

Aşısız İki Çocuk Olguda İnvazif Pnömonokokal Hastalık: Plevral Ampiyem ve Bakteriyemi

Invasive Pneumococcal Disease in Two Non-Vaccinated Pediatric Cases: Pleural Empyema and Bacteremia

Saliha KANIK YÜKSEK¹, Belgin GÜLHAN¹, Hasan TEZER², Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY¹, Bahriye UZUN KENAN³, Hülya SAYED OSKOVI⁴, Selin NAR ÖTGÜN⁵

¹ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, Ankara.

¹ Ankara Hematology Oncology Children's Training and Research Hospital, Pediatric Infectious Disease Department, Ankara, Turkey.

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

² Gazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Disease, Ankara, Turkey.

³ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Pediatri Kliniği, Ankara.

³ Ankara Hematology Oncology Children's Training and Research Hospital, Pediatric Diseases Department, Ankara, Turkey.

⁴ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

⁴ Ankara Hematology Oncology Children's Training and Research Hospital, Microbiology Laboratory, Ankara, Turkey.

⁵ Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Solunum Yolu Patojenleri Referans Laboratuvarı, Ankara.

⁵ Public Health Agency of Turkey, Reference Laboratories for National Respiratory Pathogens, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 25.12.2014 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 03.06.2015

ÖZ

Gram-pozitif bir diplokok olan *Streptococcus pneumoniae* bakteriyemi, sepsis ve menenjit gibi ağır seyirli enfeksiyonlar ile seyreden invazif pnömonokokal hastalıklar (İPH)'in etkenidir. *S.pneumoniae* ve İPH'nin tüm dünyada önemli bir hastalık yükü oluşturması, ciddi mortalite ve morbiditeler ile seyretmesi ve aşı ile önlenilebilir hastalık grubunda yer alması nedeniyle, aşı çalışmalarının odağında yer almaktadır. *S.pneumoniae*'nin 90'dan fazla tanımlanmış serotipi varken, İPH etkeni olarak belirli serotipler saptanmaktadır. Komorbid ve kronik hastalığı olanlar, < 2 yaş veya > 65 yaş bireyler, primer ya da sekonder immün yetmezliği olanlar İPH açısından artmış risk altındadırlar. Günümüzde pnömonokoklar için 23 bileşenli polisakkarit aşı ile birlikte 7, 10 ve 13 bileşenli konjuge pnömonokok aşıları (KPA) mevcuttur. Serotipten bağımsız koruma sağlayacak protein bazlı aşılar ile 15 bileşenli konjuge pnömonokok aşısının faz çalışmaları halen devam etmektedir. Türkiye'de Kasım 2008'de KPA-7 ve Nisan 2011'de KPA-13 ulusal aşı takviminde uygulamaya girmiştir. Burada sunulan ilk olgu, daha önce pnömonokok aşısı yapılmamış, altta yatan herhangi bir risk faktörü olmayan ve *S.pneumoniae* serotip 1'e bağlı pnömoni ve plevral ampiyem

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Saliha Kanık Yüksek, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ziraat Mah. İrfan Baştuğ Cad. Kurtdereli Sok. No: 10, 06110 Altındağ, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 596 9912, **E-posta (E-mail):** salihakanik@gmail.com

gelişen altı yaşındaki bir kız hastadır. İkinci olgu ise yenidoğan döneminde geçirdiği pnömokok ile ilişkili septiseminin ardından *S.pneumoniae* serotip 12B'ye bağlı bakteriyemi gelişen ve izleminde kompleman eksikliği tanısı alan 52 günlük erkek hastadır. *S.pneumoniae* serotip 1, günümüzde kullanımda olan polisakkarit pnömokok aşısı ile 10 ve 13 bileşenli konjuge pnömokok aşılarının kapsadığı serotipler içinde yer alan ve pnömokok ile ilişkili lobar pnömöni ile parapnömonik ampiyemelerde sıklıkla izole edilen invazif bir suştur. *S.pneumoniae* serotip 12B ise, İPH ile birlikte genellikle solunum sistemi enfeksiyonları ve nazofarengeal taşıyıcılık çalışmalarında elde edilen, hem polisakkarit hem de konjuge aşılardan hiçbirinde yer almayan bir serotiptir. Olgulardan birincisi, ülkemizde rutin çocukluk çağı aşısı kapsamında uygulanmakta olan KPA-13'ün içerdiği bir serotiple İPH geçirmiş olması ve toplumda dolaşan pnömokok suşları hakkında fikir vermesi açısından sunulmuştur. İkinci olgu ise, pnömokoklar gibi tekrarlayan kapsüllü bakteri enfeksiyonlarında immün yetmezlikler ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesinin gerekliliğine dikkat çekmek amacıyla tartışılmıştır. Konjuge pnömokok aşıları, özellikle küçük çocuklarda aşı-tipi pnömokokların nazofarengeal taşıyıcılığını, İPH sıklığını ve İPH ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltarak toplum immünitesine katkıda bulunurken, aynı zamanda antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların sıklığında azalmaya da neden olmaktadır. Tüm bu önemli sonuçları nedeniyle konjuge pnömokok aşılarının tüm toplumu kapsayacak şekilde uygulanması önemlidir.

