

Kronik Akciğer Hastalığı Olan, Akut Alevlenme ve Pnömoni Tanısı ile Başvuran Çocuklarda *Streptococcus pneumoniae* Serotip Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları*

Serotype Distrubution and Antibiotic Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* Causing Acute Exacerbations and Pneumonia in Children with Chronic Respiratory Diseases

Gülşen ALTINKANAT GELMEZ¹, Ahmet SOYSAL², Canan KUZDAN², Bülent KARADAĞ³, Ufuk HASDEMİR¹, Mustafa BAKIR², Güner SÖYLETİR¹

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

¹ Marmara University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul.

² Marmara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, Istanbul, Turkey.

³ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul.

³ Marmara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatrics Pulmonology, Istanbul, Turkey.

* Bu çalışma, 29th Annual Meeting of European Society for Pediatric Infectious Diseases (7-11 Haziran 2011, Hollanda)'de poster olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 12.03.2013 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 13.09.2013

ÖZET

Bu çalışmada, 2008-2010 tarihleri arasında hastanemize akut alevlenme ile başvuran, kronik akciğer hastalığı olan çocuk hastaların solunum yolu örneklerinden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinin serotip dağılımı ve antibiyotik dirençlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Hastaların solunum yolu örneklerinden izole edilen 61 *S.pneumoniae* kökeninin, penisilin ve seftriakson duyarlılıkları E-test (AB Bi-odisk, İsveç) yöntemiyle, eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ), vankomisin ve levofloksasin duyarlılıkları ise disk difüzyon yöntemiyle çalışılmış ve CLSI önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Makrolid direnç fenotiplerini belirlemek üzere eritromisin-klindamisin çift disk testi kullanılmıştır. Makrolid direnç genlerinin [*ermB*, *mef(A)/(E)*, *ermTR*] varlığı özgül primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanmıştır. *S.pneumoniae* kökenlerinin serotiplendirmeleri multipleks PCR yöntemi ile 40 farklı serotipe özgül primerler kullanılarak araştırılmıştır. CLSI'nın oral pe-

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Ahmet Soysal, Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Mimar Sinan Caddesi, No: 41 Pendik, İstanbul, Türkiye.
Tel (Phone): +90 216 625 4725, **E-posta (E-mail):** ahsoysal@yahoo.com

nisilin için belirlediği kriterlere göre kökenlerin sadece %8.2 (5/61)'sinde penisilin direnci saptanırken, orta düzeyde direnç izolatların %54 (33/61)'ünde saptanmış, parenteral penisilin için ise bu oran %1.6 (1/61) olarak bulunmuştur. Eritromisin, klindamisin, tetrasiklin ve TMP-SMZ direnç oranları sırasıyla %55.8, %46, %47.5 ve %67.2 olarak bulunmuş, vankomisin ve levofloksasin direnci saptanmamıştır. Makrolide dirençli kökenlerin %82.4 (n= 28)'ünde yapısal makrolid-linkosamid-streptogramin B (cMLS_B); %17.6 (n= 6)'sında M fenotipi gözlemlenmiş, indüklenabilir MLS_B (iMLS_B) fenotipine ise rastlanmamıştır. Makrolid direnç genlerinden *ermB* geni izolatların %50'sinde ve *mef(A)/(E)* geni %14.7'sinde tek başlarına bulunurken, izolatların %35.3'ünde *ermB* + *mef(A)/(E)* genlerinin beraber bulunduğu saptanmıştır. *ermTR* geni ise izolatların hiçbirinde tespit edilmemiştir. En sık izole edilen serotipler 19F, 23F ve 6 olup, bu serotiplerdeki penisilin (sırasıyla %34, %15.7 ve %18.4) ve makrolid (sırasıyla %38.2, %20.6 ve %14.7) direnç oranlarının oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir. 7-, 10- ve 13-değerli konjuge pnömokok aşısı ve 23-değerli pnömokok aşısının serotip kapsama oranları sırasıyla %65, %67, %69 ve %78.6 olarak tespit edilmiştir. Bu kapsama oranları ile yoğun antibiyotik kullanımına maruz kalan kronik akciğer hastalığı olan çocuklarda ülkemizde kullanılan aşılardan etkin olacağı gözlemlenmiştir.

