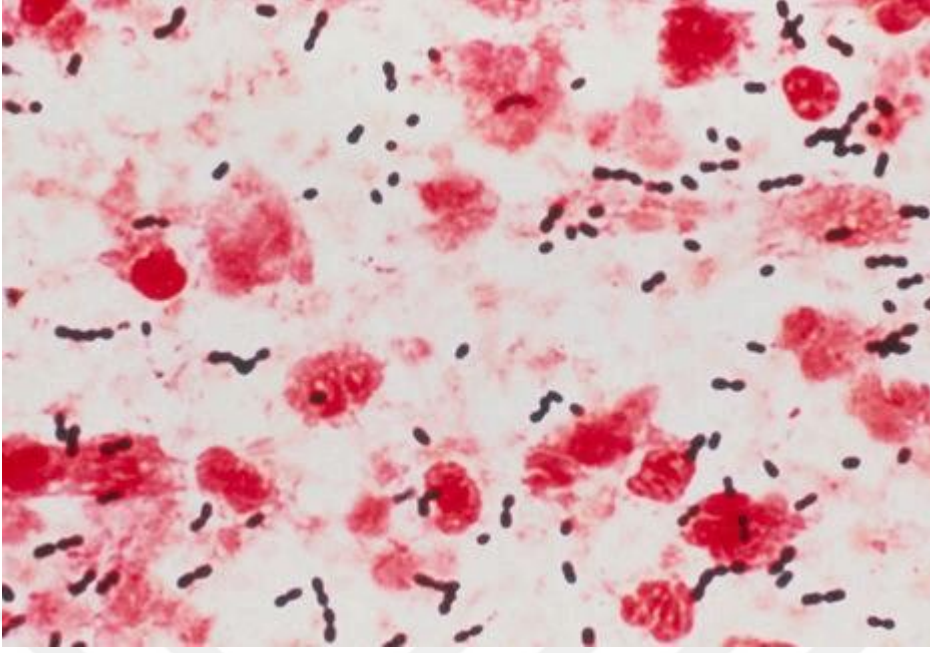
2.2.Mikrobiyoloji

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcaceae* ailesinden *Streptococcus* cinsine bağlı gram pozitif bir bakteridir. Pnömokoklar 0,5-1,25 µm büyüklüğünde, sporsuz, hareketsiz fakültatif anaerob bakterilerdir. Sıvı besiyerinde zincirler yaparak ürerken, klinik örneklerde lanset şekilli diplokok olarak gözükür. Şekil 1'de *Streptococcus pneumoniae*'nin balgam örneğinde gram boyalı mikroskopik görüntüsü verilmiştir. Katalaz negatiftir fakat flavoenzim sistemi yoluyla hidrojen peroksit (H₂O₂) üretir ve eritrosit gibi katalaz kaynağı bulunan ortamlarda daha iyi ürer. Katı besiyerlerinde (kanlı agar, çikolata agar) üremek için %5-10 CO₂'e gereksinim duyar. Kan ve serum içeren besiyerlerinde 37 °C'de 18-24 saat inkübasyonla küçük, konveks, yuvarlak koloniler halinde ürer. Taze kültürde kapsül varlığına bağlı olarak mukoid koloniler izlenebilir. Genellikle 18-24 saat inkübasyon sonrasında otolizise bağlı olarak ortası çökük koloniler oluşturur. Hemoglobini methemoglobine parçalayan pnömolizin (α-hemolizin) ürettiği için kanlı agar ve çikolata agarda koloni etrafında yeşil pigment oluşumuna neden olur. Buna α-hemoliz denir (1). Mikrobiyoloji laboratuvarında 3 reaksiyon ile tanımlanabilir:

- 1) Kanlı agarda α-hemoliz
- 2) Optokin duyarlılığı
- 3) Safra tuzlarında (sodyum deoksikolat) çözünürlük

Bazı pnömokok suşları optokin dirençli olabileceği gibi yeni tanımlanmış bir tür olan *Streptococcus pseudopneumoniae* da optokin duyarlıdır. Bu sebeple son dönemde tiplendirmede safrada çözünürlük ve moleküler yöntemler önem kazanmaktadır (1).

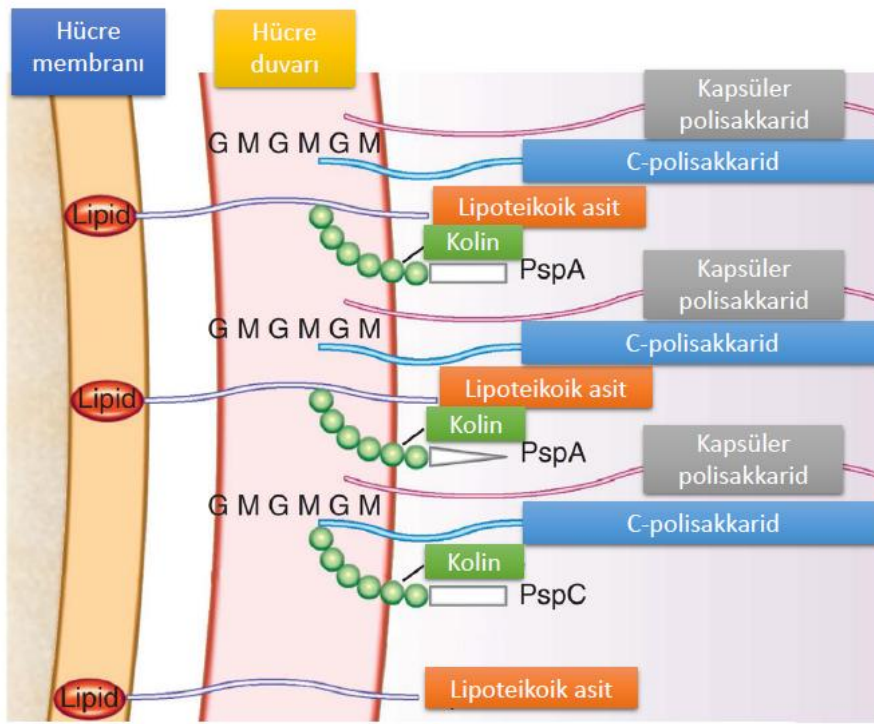
Pnömokokkal virülans faktörleri ve mekanizmaları Tablo 1'de verilmiştir. *S. pneumoniae* hücre membranı, hücre duvarı ve kapsül yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1: *Streptococcus pneumoniae*'nin balgam örneğinde gram boyalı mikroskobik görüntüsü

Tablo 1: Pnömonokokkal virülans faktörleri ve mekanizmaları (1)

Virülans Faktörü	Mekanizma	Hastalığı önleyici antikor oluşumu
Kapsüler polisakkarid	En önemli virülans faktörü: Fagositoz önlenmesi, kompleman aktivasyonu	4+
Hücre duvarı polisakkaridi	Komplemanın güçlü bir şekilde aktivasyonu ile inflamasyon stimülasyonu ve sitokin salınımının uyarılması	0
Pnömolizin	Sitotoksik, kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı	2-3+
PspA	Kompleman aktivasyonunun engellenmesi ve bakteri yüzeyinde birikmesini önleyerek fagositozun engellenmesi	2+
PspC	Kompleman faktörü H'yi bağlayarak fagositozun engellenmesi	1-2+
PsaA	Tutunmayı sağlar	1-2+
Otolizin	Bakteri bütünlüğünün bozulması, bakteri içeriğinin salınması	1+
Nöraminidaz	Olasılıkla bakteri tutunmasını destekler	0-1+



Şekil 2: *S. pneumoniae* hücre membranı, hücre duvarı ve kapsül yapısı (1)

Hemen hemen tüm *S. pneumoniae* klinik izolatları polisakkarid kapsüle sahiptir. Kapsül, sitoplazmada sentezlenip polimerize olan ve hücre membran transferazları aracılığıyla hücre yüzeyine transportu olan oligosakkarid tekrarlarından oluşur. Bu polisakkaridler kovalent olarak peptidoglikan ve C-polisakkaridlere tutunur. Pnömonokokun en önemli virülans faktörü polisakkarid kapsülüdür. Virülans kapsül büyüklüğü ile ilişkilidir, fakat benzer büyüklükte kapsüle sahip serotipler arasında virülans farklı olabilir. Kapsül fagositozu önler, enfeksiyon bölgesindeki antikorları bloke eder ve fagositoza uğrayan bakterinin hücre içi öldürülmesini engeller (27).

Spesifik kapsül antijenleri ile immunize olan tavşanlardan elde edilen antikorlar ile agglütinasyon oluşturulduğunda kapsül etrafında hidrofobik bir sınır oluşur. Quellung reaksiyonu olarak adlandırılan bu serum agglütinasyonunda mikroskop altında bakteri kapsülü daha görünür hale gelir. Pnömonokok tiplerini belirlemede spesifik serum antikorlarına verilen yanıt baz alındığı için bunlara "serotip" adı verilmiştir. Amerikan numaralandırma sisteminde serotipler tanımlanma sırasına göre ardışık numaralandırılır. Daha yaygın kullanılan Danimarka numaralandırma sistemine göre antijenik olarak yakınlığı olan farklı serotipler içeren 46 serogrup belirlenmiştir. Örnek olarak 19 serogrubunda 19F, 19A, 19B,

19C serotipleri yer almaktadır. ‘F’ serogrubun ilk üyesini belirtirken sonrakiler sırasıyla A, B, C... diye isimlendirilir. Amerikan sistemine göre bu serotipler 19, 57, 58 ve 59 olarak numaralandırılır. Polisakkarid kapsüldeki antijenik değişikliklere göre 90’dan fazla serotip tanımlanmıştır. Günümüze kadar tanımlanan pnömokok serotiplerinin Amerikan ve Danimarka sistemine göre numaralandırılması Tablo 2’de verilmiştir. Günümüzde pnömokok serotiplerinin belirlenmesi, hastalık epidemiyolojisi ve patogenezi anlamak açısından önemlidir. Özellikle mevcut ve geliştirilmekte olan yeni aşılarda kapsayıcılığının anlaşılmasında önem arz etmektedir (1).

DSÖ Pnömokok Taşıyıcılık Çalışma Grubu tarafından prevalans çalışmalarının düzenli olarak yapılması önerilmektedir. Bu amaçla serotip belirlemede altın standart yöntem olan kapsül şişme yönteminin (Quellung reaksiyonu/Neufeld testi) kullanımı önerilmektedir (19). Bu yöntemde kapsül spesifik antikor içeren tavşan serumu ile pnömokok süspansiyonu lam üzerinde karıştırılır. Antikorların kapsül antijenlerine tutunmasıyla kapsül daha görünür hale gelir ve agglütinasyon meydana gelir. Reaksiyon faz kontrast ya da ışık mikroskobu ile x100 büyütmede değerlendirilir (28). Kapsül şişme yerine kullanılabilecek diğer serotiplendirme yöntemleri ve bu yöntemlerin avantajları-dezavantajları Tablo 3’te verilmiştir.

S. pneumoniae, transformasyon yoluyla yeni DNA kazanarak deneysel olarak ve doğada kapsüller polisakkarid yapısını değiştirebilir (29). *S. pneumoniae*, iyi derecede korunmuş yapısal genetiğinin yanında, izolatlar arasında özellikle antimikrobiyal hedef bölgeleri ve immün tanınma hedefleri (kapsüller polisakkaridler ve adhezinler) açısından farklılıklar gösteren çok sayıda yapısal olmayan gen yapıları içerir (30, 31).

Tablo 2: Günümüze kadar tanımlanan pnömokok serotiplerinin Amerikan ve Danimarka sistemine göre numaralandırılması (28, 32-37)

	Amerikan Danimarka		Amerikan Danimarka		Amerikan Danimarka	
	Amerikan	Danimarka	Amerikan	Danimarka	Amerikan	Danimarka
1	1		34	10A	67	32A
2	2		35	35F	68	9V
3	3		36	36	69	39
4	4		37	37	70	33F
5	5		38	41F	71	38
6	6A		39	33C	72	45
7	7A		40	33A	73	46
8	8		41	34	74	41A
9	9N		42	33B	75	43
10	10F		43	11A	76	11B
11	11F		44	18A	77	15C
12	12F		45	40	78	17A
13	13		46	23A	79	28A
14	14		47	35A	80	42
15	15F		48	7B	81	44
16	16F		49	9L	82	48
17	17F		50	7C	83	12A
18	18F		51	7F	84	47A
19	19F		52	42F		10B
20	20		53	11C		10C
21	21		54	15B		11D
22	22F		55	18B		12B
23	23F		56	18C		16A
24	24F		57	19A		25A
25	25F		58	19B		33D
26	6B		59	19C		6C
27	27		60	24B		6D
28	28F		61	35C		11E
29	29		62	35A		6E
30	15A		63	22A		6F
31	31		64	23B		6G
32	32F		65	24A		6H
33	9A		66	35B		

Serotip numaraları

Tablo 3: Pnömonokok kapsül serotiplendirme yöntemleri, avantajları ve dezavantajları
(19)

Yöntem	Avantajları	Dezavantajları
Fenotipik yöntemler		
Quellung reaksiyonu	Altın standart Duyarlılık ve özgüllük yüksek	Deneyim gerekliliği Tiplendirme serumları pahalı
Lateks agglütinasyon	Uygulama kolaylığı Duyarlılık ve özgüllük yüksek	Ticari lateks kitleri pahalı In-house lateks kitleri sıkı kalite kontrolü gerektirir
Dot blot	Maliyet etkin	Çapraz reaksiyonlar nedeniyle düşük özgüllük Değerlendirme subjektif
Microbead assay	Yüksek işlem hacmi Duyarlılık ve özgüllük yüksek Kapsüler polisakkarid ya da PCR ürünleri tespit edilir	Yüksek kurulum maliyeti Tiplendirme serumları pahalı Test optimizasyonu ve kurulumu zor
Genotipik yöntemler		
Multiplex PCR	Duyarlılık yüksek Cansız mikroorganizmaları saptama Değişik saptama yöntemleri ile kullanıma uygun Geniş kullanım alanları	Kantitatif değil Amplikon kontaminasyon riski Yakın ilişkili serotipleri ayırt edemez ve grup olarak saptar
Real-time PCR	Duyarlılık çok yüksek Cansız mikroorganizmaları saptama Semi-kantitatif	Yakın ilişkili serotipleri ayırt edemez ve grup olarak saptar
Microarray	Çok sayıda serotip saptama Tüm serotipler, virülans faktörleri, direnç genleri gibi farklı hedefler içerebilir Cansız mikroorganizmaları saptama	Pahalı ekipman ve kit gereksinimi Yakın ilişkili serotipleri ayırt edemez
Sekanslama	Tek primer seti kullanılır Cansız mikroorganizmaları saptama	Tüm serotipleri birbirinden ayırmak zor

2.3.Epidemiyoloji

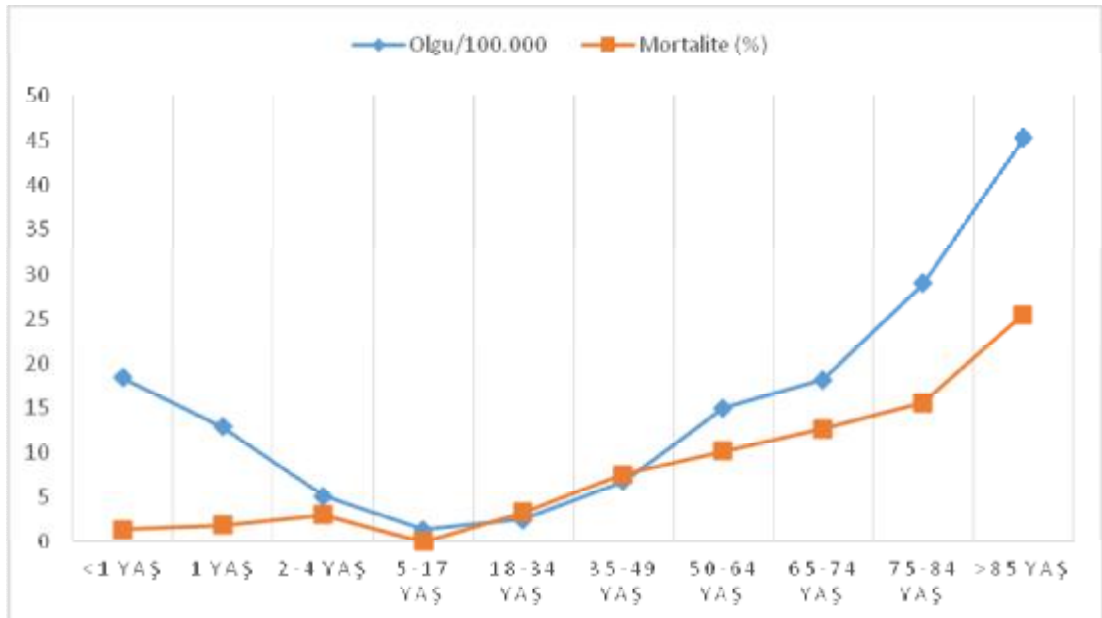
Pnömonokokkal enfeksiyonların spektrumu asemptomatik taşıyıcılıktan mukozal hastalığa (otitis media, sinüzit, pnömoni) ve invaziv hastalıklara kadar değişir. En sık klinik formu sinüzit olmasına rağmen, mortalite ve morbidite açısından en önemlisi pnömonidir. Pnömoni, dünyada her beş çocuk ölümünden birinin nedenidir ve çocukluk çağında bakteriyel pnömoninin en sık nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda bakteriyel enfeksiyonlar içinde en sık ölüm nedeni pnömonokok hastalığı (pnömoni, sepsis, menenjit) olup her yıl 1 milyon ölüme neden olmaktadır. Bu sayı AIDS, malarya ve kızamığa bağlı ölümlerin toplamından fazladır (38). Çocukluk sonrası dönemde 5-17 yıl süreyle nadir görülürken, sonrasında yaşla birlikte pnömonokok pnömonisinin insidansı progresif artar. Gelişmekte olan ülkelerde erişkinlerde lobar ve multilobar pnömonilerin yarısının sebebi olup gelişmiş ülkelerde ileri yaş erişkinlerde pnömoninin en sık belirlenebilen nedenidir (1).

İPH özellikle küçük çocuklar ve 65 yaş üstü erişkinlerde sık görülür (5, 6). Farklı etnik grup ve coğrafi bölgelerde yapılan çalışmalar bakteriyemi insidansını etkileyen en önemli faktörün yaş olduğunu göstermiştir (39-41). Konjuge pnömonokok aşıları öncesi (2000’li yıllardan önce), pnömonokokkal bakteriyemi, etnik köken ve altta yatan hastalıktan bağımsız olarak 2 yaş ve altı çocuklarda erişkinlere göre 10 kat fazla görülmekteydi. Bebeklere uygulanan 2, 4 ve 6. aylardaki erken pnömonokok aşılması ile bu yaş grubundaki hastalık oranı belirgin ölçüde azalmıştır (6, 42). ABD 2015 yılı sürveyans verilerine göre genel toplumda İPH insidansı 9,2/100.000, mortalite 1,03/100.000 olarak saptanmıştır. 65 yaş üstü kişilerde ise İPH insidansı (25/100.000) ve mortalite genel topluma göre çok daha yüksek saptanmıştır (5). Avrupa 2012 yılı invaziv bakteriyel hastalıklar sürveyans raporuna göre, genel toplumda İPH insidansı 5,2/100.000 iken, 65 yaş üstünde 15,4/100.000 olarak saptanmıştır. Tüm İPH olgularının %49’u ≥ 65 yaş, %39’u 25-64 yaş aralığında iken, sadece %2’si 15-24 yaş aralığındadır. En sık izole edilen serotipler 19-64 yaş aralığında 7F, ≥ 65 yaşta ise serotip 3 ve 19A’dır (6). İngiltere’de 2013-2014 sürveyans verilerine göre, erişkinlerde İPH insidansı 6,85/100.000 iken 65 yaş üstü kişilerde 20,85/100.000 olarak saptanmıştır (43).

