

# Bir Üniversite Hastanesinde Yetişkin Hastalardan İzole Edilen *Streptococcus pneumoniae* Suşlarının Serotip Dağılımı ve Antibiyotik Direnci

## Serotype Distribution and Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Strains Isolated from the Adult Patients in a Turkish University Hospital

Lütfiye ÖKSÜZ<sup>1</sup>, Nezahat GÜRLER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

<sup>1</sup> Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 09.09.2016 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 30.01.2017

### ÖZ

*Streptococcus pneumoniae*'nin etken olduğu enfeksiyonlar, tüm dünyada morbiditenin ve mortalitenin en önemli nedenidir. *S.pneumoniae*, özellikle yetişkinlerde en yaygın toplumda gelişen pnömöni etkenidir. İnvaziv pnömokok hastalığı sıklıkla yaşlılar, küçük çocuklar ve bağırsıklığı zayıflamış bireylerde görülmektedir. Bu enfeksiyonlardan korunmak için aşıların kullanımı, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde hastalık yükünü azaltmak için etkili bir yöntemdir. *S.pneumoniae*'nin kapsül polisakaritlerinden sıklıkla izole edilen serotipler saflaştırılarak polivalan aşılarla kullanılmaktadır. *S.pneumoniae* suşlarının serotiplerinde ve antibiyotik direncinde ülkeler ve bölgeler arasında belirgin farklılıklar gözlenmektedir. Bu nedenle her ülkenin ve bölgenin kendi serotiplerini ve antibiyotik direncini belirlemesi gerekmektedir. Bu çalışmada, hastanemizdeki erişkin hastaların invaziv ve noninvaziv örneklerinden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında serotip dağılımı, antibiyotik direnci ve aşı kapsama oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, 2007-2014 yılları arasında erişkin hastaların invaziv ve noninvaziv örneklerinden izole edilen toplam 100 *S.pneumoniae* suşu kullanılmıştır. Suşlar klasik yöntemlerle tanımlanmıştır. Serogruplandırma lateks aglütinasyon yöntemiyle, serotiplendirme klasik kapsül şişme reaksiyonu ile ticari tipe özgül antiserumlar kullanılarak yapılmıştır. Penisilin G, sefotaksim ve eritromisin için antibiyotik duyarlılık testi gradient test kullanılarak yapılmış ve "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerilerine göre değerlendirilmiştir. Toplam 100 *S.pneumoniae* suşunun %64'ü noninvaziv, %36'sı invaziv örneklerden izole edilmiştir. Tüm suşlar içinde en sık 3 (%20), 19F (%9), 8 (%7), 14 (%7), 23F (%6), 6A (%6) serotipleri saptanmıştır. İnvaziv örneklerden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında en sık 3 (%22), 14 (%14), 1 (%8); noninvaziv örneklerden en sık 3 (%19), 19F (%11), 6A (%9), 23F (%8) serotipleri saptanmıştır. Tüm

**İletişim (Correspondence):** Doç. Dr. Lütfiye Öksüz, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye.

**Tel (Phone):** +90 212 414 2000/31973-32367, **E-posta (E-mail):** loksuz34@yahoo.com

suşlarda penisilin G'ye %2, sefotaksime %3 orta düzey direnç saptanmıştır. İnvaziv örneklerden izole edilen suşlarda %25, noninvaziv örneklerden izole edilen suşlarda %37 olmak üzere toplam olarak %33 oranında eritromisine direnç saptanmıştır. Aşı kapsama oranları PCV13 için %68 ve PPV23 için %78 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, diğer çalışmalarla kıyaslandığında, genel olarak eritromisin direnci benzer olarak bulunmakla birlikte, penisilin direncinin daha düşük olarak bulunması sevindirici bir sonuç olarak yorumlanmıştır. Bu çalışma, hastanemizde yetişkin toplumda ciddi pnömokok enfeksiyonlarında serotip 3'ün baskın olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Bu nedenle, yetişkinlerde ve özellikle yaşlılarda rutin pnömokok aşılama programına geçilmesi önerilmektedir. Sonuç olarak, ciddi pnömokok enfeksiyonlarında uygun ampirik tedavinin başlanabilmesi için ülkemizdeki serotip dağılımının ve antibiyotik direncinin bilinmesi önem taşımaktadır.