Anahtar sözcükler: *Streptococcus pneumoniae*; kronik akciğer hastalığı; antibiyotik duyarlılık; serotiplendirme.

ABSTRACT

This study aimed to investigate serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates obtained from children with chronic respiratory diseases admitted to hospital with a diagnosis of acute exacerbations between 2008-2010 at Marmara University Hospital, Istanbul, Turkey. Sixty one *S.pneumoniae* strains isolated from the respiratory samples of patients were studied for erythromycin, clindamycin, tetracycline, trimethoprim-sulphamethoxazole (TMP-SMX), vancomycin, levofloxacin susceptibilities by disk diffusion method; MIC values of penicillin and ceftriaxone were determined by E-test (AB Biodisk, Sweden). Results were evaluated according to the CLSI standards. The erythromycin-clindamycin double disc method was applied for the detection of macrolide resistance phenotypes. The presence of macrolide resistance genes, *ermB*, *mef(A)/(E)*, *ermTR* were determined by PCR using specific primers for each gene. The serotypes were determined by multiplex PCR using specific primers for 40 different serotypes. According to CLSI criteria, penicillin resistance in *S.pneumoniae* isolates were found to be 8.2% (5/61) and intermediate resistance rate was 54% (33/61) for oral penicillin. Penicillin resistance were found to be only 1.6% (1/61) for parenteral penicillin. Resistance rates of erythromycin, clindamycin, tetracycline, TMP-SMX were detected as 55.8%, 46%, 47.5% and 67.2%; respectively. No resistance was detected to vancomycin and levofloxacin. Constitutive macrolide-lincosamide-streptogramin B (cMLS_B) phenotype and M phenotype were observed in 82.4% (n= 28) and 17.6% (n= 6) of the macrolide resistant isolates, respectively. Inducible macrolide-lincosamide-streptogramin B (iMLS_B) phenotype was not detected. The macrolid resistance genotypes, *ermB*, *mef(A)/(E)*, were positive 50% and 14.7%; respectively. Both *ermB* and *mef(A)/(E)* genes were detected 35.3% of the macrolid resistant isolates. None of the isolates were positive for *ermTR* gene. The most common *S.pneumoniae* serotypes were determined as serotype 19F, 23F and 6, furthermore penicillin (34%, 15.7% and 18.4%, respectively) and macrolide (38.2%, 20.6% and 14.7%, respectively) resistance rates of those serotypes were found relatively high. Serotype coverage of 7-, 10-, 13-valent conjugated pneumococcal vaccines and 23-valent pneumococcal vaccine were 65%, 67%, 69%, and 78.6%, respectively. In our country, use of the vaccines with these coverage rates has been observed to be effective in children exposed to intensive use of antibiotics with chronic lung disease.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*; chronic respiratory disease; antibiotic susceptibility; serotyping.

GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae çocuklarda bakteriyel pnömoninin en sık nedenlerinden biridir. Çocuklarda pnömoniye bağlı hastane başvurularının %17-44'ünden *S.pneumoniae* sorumludur. Konjuge pnömokok aşısının (KPA) uygulanmaya başlanmasından önce komplike olan veya olmayan pnömoni olgularında en sık izole edilen pnömokok serotipleri 6B, 14 ve 19F iken, KPA uygulamasının başlamasından sonra özellikle komplike pnömoni olgularında serotip kayması olmuş ve serotip 1, 3, 5, 7F, 12 ve 19A en sık saptanan serotipler olarak tespit edilmiştir^{1,2}. Bunun yanı sıra pnömokoklarda artan antimikrobiyal direnç önemli bir diğer problemdir. Özellikle artan penisilin direnci önemli sorun teşkil etmektedir. Kronik akciğer hastalığı (KAH) olan çocuklarda antibiyotiklerin sıklıkla kullanılması dirençli bakteriler ile kolonizasyonu artırmaktadır. Bu çalışmada, pnömokok aşısı yapılmamış ve KAH olup hastanemize akut alevlenme ile başvuran çocukların solunum yolu örneklerinden izole edilen *S.pneumoniae* kökenlerinin serotip dağılımı ve antibiyotik dirençlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemize Ocak 2008-Aralık 2010 tarihleri arasında akut alevlenme ile başvuran KAH tanısı olan çocuk hastalar retrospektif olarak belirlenerek, şu kriterlere uyanlar çalışmaya dahil edildi: 1) Pediatri kliniğinde 6 aydan uzun süredir KAH tanısı ile izlenen, 2) Ateş ve solunum sistemi şikayet ve bulguları pnömoni ile uyumlu olan, 3) Akciğer grafisinde yeni infiltrasyon tespit edilen, 4) Pulmoner bulguları ile akut alevlenme tespit edilen, 5) Solunum yolu örneklerinde etken olma kriterlerine uyan *S.pneumoniae* üremesi olan hastalar³.

Antibiyotik Duyarlılık Testleri

S.pneumoniae kökenlerinin trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ), eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, vankomisin ve levofloksasin duyarlılığı "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemiyle, penisilin ve seftriakson duyarlılığı ise E-test (AB Biodisk, İsveç) yöntemi ile saptandı. Makrolid direnç fenotiplerinin belirlenmesi için CLSI'nın kriterleri doğrultusunda, eritromisin (15 µg) ve klindamisin (2 µg) diskleri kullanılarak çift disk testi (D test) uygulandı⁴. Eritromisin ve klindamisin her ikisine birden dirençli bulunan kökenler yapısal MLSB fenotipi (cMLS_B) pozitif olarak değerlendirildi. Eritromisine dirençli klindamisine duyarlı olup, klindamisin eritromisine bakan tarafında küntleşme gözlenirse indüklenebilir MLSB fenotipi (iMLS_B), küntleşme gözlemlenmeyen kökenlerde ise M fenotipi (aktif efluks pompa) pozitif olarak kabul edildi.

DNA İzolasyonu

Koyun kanlı agarda üremiş olan kökenler 300 µl %0.85 NaCl içinde süspanse edilip 70°C'de 15 dk ısı bloğunda bekletilip, 10.000 devir/dk'da 2 dk santrifüj edildi. Supernatan atıldıktan sonra 50 µl TE buffer (10 mMTris-HCl, 1 mM EDTA, pH: 8.0), 10 µl mutanolizin (3000 U/µl, Sigma M9901) ve 8 µl hiyalüronidaz (30 mg/ml, Sigma H3506) eklenerek 37°C'de 30 dk, sonra 100°C'de 10 dk bekletilip 10.000 devir/dk'da 4 dk santri-

füj edildi. Bakteri DNA'larını içeren supernatan kısmı ayrılıp polimeraz zincir reaksiyonunda (PCR) kullanılmak üzere -20°C'de saklandı.

Makrolid Direnç Genlerinin Saptanması

Makrolid direnç genlerinin varlığı *ermB* için 5'-ATTGGAACAGGTAAAGGGC-3' ve 5'-GAACATCTGTGGTATGGCG-3'; *mef(A)/(E)* için 5'-GGGAGATGAAAAGAAGGAG-3' ve 5'-TAAATGGCACCAGAAAG-3; *ermTR* için 5'-ACAGAAAAACCCGAAAAATACG-3' ve 5'-TTGGATAATTTATCAAGATCAG-3' özgül primerleri kullanılarak PCR ile araştırıldı. PCR, 94°C'de 4 dk başlangıç denatürasyonundan sonra, 30 döngü 94°C'de 1 dk, 55°C'de 1 dk, (*ermTR* için 50°C), 72°C'de 1 dk ve son uzama için 72°C'de 7 dk koşullarında gerçekleştirildi⁵.