Genel toplumun %15’ini 65 yaş ve üstü kişiler oluştururken, İPH olgularının üçte birini oluşturur. Yılda yaklaşık 15.000 İPH epizodu, %15’in üzerinde mortalite gözükmemektedir. (44). ABD 2015 yılı verilerine göre, İPH olgularının %68’ini bakteriyemik pnömoni, %17’sini primer bakteriyemi ve %7’sini menenjit oluşturmaktadır (5). İPH mortalitesi yaş ile doğru orantılı olarak artar ve 65 yaş üstünde en yüksektir (5, 6). İlerlemiş

kronik akciğer hastalığı, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, diyabetes mellitus (DM), aspleni, solid organ maligniteleri, hematolojik maligniteler ve immunsupresyon gibi altta yatan hastalığı olan genç erişkinlerde, diğer sağlıklı bireylere göre mortalite 2-5 kat daha fazla görülür (45, 46). Son 100 yılda antimikrobiyal tedavideki ilerlemelere rağmen İPH'a bağlı yüksek mortalite görülmeye devam etmektedir. ABD'de yaş dağılımına göre İPH insidansı ve mortalite oranları Şekil 3'te verilmiştir.

Pnömonokok hastalığı genel olarak çok bulaşıcı değildir. *S. pneumoniae* insandan insana yakın temas ile geçer (47). Menenjit kuşağında Batı Afrika'da toplum genelini etkileyen kapsüler serotip 1'in hakim olduğu epidemiler bildirilmiştir (48). Serotip 1, 5 ve 12F ile askeri kamplar, hapishaneler, evsiz bakım barınakları ve huzurevi gibi erişkinlerin toplu yaşadığı yerlerde daha küçük salgınlar bildirilmiştir. Afrika kökenli Amerikalılar, Amerikan yerlileri, Alaskada yaşayanlar ve Avusturalya Aborjinleri'nde tüm yaş gruplarında yüksek pnömokok hastalığı insidansı vardır. Bu durumun sosyoekonomik durum ve genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (1). Pnömonokok taşıyıcılığı ve hastalığı mevsimsellik göstermektedir. Kış ortası dönemde en yüksek oranda görülmekle birlikte sağlıklı çocuk ve erişkinlerde yıl boyu saptanabilmektedir (6). Soğuk hava ve düşük nem olan durumlarda influenza gibi solunum virüslerinin bulaşıcılığı artar ve kapalı ortamlarda yakın temas artar. Tropikal iklimlerde mevsimsel dağılım görülmez (49).



Şekil 3: Amerika Birleşik Devletleri'nde yaş dağılımına göre invaziv pnömokok hastalığı insidansı ve mortalite oranları (5)

2.4. Patogenez

2.4.1. Kolonizasyon

Pnömonokok, nazofarinkse tutunma ve burada yaşayabilme yeteneği sayesinde nazofarinkte kolonize olur. Kolonizasyon asemptomatik seyretmekte olup semptomatik enfeksiyon tablolarının büyük kısmı kolonizasyonu takiben gerçekleşir (50). Pnömonokok nazofarinks kolonizasyonu hayatın ilk haftalarında başlar. Kolonizasyon prevalansı bir yaşına kadar %10'dan %70-100'e kadar çıkar. Üç yaşına kadar yüksek taşıyıcılık devam eder ve sonrasında giderek azalarak erişkin yaş grubunda %2-30'a kadar düşer (7-10). Taşıyıcılık oranı örnek alınma yeri, yöntemi, uygulanan kültür ve moleküler tekniklere göre değişir (19). Taşıyıcılık süresi bir hafta ile altı ay arasında değişir. Erişkinlerde genel olarak daha düşük olup 2-4 hafta kadar sürer ancak aylarca devam edebilir (51).

Düşük gelirli ülkelerde yaşamak pnömonokok kolonizasyonu için önemli bir risk faktörüdür. Adegbola ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, düşük gelirli ülkelerde aşı öncesi dönemde ≤ 5 yaş çocuklarda havuzlanmış pnömonokok taşıyıcılığı prevalansı %64.8 (%95 GA, %49.8-%76.1), orta gelirli ülkelerde %47.8 (%95 GA, %44.7-50.8) olarak saptanmıştır. En sık görülen serotiplerin 6A, 6B, 19A, 19F ve 23F olduğu saptanmıştır (52). Yaş, toplu alanda yaşama, düşük sosyoekonomik durum, kırsal alanda yaşama, etnik köken, diğer patojenlerle taşıyıcılık, solunum yolu enfeksiyonları, aktif-pasif sigara maruziyeti, antibiyotik kullanımı (özellikle dirençli suşlar için) ve HIV enfeksiyonu artmış pnömonokok taşıyıcılığı ile ilişkili bulunmuştur. Taşıyıcılık mevsimsellik gösterir, kış ortasında pik yapar ancak çocuklarda yıl boyu saptanabilmektedir (7, 52, 53).

Nazofarinks kolonizasyonu pnömonokok bulaşında rezervuar ve kaynak görevi görür (50). *S. pneumoniae*, kolonize kişilerden diğer insanlara öksürük sırasında oluşan aerosollerle bulaşır. Partiküller 1-5 μm boyutunda olup üst solunum yolunda tutulur (54). Ek olarak tükürük veya ortak kullanılan bardak gibi eşyalar aracılığıyla bulaşabilir (55). Pnömonokok taşıyıcılığı, ortamda bulunan diğer streptokoklar, *Neisseria* türleri, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* ve diğer kolonizan mikroorganizmaların varlığından etkilenebilir. Bakteriler ortamda bulunan besin ve bağlanma bölgeleri için yarışarak, inhibitör moleküller üreterek, doğal ve edinilmiş immun yanıtı modifiye ederek birbiriyle etkileşir. Rhinovirus veya influenza virüs enfeksiyonu gibi TNF- α , IL-1 benzeri proinflamatuvar

sitokinlerin arttığı durumlarda, pnömokokun konak mukozasına tutunma, bağlanma ve epitel/endotelden migrasyonu kolaylaşmaktadır (7, 56).

Sonuç olarak; *S. pneumoniae*, kolonizasyonu arttırmak için mukozal çevre ile etkileşip adaptasyon gösterir. İnflamasyon durumunda asemptomatik taşıyıcılıktan mukozal ya da invaziv hastalığa dönüşebilir. Bir kişide kolonizasyona semptomatik enfeksiyon eşlik ediyorsa, kronik bir taşıyıcılıktan ziyade son birkaç haftada yeni bir pnömokok suşu eklenmiş demektir. Bunun nedeni erişkin ve çocuklarda kolonizasyondan kısa bir süre sonra antikor üretiminin olmasıdır (57).

2.4.2. Kapsül serotipleri ve kolonizasyondan hastalığa ilerleme

Kolonizasyona neden olan pnömokok serotipleri yaşa ve coğrafi bölgeye göre değişiklik gösterir. Pnömokok serotipi, İPH insidansını, şiddetini ve prognozu belirler (3). Belirlenmiş olan 90'dan fazla serotipin az bir kısmı insanda ciddi hastalığa neden olmaktadır. Kapsül tipleri arasındaki değişiklikler invazivlikte yaklaşık 60 kat artışa sebep olabilir (58-60). Hangi serotipin kolonizasyon (6A, 6B, 9N, 19F, 23F gibi), hangi serotipin invaziv hastalığa (14, 5, 1, 7F, 18C, 8, 38, 33F gibi) neden olacağını esas olarak kapsül serotipi belirler. İn vitro daha az kapsül üreten serotipler daha çok kolonizan iken, daha çok kapsül üretenler fagositoza daha dirençlidir. Serotipler arası klinik farklılıklar, konak ile etkileşimlerine bağlıdır. Kolonizan suşlar nonopsonik fagositoza dirençlidir, fakat alveolar makrofajlar tarafından ve kanda kompleman aracılığıyla temizlenir. Bu sebeple daha az İPH oluşumuna neden olurlar. Bunun tersi olarak, invaziv serotipler daha az kolonizasyon oluştururlar. Nötrofiller tarafından temizlenmezse, adhezin aracılı bağlanma ve epitelden translokasyon olur. Alveolar makrofajlar ve kompleman aracılı öldürmeye daha dirençlidir. Bununla birlikte kolonizan serotipler invaziv hastalığa neden olursa invaziv serotiplere göre daha yüksek mortaliteye neden olur (7, 59, 61-63).

Serotip dağılımı yaşa göre değişiklik göstermektedir. Ancak serotip tek başına, komorbiditesi olanlarda ve yaşlılarda, çocuklar ve genç erişkinlere göre mortalitenin daha yüksek oluşunu açıklamaya yeterli olmaz (45). Kapsüler serotip ekspresyonu gibi mikrobiyal faktörlerin yanında, bakteri ile konağın immun defansı arasındaki ilişki hastalık gelişimi ve mortaliteyi belirler. Genç sağlıklı erişkinlerde ise prognozu belirleyen en önemli faktör serotiptir (45, 62, 63). Bu nedenlerle pnömokokkal taşıyıcılığı anlamak, önlemek ve değerlendirmek büyük öneme sahiptir. Son dekatta konjuge polisakkarid pnömokok aşısı ile

aşılanan çocuklarda pnömokok taşıyıcılığı azalmıştır. Çocuklarda taşıyıcılık ve hastalık insidansında azalma ile birlikte erişkinlerde de aşı tipi serotiplerle invaziv hastalık insidansı azalmıştır (6, 42, 64, 65). Taşıyıcılıkta immün sistem uyarılır. Taşıyıcılık sonrası kişilerde nöraminidaz, PspA ve kapsüler polisakkarit antijenlere karşı antikor geliştiği saptanmıştır. Taşıyıcılık sonrası oluşan antikorlar ve antikordan bağımsız CD4+ T hücre yanıtı sonraki oluşacak taşıyıcılık ve enfeksiyona karşı koruyuculuk sağlar (7, 57, 66, 67).

2.4.3. Pnömokoka karşı immünolojik savunma mekanizmaları

Pnömokok kolonizasyonunda, konak immünolojik mekanizmalar ile hastalıktan korunmak için çalışırken bakterinin virülans faktörleri bu savunmayı aşıp hastalık oluşturmaya çalışır. Hastalıktan korunmada en önemli üç immünolojik mekanizma:

- 1) Kompleman aktivasyonu
- 2) Fagositoz aktivitesi
- 3) Spesifik antikor üretimidir.

Her biri mutlaka gerekli olup hiçbirisi tek başına bu invaziv mukozal patojeni temizlemede yeterli olmaz. Pnömokokkal hastalığa karşı savunmada mutlaka antikor cevabı olmalıdır. Aşı ya da hastalığa cevap olarak, en önemli virülans faktörü olan polisakkarid antijenlere karşı oluşan spesifik antikorlar hastalıktan koruyucudur. Küçük çocuklar ve immüno Kompromize kişilerde polisakkarid antijenlere karşı antikor cevabı zayıf olması nedeniyle invaziv hastalık riski artmıştır (1).

Antikorlar bakteri yüzeyinde bulunan polisakkarid kapsül ve protein yapılarına değişken Fab bölgeleriyle bağlanarak enfeksiyona karşı savaşmada yer alır. Bağlandıktan sonra antikorum efektör bölgesi olan Fc parçası, nötrofil ve makrofajlar gibi fagositik hücrelerin Fc reseptörüne bağlanarak fagositik hücre ve bakteri arasında köprü kurar. Bu sayede antikor bağımlı fagositoz ve ölüm gerçekleşir (1). Aynı zamanda kompleman proteinleri *S. pneumoniae* üzerinde bulunan yüzey moleküllerine ve fagositik hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanır. Her üç yoldan (klasik, alternatif ve lektin bağımlı) kompleman aktivasyonu olabilir. Kompleman aktivasyonu antikor bağımlı veya bağımsız olabilir ve mikroorganizmanın etkili bir şekilde fagosit edilip öldürülmesinde çok önemlidir (68).

Kapsül spesifik antikorlar B hücreleri tarafından sentezlenir. Polisakkarid antijenler doğrudan naiv ya da IgM hafıza hücrelerini uyararak IgM antikor cevabına yol açar. Bu sebeple pnömokokkal polisakkaridler T hücre bağımsız antijenler olarak tanımlanır. İleri

derece HIV enfeksiyonu olanlarda B hücrelerinde azalma olması nedeniyle polisakkarid pnömokok aşısına IgM cevabı azalmıştır (69). 2 yaş altı çocuklar, 65 yaş ve üstü erişkinler ve immunsupresiflerde de polisakkarid aşısıya IgM cevabı zayıftır (1, 70).

T hücreden bağımsız antijenler olarak bilinmesine karşın, pnömokok polisakkarid antijenleri CD4⁺ T hücre yanıtı oluşturabilir. Aktive T hücreleri doğrudan B hücreleri etkileşerek ya da sitokin salınımı yaparak erken yanıtı arttırır. IgM tipi antikor üretiminde IgG ve IgA üretimine geçişi sağlar. Bakteri yüzeyinde polisakkaridlere direkt veya kovalen bağlı protein yapılar ya da konjuge aşılar B hücrelerinden daha yüksek miktarda ve kaliteli antikor üretimini arttırmada aracılık eder. Bu artış protein bağlı polisakkaridlerin B hücre yüzeyinde bulunan antikorlara bağlanmasıyla oluşur. Alınan ve işlenen bağlı protein yapıların peptidleri MHC Class II aracılığı ile B hücre yüzeyinde eksprese olur. Bu antijen sunumu ile aktive olan yardımcı T lenfositler sayesinde polisakkarid-spesifik B lenfosit gelişimi olur ve polisakkarid antijenlere daha güçlü bağlanan antikor sentezi uyarılır (71).

Kandaki opsonize pnömokokların temizlenmesinde en önemli organ dalaktır. Fonksiyonel veya anatomik asplenik çocuklar ve erişkinlerde pnömokok enfeksiyonu riski 5-15 kat artar ve ağır seyreden pnömokok enfeksiyonları görülür. Pnömokok enfeksiyonu insidansı ve/veya şiddetini arttıran risk faktörleri Tablo 4’de verilmiştir (1).

İleri yaş kişilerin pnömokok hastalığına duyarlı olması multifaktöriyel sebeplere bağlıdır. Yaş ilerledikçe naiv T ve B hücre sayısında azalma olur. İmmünolojik mekanizmalara ek olarak fonksiyonel kapasitede azalma, gag refleksinde azalma, malnütrisyon, eşlik eden komorbid hastalıklar ve organ disfonksiyonu rol alır (1, 70).

2.5. Pnömokok ilişkili klinik sendromlar

S. pneumoniae, kolonize olduğu nazofarinksten direkt yayılım yoluyla orta kulak, sinüsler, trakea, bronşlar ve akciğerde, akciğerden komşuluk yoluyla yayılımla plevrada enfeksiyona (ampiyem) neden olur. Kalp kapakları, kemikler, eklemler, santral sinir sistemi ve peritoneal boşlukta hematogen yayılımla enfeksiyon oluşturabilir. Her zaman enfeksiyon oluşma yolu belirlenemeyebilir. Herhangi bir enfeksiyon odağı olmadan oluşan bakteriyemiye primer bakteriyemi denir. Akut otitis media, akut sinüzit ve non-bakteriyemik pnömoni mukozal enfeksiyonlar olarak değerlendirilirken, primer bakteriyemi, bakteriyemik pnömoni ve menenjit gibi enfeksiyonlar invaziv pnömokok hastalığı olarak tanımlanır (1, 50).

Tablo 4: Pnömonokok enfeksiyonu insidansı ve şiddetini arttıran risk faktörleri (1)

	Primer	Sekonder
Anatomik	Konjenital BOS kaçağı	Zayıf östaki tüpü drenajı Travmatik BOS kaçağı Kohlear implant KOAİ, astım, viral (influenza) enfeksiyon (Mukosilyer aktivitede azalma)
Antikor defekti	Konjenital agammaglobulinemi CVID Selektif IgA eksikliği Polisakkaridlere seçici yanıt azlığı Hiper-IgM sendromu Hiper-IgE sendromu	Kronik lenfositik lösemi Multiple myelom HIV enfeksiyonu
Kompleman eksikliği	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
Nötropeni	Siklik nötropeni	İlaç ilişkili nötropeni Aplastik anemi
Nötrofil disfonksiyonu	Fc γ reseptör IIa (R131 alleli) (IgG2 için düşük avidite) Chediak-Higashi sendromu	Diyabetes mellitus
Retikuloendotelial hücre defekti	Konjenital aspleni Hipospleni	Splenektomi Orak hücreli anemi Portal hipertansiyon
Kombine/diğer	IRAK4 eksikliği (sitokinlerde azalma)	Uç yaşlar (≤ 2 yaş ve ≥ 65 yaş) HIV/AIDS Kronik organ disfonksiyonu (akciğer, karaciğer, böbrek, kalp) Kronik alkol kullanımı Solid organ ve kemik iliği nakli Lenfoma
Çevresel		Hava kirliliği Sigara içme (pasif dahil) Kalabalık ortamda yaşama (çocuk gündüz bakım evleri, hapishane, asker koğuşu, vs.) Soğuk hava

2.5.1. Otitis media

Çocuklarda ve erişkinlerde otitis medianın en sık nedeni *S. pneumoniae*'dir. Viral üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerde östaki borusunun konjesyonla tıkanıp bakteriyel temizlenmenin sağlanamaması otitis media gelişiminde esas mekanizmadır. Akut otitis media gelişenlerin çoğunda sıklıkla enfeksiyondan birkaç hafta önce yeni bir serotiple kolonizasyon gelişmiştir. Otitis mediada en sık etken serotip 6, 14, 19F ve 23F iken, konjuge aşıların yaygınlaşması ile belirgin azalma görülmüştür (72, 73).

2.5.2. Akut sinüzit

Akut bakteriyel rinosinüzitin patogenezi otitis media ile benzer olup en sık saptanan etkenler *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*'dir. Viral enfeksiyonlar, hava kirliliği, allerjenler sinüs ağızlarında tıkanmaya ve drenajın aksamasına neden olur. Sinüste biriken sıvı, bakteriyel çoğalma ve akut sinüs enfeksiyonu oluşumuna neden olur. Ateş, öksürük, uzamış burun akıntısı ve baş ağrısı en sık görülen semptomlardır (74).

2.5.3. Menenjit

Erişkinlerde akut bakteriyel menenjitin en sık nedeni *S. pneumoniae*'dir. ABD'de çocukluk çağında konjuge pnömokok aşısının yaygın kullanımına rağmen bakteriyel menenjitin en sık nedeni olmaya devam etmektedir. Hastalık yoğunluğu küçük çocuklardan erişkinlere doğru kayma göstermiştir (75). Avrupa ve Türkiye'den bildirilen yayınlarda da erişkinlerde en sık bakteriyel menenjit etkeni olduğu gösterilmiştir (76-78). Türkiye'de çocukluk çağında konjuge pnömokok aşılarının yaygın kullanımı ile çocukluk çağı menenjitlerinde etken olarak sıklığı azalmaktadır (79).

Menenjit çoğunlukla hematojen yolla oluşur fakat bakterinin sinüs ya da orta kulaktan direkt yayılımı sonucunda da gelişebilir. Akut sinüzit ya da otitis mediası olanlarda menenjit gelişimi ve kafa travması, BOS kaçağı, kohlear implantı veya dura defekti olanlarda tekrarlayan pnömokok menenjiti olması direkt yayılımın kanıtı olarak gösterilebilir. Pnömokok, meninks ve subaraknoid aralığa ulaştığında hastalık oluşumunda fagositozdan kaçış ve inflamatuvar yanıt en önemli mekanizmalardır (80). Klinik olarak pnömokok menenjitini diğer bakteriyel menenjitlerden ayırmak mümkün değildir. BOS bulguları diğer bakteriyel menenjitlerle uyumludur. Santrifüj edilmiş BOS'ta gram boyama vakaların çoğunda tanıyı doğrulayabilir ama mutlaka kültür ile kanıtlanmalıdır. Mortalite %3-20 arasında değişmektedir (76).