**Anahtar sözcükler:** *Streptococcus pneumoniae*; serotip; antibiyotik direnci.

## ABSTRACT

Infections caused by *Streptococcus pneumoniae* are the most important cause of morbidity and mortality worldwide. *S.pneumoniae* is the most common cause of community-acquired pneumonia, especially in adults. Invasive pneumococcal disease can usually occur in the elderly, children and immunocompromised individuals. Usage of the vaccines for the protection against *S.pneumoniae* infections, is an effective method to reduce the burden of disease in both children and adults. Serotypes frequently isolated from purified capsular polysaccharides of *S.pneumoniae* are used in polyvalent vaccines. Significant differences are observed between countries and regions in serotypes and antibiotic resistance of *S.pneumoniae* strains. For this reason, each country and region should determine their own serotypes and antibiotic resistance. The aim of this study was to determine serotype distribution, antibiotic resistance and vaccine coverage rates in *S.pneumoniae* strains isolated from invasive and non-invasive samples of adult patients in our hospital. A total of 100 *S.pneumoniae* isolates from invasive and non-invasive samples of adult patients between March 2007 and August 2014 were used in this study. *S.pneumoniae* strains were identified by conventional methods. Serogrouping was performed with the latex particle agglutination and serotyping was made with the conventional Quellung reaction using a commercial type-specific antisera (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark). Antibiotic susceptibility testing for penicillin G, cefotaxime and erythromycin was performed by gradient test and evaluated according to the breakpoints of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Sixty four percent of the *S.pneumoniae* strains were isolated from non-invasive and 36% were isolated from invasive samples. Serotype 3 (20%), 19F (9%), 8 (7%), 14 (7%), 23F (6%), 6A (6%) were most common determined serotypes among all strains. Among *S.pneumoniae* strains isolated from invasive samples serotype 3 (22%), 14 (14%), 1 (8%) and in *S.pneumoniae* strains isolated from non-invasive samples 3 (19%), 19F (11%), 6A (9%), 23F (8%) were the most common serotypes. Among all isolates 2% penicillin and 3% cefotaxime intermediate resistance were detected. Erythromycin resistance was detected in 25% of invasive, 37% of non-invasive strains and a total of 33% in all of the isolates. Vaccine coverage rates were found to be 68% for PCV13 and 78% for PPV23 among all isolates. In our study penicillin resistance was lower compared with the other similar studies in the world, but resistance against erythromycin was almost similar. This study is important to show that serotype 3 predominated in serious pneumococcal infections in the adult population of our hospital. For this reason, administration of routine pneumococcal vaccination program in adults and especially in the elderly is recommended. In conclusion, it is important to know the serotype distribution and antibiotic resistance of *S.pneumoniae* to monitor the empirical treatment in serious pneumococcal infections.

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*; serotype; antibiotic resistance.