Kökenlerin Multipleks PCR ile Serotiplendirilmesi

Kökenlerin serotipleri multipleks PCR ile *S.pneumoniae*'nın 40 farklı serotipine özgül primerler kullanılarak sekiz ayrı reaksiyonda gerçekleştirildi (Tablo I). Tüm pnömokoklara özgül *cpsA* geni internal kontrol olarak kullanıldı⁶. Multipleks PCR için; 1X PCR buffer (Promega Inc., ABD), 200 µM dNTP, 3.5 mM MgCl₂, 2U Taq polimeraz, 2.5 µl DNA ve her reaksiyonda araştırılan serotipler için farklı miktarlarda primerler eklenerek toplam 25 µl'lik reaksiyon karışımı hazırlandı. Multipleks PCR, 94°C'de 4 dk başlangıç denatürasyonundan sonra 30 döngü şeklinde 94°C'de 45 sn, 54°C'de 45 sn ve 65°C'de 2.5 dk koşullarında gerçekleştirildi. Elde edilen PCR ürünleri etidyum bromür içeren %2'lik agaroz jelde 90 dk yürütülüp bantlar UV ışık altında değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun bulunup çalışmaya dahil edilen 61 pediyatrik hastanın altta yatan kronik akciğer hastalıkları; bronşektazi (%28), astım (%20), kistik fibroz (%13), reaktif hava yolu (%13) ve diğerlerinde situs invertus, kartagener sendromu ve immotil siliya sendromudur. Hastaların yaşları 2 ay-24 yaş arasında değişmekte olup, 18-24 yaş arasında olan hastaların tamamını kistik fibrozlu veya bronşektazili hastalar oluşturmuş-

Tablo I. PCR ile Araştırılan *S.pneumoniae* Serotipleri

Multipleks PCR	Serotipler
Reaksiyon 1	1, 4, 5, 14, 18
Reaksiyon 2	6A/B/C, 9V/9A, 19F, 23F, 25F (38)
Reaksiyon 3	3, 7F/7A, 7B/7C/40, 15B/15C, 17F
Reaksiyon 4	8,12F, 9N/9L, 22F/22A, 23A
Reaksiyon 5	24, 2, 11A/11D, 19A, 16F
Reaksiyon 6	21, 33F/33A/37, 15A/15F, 35F/47, 13
Reaksiyon 7	39, 23B, 35A/35C/42, 20, 35B
Reaksiyon 8	10F/10C/33C, 34,10A, 31

Tablo II. *S.pneumoniae* Kökenlerinin Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları (n= 61)

Antibiyotikler	Duyarlı (%)	Orta dirençli (%)	Dirençli (%)
Penisilin, oral	23 (37.8)	33 (54)	5 (8.2)
Penisilin, parenteral*	60 (98.4)	1 (1.6)	0
Seftriakson	57 (93.4)	4 (6.6)	0
Eritromisin	27 (44.2)	2 (3.3)	32 (52.5)
Klindamisin	33 (54)	0	28 (46)
Tetrasiklin	35 (52.5)	0	26 (47.5)
Vankomisin	61 (100)	0	0
Levofloksasin	61 (100)	0	0
Trimetoprim-sülfametoksazol	19 (31.2)	1 (1.6)	41 (67.2)

*CLSI'nın menenjit dışı izolatlar için önerdiği kriterlere göre değerlendirilmiştir.

tur. Hastalardan izole edilen *S.pneumoniae* kökenlerinin 41 (%67)'i balgam, 14 (%22)'ü endotrakeal aspirasyon, 4 (%6)'ü bronkoalveoler lavaj ve 2 (%3)'si nazofaringeal aspirasyon sıvısından izole edilmiştir.