2.5.4. Pnömoni

Avrupa’da yapılan çalışmalarda pnömoni tanılı hastaların %40-50’sinde etken *S. pneumoniae* olarak saptanmıştır (81). ABD’den daha yakın zamanda bildirilen yayınlarda ise etyolojiyi belirlemeye yönelik yapılan geniş tetkiklere rağmen toplum kökenli pnömonilerin %20-25’inde etken *S. pneumoniae* olarak saptanmıştır (82). Çocukluk çağı 7 değerli konjuge pnömokok aşılmasının yaygın olduğu ABD’de aşı sonrası dönemde yapılan bir çalışmada, 50 yaş ve üstü toplum kökenli pnömoni tanılı hastaların %13.8’inde etyolojik ajan olarak *S. pneumoniae* gösterilmiş ve en sık serotip olarak 19A, takiben sırasıyla 7F/A, 3 ve 5 saptanmıştır (83). Kanada’da ise toplum kökenli pnömoni tanısıyla yatan erişkin hastaların %23.2’sinde etken olarak pnömokok tanımlanmış ve en sık serotip 3, 7F, 19A ve 22F gözlenmiştir (84).

Türkiye’de 2003-2005 yılları arasında yapılan bir çalışmada toplum kökenli pnömoni tanılı hastalarda en sık etken olarak %14.7 oranında pnömokok saptanmıştır (85). Türkiye’de 2005-2011 yılları arasında, erişkinlerde bakteriyemi, menenjit ve pnömoni gibi invaziv pnömokok enfeksiyonlarında en sık serotip 3, 19F, 19A ve 6D saptanmıştır (22). Ulusal Hastalık Yüklü Çalışması 2013 yılı verilerine göre, ASYE 2000 yılında engelliliğe ayarlanmış yaşam yılı’nın (DALY) en sık beşinci nedeni iken, 2013 yılında 18. sıraya gerilemiştir. ASYE görülen kişilerin %33,8’inin ≥ 50 yaşında olduğu saptanmıştır (86). Yakın zamanda Türkiye’de yapılan bir çalışmada, hastaneye yatarak tedavi gören pnömoni tanılı hastaların %48,6’sı 65 yaş ve üzerinde olup, ortalama toplam tedavi maliyeti 557 € olarak saptanmıştır (87).

Alt solunum yolu enfeksiyonlarının patogeneğinde başlangıç genellikle nazofarinkste kolonize olan bakterinin solunum yoluna aspire edilmesidir. Nazofarinkste kolonize olan birçok bakteri olmasına karşın *S. pneumoniae* virülansı sebebiyle pnömoninin en önemli nedenidir. Sigara maruziyeti, KOAH, alkolizm, maligniteler, kronik karaciğer hastalığı, intravenöz ilaç kullanımı, konjestif kalp yetmezliği, DM ve HIV enfeksiyonu pnömoni gelişimi için risk faktörleridir (1). Kış aylarında çocuklarda ve erişkinlerde viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının artması ve kapalı ortamlarda kalış gibi nedenlerden dolayı pnömokokkal pnömoni pik yapar (49).

Bakteriyemik pnömokok pnömonisinde mortalite %14-17 civarında gözlenmektedir. Mortalite için bağımsız risk faktörleri ise ileri yaş, huzurevinde yaşama, komorbid hastalıklar,

demans, alkolizm, uygunsuz antibiyotik kullanımı, multilober pnömoni ve serotip olarak belirtilmektedir (88, 89). İleri yaş erişkinlerde konjuge pnömokok aşısının kullanımı ile toplum kökenli pnömoniyeye bağlı mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (90).

2.5.5. Diğer klinik tablolar

Pnömokok daha nadir olarak konjonktivit, endokardit, pürülan perikardit, peritonit, septik artrit, osteomyelit, epidural abse, beyin absesi, deri-yumuşak doku enfeksiyonu gelişimine neden olabilir (1).

2.6. Korunma ve aşılar

Pnömokok hastalığından korunmanın en etkili yolu aşı olmaktır. Günümüzde en sık hastalık etkeni olarak karşımıza çıkan serotipleri kapsayan 23 değerli polisakkarid aşı (PPA23) ve konjuge pnömokok (7 değerli konjuge pnömokok aşısı – KPA7, 10 değerli konjuge pnömokok aşısı – KPA10, 13 değerli konjuge pnömokok aşısı – KPA13) aşıları bulunmaktadır. PPA23, kapsadığı her bir 23 serotip için yüksek miktarda (25 µg) kapsüller polisakkarid içerirken, konjuge aşılar daha düşük miktarda kapsüller polisakkarid (2-4 µg) ve immununojeniteyi arttırmak için taşıyıcı protein içerirler (13, 91). Pnömokok aşıları ve içerdikleri serotipler karşılaştırmalı olarak Tablo 5’de verilmiştir.

PPA23, serotip 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F’i kapsamaktadır. ABD’nde 1983’ten bu yana lisanslıdır. Polisakkarid antijen içeren bir aşı olması nedeniyle hücresel immüniteyi uyarmaz, koruyuculuğu zamanla düşer ve taşıyıcılık üzerine etkisi yoktur. Polisakkarid antijene karşı antikor cevabı zayıf olması sebebiyle iki yaş altında kullanılmamaktadır (91). ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), PPA23’ü 1997’den bu yana pnömokok hastalık riski yüksek erişkinlere ve 65 yaş üstü tüm kişilere önermektedir. 2010 yılında aşı endikasyonlarına sigara içme ve astım eklenmiştir (92). Kohlear implant, BOS kaçağı, DM, kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı gibi yüksek riske sahip 19-64 yaş aralığında olan erişkinlere tanı anında 1 doz önermektedir. Kişi 65 yaşına geldiğinde ve ilk dozdan 5 yıldan fazla geçmiş ise ikinci doz önerilmektedir (93). PPA23 erişkinlerde İPH’a karşı koruyucu iken, immunkompromize hastalarda koruyuculuğu düşüktür. Toplum kökenli noninvaziv pnömokok pnömonisine karşı koruyuculuğu tartışmalıdır (11, 12).

PPA23’ün iki yaş ve altında kullanılamaması sebebiyle konjuge pnömokok aşıları geliştirilmiştir. Polisakkarid antijenlere protein bir yapı bağlanarak immunojenitesi

arttırılmıştır. T hücre yanıtını uyararak daha güçlü antikor yanıtı ve hafıza hücre oluşumunu sağlayarak daha uzun süreli bir koruyuculuk sağlar. Konjuge aşılar nazofaringeal pnömokok taşıyıcılığını azaltır ve bu şekilde hastalığın yayılmasını engelleyerek aşılanmayan kişileri de hastalıktan korur. Ayrıca dirençli pnömokok serotiplerinin taşıyıcılığını azaltarak antibiyotik direncini azaltır (13).

KPA7, 2000 yılında küçük çocukların aşılmasında ilk lisans alan konjuge pnömokok aşısıdır. Serotip 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F'yi kapsamaktadır (94). KPA7 ile yaygın aşılama sonrası aşı tipi serotipler ile İPH insidansı ve taşıyıcılık azalırken, aşı dışı serotipler (1, 3, 5, 6A, 6C, 7F, 12F, 19A ve 22F) yaygınlaşmış ve serotip kayması yaşanmıştır (95). 2009'da KPA10, European Medicines Agency (EMA) tarafından 2 yaş ve altı çocuklarda onay almıştır. Bu aşı KPA7 serotiplerine ek olarak 1, 5 ve 7F serotiplerini içermektedir, fakat son dönemde önem kazanan 19A serotipini içermemektedir (13). Son olarak 2010 yılında KPA13 onay almıştır. KPA13, KPA10 serotiplerine ek olarak serotip 3, 6A, 19A'ya karşı oldukça etkin koruma sağlamakta ve 2010 yılından bu yana ABD ve Avrupa ülkeleri başta olmak üzere birçok ülkede 2 yaş altı çocuklar KPA13 ile yaygın olarak aşılanmaktadır (14). Türkiye'de KPA7 2008 yılında, KPA13 ise 2011 yılında ulusal çocukluk çağı aşılama takvimine girmiştir ve günümüzde ≤ 2 yaş çocuklarda aşılama oranının %95'in üzerinde olduğu bildirilmektedir (15).

Tablo 5: Pnömokok aşıları ve içerdikleri serotiplerin karşılaştırılması (3)

Aşı (piyasa ismi)	Lisans yılı	Taşıyıcı protein	İçerdiği serotipler	Polisakkarid miktarı (µg)
PPA23 (Pneumo 23, Pneumovax)	1983	Yok	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F	25
KPA7 (Prevenar)	2000	CRM ₁₉₇	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F	6B 4, diğerleri 2
KPA10 (Synflorix)	2008	NTHi protein D, tetanus toksoidi, difteri toksoidi	KPA7 + 1, 5, 7F	4, 18C, 19 F 3, diğerleri 1
KPA13 (Prevenar 13)	2009	CRM ₁₉₇	KPA10 + 3, 6A, 19A	6B 4,4, diğerleri 2,2

FDA (Food and Drug Administration), 2011 yılında KPA13'ü, 50 yaş ve üstü kişilerde pnömokokkal pnömoni ve İPH'dan korunmada onaylamıştır. 2012'de ACIP, KPA13'ün 19 yaş ve üstü immunkompromize kişilerde, anatomik veya fonksiyonel asplenisi olan, kohlear implantı olan, BOS kaçağı olan kişilerde kullanımını önermiştir (96). Bu kişilerde KPA13 yapıldıktan ≥ 8 hafta sonra PPA23 önerilmektedir. Kişi 65 yaşına geldiğinde ve ilk dozdan 5 yıldan fazla geçmiş ise ikinci doz PPA23 önerilmektedir (93).

Hollanda'da yürütülen ve 84496 erişkinin katıldığı randomize kontrollü CAPITA çalışmasının sonuçlarına göre KPA13 ile aşılanan kişilerde aşı serotipi ile olan noninvaziv toplum kökenli pnömonide %45 ve invaziv pnömokokkal hastalıkta %75 azalma olduğu saptanmıştır. Bu çalışmayla KPA13'ün erişkinlerde etkinliği kanıtlanmıştır (97). Bu çalışmanın ön sonuçlarına dayanarak Ağustos 2014'te ACIP tarafından PPA23 ile birlikte KPA13'ün kombine olarak 65 yaş üstü erişkinlerde rutin kullanımı önerilmiştir (16). ABD'de 2013 yılında pnömokok aşılama oranları 65 yaş üstünde %59.7, 19-64 yaş aralığında risk faktörü olan kişilerde %21.2 olarak bildirilmiştir (98). Türkiye'de 2009-2013 yılları arasında yapılan bir çalışmada toplum kökenli pnömoni tanısıyla yatırılan hastaların pnömokok aşısı yaptırma oranı %9 olarak saptanmıştır (99).

Ülkemizde Mart 2016'da Bağışıklama Danışma Kurulu toplantısında aşı ile önlenebilir hastalıklar açısından risk grupları ve bu gruplara yönelik uygulanması gereken aşı şemaları gözden geçirilmiştir. Erişkin yaş risk gruplarının aşılama şemaları Haziran 2016'da sağlık kurumlarına bildirilmiş ve hangi sebeple başvurursa başvursun risk faktörü taşıyanların aşılamalarının yapılması konusunda bilgi verilmiştir. Aşıların yataklı tedavi kurumları ve aile hekimlerine sağlık müdürlükleri tarafından temin edilmesi kararlaştırılmıştır. Aralık 2016'da Sağlık Bakanlığı tarafından "Aşı ile Önlenebilir İnvaziv Bakteriyal Hastalıkların Sürveyansı Rehberi" yayınlanmış olup Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında 19-64 yaş arası olup risk faktörü taşıyan ve 65 yaş ve üstü olan tüm kişilerin KPA13 ve PPA23 ile aşılması gerekliliği vurgulanmıştır (100).

Erişkinlerde hastanın yaşı, altta yatan hastalıkları ve önceki aşılama öyküsüne bakılarak KPA13 ve PPA23 aşılarının sıklığı ve dozlar arası aralıkları belirlemek zor olabilir. Erişkinlerde 13 değerli konjuge pnömokok aşısı ve 23 değerli polisakkarid pnömokok aşısı endikasyonları ve uygulama aralıkları Tablo 6'da verilmiştir.

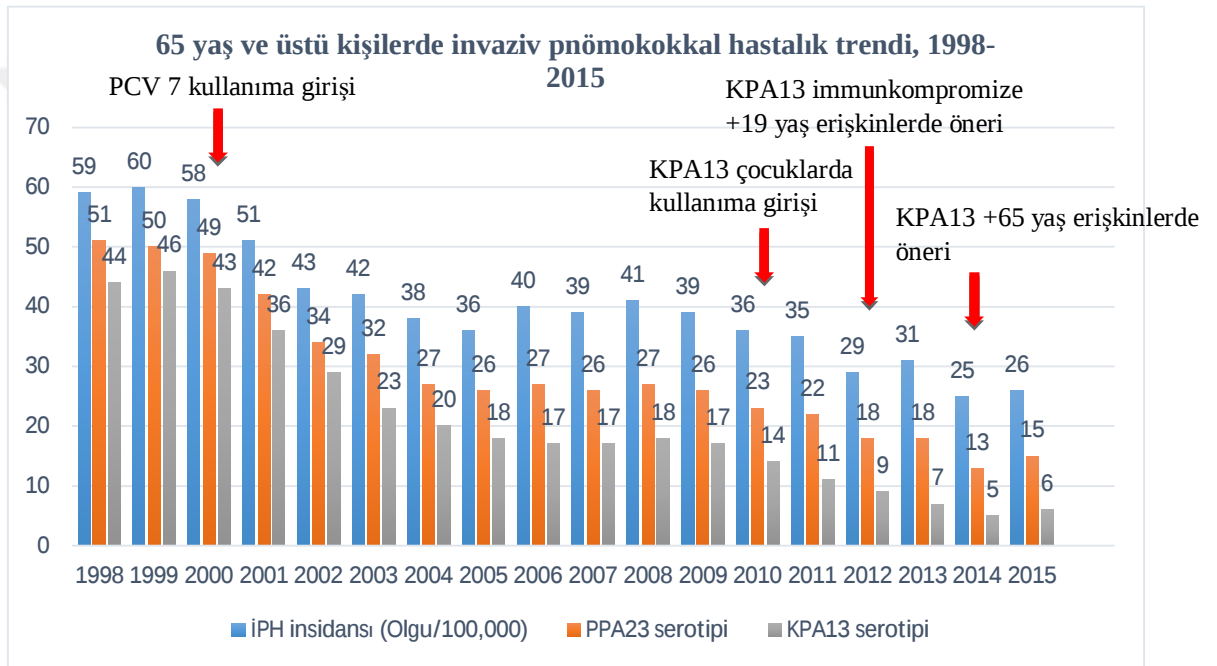
Erişkin bir hastaya pnömokok aşısı yapılırken aşağıdaki durumlara dikkat edilmelidir:

- Erişkinlere hayat boyu tek doz KPA13 önerilir ve zamanlaması kişinin yaşına ve risk durumuna göre belirlenir.
- PPA23 doz sayısı:
 - o İmmüno-kompromize kişiler ve anatomik ya da fonksiyonel asplenisi olan kişilerde en fazla 3 doz: 19-64 yaş aralığında iki, 65 yaş ve üstünde bir doz.
 - o Kronik hastalığı olanlar, huzurevinde yaşayanlar, BOS kaçağı ya da kohlear implantı olanlar en fazla 2 doz: 19-64 yaş aralığında bir, 65 yaş ve üstünde bir doz.
 - o Altta yatan başka risk faktörü olmayan 65 yaş ve üstü kişilere ise tek doz PPA23 yapılmalıdır.
- Hiç aşılanmamış bir kişide KPA13 ve PPA23 endike olduğu durumlarda önce KPA13 yapılmalıdır. Her iki aşı aynı anda yapılmamalıdır.
- Pnömokok aşılması eksik ya da bilinmeyen erişkinlere hem KPA13 hem PPA23 yapılmalıdır.
- 65 yaş ve üstü kişilerde PPA23, KPA13'ten 6-12 ay sonra yapılmalıdır. 19-64 yaş aralığında immüno-kompromize olanlar, anatomik ya da fonksiyonel asplenisi olanlar, BOS kaçağı veya kohlear implantı olanlarda KPA13'ten en az 8 hafta sonra uygulanmalıdır (93).

Konjuge aşıların çocukluk çağında aşılama oranlarının artması ile çocuklarda ve aynı zamanda aşılanmayan erişkinlerde taşıyıcılık ve aşı serotipi ile pnömokok hastalığı insidansında azalma görülmüş olup yaygın görülen serotip dağılımı da değişmiştir. Özellikle KPA13'ün kapsamadığı serotiplerin taşıyıcılığı artmıştır (6, 17, 18, 42). Türkiye'de ≤ 2 yaş çocuklarda 2008-2010 yıllarında en sık saptanan İPH serotipleri 19F ve 6B iken, 2011-2012 yıllarında serotip 3, 6A ve 19A saptanmıştır (21).

Bu sebeplerden dolayı toplum bazında prevalans çalışmaları çok önemlidir. Şu anda kullanılan aşılama programının etkinliğinin ve kullanılabilirliğinin takibi ve gelecekte olacak hastalıkların önlenbilmesinde yol gösterici olması nedeniyle pnömokok hastalığının ve taşıyıcılığın değişen epidemiyolojisinin yakından takip edilmesi gerekmektedir (19). Şekil 4'te Amerika Birleşik Devletlerinde 65 yaş ve üstü kişilerde pnömokok aşıları ile birlikte değişen invaziv pnömokok hastalığı insidansı verilmiştir.

Türkiye’de ulusal pnömokok sürveyans sistemi kurulması için çalışmalar yapılmaktadır. İPH ve pnömokok taşıyıcılığında serotip sürveyansının yapılması, pnömokok aşılmasının etkinlik/kapsayıcılığının ve serotip kaymasının takip edilebilmesi için çok önemlidir (20). Literatürde Türkiye’den erişkinlerde pnömokok taşıyıcılığında serotip belirlenmesi üzerine yapılmış çalışmalar yetersizdir. İPH etkeni serotiplerin belirlendiği lokal sürveyans ve epidemiyoloji çalışmaları bulunmaktadır (21, 22). Ülkemizde erişkinlerde pnömokok taşıyıcılığı ve serotip dağılımının sürveyansının yapılmaması ve bundan dolayı aşılama politikalarının belirlenememesi önemli bir eksiktir.



Şekil 4: Amerika Birleşik Devletleri’nde 65 yaş ve üstü kişilerde pnömokok aşıları ile birlikte değişen invaziv pnömokok hastalığı insidansı (42)

Tablo 6: Erişkinlerde 13 değerli konjuge pnömokok aşısı ve 23 değerli polisakkarid pnömokok aşısı endikasyonları ve uygulama aralıkları (93)

Tıbbi endikasyon	Altta yatan hastalık	≥19 yaş için KPA13	19-64 yaş için PPA23		≥65 yaş için KPA13	≥65 yaş için PPA23
		Öneri	Öneri	Aşı tekrarı	Öneri	Öneri
-	-				+	+
İmmunkompetan kişiler	Alkolizm					KPA13'ten 1 yıl sonra*
	Kronik kalp hastalığı					
	Kronik karaciğer hastalığı					+
	Kronik akciğer hastalığı		+		+	KPA13'ten 1 yıl sonra*
	Sigara içme DM					
	Kohlear implant BOS kaçağı		+		+	+
		+	KPA13'ten 8 hafta sonra		Daha önceden KPA13 aşısı yoksa	KPA13'ten 8 hafta sonra*
Fonksiyonel/ anatomik aspleni	Konjenital/edinilmiş aspleni		+	+	+	+
	Orak hücreli anemi	+	KPA13'ten 8 hafta sonra	İlk PPA23 dozundan 5 yıl sonra	Daha önceden KPA13 aşısı yoksa	KPA13'ten 8 hafta sonra*
İmmunkompromize kişiler	Kronik böbrek yetmezliği					
	Nefrotik sendrom					
	Konjenital/edinilmiş immün yetmezlik		+	+	+	+
	Jeneralize malignite					
	HIV enfeksiyonu	+	KPA13'ten 8 hafta sonra	İlk PPA23 dozundan 5 yıl sonra	Daha önceden KPA13 aşısı yoksa	KPA13'ten 8 hafta sonra*
	İatrojenik immunsupresyon					
	Hematolojik maligniteler					
	Solid organ transplantasyonu					
* 65 yaş altında PPA23 yapıldıysa ondan 5 yıl sonra						

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Araştırma tipi

Araştırma, kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır.