## GİRİŞ

*Streptococcus pneumoniae*, bakteriyel pnömoni, menenjit ve orta kulak iltihabının en önemli etkenlerindedir. Bakteri çoğunlukla üst solunum yolunda, özellikle nazofarenkste kolonize olur<sup>1-3</sup>. Sağlıklı erişkinlerde nazofarenks taşıyıcılığı oranı %5-70 olarak bildirilmekte ve bu oran yaş, çevre kalabalık ortamda bulunma, viral enfeksiyon varlığı, önceden antibiyotik kullanımı, evde kreşe veya okula giden çocukların varlığı gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir<sup>4</sup>. Bunun yanı sıra aspirasyonla akciğere yerleşip, kan dolaşımına ve meninkslere geçerek akut, pürülan ve hayatı tehdit eden menenjit ve bakteremi gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. *S.pneumoniae*'nin polisakkarit kapsülü bakteriyi fagositozdan koruyan en önemli virulans faktörüdür<sup>1-3</sup>. Gram-pozitif, kapsül içeren ve diplokok şeklinde görülen *S.pneumoniae*'nin kapsül antijenlerine göre 92 farklı serotipi vardır. Danimarka adlandırma sistemine göre serotipler, polisakkarit kapsülün kimyasal içeriği ile ilişkili çapraz reaktivite özelliklerine göre 46 serogruba (ve 92 serotipe) ayrılmıştır. Aynı serogrupta birden çok serotip bulunabilir. Aynı serogrupta bulunan aynı numaralı serotipler ilk defa tanımlandıkları zamana göre büyük harfle gösterilen ek harfler alırlar<sup>4</sup>.

Bu serotiplerden 23'ü pnömokoklara bağlı bakteremi ve menenjitin %88'den fazlasından sorumludur<sup>5-8</sup>. Kapsül polisakkaritlerinden sıklıkla izole edilen serotipler saflaştırılarak polivalan aşılarla kullanılmaktadır<sup>9</sup>.

*S.pneumoniae*, özellikle yetişkinlerde en yaygın toplumda gelişen pnömoni (TGP) etkenidir ve hastaneye yatış oranlarının %30-70'inden sorumludur. İnvaziv pnömokok hastalığı (İPH), steril vücut sıvılarından (kan, beyin-omurilik sıvısı, plevra, perikard, periton sıvısı, kemik ve eklem sıvısı vb.) *S.pneumoniae*'nin izolasyonu olarak tanımlanır. İPH, sıklıkla küçük çocuklar (6 ay-2 yaş arası), yaşlılar (65 yaş üstü) ve bağışıklığı zayıflamış bireylerde görülür. Tüm dünyada İPH'lerden sıklıkla izole edilen baskın serotiplerin 14, 4, 1, 6A, 6B, 3, 8, 7F, 23F, 18C, 19F ve 9V olduğu bildirilmiştir<sup>3</sup>. *S.pneumoniae* serotipleri, nazofarengeal taşıyıcılık prevalansı, invaziv hastalık yapma özelliği ve hastalık insidansında önemli farklılık gösterir. En yaygın serotipler, çocuklarda 19A, 19F ve 14; yetişkinlerde ise 19A, 3, 6A ve 7F'tir. Serotipler, farklı patojenitelere sahiptir. Serotip 2 sıklıkla invaziv hastalığa neden olur. Serotip 1 ve 3 genellikle pnömonili, serotip 6, 10 ve 23 çoğunlukla menenjitli hastalardan izole edilmiştir. Serotip 1, 3, 4, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F dünya çapında İPH ile baskın olarak ilişkili serotiplerdir. Serotip 3, 4, 6A, 6B, 7, 9N, 9V, 11, 12, 14, 15A, 15F, 16, 18C, 22, 23A, 23B, 31, 33 ve 35 mortaliteyle ilgili bulunmuştur<sup>6-8</sup>.

*S.pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonlardan korunmak için aşıların kullanımı, çocuklarda ve yetişkinlerde hastalık yükünü azaltmak için etkili bir yöntemdir<sup>8</sup>. Ancak opsonizasyon yapan antikorların primer hedefi olan bakteriyel yüzey polisakkaritlerinin zayıf immünojenik özelliği nedeniyle, pnömokoklara karşı aşı geliştirilmesi, yavaş işleyen bir süreçtir<sup>6</sup>. Yetişkinler için günümüzde iki tip onaylanmış aşı bulunmaktadır: 23 saflaştırılmış kapsüller polisakkarit antijen içeren pnömokokal polisakkarit aşı (PPV23) ve toksik olmayan bir proteine kovalent bağlı kapsüller polisakkarit antijenleri içeren

pnömokokal protein-konjuge aşı (PCV13)<sup>8</sup>. PCV 13, 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F serotiplerini; PPV23 ise 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F serotiplerini kapsamaktadır<sup>4</sup>.