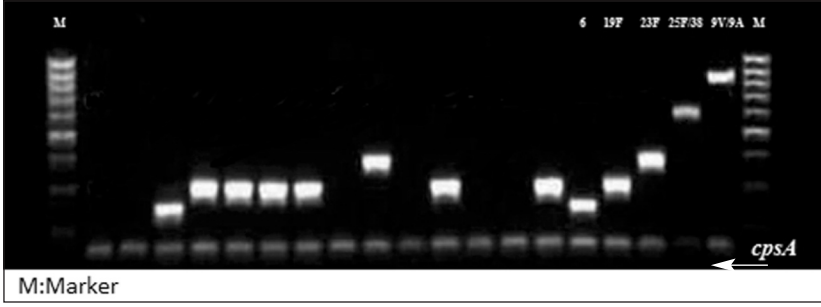
Kökenlerin antibiyotik duyarlılık profilleri Tablo II'de verilmiştir. CLSI'nın oral penisilin için belirlediği kriterlere göre kökenlerin sadece %8.2'sinde direnç saptanırken, %54'ünde orta direnç saptanmış, parenteral penisilin için ise direnç %1.6 olarak bulunmuştur. Eritromisine dirençli (n= 32, %52.5) ve orta dirençli (n= 2, %3.3) bulunan kökenlerin D-test sonuçlarına göre, %82.4 (n= 28)'ünde cMLS_B; %17.6 (n= 6)'sında M fenotipi gözlemlenmiştir. iMLS_B fenotipi ise saptanmamıştır. Makrolid direnç genlerinden *ermB* geni kökenlerin %50'sinde, *mef(A)/(E)* geni %14.7'sinde tek başlarına bulunurken, kökenlerin %35.3'ünde *erm(B) + mef(A)/(E)* genlerinin beraber bulunduğu tespit edilmiştir. *ermTR* geni ise kökenlerin hiçbirinde saptanmamıştır. Sadece *erm(B)* geni ve *erm(B) + mef(A)/(E)* genlerini birlikte taşıyan kökenler cMLS_B fenotipi sergilerken, sadece *mef(A)/(E)* geni taşıyanların M fenotipi sergilediği belirlenmiştir.

Çalışmamızda en sık izole edilen serotipler 19F, 23F ve 6 olarak izlenmiş (Şekil 1) ve kökenlerin serotip dağılımı Şekil 2'de verilmiştir. 7-, 10- ve 13-değerli KPA serotip kapsama oranları sırasıyla %65, %67 ve %69 olarak bulunurken, 23-değerli polisakkarit pnömokok aşısının serotip kapsama oranı %78.6 olarak tespit edilmiştir.

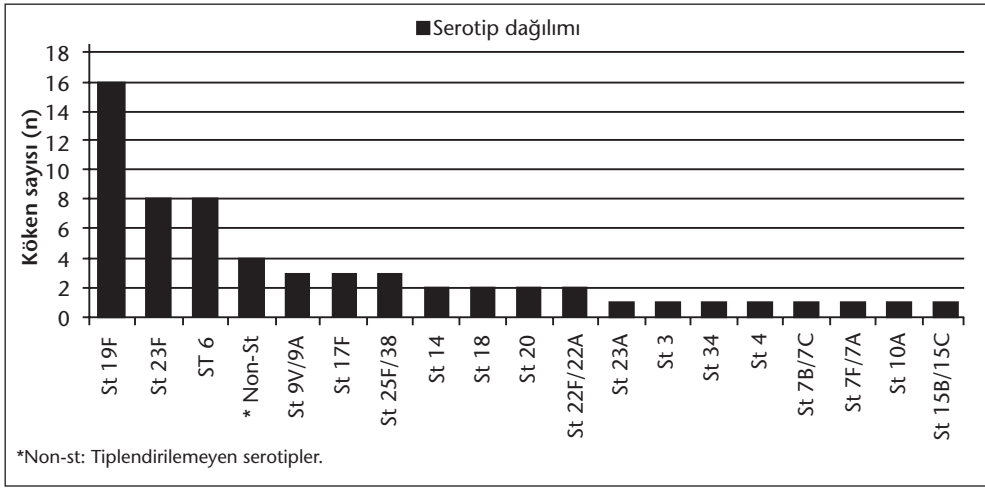
Serotip 19F, 23F ve 6'nın penisiline dirençli kökenlerdeki dağılımı sırasıyla %34, %15.7 ve %18.4 iken, makrolide dirençli kökenlerdeki dağılımları sırasıyla %38.2, %20.6 ve %14.7 olarak belirlenmiştir. Penisilin ve makrolide dirençli kökenlerdeki serotip dağılımları Şekil 3'te görülmektedir.