3.2. Evren ve örnek seçimi

Araştırma evreni olarak, İzmir Narlıdere Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi'nde Dinç bloklarda ikamet eden 65 yaş ve üstü kişiler belirlendi. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kişilerin araştırmaya dahil edilmesi planlandı.

3.3. Çalışmanın değişkenleri

3.3.1. Bağımsız değişkenler

- 1) Yaş ve cinsiyet
- 2) Kronik akciğer hastalığı (KOAH, Amfizem, Astım)
- 3) Kronik kalp hastalığı (Konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomyopatiler) (Hipertansiyon dahil değil)
- 4) Diyabetes mellitus
- 5) Serebrospinal sıvı kaçağı veya kohlear implantı olanlar
- 6) Alkolizm
- 7) Kronik karaciğer hastalığı
- 8) Sigara kullanımı
- 9) Orak hücreli anemi/ diğer hemoglobinopatiler
- 10) Konjenital veya edinilmiş aspleni
- 11) Konjenital veya edinilmiş immun yetmezlik
- 12) HIV enfeksiyonu
- 13) Kronik böbrek yetmezliği/ nefrotik sendrom
- 14) Hematolojik maligniteler
- 15) Solid organ maligniteleri
- 16) İyatrojenik immunsupresyon
- 17) Solid organ transplantasyonu
- 18) Son bir ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü
- 19) Son bir ay içinde antibiyotik kullanımı
- 20) Önceki pnömokok aşılması

3.3.2. Bağımlı değişkenler

1) Nazofaringeal sürüntüde pnömokok izolasyonu

3.4. Dahil edilme kriterleri

- 65 yaş ve üstü olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

3.5. Dışlama kriterleri

- 65 yaş altında olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek

3.6. Veri toplama biçimi

Huzurevine 09-31 Mart 2017 tarihleri arasında hafta içi günlerde gidilerek her bloğun sağlık birimindeki doktor odasında çalışıldı. Huzurevinde kalan kişilerin hepsi yüksek devlet memuru (Emekli Sandığı) emeklisi olup eğitim düzeyleri ve sosyokültürel seviyeleri yüksektir. Dinç blokların sakinleri, fiziksel olarak aktif ve öz bakımlarını kendileri yapabilen kişilerden oluşmakta ve iki kişilik odalarda kalmaktadırlar. Blok sakinlerinin hepsi odalarından telefonla aranarak çalışma hakkında bildirildi ve çalışmaya katılmayı kabul edenler örnek alımı için doktor odasına çağırıldı. Çalışmaya katılmayı kabul edip doktor odasına gelen tüm gönüllülere bilgilendirilmiş onam formu okutularak yazılı onayları alındı. Olguların bağımsız değişkenlerini sorgulayan olgu kayıt formu dolduruldu. Olgu kayıt formu örneği Ek 1’de verilmiştir.

3.7. Etik onay ve izinler

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 2016/31-31 Karar No ile etik onay alınmıştır. Çalışmanın yapılacağı merkez olan Narlıdere Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi Müdürlüğü ve bağlı olarak çalıştığı Türkiye Cumhuriyeti Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı’ndan izin alınmıştır.

3.8. Gerekli malzemeler

3.8.1. Nazofarinks sürüntü örneğinin alınması ve kültürü

- 1) Alüminyum saplı ince steril eküvyon (Cultiplast tampone swab, LP Italiana Spa, Milano/İtalya) (Şekil 5)
- 2) Steril Stuart taşıma besiyeri (BTR, GÜL-KA Kimya, Ankara/Türkiye)
- 3) %5 Koyun Kanı olan Columbia Agar (Becton Dickinson, Heidelberg/Almanya)
- 4) Tek kullanımlık steril öze (Ansa/Microloop 10 µl)
- 5) Cam kavanoz (Kapaklı 5 lt'lik) (Şekil 6)
- 6) Mum
- 7) Etüv (EN 500, Nüve)
- 8) Katalaz ayırıcı (ChemBio, Bilge Kimya San ve Tic. İstanbul/Türkiye)
- 9) Lam
- 10) Gram boya seti (Becton Dickinson)
- 11) Işık mikroskopu (Nikon Eclipse E200)



Şekil 5: Alüminyum saplı ince steril eküvyon

3.8.2. Pnömonların ayırıcı tanı testleri

- 1) 0,5 McFarland bulanıklık standardı
- 2) Sıvı besiyeri (Tryptik soy broth)
- 3) Steril tek kullanımlık pamuklu çubuk
- 4) %5 Koyun Kanı olan Columbia Agar (Becton Dickinson, Heidelberg/Almanya)
- 5) Optokin diski 5 µg (BBL Taxo Discs, Becton Dickinson, Heidelberg/Almanya)
- 6) Cam kavanoz
- 7) Mum
- 8) Etüv
- 9) % 10'luk sodyum deoksikolat çözeltisi



Şekil 6: %5-10 CO₂ içeren ortam sağlamak için kullanılan cam kavanoz ve mum

3.8.3. Pnömonokların kapsül serotiplerinin belirlenmesi

- 1) Fosfat tamponlu salin (PBS)
- 2) Steril distile su
- 3) Kapaklı şeffaf mikrosantrüfuj tüpü (2 ml)
- 4) Pneumotest Plus (Statens Serum Institut, Kopenhag/Danimarka) (Şekil 7)
- 5) %1'lik metilen mavisi süspansiyonu
- 6) %70'lik alkol
- 7) Lam ve lamel
- 8) 100-1000 µl, 10-100 µl, 1-10 µl'lik otomatik pipet ve steril pipet uçları
- 9) Işık mikroskobu
- 10) İmersiyon yağı

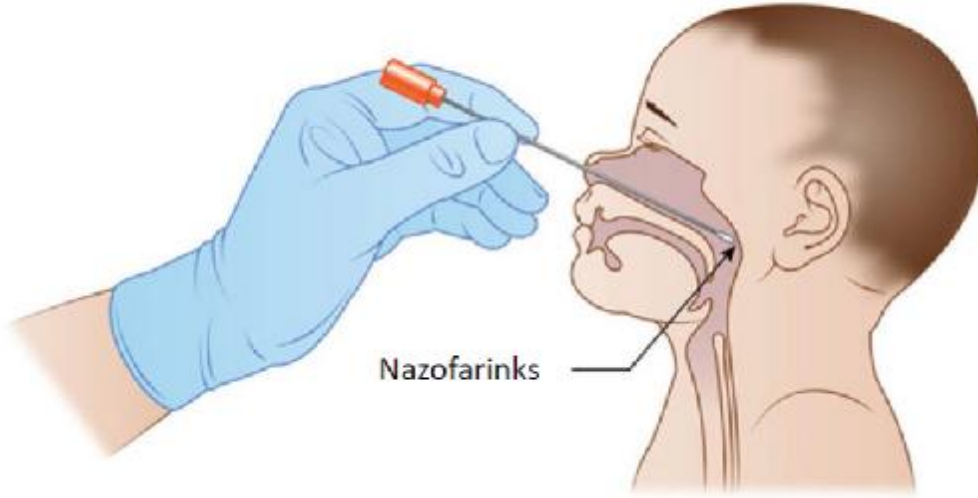


Şekil 7: Pneumotest Plus (Statens Serum Institut, Kopenhag/Danimarka)

3.9. Yöntemin uygulanması

3.9.1. Nazofarinks sürüntü örneğinin alınması ve kültürü

- 1) DSÖ, erişkinlerde pnömokok taşıyıcılığını araştırmak için hem nazofarinks hem orofarinksten örnek alınmasını, tek bir yerden alınacak ise daha duyarlı olması sebebiyle nazofarinksten kalsiyum aljinat, rayon, dacron veya naylon eküvyon ile alınmasını önermektedir (19). Çalışmaya katılan erişkinlerden alüminyum saplı ince eküvyon ile nazal yolla girilerek nazofarinks duvarına ulaşıldı ve eküvyon 360⁰ çevirilerek nazofarinks sürüntü örneği elde edildi.
- 2) Bu örnekler, Stuart taşıma besiyerine konarak mümkün olan en kısa sürede Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'na getirilerek işleme alındı.
- 3) Taşıma besiyeri içindeki eküvyonlar %5 Koyun Kanı içeren Columbia agara sürüldü ve öze ile tek koloni ekimi yapıldı.
- 4) Plaklar %5 CO₂ içeren ortamda 35-37 °C'de 18-24 saat süreyle inkübe edildi.
- 5) Besiyerinde pnömokok koloni morfolojisi gösteren alfa hemoliz oluşturan geniş mukoid görünümde, grimsi koloniler veya inkübasyon süresi uzadıkça ortası çökük şekilde görünen koloniler incelemeye alındı.
- 6) Pnömokok morfolojisi gösteren kolonilere katalaz testi uygulandı. Katalaz negatif saptanan koloniler gram boyamasıyla incelendi.
- 7) Gram boyama incelemesinde, gram pozitif boyanan, birbirine bakan yüzleri düz veya hafif yuvarlak, lanset şeklinde diplokokların görüldüğü kolonilerden %5'lik koyun kanlı besiyerine saf kültür alınıp aynı şartlarda inkübe edildi.
- 8) Saf kültürden izole edilen bakterilerin pnömokok olduklarının doğrulanması amacıyla optokin duyarlılığı ve safrada erime testleri uygulandı.
- 9) Pozitif kontrol olarak *S. pneumoniae* ATCC 49619 standart kökeni kullanıldı.



Şekil 8. Eküvyon ile nazofaringeal sürüntü alınması (19)

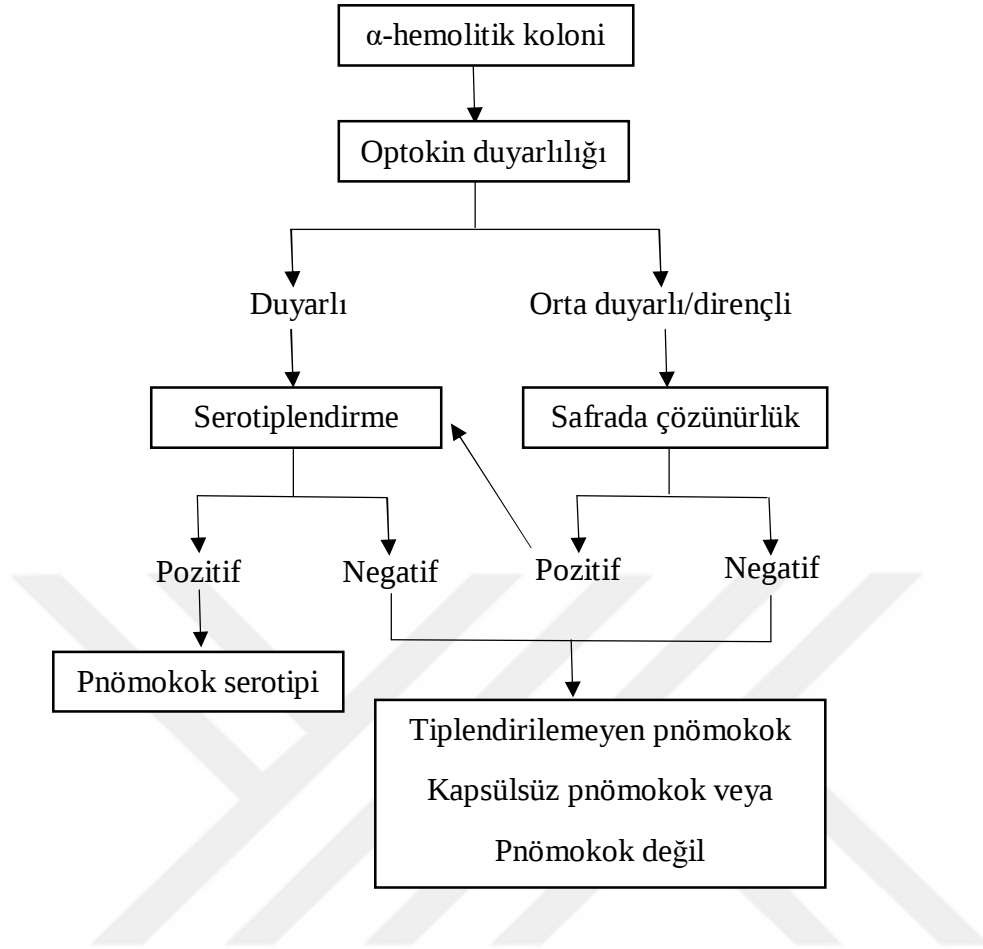
3.9.2. Pnömonkların ayırıcı tanı testleri

- 1) Optokin duyarlılık testi: *S. pneumoniae*'nın diğer alfa hemolitik streptokoklardan ayrılması amacıyla optokin duyarlılık testi uygulandı.
 - Bunun için saf kültürden hazırlanan süspansiyon, 0.5 McFarland bulanıklığında olacak şekilde hazırlanarak %5 koyun kanı içeren kanlı agar besiyerine yayıldı.
 - Orta kısmına 5 µg optokin içeren kuru diskler yerleştirildi.
 - Besiyeri 35 °C'de %5 karbondioksit içeren ortamda 18-24 saat inkübe edildi.
 - İnkübasyon sonunda diskin etrafında oluşan inhibisyon çapları değerlendirildi ve inhibisyon çapı 14 mm ve üzerinde olan kökenler *S. pneumoniae* olarak tanımlandı.
- 2) Safrada erime testi: Optokine dirençli pnömokok kökenleri olabileceği için safrada erime testi de uygulandı.
 - Koloni morfolojisi pnömokoka benzeyen ancak optokine dirençli ya da sınırda duyarlı çıkan kolonilerin üzerine sodyum deoksikolatın %10'luk çözeltisinden damlatıldı.
 - 35 °C'de 30 dakika yüz yukarı inkübe edildi.
 - Bu süre içinde dağılarak eriyen koloniler *S. pneumoniae* olarak belirlendi.

3.9.3. Pnömonokların kapsül serotiplerinin belirlenmesi

Kapsül serotipleri, Statens Serum Institut (Kopenhag, Danimarka) tarafından hazırlanan kapsül antiserumları içeren Pneumotest Plus kullanılarak Dünya Sağlık Örgütü'nün referans yöntem olarak kabul ettiği koagülünasyon ve kapsül şişme (Quellung) reaksiyonları ile belirlendi (19, 101).

- 1) Bakteri süspansiyonunun hazırlanması: 300 µl PBS içerisine %5'lik koyun kanlı agarda 35-37 °C'de, %5 karbondioksitli ortamda üretilmiş olan bir öze dolusu pnömonok eklenerek 10 saniye karıştırıldı.
- 2) Antiserumların hazırlanması: 100 µl steril PBS 100 µl antiserum karıştırılarak homojen bir süspansiyon hazırlandı. Karışım +4 °C'de saklanarak bir hafta süreyle kullanıldı.
- 3) Kapsül şişme reaksiyonunun uygulanması:
 - Temiz lamlar %70'lik etil alkol ile silindi.
 - Lam üzerine hasta numarası, negatif kontrol ve serum kodu yazıldıktan sonra 3 µl %1'lik metilen mavisi, 3 µl antiserum ve 3 µl hazırlanmış bakteri süspansiyonundan eklendi.
 - Negatif kontrol olarak bakteri süspansiyonu yerine 3 µl PBS ile hazırlanan karışım kullanıldı.
 - Her test sırasında aynı lam üzerinde hem test karışımı hem de negatif kontrol olması sağlandı.
- 4) Test karışımı ve negatif kontrolün üzeri lamel ile kapatılarak 5 dakika sonra x100 objektif (x100 büyütme) ile kapsül şişme reaksiyonu değerlendirildi.
- 5) Sonuçlar ilgili çapraz tabloya bakılarak (Pneumotest Plus-Statens Serum Institut, Kopenhag-Danimarka prospektüs-çapraz tablo) belirlendi. Önce sırasıyla B, H, A, C, D, E, F antiserum havuz sonuçları değerlendirildi. Pozitif saptanan antiseruma göre P, Q, R, S, T havuzları test edilerek serogrup/serotip belirlendi. Örnek olarak, H antiserum havuzunda pozitiflik saptanması durumunda çapraz tabloya bakılarak serogrup 14 için P, 23 için Q ve 15 için S antiserum havuzları çalışıldı ve sonuçlar değerlendirildi. Serogrup 23 ya da 15 saptanması durumunda serotip belirlemek için faktör serumları çalışıldı. Pneumotest kit prospektüs-çapraz tablosu Tablo 7'de verilmiştir. Quellung reaksiyonu negatif ve pozitif sonuçların mikroskopik görünimleri Şekil 12 ve Şekil 13'de verilmiştir.



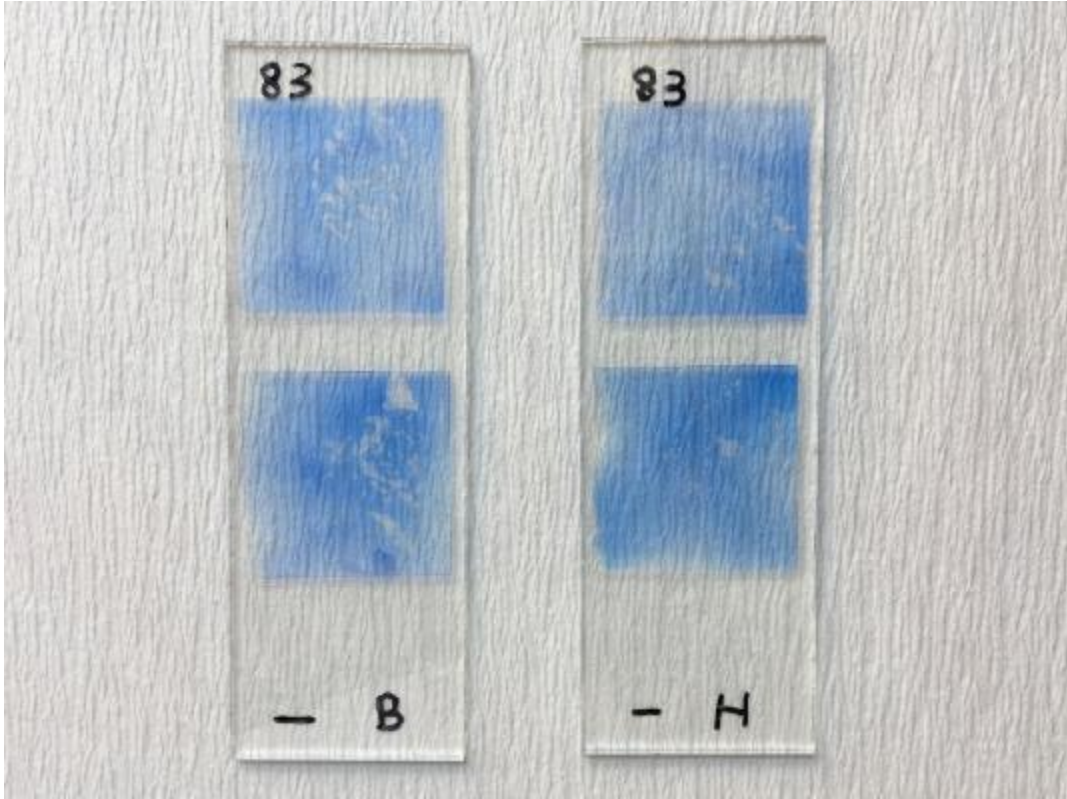
Şekil 9: Nazofaringeal taşıyıcılıkta *Streptococcus pneumoniae* serotiplerinin belirlenmesi algoritması (19)

Tablo 7: Pneumotest Plus (Statens Serum Institut, Kopenhag, Danimarka) prospektüs-
çapraz tablosu (101)