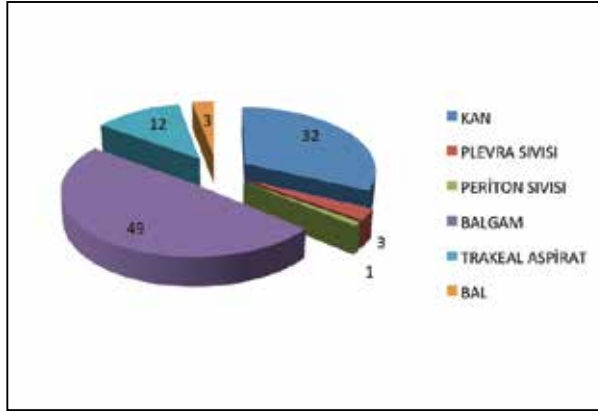
Pnömonok aşıları ile ilgili ilk klinik çalışma 1911 yılında Güney Afrika'daki maden işçilerinde yapılmıştır. Penisilin keşfi nedeniyle aşı çalışmalarına ara verilmesinin ardından 1977'de 14 valanlı aşı geliştirilmiştir<sup>4</sup>. İlk PPV23 aşısı, 1980'lerin başında, bilinen pnömokok serotiplerinin 23'ünün saflaştırılmış kapsüller polisakaritlerini içeren bir aşı olarak, önce Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, sonra Avrupa'da kullanıma sunulmuştur. Aşının kapsadığı serotipler, yetişkinlerdeki İPH olgularının %85-90'ından sorumludur<sup>6,8</sup>. Polisakarit aşılar, iki yaşından küçük çocuklarda yeterli, etkili ve uzun süreli antikor yanıtı oluşturamadığından, küçük çocuklar için 7 serotip içeren kapsüller polisakarit içeren pnömokokal konjuge aşı (PCV7) hazırlanmış ve 2000 yılında ABD'de lisans almıştır. 2009 yılında 10 valanlı, 2010 yılında 13 valanlı aşılar kullanıma girmiştir<sup>4</sup>. Konjuge aşının uygulanması, çocuklarda aşı serotipleriyle oluşan İPH'leri önemli ölçüde azaltmıştır. Çocuklarda pnömokokal konjuge aşının uygulanmasından indirekt olarak yetişkinler de faydalanmıştır. Bazı çalışmalarda PCV7'nin kullanımı sonrası ile aşı öncesi dönem kıyaslandığında, yetişkinlerde İPH oranlarının %32-38 oranında düşüş gösterdiği bildirilmiştir. Ancak PCV7'nin sunumunu takiben PPV23'te mevcut olan (serotip 19A) ve bu aşıda olmayan (serotip 23A) serotiplerin neden olduğu İPH olgularının sayısı artış göstermiştir<sup>6,10,11</sup>. Çocukların ve yetişkinlerin aşılınması için üretilen yeni konjuge aşıların (PCV10 ve PCV13) artan serotip kapsama alanı (özellikle PCV13), pnömokok hastalığı riski olan yetişkinlerde, konjuge aşının yararlarını genişletmiştir<sup>6</sup>. Türkiye'de PCV7 2008 yılında, PCV10 aşısı 2009 yılında, PCV13 aşısı ise 2011 yılında ulusal aşı takviminde yer almıştır<sup>4</sup>.