Anahtar sözcükler: *Streptococcus pneumoniae*; invazif hastalık; pnömokok aşıları.

ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae, a gram-positive diplococcus, is the causative agent of invasive pneumococcal diseases (IPDs) characterized by severe infections such as bacteraemia, sepsis and meningitis. *S.pneumoniae* and IPDs are situated in the focus of the vaccine studies because of being encompassed of a significant burden of disease in the world, severe mortality and morbidities, and location in vaccine-preventable diseases group. Although *S.pneumoniae* has more than 90 defined serotypes, certain serotypes are often identified as the cause of IPDs. Individuals with comorbid and chronic diseases, primary or secondary immune deficiencies, and < 2 years or > 65 years of age are at increased risk for IPDs. Currently, a 23-valent polysaccharide vaccine and also 7, 10 and 13 valent pneumococcal conjugated vaccines (PCV) have been produced for pneumococci. Phase studies of protein based vaccines, which will provide protection independent of serotypes, and 15-valent pneumococcal conjugated vaccine are still ongoing. In Turkey, in November 2008 PCV7 and in April 2011 PCV13 have been implemented in the national immunization program. First case of the pneumococcal unvaccinated cases presented in this report was a 6-year-old girl patient with pneumonia and pleural empyema due to *S.pneumoniae* serotype 1, without any underlying risk factors. The other case is a 52-days-old male patient, who had a history of pneumococcal septicemia in the newborn period and was followed for bacteremia associated *S.pneumoniae* serotype 12B and diagnosed as complement deficiency on follow-up. *S.pneumoniae* serotype 1 is within serotypes covered by 10 and 13 valent pneumococcal conjugate vaccines and pneumococcal polysaccharide vaccine that are in use today, and is a highly invasive strain often isolated in pneumococcal lobar pneumonia and empyema. *S.pneumoniae* serotype 12B is a non-vaccine serotype not included in any of conjugate and polysaccharide vaccines, and usually obtained in respiratory infections and nasopharyngeal carriage studies. The first case of this report was presented because of an IPD with a serotype included in PCV13 implemented in the routine childhood vaccination schedule and to give an idea about pneumococcal strains circulating in the community. The second case was discussed to draw attention for the evaluation of immune deficiencies and other risk factors in recurrent infections with encapsulated bacteria such as pneumococci. Pneumococcal conjugate vaccines contribute the public immunity with the reduction of vaccine-type pneumococcal nasopharyngeal carriage, IPD incidence, and IPD associated morbidity and mortality especially in young children, at the same time cause a decrease in the prevalence of antibiotic-resistant infections. Application of the pneumococcal conjugate vaccines covering the whole society is important, according to all these important results.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*; invasive disease; pneumococcal vaccines.