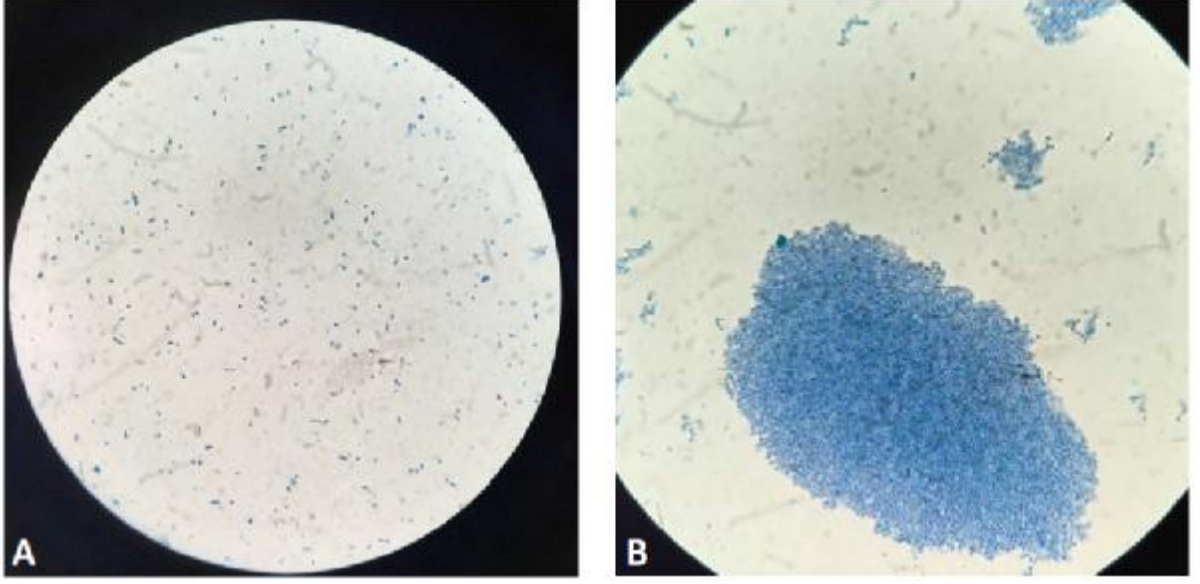
Havuz	P	Q	R	S	T	Aşı dışı grup/tipler
A	1	18 (18F, 18A, 18B, 18C)	4	5	2	
B	19 (19F, 19A, 19B, 19C)	6 (6A, 6B, 6C, 6D)	3	8		
C	7 (7F, 7A, 7B, 7C)				20	24 (24F, 24A, 24B), 31, 40
D			9 (9A, 9L, 9N, 9V)		11 (11F, 11A, 11B, 11C, 11D)	16 (16F, 16A), 36, 37
E			12 (12F, 12A, 12B)	10 (10F, 10A, 10B, 10C)	33 (33F, 33A, 33B, 33C, 33D)	21, 39
F				17 (17F, 17A)	22 (22F, 22A)	27, 32 (32F, 32A), 41 (41F, 41A)
H	14	23 (23F, 23A, 23B)		15 (15F, 15A, 15B, 15C)		13, 28 (28F, 28A)



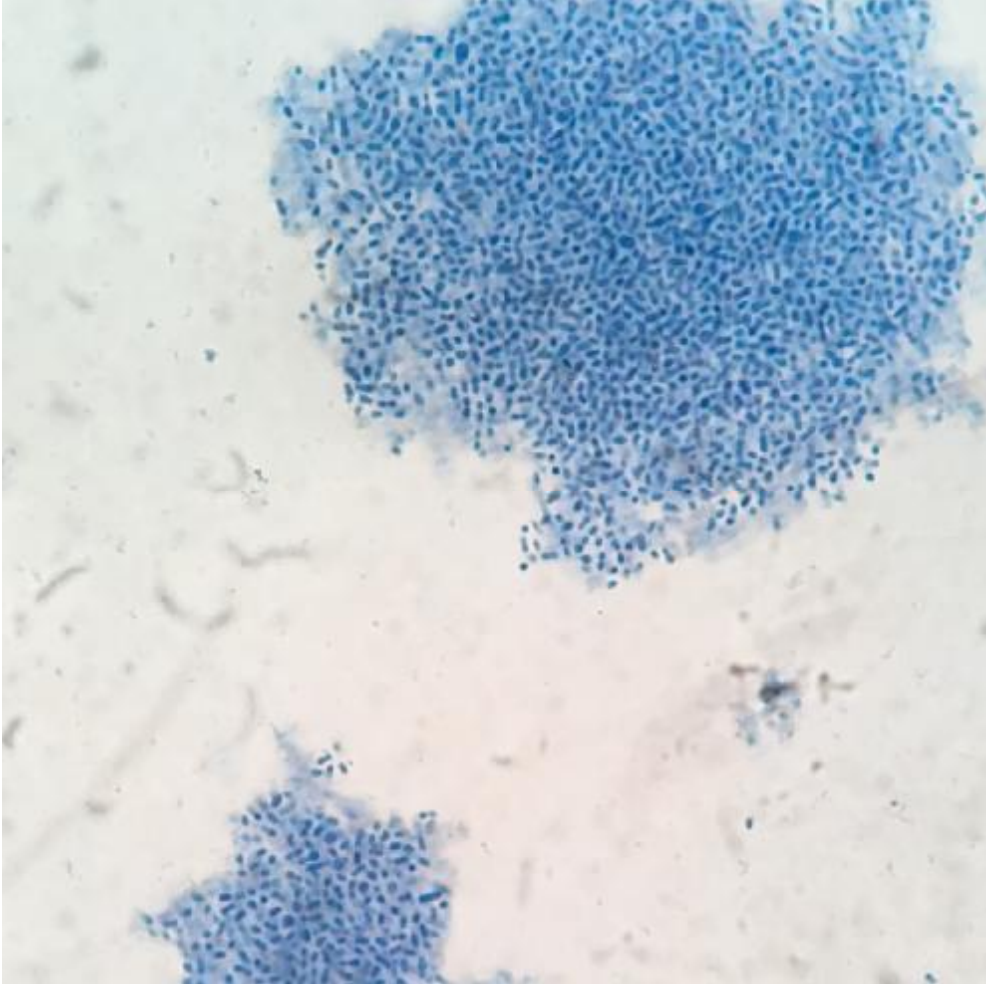
Şekil 10: Pnömonokok serotiplendirme testinin uygulanması



Şekil 11: Işık mikroskopunda incelemeye hazır olan negatif kontrolleriyle birlikte B ve H antiserum reaksiyonları



Şekil 12: Quellung reaksiyonu negatif (A) ve pozitif (B) sonuçların mikroskopik görünümleri (x100 büyütmede)



Şekil 13: Quellung reaksiyonu pozitif sonucunun ışık mikroskobu x100 büyütmede yakından görünümü (Kapsülü şişip belirginleşmiş ve kümelenmiş pnömokoklar)

3.10. İstatistiksel analiz

- 1) Veriler IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 programına yüklenerek istatistiksel analiz yapıldı.
- 2) Kategorik değişkenler yüzde, sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SD olarak verildi.
- 3) Ortalamaları karşılaştırmak için t testi kullanıldı.
- 4) Taşıyıcılığın varlığı bağımsız değişkenler açısından kıkare testi ve Fisher's Exact test ile değerlendirildi ve sonuçlara göre taşıyıcılık için risk faktörleri saptandı.
- 5) İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0,05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri

Araştırmaya İzmir Narlıdere Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi Dinç Bloklarda ikamet eden 797 kişiden, 341 (%42.8) kişi katılmayı kabul etti. Çalışmaya katılanların ortalama yaşı $78,86 \pm 7,33$ olup, 65-97 yaş aralığında idi. Çalışmaya katılanların cinsiyet dağılımı % 37.8 (129) erkek ve %62.2 (212) kadın idi. Kadın ve erkeklerin yaş ortalaması benzer olup, kadınlarda $78,43 \pm 7,22$, erkeklerde $79,57 \pm 7,48$ saptanmıştır ($p=0,555$). Çalışmaya katılmayan grubun yaş ortalaması 76,45 olup, kadınların oranı %59.6, erkeklerin oranı %40,4 olarak saptanmıştır. Cinsiyet dağılımı çalışmaya katılan grupla benzerdi.

4.2. Çalışma popülasyonunun pnömokok enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörleri

Risk faktörleri incelendiğinde, kişilerin %46.9'unda (160) altta yatan kronik hastalık, %12.9'unda (44) immunkompromize durum, %10'unda (34) sigara kullanımı saptandı. Kronik hastalık olarak sırasıyla %25.8 (88) DM, %22.9 (78) kronik kalp hastalığı, %12.3 (42) kronik akciğer hastalığı ve sadece bir kişide kronik karaciğer hastalığı saptandı. İmmunkompromize durum olarak ise %7.9 (27) solid organ malignitesi, %2.3 (8) edinilmiş immün yetmezlik, %2.3 (8) kronik böbrek yetmezliği, %1.2 (4) hematolojik malignite saptanmış olup HIV enfeksiyonu, solid organ transplantasyonu, konjenital veya edinilmiş aspleni, orak hücreli anemi ya da diğer hemoglobopatiler saptanmadı. Katılımcıların hiç birinde pnömokok enfeksiyonu gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olan BOS kaçağı veya kohlear implant yoktu. Kronik kalp hastalığı erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmış olup ($p=0,005$), diğer risk faktörleri kadın ve erkeklerde benzer oranda saptandı (Tablo 8).

4.3. Çalışma popülasyonunun solunum yolu enfeksiyonu geçirme durumu

Son bir ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerin sayısı 198 olup, tüm kişilerin %58.1'i etmektedir. Geçirilen enfeksiyonlar sırasıyla %37.8 (129) gribal enfeksiyon, %19.1 (65) nezle-soğuk algınlığı, %1.2 (4) pnömoni olup sinüzit ya da otit geçiren saptanmadı. Katılımcıların %28.2'si (96) son bir ay içinde farklı sebeplerden dolayı antibiyotik kullanımı olduğunu belirtti. Son bir ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerin büyük kısmı kadın

cinsiyet olarak saptandı fakat istatistiksel fark saptanmadı (p=0,118). Kadınların erkeklere oranla daha fazla antibiyotik kullandığı tespit edildi (p=0,039) (Tablo 9).

Tablo 8: Çalışmaya katılan 65 yaş ve üstü kişilerin demografik özellikleri ve risk faktörleri

		Erkek	Kadın	Toplam	p değeri
		n (%**)	n (%**)	n (%**)	
Kişi sayısı, n (%*)		129 (37.8)	212 (62.2)	341	
Yaş, Ortalama ± SD		79,57 ± 7,48	78,43 ± 7,22	78,86 ± 7,33	0,555
Komorbid kronik hastalık	Var	68 (52.7)	92 (43.4)	160 (46.9)	0,095
	Yok	61 (47.3)	120 (56.6)	181 (53.1)	
Diyabetes mellitus	Var	30 (23.3)	58 (27.4)	88 (25.8)	0,401
	Yok	99 (76.7)	154 (72.6)	253 (74.2)	
Kronik kalp hastalığı	Var	40 (31.0)	38 (17.9)	78 (22.9)	0,005
	Yok	89 (69.0)	174 (82.1)	263 (77.1)	
Kronik akciğer hastalığı	Var	19 (14.7)	23 (10.8)	42 (12.3)	0,290
	Yok	110 (85.3)	189 (89.2)	299 (87.7)	
İmmüno Kompromize durum	Var	16 (12.4)	28 (13.2)	44 (12.9)	0,830
	Yok	113 (87.6)	184 (86.8)	297 (87.1)	
Solid organ malignitesi	Var	10 (7.8)	17 (8.0)	27 (7.9)	0,929
	Yok	119 (92.2)	195 (92.0)	314 (92.1)	
Hematolojik malignite	Var	2 (1.6)	2 (0,9)	4 (1.2)	0,635***
	Yok	127 (98.4)	210 (99.1)	337 (98.8)	
Edinsel immün yetmezlik	Var	2 (1.6)	6 (2.8)	8 (2.3)	0,715***
	Yok	127 (98.4)	206 (97.2)	333 (97.7)	
Kronik böbrek yetmezliği	Var	4 (3.1)	4 (1.9)	8 (2.3)	0,483***
	Yok	125 (96.9)	208 (98.1)	333 (97.7)	
Sigara maruziyeti	Var	14 (10.9)	20 (9.4)	34 (10.0)	0,672
	Yok	115 (89.1)	192 (90.6)	307 (90.0)	
* Satır yüzdesi, ** Sütun yüzdesi, *** Fisher's Exact Test					

4.4. Çalışma popülasyonunun pnömokok aşılama durumu

Pnömokok aşısı geçmişisi sorgulandığında %28.2'sinin (96) aşısı yaptırdığı, fakat %71.8 (245) oranla büyük bir kısmının hayatının hiçbir döneminde pnömokok aşısı yaptırmadığı saptandı. Aşılı olanların % 24.9'u (85) sadece PPA23, %2.6'sı (9) sadece KPA13 yaptırmış iken sadece sadece iki kişinin her iki aşısı birden yaptırdığı tespit edildi. Kadınlar ve erkekler arasında pnömokok aşısı yaptırma açısından fark saptanmadı (p=0,284) (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışmaya katılan kişilerin solunum yolu enfeksiyonu geçirme, antibiyotik kullanımı ve aşılama durumları

		Erkek n (%**)	Kadın n (%**)	Toplam (%**)	p değeri
Kişi sayısı, n (%*)		129 (37.8)	212 (62.2)	341	
Solunum yolu enfeksiyonu***	Var	68 (52.7)	130 (61.3)	198 (58.1)	0,118
	Yok	61 (47.3)	82 (38.7)	143 (41.9)	
	Gribal enfeksiyon	43 (33.3)	86 (40.5)	129 (37.8)	
	Nezle-soğuk algınlığı	41 (31.7)	24 (11.3)	65 (19.1)	
	Pnömoni	3 (2.3)	1 (0.4)	4 (1.2)	
Antibiyotik kullanımı***	Var	28 (21.7)	68 (32.0)	96 (28.2)	0,039
	Yok	101 (78.3)	144 (68)	245 (71.8)	
Pnömokok aşılması	Var	32 (24.8)	64 (30.2)	96 (28.2)	0,284
	Yok	97 (75.2)	148 (69.8)	245 (71.8)	
	PPA23	28 (21.7)	57 (26.9)	85 (24.9)	
	KPA13	4 (3.1)	5 (2.4)	9 (2.6)	
	PPA23 + KPA13	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.6)	
* Satır yüzdesi, ** Sütun yüzdesi, *** Son bir ay içinde olan					

4.5. Pnömonokokkal taşıyıcılık

Çalışmamıza katılan 341 kişiden 10'unda nazofaringeal pnömonokok taşıyıcılığı saptandı. Nazofaringeal pnömonokok taşıyıcılığı oranı %2,9 olarak saptandı. Pnömonokok taşıyıcılığı olanların yaş ortalaması $82,7 \pm 7,47$ olup yaş aralığı 71-91 arasında değişmektedir. Taşıyıcılık olmayanlarda ortalama yaş $78,7 \pm 7,30$ olarak saptandı ($p=0,866$). Taşıyıcılık oranı yaşla birlikte artmakta olup 85 yaş ve üstü olanlarda %6.7 olarak saptandı. Pnömonokok taşıyıcılığı açısından, ≥ 85 yaşında olmak istatistiksel anlamlı olarak risk faktörü olarak saptandı ($p=0,023$). Taşıyıcılık kadınlarda %3.3, erkeklerde %2.3 oranında saptandı. Cinsiyet taşıyıcılık açısından istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak saptanmadı ($p=0,748$) (Tablo 10).

Tablo 10: Yaş ve cinsiyet dağılımına göre pnömonokok taşıyıcılığı varlığı

		Pnömonokok taşıyıcılığı olanlar, n (%*)	Pnömonokok taşıyıcılığı olmayanlar, n (%*)	Toplam 341 (**)	p değeri***
Cinsiyet	Erkek	3 (2.3)	126 (97.7)	129 (37.8)	0,748
	Kadın	7 (3.3)	205 (96.7)	212 (62.2)	
Yaş	65-84 yaş	4 (1.6)	248 (98.4)	252 (73.9)	0,023
	≥ 85 yaş	6 (6.7)	83 (93.3)	89 (26.1)	

* Satır yüzdesi, ** Sütun yüzdesi, ***Fisher's Exact Test

Komorbid kronik hastalığa sahip olan 160 kişiden altısında (%3.8) pnömonokok taşıyıcılığı saptanırken, kronik hastalığı olmayan 181 kişiden dördünde (%2.2) pnömonokok taşıyıcılığı saptandı. Kronik hastalığa sahip olmak taşıyıcılık açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmadı ($p=0,525$). Kronik hastalıklar ayrı olarak incelendiğinde kronik akciğer hastalığı ($p=0,113$), kronik kalp hastalığı ($p=0,245$) veya diyabetes mellitusa ($p=0,722$) sahip olmak pnömonokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmadı (Tablo 11).

İmmünkompromize durumu olan 44 kişiden dördünün (%9.1), immünkompetan olan 297 kişiden altısının (%2) nazofarinksinde *S. pneumoniae* üremesi saptanmış olup immünkompromize olmak pnömonokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak bulundu ($p=0,028$). İmmünkompromize olan kişilerin ikisinde kronik böbrek yetmezliği mevcut olup pnömonokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü

olarak saptandı (p=0,020). Taşıyıcılığı olan immunkompromize kişilerden biri romatoid artrit sebebiyle uzun süreli metilprednizolon kullanmaktaydı, bir kişide solid organ malignitesi vardı. Her ikisinde de istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0,214, p=0,567). Hematolojik malignitesi olanların hiçbirinde pnömokok üremesi olmadı. (Tablo 11).

Tablo 11: Pnömokok risk faktörlerine göre pnömokok taşıyıcılığı varlığı

		Pnömokok taşıyıcılığı olanlar, n (%*)	Pnömokok taşıyıcılığı olmayanlar, n (%*)	Toplam 341 (%**)	p değeri***
Komorbid kronik hastalık	Var	6 (3.8)	154 (96.2)	160 (46.9)	0,525
	Yok	4 (2.2)	177 (97.8)	181 (53.1)	
Diyabetes mellitus	Var	3 (3.4)	85 (96.6)	88 (25.8)	0,722
	Yok	7 (2.8)	246 (97.2)	253 (74.2)	
Kronik kalp hastalığı	Var	4 (5.1)	74 (94.9)	78 (22.9)	0,245
	Yok	6 (2.3)	257 (97.7)	263 (77.1)	
Kronik akciğer hastalığı	Var	3 (7.1)	39 (92.9)	42 (12.3)	0,113
	Yok	7 (2.3)	292 (97.7)	299 (87.7)	
İmmunkompromize durum	Var	4 (9.1)	40 (90.9)	44 (12.9)	0,028
	Yok	6 (2.0)	291 (98.0)	297 (87.1)	
Solid organ malignitesi	Var	1 (3.7)	26 (96.3)	27 (7.9)	0,567
	Yok	9 (2.9)	305 (97.1)	314 (92.1)	
Hematolojik malignite	Var	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (1.2)	1,000
	Yok	10 (3.0)	327 (97.0)	337 (98.8)	
Edinsel immun yetmezlik	Var	1 (12.5)	7 (87.5)	8 (2.3)	0,214
	Yok	9 (2.7)	324 (97.3)	333 (97.7)	
Kronik böbrek yetmezliği	Var	2 (25.0)	6 (75.0)	8 (2.3)	0,020
	Yok	8 (2.4)	325 (97.6)	333 (97.7)	
Sigara maruziyeti	Var	1 (2.9)	33 (97.1)	34 (10.0)	1,000
	Yok	9 (2.9)	298 (97.1)	307 (90.0)	

* Satır yüzdesi, ** Sütun yüzdesi, ***Fisher's Exact Test

Solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerin %3'ünde, son bir ayda antibiyotik kullanan kişilerin %2.1'inde ve pnömokok aşısı yaptırmış olanların %4.2'sinde pnömokok taşıyıcılığı saptanmış olup, taşıyıcılık ile solunum yolu enfeksiyonu geçirme, antibiyotik kullanımı ya da pnömokok aşılması arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı ($p=1,000$, $p=0,731$, $p=0,476$).