Pnömonok aşılarının etkin koruma sağlaması için dört temel prensip, mümkün olduğu kadar çok ve en yaygın, aynı zamanda ciddi hastalıkla ve antibiyotik direnciyle ilişkili serotipleri kapsaması ve uzun süre koruyuculuk sağlamasıdır<sup>8</sup>. *S.pneumoniae* suşlarının serotiplerinde ve antibiyotik direncinde ülkeler ve bölgeler arasında belirgin farklılıklar gözlemlendiğinden her ülkenin ve bölgenin kendi serotip ve antibiyotik direnç profilini belirlemesi gerekmektedir. Bu amaçla sürveyans çalışmalarının gerçekleştirilmesi ve sürekliliği önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada, hastanemizdeki erişkin hastaların invaziv ve noninvaziv örneklerinden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında serotip dağılımı, antibiyotik direnci ve aşı kapsama oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Mart 2007-Ağustos 2014 tarihleri arasında hastanemizin çeşitli kliniklerinde yatarak veya ayaktan tedavi alan erişkin hastaların çeşitli muayene maddelerinden (kan, plevra sıvısı, balgam, bronkoalveoler lavaj sıvısı, trakeal aspirat vb.) izole edilen toplam 100 *S.pneumoniae* suşu kullanıldı (Şekil 1).



Şekil 1. *S.pneumoniae* izole edilen örneklerin dağılımı (n).

Çalışmaya dahil edilen yetişkin hastaların yaş aralığı 19-91 ve ortalama yaşı  $54.96 \pm 17.4$  olarak bulundu. Hastaların %34'ünün < 50 yaş, %31'inin 50-64 yaş ve %35'inin 65-91 yaş aralığında olduğu saptandı. Toplam 100 adet *S.pneumoniae* suşunun %64'ü noninvaziv, %36'sı invaziv örneklerden izole edildi. İnvaziv örneklerin izole edildiği hastaların yaş ortalaması  $53.6 \pm 16.4$ ; noninvaziv örneklerin izole edildiği hastaların yaş ortalaması  $55.94 \pm 16.2$  olarak bulundu.

*S.pneumoniae* suşları invaziv ve noninvaziv klinik örneklerden klasik yöntemlerle izole edildi. Serogruplandırma lateks aglütinasyon yöntemiyle, serotiplendirme klasik kapsül şişme reaksiyonu ile ticari tip-spesifik (Statens Serum Institute, Kopenhag, Danimarka) antiserumlar kullanılarak yapıldı. Penisilin G, sefotaksim ve eritromisin için antibiyotik duyarlılık testi gradiyent test (E-test, bioMerieux, Fransa) kullanılarak yapıldı ve "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerilerine göre değerlendirildi<sup>12</sup>. Menenjit dışı enfeksiyonlardan izole edilen suşlarda penisilin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)  $\leq 2$  µg/ml olan suşlar duyarlı, 4 µg/ml olan suşlar orta duyarlı,  $\geq 8$  µg/ml olan suşlar dirençli; sefotaksim MİK'i  $\leq 1$  µg/ml olan suşlar duyarlı, 2 µg/ml olan suşlar orta duyarlı,  $\geq 4$  µg/ml olan suşlar dirençli olarak kabul edildi. Tüm suşlarda eritromisin MİK'i  $\leq 0.25$  olan suşlar duyarlı, 0.5 olan suşlar orta duyarlı,  $\geq 1$  µg/ml olan suşlar dirençli kabul edildi (Tablo I)<sup>12</sup>. *S.pneumoniae* ATCC 49619 suşu kontrol suş olarak kullanıldı.

## BULGULAR

İzole edilen *S.pneumoniae* suşlarının %36'sı invaziv, %64'ü noninvaziv örneklerden izole edilmiştir (Tablo II). Suşların %90'ının serogrup/serotipi belirlenmiş ve 38 farklı serotip saptanmıştır (Tablo III). İnvaziv örneklerden izole edilen suşlarda üç, noninvaziv örneklerden izole edilen suşlarda yedi olmak üzere toplam 10 suşın (%10) serogrup/serotipi belirlenememiştir. En sık 3 (%20), 19F (%9), 8 (%7), 14 (%7), 23F (%6), 6A (%6) serotipleri saptanmıştır. İnvaziv örneklerden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında en sık 3 (%22), 14 (%13.8), 1 (%8.3); noninvaziv örneklerden en sık 3 (%18.7), 19F

(%11), 6A (%9), 23F (%8), 19A (%6) serotipleri saptanmıştır. Suşlar arasında PPV23 aşı kapsamındaki 2, 7F, 22F serotiplerine rastlanmamış, beş suşun aşı kapsamı dışı serotiplere sahip olduğu bulunmuştur (Tablo III).