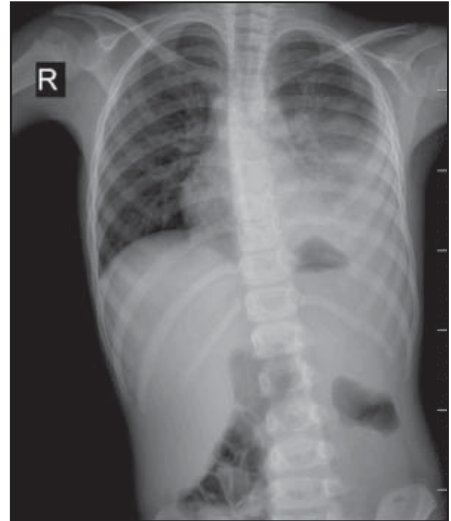
GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae tüm yaş gruplarında önemli bir bakteriyel patojendir¹. Pnömonokok hastalığının şiddeti kendini sınırlayan mukozal enfeksiyonlardan, bakteriyemi ve menenjit gibi yaşamı tehdit eden invazif hastalıklara kadar değişebilmektedir². Bu geniş spektrumdaki hastalıklar, tüm dünyada 5-6 yaş altı çocuklarda aşı ile önenebilir ölümlerin başlıca nedenidir³. Dolayısıyla küçük çocuklarda *S.pneumoniae* kaynaklı enfeksiyonların oluşumu ve yayılımının önlenmesi, etkili aşılama programlarının en önemli hedefidir⁴. Günümüzde kapsüler polisakarit yapısına göre tanımlanmış >90 pnömokok serotipi mevcut olmasına karşın, mevcut aşılarda da çoğunu kapsadığı belli başlı 15 serotip (1-9, 12, 14, 18, 19, 23 ve 25) sıklıkla invazif hastalıklara neden olmaktadır. Diğer serotipler ise, genellikle bakteriyemi yapmaksızın solunum yolu enfeksiyonlarına yol açmaktadır⁵. Aşısız çocuklar *S.pneumoniae*'nin tüm serotiplerine karşı invazif pnömokokal hastalıklar (İPH) açısından riskli konuma gelirken, aşılanmış çocuklar da aşı sonrası gerçekleşen serotip replasmanı nedeniyle, aşı-dışı serotiplere karşı risk altındadır⁶.

S.pneumoniae serotip 1, günümüzde mevcut kullanımda olan 10 ve 13 bileşenli konjuge pnömokok aşılı ile polisakarit pnömokok aşısının kapsadığı serotipler içerisinde yer alırken, pnömokok ile ilişkili pnömoni ile plevral ampiyemlerde de sıklıkla izole edilen bir serotiptir^{1,7}. *S.pneumoniae* serotip 12B ise aşı-dışı serotip olup, İPH ile birlikte genellikle solunum sistemi enfeksiyonları ve nazofarengeal taşıyıcılık çalışmalarında elde edilen bir serotiptir^{3,8}. Bu raporda, altta yatan herhangi bir risk faktörü olmaksızın *S.pneumoniae* serotip 1'e bağlı pnömoni ve plevral ampiyem gelişen bir olgu ile, yenidoğan döneminde pnömokok ile ilişkili septisemi geçirmesinin ardından, 52 günlükken *S.pneumoniae* serotip 12B'ye bağlı bakteriyemi gelişen ve izleminde primer immün yetmezlik tanısı alan bir olgu olmak üzere iki ayrı pnömokok aşısız çocuk olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU - 1

Altı yaşında kız hasta dört gündür olan yüksek ateş, öksürük ve karın ağrısı yakınmaları ile Mayıs 2014 tarihinde kliniğimize getirildi. Genel durumu kötü, vücut sıcaklığı 39°C, oksijensiz saturasyonu %88 olan hastanın solunum sistemi muayenesinde takipne, retraksiyon, solunum seslerinde azalma ve krepitan ralleri mevcuttu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde önemli bir özelliği olmayan hastaya, Ocak 2008 tarihinde doğmuş olması nedeniyle daha önce pnömokok aşısı yapılmamıştı. Laboratuvar bulgularında; lökositoz (31.600/mm³), periferik yaymada %94 nötrofil ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği [46.4 mg/dL (N: 0-0.8)] mevcuttu. Akciğer grafisinde sol alt lob pnömonisi ve eşlik eden plevral efüzyon ile uyumlu konsolidasyon tespit edildi (Resim 1). Toraks ultrasonografi-



Resim 1. Birinci olgunun başvurusunda çekilen PA akciğer grafisi.