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 341 (%***)	p değeri****
Solunum yolu enfeksiyonu*	Var	6 (3.0)	192 (97.0)	198 (58.1)	1,000
	Yok	4 (2.8)	139 (97.2)	143 (41.9)	
Antibiyotik kullanımı*	Var	2 (2.1)	94 (97.9)	96 (28.2)	0,731
	Yok	8 (3.3)	237 (96.7)	245 (71.8)	
Pnömokok aşılması	Var	4 (4.2)	92 (95.8)	96 (28.2)	0,476
	Yok	6 (2.4)	239 (97.6)	245 (71.8)	

*Son bir ay içinde olan, **Satur yüzdesi, ***Sütun yüzdesi, ****Fisher's Exact Test

4.6. Pnömokok serotipleri ve aşılardan kapsayıcılığı

DSÖ'nün önerdiği altın standart yöntem olan kapsül şişme reaksiyonu ile serotiplendirme yapıldı. Bir kişide serotip 7B, bir kişide 23F ve bir kişide 20 tespit edildi. Diğer kişilerde saptanan serogrup 10, 11, 15, 17 ve 33, KPA13'te bulunmayan serogruplar olup, serotiplerini belirlemek için gerekli olan faktör serumları elimizde olmaması sebebiyle serotipleri belirlenememiştir. İki kişiden üretilen pnömokokların Pneumotest Kit ile serotipleri belirlenemedi. Serotipi belirlenemeyen bu iki kişi, evli olup birlikte aynı odada kalmaktaydı. Bu suşlar aşı dışı serotip ya da kapsülsüz pnömokok suşu olarak değerlendirildi. KPA13, tespit edilen serotiplerden %20'sini (7B, 23F) kapsamamaktadır. PPA23, 7F, 20ve 23F serotiplerini içermektedir. Aynı zamanda 10, 11, 15, 17 ve 33 serogruplarını içermektedir. Fakat bu suşların serotipi belirlenemediği için PPA23'ün kapsayıcılığı hakkında net bilgi verilememektedir.

Pnömokok taşıyıcılığı olan kişilerin özellikleri ve izole edilen pnömokok serotipleri Tablo 13'de verilmiştir. Pnömokok taşıyıcılığı olan kişilerin üçünde ileri yaş harici hiçbir risk faktörü saptanamazken diğerlerinde en az bir risk faktörü saptanmıştır. Taşıyıcılık olan kişilerin hiçbirinin KPA13 ile aşılama öyküsü olmayıp dördü PPA23 ile aşılanmıştır.

Tablo 13: Pnömonokok taşıyıcılığı olan kişilerin özellikleri ve izole edilen pnömonokok serotipleri

Kayıt No:	Yaş	Cinsiyet	Risk faktörü	Solunum yolu hastalığı*	Antibiyotik kullanımı*	Pnömonokok aşılması	Serogrup/ Serotip
32	71	K	KOAH DM Akciğer ca	Nezle	Yok	PPA23 Tek doz, 5 yıl önce	7F
39	80	K	DM, KBY	Gribal enfeksiyon	Var	Yok	23F
83	90	E	Kronik kalp hastalığı, Steroid kullanımı	Gribal enfeksiyon	Yok	Yok	11**
137	85	E	KBY	Yok	Yok	Yok	-
138	85	K	Kronik kalp hastalığı	Yok	Yok	Yok	-
169	90	K	Yok	Gribal enfeksiyon	Var	PPA23 Tek doz	33**
226	73	K	Yok	Yok	Yok	PPA23 Tek doz, 2 yıl önce	20
238	91	E	KOAH, kronik kalp hastalığı	Gribal enfeksiyon	Yok	Yok	10**
284	75	K	KOAH, Kalp yetmezliği, DM, Sigara kullanımı	Nezle	Yok	PPA23 Tek doz, >5 yıl önce	17**
302	87	K	Yok	Yok	Yok	Yok	15**

* Son bir ay içinde olan, **Serogrup olarak verilmiştir.

5. TARTISMA

Streptococcus pneumoniae, son 100 yılda antimikrobiyal tedavilerde kaydedilen gelişmelere rağmen önemli bir invaziv bakteriyel hastalık etkeni olmaya devam etmektedir. İleri yaş erişkinlerde hastalık insidansı ve mortalitesi yüksek seyretmektedir (5). Pnömonokok akut sinüzit, akut otitis media, bakteriyemik olmayan pnömoni gibi invaziv olmayan hastalıkların yanında yanında bakteriyemik pnömoni, menenjit ve bakteriyemi gibi invaziv hastalıkların en önemli nedenlerinden birisidir (1, 2).

Pnömonokokun tek doğal rezervuarı insan olup, insan nazofariksinde asemptomatik olarak kolonize olur. Kolonizasyon, hastalık oluşma patogeneğinde ilk ve en önemli aşamalardan birisidir. Erişkin yaş grubunda pnömonokok taşıyıcılığı %2-30 aralığında değişmektedir (7-10). Kolonizasyona neden olan pnömonokok serotipleri yaşa ve coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir (3).

Pnömonokok hastalığından korunmanın en etkili yolu aşı olmaktır. Küçük çocuklar tüm dünyada konjuge pnömonokok aşuları ile yaygın olarak aşılanmaktadır. Erişkin yaş grubunda ise, 19-64 yaş aralığında olup pnömonokok enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörü olan kişilerin ve 65 yaş ve üstü herkesin KPA13 ve PPA23 ile aşılanması önerilmektedir (93). Çocuklukların konjuge pnömonokok aşuları ile yaygın aşılanması sonrası, aşılanan çocukların yanında aşılanmayan çocuk ve erişkinlerde İPH insidansı düşüş göstermiştir (6, 42). Özellikle aşı serotipi pnömonokok hastalığı ve taşıyıcılığı azalma gösterirken, aşı dışı serotipler artış göstermiştir (17, 18). İPH ve pnömonokok taşıyıcılığı surveyansının yapılması, yerel epidemiyolojinin bilinmesi, serotip dağılımı ve antibiyotik dirençli serotiplerin takibinin yapılması, pnömonokok aşılmasının etkinlik/kapsayıcılığının ve serotip kaymasının takip edilebilmesi için önemlidir (20). Bu çalışma, Türkiye’de pnömonokok enfeksiyonu için risk taşıyan ve huzurevinde yaşayan geriyatrik yaş grubunda pnömonokok taşıyıcılık oranının araştırıldığı en geniş katılımlı çalışma olup, Ege Bölgesi’nde erişkinlerde kolonize olan pnömonokokların serotipinin belirlendiği ilk çalışmadır.

Çalışmanın amacı, pnömonokok enfeksiyonu için risk faktörü taşıyan erişkin yaş grubunda pnömonokok taşıyıcılığını belirlemek olduğu için çalışma evreni olarak 65 yaş ve üstü kişilerin yaşadığı huzurevi seçildi. Bu amaçla merkezimize en yakın konumda olan İzmir Narlıdere Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi tercih edildi. Pnömonokok taşıyıcılığı kış ortasında pik yapması sebebiyle kış döneminde örnek alınması planlandı. Fakat huzurevinden

izin alma süreci uzun sürmesi sebebiyle örnek almaya en erken 09.03.2017’de başlandı. 31.03.2017’ye kadar toplam 341 kişiden narofaringeal sürüntü alındı. 341 kişiden 10 tanesinde *S. pneumoniae* izole edildi ve nazofaringeal pnömokok taşıyıcılığı % 2.9 olarak saptandı. Erişkinlerde beklenen taşıyıcılık oranlarına göre düşük saptanmış olup bu durumun örnek alınan kişilerin ve merkezin özelliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda belirlenen pnömokok taşıyıcılığı oranı, Avrupa ve ABD’de huzurevinde yaşayan kişilerde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak saptanmıştır. Flamaing ve arkadaşlarının 2010 yılında Belçika’da yaptıkları çalışmalarında, huzurevinde kalan 296 kişide pnömokok taşıyıcılık oranı %4,1 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada huzurevinde kalanlarda, genel toplum ve hastanede yatan kişilere kıyasla taşıyıcılık oranı istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p=0,69$) (102). Almeida ve arkadaşları, Portekiz’de 2010-2012 yıllarını kapsayan 3 yıllık süreçte yaptıkları çalışmalarında, 60 yaş ve üstü 3361 kişide pnömokok taşıyıcılığını %2.3 olarak saptamıştır. Kendi evinde yaşayanlarda taşıyıcılık oranı %1.9 saptanmış iken, huzurevinde yaşayanlarda %5.7 oranında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$) (8). Becker-Dreps ve arkadaşları, ABD’de Aralık 2013- Nisan 2014 kış ve ilkbahar dönemini kapsayan tarihlerde iki ayrı huzurevinden toplam 210 kişiden örnek alarak konvansiyonel yöntemlerle taşıyıcılık taramış ve pnömokok taşıyıcılığı oranını %2.9 olarak bildirmiştir (103). Her üç çalışmada, bu çalışmada olduğu gibi pnömokok taşıyıcılığı konvansiyonel yöntemlere araştırılmıştır ve çocukluk çağı konjuge pnömokok aşısı sonrası dönemde yapılmıştır.

Geriyatrik yaş grubunda pnömokok hastalığı insidansı yüksek olup çoğunlukla sporadik olgular şeklinde gözükmemektedir. Huzurevinde yaşamak ileri yaş olmaya ek olarak pnömokok hastalığı riskini arttırır. Huzurevinde kalan kişilerde invaziv pnömokok suşları ile salgınlar yaşanabilmektedir. ABD Oklahoma Şehrinde bulunan 100 yataklı bir huzurevinde, 1996 kışında çok ilaca dirençli 23F serotipi ile pnömoni salgını bildirilmiştir. Salgın anında huzurevinde, ortalama yaşı 85 (48-101) olan toplam 85 kişi kalmaktaydı. Salgın esnasında 85 kişiden 11’inde pnömoni saptanmış olup atak hızı %13 olarak hesaplanmış. İnvaziv pnömokok pnömonisi tanısı alan dört bakteriyemik vakadan üçü hayatını kaybetmiş ve vaka ölüm hızı %27 olarak hesaplanmış. Salgın öncesi sadece üç kişinin pnömokok aşısı yaptırmış olduğu tespit edilmiş. Bu salgın sonrası huzurevinde bulunan 74 sakin ve 69 çalışandan nazofaringeal örnekler alınıp pnömokok taşıyıcılığı araştırılmış. Sakinlerin %23’ünde, çalışanların da %3’ünde salgından sorumlu olan serotip izole edilmiş. PFGE analizlerinde,

klirik 6rneklerden ve nazofaringeal s6r6nt6 6rneklerinden izole edilen suşların aynı suş olduğu tespit edilmiş. Salgın sonrası, aşısız olan huzurevi sakinleri ve kronik hastalığı olan 7alışanlar PPA23 ile aşılanmış (104).

Huzurevinde kalmayan ileri yaş kişilerde pn6mokok taşıyıcılığını araştıran 7alışmalarda farklı sonu7lar bildirilmiştir. Palmu ve arkadaşlarının Finlandiya’da 2003-2004 kişını kapsayan d6nemde yaptıkları 7alışmalarında, ≥ 65 yaş grubundaki sağlıklı erişkinlerde konvansiyonel y6ntemlerle pn6mokok taşıyıcılığı oranı %1.5 olarak saptanmıştır. Alt grup olarak, ilk 170 kişide hem konvansiyonel y6ntem hem de PCR y6ntemiyle taşıyıcılık araştırılmış. Konvansiyonel y6ntemle taşıyıcılık oranı %1.2, PCR ile %5.3 olarak saptanmış (105). van Deursen ve arkadaşlarının 2007-2008 kiş d6neminde Hollanda’da yaptıkları 7alışmalarında, 65 yaş ve 6st6 330 sağlıklı kişide konvansiyonel y6ntemlerle taşıyıcılık oranını %8 bulurken, real time-PCR (RT-PCR) y6ntemiyle pn6mokok taşıyıcılığı %22 olarak saptanmıştır (106). Avusturalya’da 2010 yılında yapılan bir 7alışmada geriyatri, kardiyoloji, romatoloji ve ortopedi servislerinde yatan, 60 yaş ve 6st6 315 kişide konvansiyonel y6ntemlerle pn6mokok taşıyıcılığı araştırılmış ve sadece bir kişide (<%1) *S. pneumoniae* izole edilmiştir (107). Jomrich ve arkadaşlarının Mart 2011-Haziran 2011 d6neminde kapsayan tarihlerde Almanya’da yaptıkları 7alışmalarında, geriyatri servisinde yatan 185 kişiden nazofaringeal s6r6nt6 alınıp konvansiyonel y6ntemlerle pn6mokok taşıyıcılığı araştırılmış fakat hi7birinde pn6mokoka rastlanmamıştır (108). Krone ve arkadaşlarının 2011-2012 kiş d6neminde yaptıkları 7alışmalarında, grip benzeri hastalığı olan 60 yaş ve 6st6 135 katılımcıda konvansiyonel y6ntemlerle, hasta oldukları d6nemde %6.6, iyileştikten sonra %4.4 oranında pn6mokok taşıyıcılığı saptanmıştır. Aynı kişilerde RT-PCR y6ntemiyle taşıyıcılık oranlarını sırasıyla %36 ve %31 olarak saptanmıştır (109). Ansaldi ve arkadaşlarının şubat 2012-Mayıs 2012 tarihleri arasında İtalya’da yaptıkları 7alışmalarında, aile hekimine başvuran ≥ 60 yaş 283 kişide pn6mokok taşıyıcılığı araştırılmıştır. RT-PCR y6ntemiyle taşıyıcılık taranmış ve %18.7 oranında saptanmıştır (110). Esposito ve arkadaşlarının Mart 2015-Haziran 2015 d6neminde İtalya’da yaptıkları 7alışmalarında, ≥ 65 yaş 417 kişiden orofaringeal 6rnek alıp RT-PCR y6ntemiyle taşıyıcılık araştırılmış ve %9.8 oranında saptanmıştır (111). Bu 7alışmalarda dikkati 7eken, konvansiyonel y6ntemlerle taşıyıcılık, molek6ler y6ntemlere g6re daha d6ř6k oranda saptanmıştır.

T6rkiye’den erişkinlerde pn6mokok taşıyıcılığını araştıran az sayıda 7alışma mevcuttur. Yıldırım ve G6r, Ankara’da Ekim-Aralık 1997 tarihleri arasında 67 farklı

huzurevinden 65 yaş ve üstü olan toplam 277 kişiyi çalışmalarına dahil etmiş ve pnömokok taşıyıcılığı oranını %11.6 saptamıştır (112). Baysal ve arkadaşları ise Konya'daki bir huzurevinde yaptıkları çalışmalarında, Mart-Nisan 2000 tarihleri arasında toplam 143 (yaş ortalaması 74), Mart-Nisan 2001 tarihleri arasında toplam 108 (yaş ortalaması 72) yaşlıdan örnek almışlar ve taşıyıcılık oranını %8.4 olarak saptamışlardır (113). Gezici, 2002 yılında Edirne, Tekirdağ ve Kırklareli illerinde bulunan üç farklı huzurevinden toplam 190 kişiden örnek almış ve pnömokok taşıyıcılık oranını %6 olarak saptamıştır (114). Tarakçı 2004 yılında İzmir'de yaptığı tez çalışmasında, huzurevinde kalan 216 kişide pnömokok taşıyıcılığı oranını %14.4 olarak saptamıştır (115). Aslan ve arkadaşları, Aralık 2003-Mart 2004 arasını kapsayan dönemde Mersin ve Adana'da bulunan iki huzurevinde yaşayan 155 yaşlıdan örnek almış ve pnömokok taşıyıcılığı oranını %6.4 olarak saptamıştır (116). Kahramanmaraş'ta Ekim 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında yapılan bir tez çalışmasında huzurevinde kalan 95 kişiden yedisinde (%7.4) pnömokok taşıyıcılığı saptanmıştır (117). İstanbul'da Mayıs 2012-Ağustos 2012 tarihleri arasında yapılan bir tez çalışmasında, genel dahiliye polikliniğine başvuran 20 yaş ve üstü 500 erişkinde pnömokok taşıyıcılığı oranı %1.6 olarak saptanmıştır (118). Çalışmalar arasında pnömokok taşıyıcılığı oranının farklılıklar göstermesi, çalışma popülasyonlarının demografik özellikleri ve sosyoekonomik durumu, bölgesel özellikler, çalışma yılları ve mevsimlerinin farklı olması ve çalışma yöntemine bağlı olarak düşünülmektedir. Konjuge pnömokok aşılarının yaygın kullanımından önce, özellikle 2009 yılı ve öncesi yapılan çalışmalarda pnömokok taşıyıcılığı oranı daha yüksek iken, bizim çalışmamızda ve son dönem yapılan çalışmalarda pnömokok taşıyıcılığı oranları daha düşük saptanmaktadır. Tablo 14'te Türkiye'de yapılan erişkinlerde pnömokok taşıyıcılığı araştırılan çalışmalar özetlenmiştir.

Hollanda'da çocukluk çağı konjuge pnömokok aşılarının kullanıma girmesinden 7 yıl sonra, aşılardan çocukların ebeveynlerinde pnömokok taşıyıcılığını değerlendiren bir çalışmada, aşı öncesi dönem olan 2005'te %17, aşı sonrası dönemde 2009'da %16, 2010/2011'de %21, 2012/2013'te %10 oranında olduğu ve azalma gösterdiği saptanmıştır. KPA7 serotipi ile taşıyıcılık, aşı öncesi dönemde %8 oranında iken, 2009'da %1, 2010/2011'de %2 ve 2012/2013'te %0 saptanmıştır. KPA7 dışı serotiplerle taşıyıcılık, aşı öncesi %8 saptanırken, aşı sonrası dönemde 2009'da %15, 2010/2011 döneminde %19 oranında olduğu ve arttığı saptanmıştır. KPA10'un kullanıma girmesi ile 2012/2013 yılında KPA7 dışı serotiple taşıyıcılık oranı tekrar %9'a gerilemiştir (119). Serotip takibi aşı etkinliğinin izlenmesi ve yeni aşı ihtiyacının belirlenmesi açısından önemlidir.

Tablo 14: Türkiye’de yapılan erişkinlerde pnömokok taşıyıcılığı araştırılan çalışmalar

Çalışma yeri ve yılı	Çalışma popülasyonu	Yaş	Pnömokok taşıyıcılığı	Anlamlı risk faktörleri	Serotip dağılımı	Ref.
Ankara 1997	Huzurevinde yaşayan 277 kişi	≥ 65 yaş	% 11.6	-	-	(112)
Konya 2000-2001	Huzurevinde yaşayan 251 kişi	-	%8.4	İleri yaş	-	(113)
Trakya Bölgesi 2002	Huzurevinde yaşayan 190 kişi	-	%6	Yaş, cinsiyet ve antibiyotik kullanımı	1, 18 ve 14	(114)
İzmir 2004	Huzurevinde yaşayan 216 kişi	≥ 60 yaş	%14.4	Son bir ayda ÜS YE ve AS YE geçirme, antibiyotik kullanımı	-	(115)
Mersin, Adana 2003-2004	Huzurevinde yaşayan 155 kişi	-	%6.4	-	-	(116)
Kahramanmaraş 2009-2010	Huzurevinde yaşayan 95 kişi	≥ 60 yaş	%7.4	Erkek cinsiyet	-	(117)
İstanbul 2012	Genel dahiliye polikliniğine başvuran 500 kişi	≥ 20 yaş	%1.6	-	22F/A, 19F, 23F, 23A, 19A	(118)
İzmir 2017	Huzurevinde yaşayan 341 kişi	≥ 65 yaş	%2.9	Yaş, immun-kompromize durum, KBY	7F, 23F, 10, 11, 15, 17, 20, 33	*
* Bu çalışmanın sonuçlarıdır.						