PCV13 için aşı kapsama oranı %68 ve PPV23 için %78 olarak bulunmuştur. İnvaziv ve noninvaziv örneklerden izole edilen izolatlarda saptanan serotipler ile aşı kapsama oranları Tablo II ve Tablo III'te belirtilmiştir.

İnvaziv ve noninvaziv örneklerden izole edilen PCV13 ve PPV23 serotiplerine ait suş sayıları Şekil 2 ve Şekil 3'te gösterilmiştir.

Antibiyotik duyarlılık test sonuçları Tablo IV'te gösterilmiştir. Tüm suşlar içinde penisilin G için %2, sefotaksim için %3 oranında orta duyarlı suş bulunmuştur. Penisilin ve sefotaksime orta duyarlı bulunan invaziv suşun serogrup 21/39 (MİK= 3 µg/ml), penisiline orta duyarlı bulunan noninvaziv suşun serotip 6C, (MİK= 3 µg/ml), sefotaksime orta duyarlı bulunan noninvaziv iki suşun ise serotip 6B (MİK= 1.5 µg/ml) ve serotip 19B/C (MİK= 1.5 µg/ml) olduğu saptanmıştır. İnvaziv örneklerden izole edilen suşlarda %25, noninvaziv örneklerden izole edilen suşlarda %37 olmak üzere toplamda %33 oranında eritromisine direnç saptanmıştır.

**Tablo I.** CLSI 2014'e göre *S.pneumoniae* için MİK Yorumlama Standartları (Tablo 2G, M02 ve M07)

CLSI 2014	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Penisilin G (menenjit)	≤ 0.06	-	≥ 0.12
<b>Penisilin G (menenjit dışı)</b>	<b>≤ 2</b>	<b>4</b>	<b>≥ 8</b>
Oral penisilin	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2
Sefotaksim (menenjit)	≤ 0.5	1	≥ 2
<b>Sefotaksim (menenjit dışı)</b>	<b>≤ 1</b>	<b>2</b>	<b>≥ 4</b>
<b>Eritromisin</b>	<b>≤ 0.25</b>	<b>0.5</b>	<b>≥ 1</b>

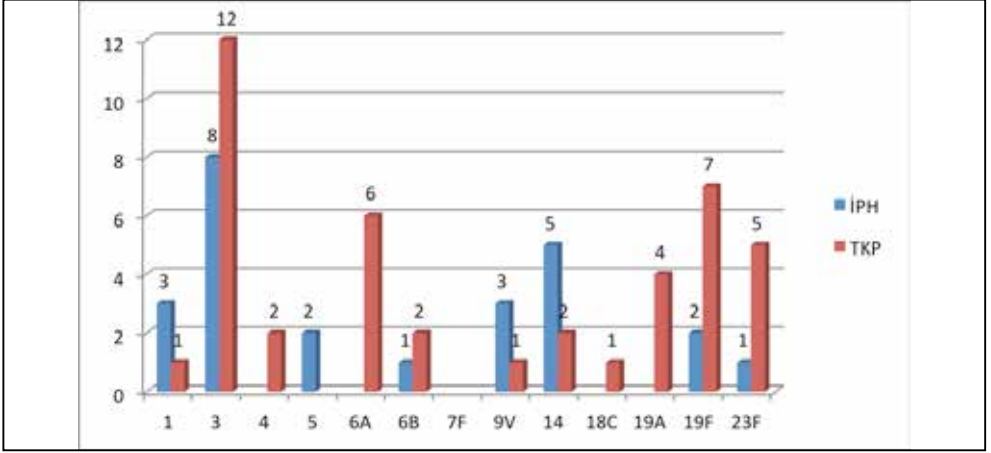
**Tablo II.** İnvaziv ve Noninvaziv Örneklerden İzole Edilen *S.pneumoniae* Suşları ve Serotipleri