sinde sol akciğerde en derin yerinde 20 mm ölçülen yoğun septalı, organize plevral koleksiyon izlenirken, torasentez ile plevral sıvıda pH: 6.6, dansite >1030, LDH: 5907 U/L, glukoz: 0 gr/dL ve protein: 3.7 gr/dL olarak tespit edildi. "Light" kriterlerine göre eksuda karakterindeki sıvının Wright yöntemi ile boyamasında yoğun polimorfonükleer lökositler ve Gram yöntemi ile boyalı mikroskopik incelemesinde gram-pozitif, lanset veya mum alevi şeklinde, yer yer zincir yapan çok sayıda diplokok görüldü. Tüp torakostomi uygulanan hastaya intravenöz seftriakson (100 mg/kg/gün) ve teikoplanin (10 mg/kg/doz 3 kez yükleme dozunun ardından 6 mg/kg/gün idame) tedavisi başlandı. Hastanın hem plevral sıvı hem de periferik kan kültüründe (Bactec, Becton Dickinson Diagnostic Instruments, MD) penisiline dirençli *S.pneumoniae* üredi. İzolatın, E-test yöntemi (AB Biodisk, İsveç) ile bakılan antibiyotik minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri ve duyarlılık durumları; oksasilin ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ (dirençli), penisilin ≥ 12 $\mu\text{g/ml}$ (dirençli), sefotaksim ≥ 0.250 $\mu\text{g/ml}$ (duyarlı), seftriakson ≥ 0.125 $\mu\text{g/ml}$ (duyarlı), meropenem ≥ 0.125 $\mu\text{g/ml}$ (duyarlı) şeklinde idi. Pnömonokok izolatının serotiplendirilmesi, polisakkarit antijenlerinin tiplendirilmesinde altın standart olan kapsül şişme (quellung) reaksiyonu ile Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Solunum Yolu Patojenleri Referans Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Bu işlem, Sorensen'in⁹ tarif ettiği şekilde, pnömonoklara özgül havuz, grup, tip ve faktör antiserumları (Statens Serum Institute, Danimarka) kullanılarak yapıldı. Sonuçta izolat serotip 1 olarak tanımlandı. İzlemede göğüs tüpü drenajı ve uygun antibiyotik tedavisi ile akciğer bulguları düzelen, radyolojik ve laboratuvar iyileşme sağlanan hastanın göğüs tüpü tedavinin sekizinci gününde komplikasyonsuz bir şekilde çekildi. İmmünoglobulin (Ig) düzeyleri, Ig alt grupları, lenfosit alt grupları ve kompleman düzeylerinde herhangi bir immünolojik bozukluk saptanmayan hasta, antibiyotik tedavileri 14 güne tamamlanmasının ardından pnömonokok aşılmasının ilk dozu yapılarak taburcu edildi.

OLGU SUNUMU - 2

Elli iki günlük erkek hasta aynı gün başlayan ateş ve huzursuzluk şikayeti ile Eylül 2014 tarihinde acil servise getirildi. Genel durumu orta, huzursuz, vücut sıcaklığı 38°C olan hastanın taşikardisi dışında anormal fizik muayene bulgusu yoktu. Özgeçmişinden, miadında, 2850 gr olarak normal spontan vajinal yol ile hastanede doğduğu, postnatal 15. günde geç neonatal sepsis nedeniyle hastaneye yatırıldığı, o dönemde alınan periferik kan kültüründe penisiline dirençli *S.pneumoniae* ürediği, seftriakson ve vankomisin ile tedavi edilerek sorunsuz bir şekilde taburcu edildiği öğrenildi. Laboratuvar tetkiklerinde hemogram ve periferik yayma bulguları ayına göre normal sınırlardaydı. CRP 10.65 mg/dL ve eritrosit sedimentasyon hızı 7 mm/saat idi. Tam idrar tetkiki ve akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın belirgin huzursuzluğu ve ateşini açıklayacak fizik muayene ve laboratuvar bulgusu olmaması nedeniyle, yapılan lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısı (BOS) ksantokromik görünümde, proteini 81 mg/dL, glukozu 87 mg/dL ve eş zamanlı kan şekeri 114 mg/dL olarak saptandı. Wright yöntemi ile boyalı mikroskopik incelemesinde az sayıda polimorfonükleer lökositler görülen, ancak Gram boyamada bakteri saptanmayan hastaya ampirik olarak sefotaksim (200 mg/kg/gün), ampisilin (200 mg/kg/gün) ve vankomisin (60 mg/kg/gün) tedavileri başlandı. Antibiyotik tedavisi altında ateş kontrolü ve belirgin klinik düzelme sağlanan hastanın BOS kültüründe herhangi bir mikroorganizma üremedi. Ancak yatış sırasında alınan periferik kan kültürün-