Çalışmamızın sonuçlarına göre, pnömokok taşıyıcılığı oranı yaşla birlikte artmakta olup 85 yaş ve üstü olanlarda %6.7 oranında saptandı. Pnömokok taşıyıcılığı açısından, ≥ 85 yaşında olmak istatistiksel anlamlı olarak risk faktörü olarak saptandı ($p=0,023$). Ansaldi ve arkadaşlarının çalışmasında, 70-79 yaş aralığında olanlarda taşıyıcılık %24.4 oranında saptanmış olup istatistiksel olarak 60-69 yaş aralığı ve ≥ 80 yaş olanlara göre yüksek saptanmıştır ($p=0,042$) (110). van Deursen ve arkadaşlarının çalışmasında ise ≥ 75 yaşında olanlarda pnömokok taşıyıcılığı %13.6 oranında saptanmış olup, 65-74 yaş aralığındaki kişilerin taşıyıcılık oranına (%29.2) göre yarı yarıya daha az saptanmıştır (106). Esposito ve arkadaşlarının çalışmasında ise <75 yaşında olan kişilerde taşıyıcılık %11.4 oranında, ≥ 75 yaşındaki kişilere göre (%7.6) daha yüksek saptanmıştır (111). Belçika ve Hollanda'dan yapılan iki farklı çalışmada yaş ve pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (102, 109). Türkiye'den Tarakçı ve Orhan'ın huzurevinde kalan kişilerde yaptıkları tez çalışmalarında yaş ile taşıyıcılık arasında ilişki saptanmazken ($p=1,000$, $p=1,000$), Gezici'nin yapmış olduğu tez çalışmasında yaş ile birlikte taşıyıcılığın azaldığı bildirilmiştir ($p=0,000$) (114, 115, 117). Literatürdeki çalışmalarda yaş ve pnömokok taşıyıcılığı ilişkisinin farklı sonuçlarda bulunmasının nedeni olarak, yaş dışında değerlendirilmeyen başka faktörlerin (Birlikte yaşanılan kişi sayısı, altta yatan kronik hastalık, fiziksel aktivite, sosyoekonomik durum, vs.) bu durumu etkilediği düşünülmektedir.

Çalışmamıza katılanların cinsiyet dağılımı %62.2 kadın ve %37.8 erkek olup pnömokok taşıyıcılığı oranı kadınlarda %3.3, erkeklerde %2.3 olarak saptandı. Cinsiyet ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,748$). Almeida ve arkadaşlarının çalışmasında, cinsiyet dağılımı %57.6 kadın, %42.4 erkek olup, kadınlarda taşıyıcılık oranı %1.9, erkeklerde %2.7 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,115$) (8). Esposito ve arkadaşlarının çalışmasında ise cinsiyet dağılımı %72.4 kadın, %27.6 erkek olup, taşıyıcılık oranları kadında %10.6, erkekte %7.8 olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,638$) (111).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise cinsiyet ve taşıyıcılık ilişkisi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tarakçı'nın yapmış olduğu tez çalışmasında, kadınlarda taşıyıcılık oranı %9.1, erkeklerde %12.9 olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,1053$) (115). Orhan'ın tez çalışmasında ise pnömokok taşıyıcılığı saptanan toplam yedi kişinin hepsi erkek olup kadınlarda taşıyıcılık saptanmamıştır ($p=0,03$) (117). Gezici'nin huzurevinde yapmış olduğu tez çalışmasında da cinsiyet ile pnömokok taşıyıcılığı ilişkili bulunmuştur ($p=0,000$)

(114). Yıldırım ve Gür'ün yaptıkları çalışmada ise erkeklerde pnömokok taşıyıcılığı oranı %19 saptanmış olup, kadınlardaki orana göre (%6) üç kat daha yüksek saptanmıştır (112).

Çalışmamızda komorbid kronik hastalığa sahip olanlarda pnömokok taşıyıcılığı %3.8 oranında saptanırken, kronik hastalığı olmayanlarda %2.2 olarak saptandı. Kronik hastalığa sahip olmak taşıyıcılık açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmadı ($p=0,525$). Kronik hastalıklar ayrı olarak incelendiğinde kronik akciğer hastalığı ($p=0,113$), kronik kalp hastalığı ($p=0,245$) veya diyabetes mellitusa ($p=0,722$) sahip olmak pnömokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmadı. Almedia ve arkadaşlarının çalışmasında kronik hastalığa sahip olmak pnömokok taşıyıcılığı ile ilişkili bulunmamıştır. Kronik hastalıklar tek tek incelendiğinde ise, KOAH ($p=0,013$), astım ($p=0,020$) pnömokok kolonizasyonu ile ilişkili bulunurken, kalp hastalığı ($p=0,269$), DM ($p=0,897$) ilişkili bulunmamıştır (8). van Deursen ve arkadaşlarının çalışmasında ise komorbid hastalığa sahip olanlarla olmayanların pnömokok taşıyıcılığı benzer oranda bulunmuş (%22.4, %23.4) (106). Flamaing ve arkadaşlarının çalışmasında da komorbid hastalığı olanlarda ve olmayanlarda taşıyıcılık açısından anlamlı fark bulunmamıştır (102). Ansaldi ve arkadaşlarının çalışmasında, kronik kardiyovasküler hastalık, kronik solunum yolu hastalığı, DM ile taşıyıcılık arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (110). Esposito ve arkadaşlarının çalışmasında ise komorbid hastalık ve kardiyak hastalığı olanlarda pnömokok taşıyıcılığı anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0,018$, $p=0,015$). Solunum yolu hastalığı ya da metabolik hastalıklar ile anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,156$, $p=0,844$) (111). Türkiye'de yapılan tez çalışmalarında kronik hastalık ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (115, 117, 118).

Çalışmamızda, immüno Kompromize durumu olan kişilerde pnömokok taşıyıcılığı oranı %9.1 oranında saptanmış olup, immüno Kompromize olmak pnömokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulundu ($p=0,028$). Immüno Kompromize olan kişilerin ikisinde KBY mevcut olup pnömokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak saptandı ($p=0,020$). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde immüno Kompromize durumlar bir başlık halinde pnömokok taşıyıcılığı açısından risk faktörü olarak değerlendirilmediği gözlemlendi. Çalışmamızda KBY ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı, fakat kişi sayısının az olması nedeniyle net değerlendirilememektedir.

Çalışmamıza dahil edilen 341 kişinin %10'u sigara kullanmakta olup, sigara maruziyeti ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Almeida ve arkadaşlarının çalışmasında, sigara içme oranı %3.7 olup sigara içenlerin pnömokok taşıyıcılığı oranı %6.3 saptanmıştır. Sigara içme ve pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,003$) (8). İtalya'dan yapılan iki farklı çalışma ve Türkiye'den bir tez çalışmasında, sigara maruziyeti ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (110, 111, 115).

Bu çalışmada, katılımcıların son bir ayda geçirdikleri solunum yolu enfeksiyonları sorgulandı ve %58.1'inin solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği belirlendi. Solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerin %3'ünde pnömokok taşıyıcılığı saptanmış olup, taşıyıcılık ile solunum yolu enfeksiyonu geçirme arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı ($p=1,000$). Krone ve arkadaşları, grip benzeri hastalığı olan yaşlılarda yaptıkları pnömokok taşıyıcılığı çalışmasında konvansiyonel ve moleküler yöntemler bir arada kullanılarak taşıyıcılık araştırılmış, üst solunum yolu enfeksiyonu esnasında taşıyıcılık oranı %36 saptanırken, iyileştikten 2 ay sonra bakıldığında ise %31 saptanmıştır. İki dönem arasında taşıyıcılık oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,37$) (109). Almeida ve arkadaşlarının çalışmasında son bir yılda üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren kişilerde pnömokok taşıyıcılığı oranı daha yüksek saptanmış olup, istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p=0,033$) (8). Tarakçı'nın İzmir'de yaptığı tez çalışmasında son bir ayda ÜS YE veya AS YE geçirenlerde pnömokok taşıyıcılığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$, $p=0,0043$) (115). Kahramanmaraş'ta yapılan bir tez çalışmasında, huzurevinde kalan yaşlılarda son üç ayda solunum yolu enfeksiyonu geçirme ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (117).

Son bir ay içinde herhangi bir sebepten dolayı antibiyotik kullanan kişilerin %2.1'inde pnömokok üremesi saptandı ve taşıyıcılık ile antibiyotik kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,731$). Yabancı literatür taramasında saptanan çalışmalarda yakın zamanda antibiyotik kullanımı ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki bildirilmemiştir (8, 102, 105, 110, 111). Tarakçı'nın İzmir'de yapmış olduğu tez çalışmasında son üç ayda herhangi bir nedenle antibiyotik kullananlarda pnömokok taşıyıcılığı oranını %26 bulunurken, kullanmayanlarda %9.3 oranında bulunmuştur ($p<0,0001$) (115).

Bu çalışmaya katılan geriyatrik yaş grubundaki kişilerin %28.2'sinin pnömokok aşısı yaptırdığı, fakat %71.8 oranla büyük bir kısmının hayatının hiçbir döneminde pnömokok aşısı

olmadığı saptandı. Aşılı olanların % 24.9'unun sadece PPA23, %2.6'sının sadece KPA13, %0.6'sının her iki aşısı birden yaptırdığı tespit edildi. Pnömonokok aşısı yaptırmış olanların %4.2'sinde pnömonokok taşıyıcılığı saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,476$). Daha önce PPA23 ile aşılanmış olan kişilerin dördünde pnömonokok taşıyıcılığı saptanırken, KPA13 ile aşılanma öyküsü olan kişilerin hiçbirinde pnömonokok taşıyıcılığı saptanmadı. PPA23 ticari preparatı olan Pneumo 23 (Sanofi Pasteur), Türkiye'de uzun süredir Sağlık Uygulama Tebliği dahilinde geri ödeme kapsamındadır ve 65 yaş ve üstü kişilere ayaktan raporsuz reçete edilebilmektedir. Buna rağmen sosyoekonomik düzeyi yüksek insanların kalmakta olduğu bu huzurevinde dahi aşılanma oranları düşüktür. KPA13 ticari preparatı olan Prevenar 13 (Pfizer) günümüze kadar erişkin yaş grubu için geri ödeme kapsamında olmadığı ve fiyatı yüksek olduğu için aşılanma oranları çok düşüktür. Günümüzde Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında 19-64 yaş arası olup risk faktörü taşıyan ve 65 yaş ve üstü olan tüm kişilerin PPA23'ün yanında KPA13 ile aşılanma çalışmaları yataklı sağlık kurumları ve aile hekimliklerinde yeni başlamıştır.

Flamaing ve arkadaşlarının 2010 yılında Belçika'da yaptıkları çalışmalarında ise, huzurevinde kalan kişilerde pnömonokok aşısı yaptırma oranı %50 olarak bildirilmiş ve pnömonokok taşıyıcılığı ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (102). Almeida ve arkadaşlarının Portekiz'de 2010-2012 yılları arası yaptıkları çalışmalarında, ≥ 60 yaş kişilerde PPA23 ile aşılanma oranı %3.6 oranında düşük saptanmış olup, aşı yaptıran dört kişide pnömonokok kolonizasyonu saptanmıştır. Aşı olanlarla olmayanların pnömonokok taşıyıcılığı oranları benzer bulunmuştur ($p=0,444$) (8). Jomrich ve arkadaşlarının 2011 yılında Almanya'da yaptıkları çalışmalarında, geriyatri servisinde yatan hastaların PPA23 ile aşılanma oranı %17.8 olarak saptanmış ve çalışmaya dahil edilenlerin hiçbirinde pnömonokok taşıyıcılığı saptanmamıştır (108). Ansaldi ve arkadaşlarının 2012 yılında İtalya'da yaptıkları çalışmalarında, ≥ 60 yaş kişilerde PPA23 ile aşılanma oranı %14.2 saptanmış olup, aşı olma ile pnömonokok taşıyıcılığı arasında ilişki saptanmamıştır (110). Becker-Dreps ve arkadaşlarının 2013-2014 kışında ABD'de huzurevinde kalan kişilerde yaptıkları çalışmalarında, PPA23 ile aşılanma oranı %87.3 oranında yüksek saptamış olup bir kişi KPA13 yaptırmıştır. Çalışmada pnömonokok taşıyıcılığı sadece dört kişide saptanmış olup, pnömonokok aşılama ile taşıyıcılık arasındaki ilişki incelenmemiştir (103). Esposito ve arkadaşlarının İtalya'da 2015 yılında 65 yaş ve üstü kişilerde yaptıkları çalışmalarında, pnömonokok aşılanma oranı %6.71 olarak düşük bulunmuş ve aşı ile pnömonokok taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,362$). KPA13 yaptıran 10 (%2.66) kişiden hiçbirinde pnömonokok taşıyıcılığı saptanmamıştır (111).

Türkiye’den erişkinlerde pnömokok aşısı ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda huzurevinde kalan yaşlı kişilerde pnömokok taşıyıcılığı ve taşıyıcılık ile ilişkili olan risk faktörlerini belirlemenin yanında, serotip dağılımının belirlenmesi de amaçlandı. Nazofaringeal kolonizasyona sebep olan suşlar, serotipine göre kişilerde invaziv enfeksiyon oluşturma ve kişiler arasında yayılıp salgına sebep olma potansiyeli oluşturmaktadır. Aynı zamanda 65 yaş ve üstü kişilerde kullanımı yeni önerilen KPA13’ün kullanımının yaygınlaşması ile kolonizasyon ve hastalığa sebep olan serotip dağılımında kaymalar beklenmektedir. Bu sebeple kolonizasyon ve invaziv hastalığa sebep olan serotiplerin takibi, mevcut aşılarının kapsayıcılığının belirlenmesi halk sağlığı açısından önem arz etmektedir. Bu çalışmada, pnömokok serotipini belirlemek için DSÖ’nün önermiş olduğu altın standart yöntem olan kapsül şişme (Quellung) reaksiyonu kullanıldı (19). Bir kişide serotip 7B, bir kişide 23F ve bir kişide 20 tespit edildi. Diğer kişilerde serogrup 10, 11, 15, 17 ve 33 saptandı. KPA13, izole edilen serotiplerin %20’sini kapsamaktadır. PPA23, 7F, 20 ve 23F serotiplerini içermektedir. Aynı zamanda 10, 11, 15, 17 ve 33 serogruplarını içermektedir fakat bu suşların serotipi belirlenemediği için PPA23’ün kapsayıcılığı hakkında net bilgi verilememektedir.

Almeida ve arkadaşlarının yaptığı Portekiz çalışmasında, 60 yaş ve üstü kişilerin nazofarinksinden izole edilen pnömokok suşları Multipleks PCR ve Quellung reaksiyonu ile serotiplendirilmiş. En sık saptanan serotipler; %12.9 19A, %9 6C, %9 22F, %9 23A, %7.6 35F, %6.4 11A ve %6.4 23B. İzole edilen pnömokokların %23.4’ü KPA13, %40.3’ü PPA23 serotipi olarak saptanmıştır (8). Ansaldi ve arkadaşlarının İtalya’da 60 yaş ve üstü kişilerde yaptıkları pnömokok taşıyıcılığı çalışmasında, sekansiyel multipleks PCR yöntemiyle serotiplendirme yapılmış. Moleküler yöntem ile kişilerin %82’sinde birden fazla serotip ile kolonizasyon saptanmış. Aşı kapsayıcılık oranları KPA13’ün %9.1, PPA23’ün %15 bulunmuş. En sık serotip 4, 5, 10A, 9N/9L, 10F ve 18F/A/B saptanmış (110). Esposito ve arkadaşlarının İtalya’da ≥ 65 yaş kişilerde yaptıkları çalışmalarında, moleküler yöntemle serotiplendirme yapılmış ve en sık serotip 19F, 24, 15, 22 ve 12 saptanmış. Vakaların çoğunda birden fazla serotiple kolonizasyon saptanmış ve sadece KPA13 serotipi ile kolonize olan kişilerin oranı %15 saptanmış (111). van Deursen ve arkadaşlarının Hollanda’da 65 yaş ve üstü kişilerde yaptıkları çalışmada, PCR ve Quellung reaksiyonu ile serotiplendirme yapılmış ve taşıyıcı olanların %51.4’ünde KPA13 serotipi, %37.1’inde aşı dışı serotip, %11.4’ünde tiplendirilemeyen pnömokok varlığı saptanmıştır. Aşı tipi serotiplerden en sık

serotip 3 (%11,8) ve 19F (%8.8), aşı dışı serotiplerden ise en sık 35F (%14.3) saptanmıştır (106). Krone ve arkadaşlarının Hollanda'da grip benzeri hastalığı olan yaşlılarda yaptıkları taşıyıcılık çalışmasında, moleküler yöntem ve kapsül şişme reaksiyonu ile serotiplendirme yapılmış ve en sık serotip 1,3, 6A/6B, 9A/9V, 19A ve 23F tespit edilmiş (109). Wyllie ve arkadaşlarının Hollanda'da 20-51 yaş erişkinlerde yaptıkları taşıyıcılık çalışmasında, en sık sırasıyla serotip 19A, 11A/11D, 7F/7A, 3, 10A/10B, 15A/15B/15C, 16F saptanmış (9). Becker-Dreps ve arkadaşlarının ABD'de huzurevinde kalan yaşlılarda yaptıkları pnömokok taşıyıcılığı çalışmasında, sadece dört yaşının nazofarinksinden pnömokok izole edilmiş. İzole edilen pnömokokların hepsinin serotip 3 olduğu ve antibiyotik duyarlılıklarının aynı olduğu saptanmış (103).

Türkiye'de yapılan ve erişkinde pnömokok taşıyıcılığı araştırılan çalışmaların sadece ikisinde serotip araştırılmış. Gezici'nin Trakya Bölgesinde üç farklı huzurevinde kalan yaşlılarda yaptığı tez çalışmasında, en sık serotip 1, 18 ve 14 saptanmış olup, izole edilen pnömokokların %93'ünün PPA23 serotipi olduğu belirtilmiş (114). Karabağ-Yılmaz'ın 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 saptanmış. KPA13 kapsayıcılık oranı %42.8, aşı dışı serotip oranı %57 olarak belirlenmiş (118).

Bahsi geçen çalışmalar farklı ülkelerde, farklı zamanlarda, değişik yaş ve risk gruplarında ve farklı yöntemlerle yapılmış olduğu için nazofaringeal kolonizasyona sebep olan farklı serotipler saptanmış ve aşı kapsayıcılık oranları çok farklı verilmiştir. Pnömokok taşıyıcılığının, coğrafi bölgenin iklim özellikleri, yaşayan insanların sosyoekonomik ve genetik faktörleri, ülkelerin aşılama politikalarından etkilendiği bilinmektedir. Her ülkenin kendi ulusal ve bölgesel sürveyans sistemini kurup, hastalık ve/veya kolonizasyona neden olan pnömokok serotiplerini aşılama politikalarını belirleme açısından takip etmesi gerekmektedir.

Bu çalışma ile huzurevinde yaşayan geriyatrik yaş grubunda, Türkiye'de yapılan daha önceki çalışmalara göre daha yüksek sayıda bir katılımla nazofaringeal pnömokok taşıyıcılığı oranı ve taşıyıcılığı arttıran risk faktörleri araştırıldı. Türkiye'de erişkin yaş grubunda pnömokok taşıyıcılığını araştırmak için yapılan daha önceki çalışmalarda daha çok pnömokok taşıyıcılığı ve izole edilen suşlarda antibiyotik direnci üzerine yoğunlaşmıştır. Serotip dağılımını belirlemek, bu yaş grubunda invaziv hastalığa ilerleme, salgın oluşturma potansiyelini belirleme ve aşı kapsayıcılığının belirlenmesi ve takibi açısından önemlidir. Bu

Çalışmada izole edilen pnömokok suşlarının serotipi belirlendi ve bu yaş grubunda yeni öneri alan ve kullanımının yaygınlaşması beklenen KPA13 kapsayıcılığının düşük olduğu saptandı. Çalışma, İzmir Narlıdere Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezinde Din Bloklarda kalan kişilerde yapıldı. Bu merkezde Din Bloklarda yaşayan kişiler, genel olarak eğitim düzeyi yüksek, sosyoekonomik durumları iyi, komorbid hastalıkları az ve fiziksel olarak aktiviteleri yüksek bir gruptur. Bu sebeple elde edilen sonuçların toplum geneline yansıtılması mümkün değildir.