Hasta grubu	Sayı n (%)	Sık saptanan serotipler
İnvaziv örnekler	36 (36)	3, 14, 1
Noninvaziv örnekler	64 (64)	3, 19F, 6A, 23F, 8, 19A
Toplam	100 (100)	3, 19F, 8, 14, 6A, 23F

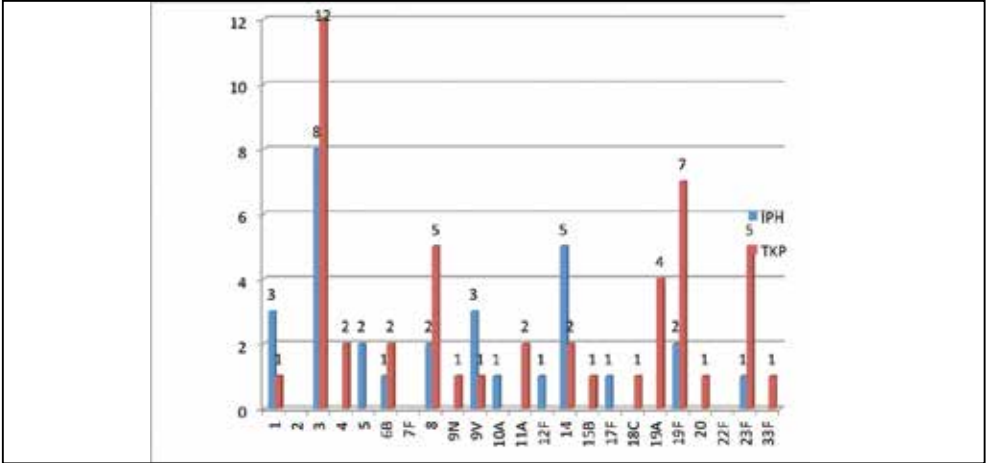
**Tablo III. İzole Edilen Suşlar Arasında Aşı Kapsamında Olan ve Olmayan Serotiplerin Sayısı (n) ve Aşı Kapsama Oranları**

PCV13 serogrup/serotip	İPH	TGP	Toplam	PPV23 serogrup/serotip	İPH	TGP	Toplam
1	3	1	4	1	3	1	4
3	8	12	20	2			
4		2	2	3	8	12	20
5	2		2	4		2	2
6A		6	6	5	2		2
6B	1	2	3	6B	1	2	3
7F				7F			
9V	3	1	4	8	2	5	7
14	5	2	7	9N		1	1
18C		1	1	9V	3	1	4
19A		4	4	10A	1		1
19F	2	7	9	11A		2	2
23F	1	5	6	12F	1		1
<b>Diğer serotipler</b>				14	5	2	7
15C	1		1	15B		1	1
6C	1	1	2	17F	1		1
21/39	1		1	18C		1	1
10A	1		1	19A		4	4
19B/C		1	1	19F	2	7	9
35C		1	1	20		1	1
12F	1		1	22F			
17F	1		1	23F	1	5	6
8	2	5	7	33F		1	1
9N		1	1	<b>Diğer serogrup/serotip</b>			
11A		2	2	6C	1	1	2
20		1	1	15C	1		1
33F		1	1	21/39	1		1
15B		1	1	19B/C		1	1
				6A		6	6
				35C		1	1
Tiplendirilemeyen	3	7	10	Tiplendirilemeyen	3	7	10
	%69	%67	%68	Aşı kapsamı	%83	%75	%78

İPH: İnvaziv pnömokok hastalığı, TGP: Toplumda gelişen pnömöni.



Şekil 2. İnvaziv (İPH) ve noninvaziv (TKP) örneklerde PCV13 serotiplerine ait suş sayıları (n).