de penisiline dirençli *S.pneumoniae* üredi. İzolatın antibiyotik MİK değerleri ve duyarlılık durumları; oksasilin ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (dirençli), penisilin ≥ 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (dirençli), sefotaksim ≥ 0.250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (duyarlı), seftriakson ≥ 0.250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (duyarlı), meropenem ≥ 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (duyarlı) şeklinde idi. İzolatın quellung reaksiyonu ile serotiplendirilmesi sonucunda serotip 12B olduğu belirlendi. Antibiyotik tedavisi tamamlanan hastanın tekrarlayan invazif pnömokok enfeksiyonları nedeniyle yapılan immünolojik değerlendirmesinde, total Ig ve kompleman düzeyleri belirgin olarak düşük saptandı ve hasta kompleman eksikliği tanısı aldı. Taburculuk sonrası pnömokok aşılması başlanan hasta, antibiyotik profilaksisi (amoksisilin) ile sorunsuz bir şekilde taburcu edildi.

TARTIŞMA

Kliniği oldukça değişken olabilen pnömokokal hastalıklar, hastalık öncesindeki dönemde genellikle asemptomatik bir nazofarengeal taşıyıcılık evresinden geçmektedir³. Sağlıklı çocuklarda nazofarenkste taşınan ya da aşısız çocuklarda pnömokokal hastalığa neden olan suşların toplumda dolaşan ve enfeksiyona neden olan suşların göstergesi olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir¹⁰.

Günümüzde, pnömokokların neden olduğu invazif hastalıkları önlemek amacıyla polisakkarit ve konjuge olmak üzere iki farklı tip pnömokok aşısı bulunmaktadır. Uygulamaya ilk giren polisakkarit pnömokok aşısının zayıf immünojen özellikleri ve 2 yaşından küçük çocuklarda etkisiz olması gibi dezavantajları konjuge aşılara gündeme getirmiştir. 2007 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), İPH'da sıklıkla izole edilen suşlar olan serotip 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F'den oluşan 7 bileşenli konjuge pnömokok aşısının (KPA-7) ulusal aşılama programlarında kullanılmasını önermiştir⁴. KPA-7'ye ek olarak serotip 1, 5 ve 7F'i içeren KPA-10 ile KPA-10'a ek olarak serotip 3, 6A ve 19A'yı içeren KPA-13 yeni konjuge aşılar olarak yakın tarihte kullanıma girmiştir¹¹. Özellikle KPA-7'nin tüm dünyada yaygın olarak uygulanmaya başlanmasının ve çocukluk çağı aşılama takvimlerine girmesinin ardından, birçok ülkede hem aşılanmış çocuklarda hem de toplumsal immüniteye bağlı olarak aşılanmayan hasta gruplarında İPH'larda belirgin azalma gözlenmiştir¹².

Ülkemizde konjuge pnömokok aşılarının ulusal aşılama programında uygulanmaya başlamasından önce yapılan çeşitli çalışmalarda, en sık izole edilen serotipler 1, 3, 5, 6A, 6B, 8, 9, 19A, 19F ve 23 olarak tespit edilmiştir^{13,14}. Perçin ve arkadaşlarının¹⁵ yaptığı aşı öncesi dönemde 10 yıllık invazif pnömokok surveyans çalışmasında ise, en sık izole edilen serotipler 1, 3, 6, 7, 14, 18 ve 19 olmuştur. Ülkemizde Kasım 2008'de KPA-7 ve yaklaşık 3 yıl sonra Nisan 2011'de KPA-13 ulusal aşı takvimine girmiştir¹⁶. Özdemir ve arkadaşlarının¹⁷ KPA-7 sonrası sağlıklı çocuklarda nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığı çalışmasında, en sık izole edilen serotipler 6A, 6B, 19F ve 23F olarak bulunmuştur. Haziran 2009'dan Temmuz 2012'ye kadar Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından Pnömonokokal Hastalıklar Ulusal Laboratuvar Surveyans Ağı kapsamında yürütülen çalışmalarda ise 105 invazif pnömokokal hastalık olgusu saptanmıştır. Bu kapsamda en sık gözlenen serotiplerin 19F, 23F, 1, 3, 7F ve 14 olduğu dikkati çekmekle birlikte, aşı serotiplerinin o gün için halen etken olarak tespit edildiği görülmektedir¹⁸. Bununla birlikte, KPA-13 sonrası ülkemizdeki pnömokok serotip dağılımını belirleyen bir veri henüz bulunmamaktadır

İnvazif pnömokokal hastalıkların sıklığı, immün yetmezliklerde, altta yatan kronik hastalığı olanlarda ve 6-24 ay arası çocuklarda artmaktadır¹. Aşılama kapsamındaki bu risk gruplarına ek olarak, 2013 yılında ACIP (Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi), 6-18 yaş arasında risk faktörü bulunan çocuklara (öncesinde KPA-7 veya 23 bileşenli polisakkarit pnömokok aşısı yapılmış olsalar bile) KPA-13 yapılmasını önermiştir². Ancak bu yaş grubunda herhangi bir risk faktörü olmayan çocuklar için öneri bulunmamaktadır.