Çalışmamızda taşıyıcılığı araştırmak için DSÖ'nün önerdiği konvansiyonel yöntemler kullanıldı. Son dönemde nazofaringeal pnömokok taşıyıcılığını araştırmak için moleküler yöntemler önem kazanmaktadır ve bu yöntemlerle konvansiyonel yönteme göre daşıyıcılık oranı daha yüksek saptanmaktadır (19, 106). Bu çalışmada maliyeti yüksek olması sebebiyle moleküler yöntemler pnömokok taşıyıcılığını araştırmak için kullanılmadı. Bu çalışmanın devamı olarak, 65 yaş ve üstü kişilerde ve risk faktörü taşıyan daha genç yaştaki erişkinlerde daha geniş katılımlı ve toplumun genelini yansıtmaları için farklı sosyokültürel seviyeden insanları kapsayan ve konvansiyonel yöntemlere ek olarak moleküler yöntemler gibi daha yeni geliştirilmiş yöntemlerle çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUC

Bu çalışma, sınırlı bir grupta yapılmış ve pnömokok taşıyıcılığı oranı düşük saptanmış olmasına karşın, taşıyıcılıkta konjuge pnömokok aşısının kapsamadığı serotiplerin ağırlıkta olması önemli bir bulgudur. Ayrıca bu çalışmada ileri yaş olma ve immunkompromize olma pnömokok taşıyıcılığı açısından risk faktörü olarak saptandı. Çocukluk çağı pnömokok aşılması ve erişkin pnömokok aşılmasının yaygınlaşması ile değişen pnömokok epidemiyolojisi yakından takip edilmelidir. Bu çalışmada evren olarak seçilen yaş grubu İPH insidansının ve hastalığa bağlı mortalitenin yüksek görüldüğü bir gruptur. Pnömokok aşıları hastalıktan ve mortaliteden korumada etkilidir. Aşıların yaygın kullanımı ile birlikte serotip dağılımının ve aşıların kapsayıcılığının değişmesi yakından izlenmesi gerekmektedir. Türkiye’de hastalık etkeni ya da kolonizasyona neden olan pnömokok serotiplerini takip etmeye yönelik oturmuş bir sürveyans sistemi yoktur ve bu konuda yapılmış bilimsel çalışmalar yetersizdir. Sürveyans sisteminin kurulmasına yönelik çalışmalar sürdürülmektedir. Pnömokok enfeksiyonu için risk grubunda olan çocuklarda ve erişkinlerde, toplumun farklı kesimlerini yansıtan gruplarda daha geniş katılımlarla ileri çalışmalar yapılması gerektiği ve bu çalışmaların düzenli aralıklarla tekrarlanması gerektiği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Janoff EN, Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015. p. 2310-27.
2. Jansen AGSC, Rodenburg GD, vanderEnde A, Alphen Lv, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: Associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. Clin Infect Dis 2009;49(2):e23-e9.
3. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, et al. Pneumococcal capsules and their types: Past, present, and future. Clin Microbiol Rev. 2015;28:871-99.
4. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000–2012. Weekly epidemiological record: World Health Organization; 2013. p. 173-80.
5. Active Bacterial Core surveillance report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2015. Centers for Disease Control and Prevention; 2015.
6. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, Surveillance Report. European Centre for Disease Prevention and Control, 2012.
7. Bogaert D, DeGroot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis. 2004;4:144-54.
8. Almeida ST, Nunes S, Paulo ACS, Valadares I, 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.
9. Wyllie AL, Rümke LW, Arp K, Bosch AA, 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.
10. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. Clin Infect Dis 2004;38(5):632-9.
11. Gutiérrez-Rodríguez MA, Ordobás-Gavín MA, García-Comas L, Sanz-Moreno JC, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008–2011. Euro Surveill. 2014;19:20922.
12. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. Clin Infect Dis. 2014;58(7):909-17.

13. Klugman KP, Dagan R, Malley R, Whitney CG. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA, Edwards KM, editors. Plotkin's Vaccines. 7 ed: Elsevier; 2017.
14. Nuorti JP, Whitney CG. Prevention of pneumococcal disease among infants and children — use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report, CDC. 2010;59(R-11).
15. World Health Organization (WHO) vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2015 global summary. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary.
16. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report, CDC. 2014;63(37):822-5.
17. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2015;15:535-43.
18. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. Eur Respir J. 2015;45:1632-41.
19. 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.
20. Ceyhan M, Dagan R, Sayiner A, Chernyshova L, et al. Surveillance of pneumococcal diseases in Central and Eastern Europe. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(8):2124-34.
21. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N, Öksüz L, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in children with invasive diseases in Turkey: 2008–2014. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(2):308-13.
22. Haşcelik AG, Gürler N, Ceyhan M, Öksüz L, et al. Serotype prevalence and antibiotic resistance among adult invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Turkey, 2005-2011. Int J Infect Dis. 2014;21(1):88-9.
23. Heidelberger M, Avery OT. The soluble specific substance of pneumococcus. J Exp Med. 1923;38:73-9.

24. Felton LD. Studies on the immunizing substances in pneumococci. J Immunol. 1934;27:379-93.
25. Smillie WG, Wornock GH, White HJ. A study of a type I pneumococcus epidemic at the State Hospital at Worcester, Mass. Amer J Pub Health. 1938;28:293-302.
26. MacLeod CM, Hodges RG, Heidelberger M, Bernhard WG. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. J Exp Med. 1945;82:445-65.
27. Sorensen UBS, Blom J, Birch-Andersen A, Henrichsen J. Ultrastructural localization of capsules, cell wall polysaccharide, cell wall proteins, and F antigen in pneumococci. Infect Immun. 1988;56(8):1890-6.
28. Lund E. Laboratory Diagnosis of Pneumococcus Infections. Bull Wld Hlth Org. 1960;23:5-13.
29. Coffey TJ, Enright MC, Daniels M, Morona JK, et al. Recombinational exchanges at the capsular polysaccharide biosynthetic locus lead to frequent serotype changes among natural isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Mol Microbiol. 1998;27:73-83.
30. Dowson CG. What is a pneumococcus? . In: Tuomanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA, Spratt BG, editors. The Pneumococcus. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2004. p. 3-14.
31. Croucher NJ, Harris SR, Fraser C, Quail MA, et al. Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions. Science. 2011;331:430-4.
32. Russell H, Facklam RR, Padula JF, Cooksey R. Capillary precipitin typing of *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol. 1978;8:355-9.
33. Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol. 1995;33:2759-62.
34. Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, et al. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2007;45:1225-33.
35. Bratcher PE, Park IH, Hollingshead SK, Nahm MH. Production of a unique pneumococcal capsule serotype belonging to serogroup 6. Microbiology (Reading, England). 2009;155(Pt 2):576-83.
36. Calix JJ, Nahm MH. A new pneumococcal serotype, 11E, has a variably inactivated wcjE gene. J Infect Dis. 2010;202(1):29-38.

37. Park IH, Geno KA, Yu J, Oliver MB, et al. Genetic, biochemical, and serological characterization of a new pneumococcal serotype, 6H, and generation of a pneumococcal strain producing three different capsular repeat units. Clin Vaccine Immunol. 2015;22:313-8.
38. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. Lancet 2009; 374:893-902.
39. Heffron R. Pneumonia, with Special Reference to Pneumococcus Lobar Pneumonia. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1938 (1979'da yeniden basım).
40. Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ, Darden PM, et al. Pneumococcal bacteremia in Charleston County, South Carolina: a decade later. Arch Intern Med. 1990;150:1401-5.
41. Burman LÅ, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors, and prognosis. Rev Infect Dis. 1985;7:133-42.
42. Active Bacterial Core surveillance (ABCs), trends by serotype group, 1998–2015. Centers for Disease Control and Prevention; 2016. <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu-types.html>.
43. Chalmers JD, Campling J, Dicker A, Woodhead M, et al. A systematic review of the burden of vaccine preventable pneumococcal disease in UK adults. BMC Pulmonary Medicine. 2016;16:77.
44. Rubins JB, Boulware D, Janoff EN. Pneumococcal pneumonia in adults: epidemiology, clinical features, diagnosis, and therapy. In: Siber G, Klugman KP, Makela P, editors. Pneumococcal Vaccines: The Impact of Conjugate Vaccine. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2008. p. 117-38.
45. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, Singleton JA, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. J Infect Dis. 2005;192(3):377-86.
46. Janoff EN, Rubins JB. Immunodeficiency and invasive pneumococcal disease. In: Tuomanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA, Spratt BG, editors. The Pneumococcus. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2004. p. 252-80.
47. Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? . N Engl J Med. 2003;348:1256-66.
48. Gessner BD, Mueller JE, Yaro S. African meningitis belt pneumococcal disease epidemiology indicates a need for an effective serotype 1 containing vaccine, including for older children and adults. BMC Infect Dis. 2010;10:22.

49. Kim PE, Musher DM, Glezen WP, Rodriguez-Barradas MC, et al. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. *Clin Infect Dis*. 1996;22:100-6.
50. Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11:841-55.
51. Högberg L, Geli P, Ringberg H, Melander E, et al. Age- and serogroup-related differences in observed durations of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant pneumococci. *J Clin Microbiol*. 2007;45(3):948-52.
52. Adegbola RA, De Antonio R, Hill PC, Roca A, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and other respiratory bacterial pathogens in low and lower-middle income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(8):e103293.
53. Huang SS, Finkelstein JA, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. Community-level predictors of pneumococcal carriage and resistance in young children. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):645-54.
54. Roy CJ, Milton DK. Airborne transmission of communicable infection-the elusive pathway. *N Engl J Med*. 2004;350:1710-2.
55. Levine H, Balicer RD, Zarka S, Sela T, et al. Dynamics of pneumococcal acquisition and carriage in young adults during training in confined settings in Israel. *PLoS One*. 2012;7:e46491.
56. Weiser JN. The pneumococcus: why a commensal misbehaves. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88:97-102.
57. Musher DM, Groover JE, Reichler MR, Riedo FX, et al. Emergence of antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* during outbreaks of pneumonia: association with nasopharyngeal colonization. *Clin Infect Dis*. 1997;24:441-6.
58. Briles DE, Crain MJ, Gray BM, Forman C, et al. Strong association between capsular type and virulence for mice among human isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immunol*. 1992;60:111-6.
59. Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, et al. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis*. 2003;187(9):1424-32.
60. Crook DW. Capsular type and the pneumococcal human host-parasite relationship. *Clin Infect Dis*. 2006;42:460-2.

61. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. Clin Infect Dis. 2000;30:100-21.
62. Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EAM, Ndiritu M, et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2010;51:692-9.
63. Alanee SRJ, McGee L, Jackson D, Chiou CC, et al. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with disease severity and outcome in adults: an international study. Clin Infect Dis. 2007;45:46-51.
64. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, 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;185:927-36.
65. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med. 2003;384(18):1737-46.
66. Kadioğlu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. Nat Rev Microbiol. 2008;6:288-301.
67. McCool TL, Cate TR, Moy G, Weiser JN. The immune response to pneumococcal proteins during experimental human carriage. J Exp Med. 2002;195:359-65.
68. Hostetter MK. Interactions of *Streptococcus pneumoniae* with complement proteins. Pneumococcal Vaccines: American Society of Microbiology; 2008. p. 83-92.
69. Carson PJ, Schut RL, Simpson ML, O'Brien J, et al. Antibody class and subclass responses to pneumococcal polysaccharides following immunization of human immunodeficiency virus-infected patients. Journal of infectious diseases. 1995;172(2):340-5.
70. Park S, Nahm MH. Older adults have a low capacity to opsonize pneumococci due to low IgM antibody response to pneumococcal vaccinations. Infection and immunity. 2011;79(1):314-20.
71. Khan AQ, Lees A, Snapper CM. Differential regulation of IgG anti-capsular polysaccharide and antiprotein responses to intact *Streptococcus pneumoniae* in the presence of cognate CD4⁺ T cell help. The Journal of Immunology. 2004;172(1):532-9.
72. Schwartz LE, Brown RB. Purulent otitis media in adults. Arch Intern Med. 1992;152(11):2301-4.

73. Xu Q, Kaur R, Casey JR, Adlowitz DG, et al. Identification of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in culture-negative middle ear fluids from children with acute otitis media by combination of multiplex PCR and multi-locus sequencing typing. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2011;75(2):239-44.
74. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):e72-e112.
75. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2016-25.
76. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:S37-S62.
77. Arda B, Sipahi OR, Atalay S, Ulusoy S. Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey. *Med Princ Pract*. 2008;17:76-9.
78. Erdem H, Kılıç S, Coşkun O, Ersoy Y, et al. Community-acquired acute bacterial meningitis in the elderly in Turkey. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1223-9.
79. Ceyhan M, Özsürekcı Y, Gürler N, Oncel EK, Camcioglu Y, Salman N, et al. Bacterial agents causing meningitis during 2013-2014 in Turkey: A multi-center hospital-based prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(11):2940-5.
80. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:721-36.
81. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 2010;50:202-9.
82. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for communityacquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect*. 2013;67:11-8.
83. Sherwin RL, Gray S, Alexander R, McGovern PC, et al. Distribution of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine *Streptococcus pneumoniae* serotypes in US adults aged ≥ 50 years with community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2013;208:1813-20.
84. Le Blanc J, El Sherif M, Ye L, MacKinnon-Cameron D, et al. Burden of vaccine-preventable pneumococcal disease in hospitalized adults: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) Serious Outcomes Surveillance (SOS) network study. *Vaccine*. 2017;35(22):3647-54.

85. Köksal İ, Özlü T, Bayraktar Ö, Yılmaz G, Bülbül Y, Öztuna F, et al. Etiological agents of community-acquired pneumonia in adult patients in Turkey; a multicentric, cross-sectional study. *Tuberk Toraks*. 2010;58(2):119-27.
86. T.C. Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması, 2013. http://www.hips.hacettepe.edu.tr/UHYCSunumu_06122016.pdf.
87. Kosar F, Alici DE, Hacibedel B, Arpinar Yigitbas B, Golabi P, Cuhadaroglu C. Burden of community-acquired pneumonia in adults over 18 y of age. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017:1-8.
88. Beatty JA, Majumbar SR, Tyrrell GJ, Marrie TJ, Eurich DT. Prognostic factors associated with mortality and major in-hospital complications in patients with bacteriemic pneumococcal pneumonia: Population-based study. *Medicine*. 2016;95(46):e5179.
89. Wagenvoort GH, Sanders EA, deMelker HE, vanderEnde A, Vlamincx BJ, Knol MJ. Long-term mortality after IPD and bacteriemic versus non-bacteriemic pneumococcal pneumonia. *Vaccine*. 2017;35(14):1749-57.
90. Baldo V, Cocchio S, Gallo T, Furlan P, Romor P, Bertoncello C, et al. Pneumococcal conjugated vaccine reduces the high mortality for community-acquired pneumonia in the elderly: an Italian regional experience. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166637.
91. Grabenstein JD, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA, Edwards KM, editors. *Plotkin's Vaccines*. 7 ed: Elsevier; 2017.
92. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:1102-1106.
93. 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.
94. Black S, Shinefield H, Fireman B, Ray ELP, Hansen JR, Elvin L, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-95.
95. 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. *Int J Infect Dis.* 2010;14(3):e197–e209.

96. Center 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; 61:816-819.

97. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, S. Gault, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372(12):1114-25.

98. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, Bridges CB, Kim DK, Pilishvili T. Noninfluenza vaccination coverage among adults-United States, 2013. *MMRW.* 2015.

99. DemirdöğenÇetinoğlu E, Uzaslan E, Sayiner A, Çilli A, Kılınç O, Coşkun AS, et al. Pneumococcal and influenza vaccination status of hospitalized adults with community acquired pneumonia and the effects of vaccination on clinical presentation. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(9):2072-7.

100. Aşı ile Önlenebilir İnvaziv Bakteriyel Hastalıkların Sürveyansı Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2016.

101. Sorensen UBS. Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol.* 1993;31(8):2097-100.

102. Flamaing J, Peetermans WE, Techn JV, Verhaegen J. Pneumococcal colonization in older persons in a nonoutbreak setting. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(2):396-8.

103. Becker-Dreps S, Kistler CE, Ward K, Killea-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.

104. Nuorti JP, Butler JC, Crutcher JM, Guevara R, Welch D, Holder P, et al. An outbreak of multidrug-resistant pneumococcal pneumonia and bacteremia among unvaccinated nursing home residents. *New England Journal of Medicine.* 1998;338(26):1861-8.

105. Palmu AA, Kaijalainen T, Saukkoriipi A, Leinonen M, Kilpi TM. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and pneumococcal urine antigen test in healthy elderly subjects. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(6):433-8.

106. 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.

107. Ridda I, Macintyre C, Lindley R, McIntyre P, Brown M, Oftadeh S, et al. Lack of pneumococcal carriage in the hospitalised elderly. *Vaccine*. 2010;28(23):3902-4.
108. Jomrich N, Kellner S, Djukic M, Eiffert H, Nau R. Absence of *Streptococcus pneumoniae* in pharyngeal swabs of geriatric inpatients. *Infectious Diseases*. 2015;47(7):504-9.
109. Krone CL, Wyllie AL, Beek Jv, Rots NY, Oja AE, Chu MLJN, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in aged adults with influenza-like-illness. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119875.
110. 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.
111. 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.
112. Yıldırım T, Gür D. Huzurevi yaşlılarında *S. pneumoniae* taşıyıcılığı ve penisilin direnci. *ANKEM Derg*. 1998;12(4):488-91.
113. Baysal B, Arslan U, Tuncer İ. Kreş çocukları ve huzurevi yaşlılarında orofaringeal *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve bu şuşların penisilin ve diğer antibiyotiklere direnci. *ANKEM Derg*. 2002;16(4):441-4.
114. Gezici H. Trakya bölgesindeki huzurevi ve yetiştirme yurtlarında pnömokok taşıyıcılığı ve penisiline direnç durumunun araştırılması. Trakya Üniversitesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Edirne. 2002.
115. Tarakçı H. İzmir'de değişik yaş gruplarında nazofaringeal *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumu. Dokuz Eylül Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir. 2004.
116. Aslan G, Emekdaş G, Delialioğlu N, Bayer M. Kreş çocukları ve huzurevinde kalan yaşlılarda orofaringeal *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve izole edilen şuşlarda penisiline direnç. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2005;35:85-90.
117. Orhan Z. Kahramanmaraş'ta sosyal hizmetlere bağlı kurumlarda (huzurevi ve çocuk yuvası) kalan bireylerde pnömokok taşıyıcılığı ve penisiline direnç durumunun araştırılması. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş. 2010.

118. Karabağ-Yılmaz E. Çocuklarda ve erişkinlerde *Streptococcus pneumoniae*'nin nazofarengeal kolonizasyonu ve kolonizasyonu etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, uzmanlık tezi, İstanbul. 2013.
119. Bosch AA, van Houten MA, Bruin JP, Wijmenga-Monsuur AJ, Trzciński K, Bogaert D, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and other bacteria in the 7th year after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands. Vaccine. 2016;34(4):531-9.



Ek 1: Olgu kayıt formu

Form No:	Tarih:		
Ad Soyad:	Huzurevi giriş tarihi:		
Yaş:	Cinsiyet:		
Risk faktörleri:	Kronik akciğer hastalığı (KOAH, Amfizem, Astım)		
	Kronik kalp hastalığı (Konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomyopatiler)		
	Diabetes mellitus		
	Serebrospinal sıvı kaçağı veya kohlear implantı olanlar		
	Alkolizm		
	Kronik karaciğer hastalığı		
	Sigara kullanımı		
	Orak hücreli anemi/ diğer hemoglobinopatiler		
	Konjenital veya edinilmiş aspleni		
	Konjenital veya edinilmiş immun yetmezlik		
	HIV enfeksiyonu		
	Kronik böbrek yetmezliği/ nefrotik sendrom		
	Hematolojik maligniteler		
	Solid organ maligniteleri		
Solid organ transplantasyonu			
Son 1 ay içinde solunum yolu hastalığı geçirdi mi?	Hayır	Evet (nezle, grip, soğuk algınlığı, pnömoni, sinüzit, otit)	
Son 1 ay içinde antibiyotik kullandı mı?	Hayır	Evet	
Pnömonokok aşısı yapıldı mı?	Hayır	PPSV23	PCV13
Pnömonokok üremesi var mı?	Hayır	Evet	Serotip