TARTIŞMA

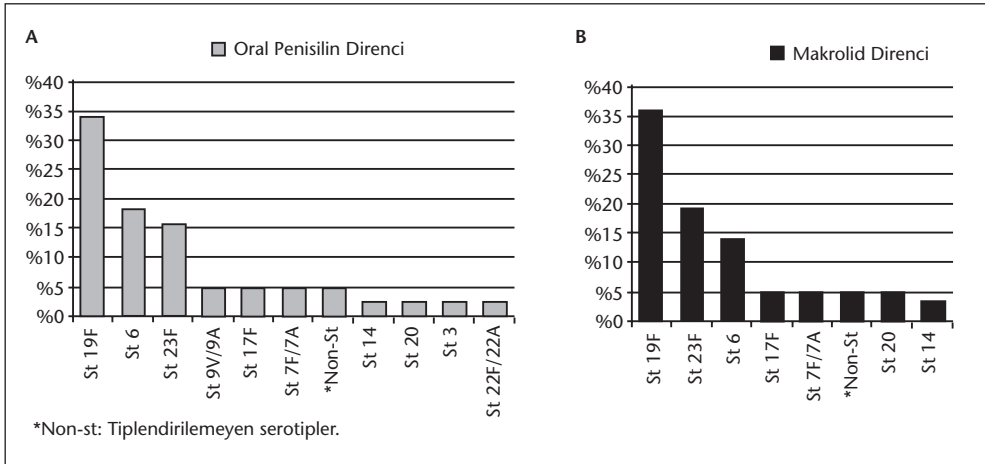
S.pneumoniae tüm dünyada mortalitesi yüksek invazif enfeksiyonlara neden olan önemli patojenlerden birisidir. Pnömonokok enfeksiyonlarının tedavisinde penisilin ilk seçeneğin antibiyotik olmasına rağmen, son yıllarda artan penisilin direnç oranları önemli bir



Şekil 1. Reaksiyon 2 için elde edilen agaroz jel elektroforezi görüntüsü.



Şekil 2. *S.pneumoniae* kökenlerinin serotip (St) dağılımı.



Şekil 3. A) Penisiline dirençli *S.pneumoniae* kökenlerinin serotip dağılımı; B) Makrolide dirençli *S.pneumoniae* kökenlerinin serotip dağılımı.

sorun haline gelmiştir. EARSS verilerine göre Avrupa'da penisilin direnci %1-50 arasında bildirilirken, ülkemiz için bu oranların %4.8-52.5 arasında değiştiği gözlenmiştir⁷⁻⁹. CLSI'nın 2008 yılında değiştirilen yeni kriterlerine¹⁰ göre değerlendirdiğimiz bu çalışmada ise, oral penisilin için orta düzeyde direnç oranı %54, direnç oranı %8.2 olarak bulunmuş, parenteral penisilin için direnç oranının sadece %1.6 olduğu izlenmiştir. Pnömonokok enfeksiyonlarının tedavisinde özellikle parenteral penisilin kullanılması diğer antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin önlenebileceğini düşündürmektedir. Zira artan penisilin direnci algısı, pnömonokok enfeksiyonlarında makrolidlerin ampirik kullanımını artırmış ve tüm dünyada makrolid direnç oranlarında da hızlı bir artış olmuştur¹¹. Makrolid direnç oranları Avrupa'da %1-50, Amerika'da %6-35, ülkemizde ise %10-40 arasında değişmektedir^{7,12-14}. Merkezimizde 2008 öncesi makrolid direnci %30 iken bu çalışmada %55.8'e yükseldiği gözlenmiştir¹⁵. Penisiline dirençli kökenlerde bu direncin %76.3 olması da dikkat çekicidir.