S.pneumoniae serotip 1, sıklıkla lobar pnömoni ve parapnömonik ampiyemli olgulardan izole edilen invazif bir suştur^{1,7}. Ayrıca serotip 5, 7F (7A), 19A ve 3 ile birlikte KPA-7 ile aşıli popülasyonlarda da TKP'de en sık izole edilen serotiptir⁷. Serotip 12 ise yine invazif suşlar arasında yer alan ve çocukluk döneminde özellikle < 2 yaş grubunda İPH'da izole edilen bir serotiptir^{3,7}. Serotip 1, 23 bileşenli polisakkarit aşısı ile KPA-10 ve KPA-13 içinde yer alan, ancak KPA-7'nin kapsamadığı bir suştur. Serotip 12B ise hem polisakkarit hem de konjuge aşıda yer almamaktadır².

Bu yazıda sunulan her iki olguya, yaşları ve altta yatan bir risk faktörlerinin olmaması nedeniyle pnömokok aşısı uygulanmamıştır. İlk olgu, KPA7'nin rutin aşısı takviminde uygulanmaya başlandığı 2008 yılında doğmuş olmasına rağmen, aşılama dahil edilen (Mayıs 2008 ve sonrası doğumlar) grubun dışında kaldığından pnömokok aşısı yapılmamıştır. İkinci olgu ise henüz 2. ayını tamamlamadığından pnömokok aşılması başlamamıştır. Ülkemiz güncel ulusal aşısı şemasında, KPA-13'ün olduğu dikkate alınırsa, olgu 1'in KPA-13'ün içerdiği bir serotiple İPH geçirmiş olması, toplumda dolaşan pnömokok suşları hakkında fikir vermesi açısından anlamlı olabilir. Olgu 2'nin ise serotip 12B ile İPH geçirmiş olması sebebiyle, serotip 12B uygulamaya girecek yeni aşıların içeriğinde yer alması açısından değerlendirilebilir. Ayrıca tekrarlayan veya özellikle yenidoğan dönemi gibi anneden geçen antikorların koruyucu olduğunun bilindiği bir dönemde geçirilen kapsüllü bakteri enfeksiyonlarında, immün yetmezlikler ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesinin gerekliliğini vurgulaması açısından olgu 2 dikkate değerdir.

Günümüzde antibiyotik direncindeki artış, pnömokok enfeksiyonlarının tedavisini giderek zorlaştırmakta ve tüm dünyada penisiline dirençli suşların saptanması nedeniyle İPH tedavisinde yetersiz kalma riski bulunmaktadır¹. Uygun antibiyotik kullanımı, direnç gelişimini azaltabileceğinden, hastalardan izole edilen bütün suşların antibiyotiklere duyarlılık düzeyinin saptanarak antibiyograma göre tedavi verilmesi önerilmektedir. Penisiline dirençli pnömokok suşları, başka bir β-laktam grubundan olan ve penisilin ile aynı yoldan etki eden 3. kuşak sefalosporinlere karşı da yine benzer yolla direnç geliştirebilmektedir¹⁵. Çoklu ilaç direncinin görülmesi, pnömokok enfeksiyonlarında optimum tedavi seçeneğinde belirsizliğe neden olmaktadır. Çok ilaca dirençli pnömokok tedavisinde ise glikopeptidler ve linezolidin etkin olduğu bildirilmektedir¹⁹. Ayrıca, sefotaksim ve vankomisin kombine tedavisinin, dirençli *S.pneumoniae* suşlarına karşı in vivo aditif etkinliği olduğunu destekleyen yayınlar mevcuttur²⁰. Sunduğumuz olguların her ikisinde de elde edilen suşlar penisiline dirençlidir; ancak MİK değerleri dikkate alınarak yapılan değerlendirmede 3. kuşak sefalosporinlere duyarlı oldukları görülmüştür. Bu nedenle, hem etkin tedavi hem de aditif etkinlik sağlamak amacıyla, hastaların ampirik olarak başlanmış olan 3.kuşak sefalosporin ve glikopeptid kombinasyon tedavilerine devam edilmiştir.

Konjuge pnömokok aşılarının, özellikle küçük çocuklarda aşı-tipi pnömokokların nazofarengal taşıyıcılığını, İPH sıklığını ve İPH ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltarak toplum immünitesine katkıda bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Aşının sağladığı bu avantajlar nedeniyle, ciddi seyirli invazif hastalıklara neden olabilen ve ülkemizde de sorun olmaya devam eden pnömokokal hastalıkların önlenmesi açısından, konjuge pnömokok aşılarının tüm toplumu kapsayacak şekilde uygulanması önemlidir. Ülkemizdeki kısıtlı pnömokok verileri nedeniyle, pnömokokal hastalıkların ülke çapında düzenli olarak izlenmesi ve elde edilen bilgiler ışığında aşılardan serotip kapsayıcılıkları, etkinlikleri ve aşıli bireylerde saptanan İPH verilerinin dikkate alınması gerektiği de unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. 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): e197-209.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62(25): 521-4.
3. 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): e1000348.
4. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82(12): 93-104.
5. Melin M, Trzcinski K, Meri S, Kayhty H, Vakevainen M. The capsular serotype of *Streptococcus pneumoniae* is more important than the genetic background for resistance to complement. *Infect Immun* 2010; 78(12): 5262-70.
6. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011; 378 (9807): 1962-73.
7. De Schutter I, Vergison A, Tuerlinckx D, et al. Pneumococcal aetiology and serotype distribution in paediatric community-acquired pneumonia. *PLoS One* 2014; 9(2): e89013.
8. Pimenta FC, Roundtree A, Soysal A, et al. Sequential triplex real-time PCR assay for detecting 21 pneumococcal capsular serotypes that account for a high global disease burden. *J Clin Microbiol* 2013; 51(2): 647-52.
9. Lalitha MK, Thomas K, Kumar RS, et al. Serotyping of *Streptococcus pneumoniae* by coagglutination with 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol* 1999; 37(1): 263-5.
10. Ansaldo F, de Florentiis D, Canepa P, 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.
11. Ceyhan M. Konjuge pnömokok aşılarında son gelişmeler: 13-valanlı konjuge pnömokok aşısı. *Çocuk Enfeksiyon Derg* 2011; 5(2): 68-73.
12. Elemraïd MA, Rushton SP, Shirley MD, et al. Impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of childhood pneumonia. *Epidemiol Infect* 2013; 141(8): 1697-704.
13. Ceyhan M, Gurler N, Yaman A, et al. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with invasive pneumococcal disease in Turkey: baseline evaluation of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine nationwide. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18(6): 1028-30.
14. Altun HU, Hascelik G, Gür D, Eser OK. Invasive pneumococci before the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Turkey: antimicrobial susceptibility, serotype distribution, and molecular identification of macrolide resistance. *J Chemother* 2015; 27(2): 74-9.

15. Percin D, Ay Altıntop Y, Sumerkan B. Ten-year surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in central Turkey prior to the introduction of a conjugate vaccine. J Infect Dev Ctries 2010; 4(9): 560-5.
16. Hacimustafaoğlu M. Konjuge pnömokok aşılıarı. Çocuk Enfeksiyon Derg 2011; 5(2): 45-6.
17. Ozdemir H, Ciftçi E, Durmaz R, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Turkish children after the addition of PCV7 to the national vaccine schedule. Eur J Pediatr 2014; 173(3): 313-20.
18. Nar Ötgün S, Durmaz R, Gözalan A, Acar B, Güldemir D, Ertek M. Konjuge aşının invazif *Streptococcus pneumoniae* suşlarının serotip dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarına etkisinin araştırılması. XXXV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 3-7 Kasım 2012, Antalya. Kongre Kitabı, s: 372, P328.
19. Aquilera RC, Gonzalez R, Belo TH et al. Antimicrobial susceptibility, capsular serotypes and clonal relationship of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in adult population of the Bio-Bio region, Chile. 2005-2006. Rev Chilena Infectol 2010; 27(5): 392-7.
20. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. Arch Intern Med 2001; 161(15): 1837-42.