Çalışmamızda makrolid direnç fenotipleri açısından cMLS_B (%82.4) ve M fenotipi (%17.6) dünya ve ülke verilerine benzer şekilde bulunmuştur. Ancak ülkemizde bazı merkezlerde iMLS_B fenotipi %5-33.3 arasında saptanırken^{12,16,17}, çalışmamızda iMLS_B fenotipine rastlanmamıştır. *S.pneumoniae* kökenlerinde makrolid direnci ile ilişkili *ermB* ve *mef(A)/(E)* genleri Asya ülkeleri başta olmak üzere Avrupa ve Amerika'da giderek artan oranlarda saptanmaktadır¹⁸. Asya ve Avrupa'da *ermB* genotipi yaygın bulunurken, Kuzey Amerika, Kanada, Yunanistan gibi ülkelerde *mef(A)* genotipi yaygın bulunmaktadır. *ermTR* genotipi ise tüm dünyada nadir gözlemlenmektedir¹⁴. Çalışmamızın verilerine benzer şekilde ülkemizde de *erm(B)* genotipi yaygın olup, tek başına *mef(A)/(E)* genotipi %5-17.8 gibi daha düşük oranlarda bildirilmektedir^{12,13,16}. Ancak diğer çalışmalarda *erm* + *mef* birlikteliği %0-2.2 iken çalışmamızda %35.3 olarak bulunmuş, toplamda *mef(A)/(E)* varlığı %50 gibi çok yüksek oranlarda saptanmıştır. Bu sonuç, kökenlerimizde aktif atım pompalarının makrolid direncinde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Ancak fenotipik yöntemlerle *ermB*'ye bağlı oluşan direnç fenotipinin *mef(A)/(E)* atım pompasına bağlı direnç fenotipini baskılaması, bu birlikteliğin görüldüğü tüm kökenlerde fenotipin cMLS_B olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Sonuç olarak farklı direnç mekanizmaların birlikteliği fenotipik yöntemlerin duyarlılığını düşürerek direnç fenotiplerinin ayırımını zorlaştırmaktadır.

Birçok ülkede *S.pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda artışla beraber antimikrobiyal direncin yaygınlaşması pnömonoklara karşı koruyucu aşı çalışmalarının hızlanmasını sağlamıştır. KPA7'nin kullanıma girmesiyle beraber birçok ülkede aşı serotiplerinin neden olduğu invazif pnömonokok enfeksiyonların oranlarında belirgin düşüş olmuştur. Ancak bir süre sonra kolonize olan *S.pneumoniae* serotip dağılımı değişmiş, aşı kapsamına girmeyen serotiplerin neden olduğu enfeksiyonlar ve kolonizasyonlar artmıştır. KPA7 kullanıma girmeden önce 5 yaş altı çocuklarda 19F, 6A, 6B ve 23F serotipleri yaygın iken, aşı kullanıma girdikten sonra 1, 3, 5, 7F, 12 ve 19A serotipleri yaygın hale gelmiştir. Çalışma kökenlerimizde en sık serotipler ise 19F, 23F ve 6 olarak belirlenmiştir. KPA7'nin invazif enfeksiyonlarda saptanan serotipleri kapsama oranı ABD'de %80-90 ve Avrupa'da %60-70 olarak bildirilmiştir¹⁹. Ülkemizde KPA7 2008 yılında, KPA13 ise 2011 yılında kul-

lanıma girmiştir. Ülkemizde 2008 öncesi yapılan çalışmalarda invazif pnömokok hastalığı olan çocuklardan izole edilen kökenlerin KPA7'yi kapsama oranı %58, KPA13'ü kapsama oranı ise %84 olarak bulunurken, çalışmamızda 2008-2010 yıllarına ait kökenlerin kapsama oranları sırasıyla %65 ve %69 olarak saptanmıştır²⁰. Birçok klinik çalışmada KPA7 aşısının pnömونيي önlemedeki etkinliği araştırılmış ve radyolojik tanıli pnömوني olgularında %30, tüm pnömونيili çocuk olgularda ise hastaneye yatışta %13-65 oranında azalmaya neden olduğu bulunmuştur². Bu çalışmalar KPA aşılarının çocukluk çağı pnömونيilerinde ve buna bağlı morbiditede azalma sağladığını göstermektedir. Çalışmamızda irdelenen çocuklar ise defalarca antibiyotik tedavisine maruz kalmış hastalar olmasına rağmen, konjuge pnömokok aşılarının kapsama oranları göz önüne alındığında kullarımdaki aşılardan bu hastalarda da etkin olacağını düşündürmektedir. Aşılamada sonrasında oluşabilecek serotip değışikliklerinin izlenmesi, bu kökenlerle oluşan enfeksiyonlardan korunmada ve tedavi yaklaşımlarının düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. McIntosh ED, Reinert RR. Global prevailing and emerging pediatric pneumococcal serotypes. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10(1): 109-29.
2. Fitzwater SP, Chandran A, Santosham M, Johnson HL. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(5): 501-8.
3. Isenberg HD (ed). *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 2010, 3rd ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 22nd Informational Supplement. CLSI Document M100-S22, 2012. CLSI, Wayne, PA.
5. Amezcaga MR, Carter PE, Cash P, McKenzie H. Molecular epidemiology of erythromycin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates from blood and non-invasive sites. *J Clin Microbiol* 2002; 40(9): 3313-8.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). PCR deduction of pneumococcal serotypes. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/pcr.htm>
7. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2008. Available at: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ears-net/documents/2008_earss_annual_report.pdf
8. Şener B, Tunçkanat F, Ulusoy S, et al. A survey of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Turkey, 2004-2005. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(3): 587-93.
9. İlki A, Sağiroğlu P, Elgörmüş N, Söyletir G. *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* izolatlarının antibiyotik duyarlılık paternlerindeki değışim: dört yıllık izlem. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(2): 169-75.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th Informational Supplement. CLSI Document M100-S18, 2008. CLSI, Wayne, PA.
11. Linares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenol A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(5): 402-10.
12. Gülay Z, Özbek ÖA, Biçmen M, Gür D. Macrolide resistance determinants in erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. *Japan J Infect Dis* 2008; 61(6): 490-3.
13. Gür D, Mülazımoğlu L, Ünal S; e-BASKETT II Çalışma Grubu. In vitro susceptibility of respiratory isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* to telithromycin and 11 other antimicrobial agents: Turkish results of e-BASKETT II Surveillance Study. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41(1): 1-9.
14. Farrell DJ, Couturier C, Hryniewicz W. Distribution and antibacterial susceptibility of macrolide resistance genotypes in *Streptococcus pneumoniae*: PROTEKT year 5 (2003-2004). *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31(3): 245-9.

15. Sağıroğlu P, Aksu B, Hasdemir U. *Streptococcus pneumoniae*'da makrolid direnç mekanizmalarının araştırılması: 2005-2008, Marmara Üniversitesi Hastanesi Sonuçları. Marmara Med J 2011; 24(1): 15-20.
16. Pınar A, Köseoğlu O, Yenişehirli G, Şener B. Molecular epidemiology of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a university hospital, Ankara, Turkey. Clin Microbiol Infect 2004; 10(8): 718-23.
17. Şener B, Köseoğlu O. Comparative in vitro activity of antiribosomal agents on penicillin-susceptible and resistant *Streptococcus pneumoniae* in relation to the resistance genotypes. Int J Antimicrob Agents 2004; 24(1): 39-42.
18. Farrell DJ, Jenkins SG, Brown SD, Patel M, Lavin BS, Klugman KP. Emergence and spread of *Streptococcus pneumoniae* with *erm(B)* and *mef(A)* resistance. Emerg Infect Dis 2005; 11(6): 851-8.
19. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. PLoS Med 2010; 7(10). doi:pii: e1000348.
20. Ceyhan M. Çocuklarda pnömokok enfeksiyonları ve aşılama. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg 2009; 52(2): 91-9.