Şekil 3. İnvaziv (İPH) ve noninvaziv (TKP) örneklerde PPV23 serotiplerine ait suş sayıları (n).

Tablo IV. İnvaziv ve Noninvaziv Örneklerden İzole Edilen *S.pneumoniae* Suşlarının Denenen Antibiyotiklere Direnç Profilleri

Antibiyotikler	Duyarlı (n)			Orta duyarlı (n)			Dirençli (n)		
	İnvaziv	Noninvaziv	Toplam	İnvaziv	Noninvaziv	Toplam	İnvaziv	Noninvaziv	Toplam
Penisilin G	35	63	98	1	1	2	0	0	0
Sefotaksim	35	61	96	1	2	3	0	0	0
Eritromisin	27	40	67	0	0	0	9	24	33



## TARTIŞMA

*S.pneumoniae*'nin etken olduğu enfeksiyonlar, tüm dünyada morbiditenin ve mortalitenin en önemli nedenidir<sup>13</sup>. Farklı coğrafi bölgelerden farklı *S.pneumoniae* serotiplerinin izole edildiği bildirilmektedir<sup>3</sup>. Bu nedenle her ülke, bölge ve hastanenin kendi serotiplerini belirlemesi gerekmektedir. Bu çalışmada hastanemizdeki yetişkin hastaların invaziv (n= 36) ve noninvaziv (n= 64) örneklerinden izole edilen toplam 100 *S.pneumoniae* suşunun serotipleri saptanmış ve antibiyotik direnci belirlenmiştir. Çalışmamızda yetişkin hastalar arasında en sık saptanan serotipler 3, 19F, 8, 14, 23F, 6A olarak saptanmıştır. İnvaziv örneklerden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında en sık 3 (%22), 14 (%13.8), 1 (%8.3); noninvaziv örneklerden en sık 3 (%18.7), 19F (%11), 6A (%9), 23F (%8), 19A (%6) serotipleri saptanmıştır. Çalışmamızda aşı kapsama oranları PCV13 için %68 ve PPV23 için %78 olarak bulunmuştur. Ülkemizde 2005-2015 yılları arasında 14 merkezden toplanan yetişkin hastaların invaziv örneklerinden izole edilen 346 *S.pneumoniae* suşunda en sık izole edilen serotiplerin 3, 19F, 19A, 14 ve 6B olduğu ve bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olduğu belirlenmiştir. Beyin omurilik sıvısı dışı izolatlarda orta duyarlı ve dirençli suş oranları, sırasıyla, penisilin için %5.8 ve %0.6; sefotaksim için %6.5 ve %1.6 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada eritromisine direnç (%28.6) mevcut çalışmayla (%33) benzerlik göstermiş, 19F ve 19A serotiplerinde daha yüksek oranda penisilin ve eritromisin direnci olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar aşı kapsama oranlarını PCV13 için %53.5 ve PPV23 için %62.3 olarak bildirmişlerdir<sup>14</sup>. Bizim çalışmamızda belirlenen PCV13 için %68 ve PPV23 için %78 aşı kapsama oranlarının Hasçelik ve arkadaşlarının<sup>15</sup> çalışmasına göre nispeten daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ülkemizde konjuge aşı uygulamasının değerlendirildiği, 15 merkezden elde edilen suşlarla yapılan çalışmada 0-18 yaş arası İPH'li olan çocuklarda en yaygın serotiplerin 19F, 6B, 4, 14, 19A, 3, 23F ve 1 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada PCV13 aşısının kapsama oranı sırasıyla, ≤ 2 yaş çocuklarda %85.3; 2-5 yaş arası çocuklarda %62.7 ve ≥ 5-18 yaş çocuklarda %37.5 olarak bulunmuştur.

Ülkemizde 2008-2014 yılları arasında yapılan, çocuk hastalardan izole edilen 335 invaziv *S.pneumoniae* suşunu kapsayan bir başka çok merkezli çalışmada, en sık saptanan serotiplerin 19F, 6B, 14 ve 3 olduğu belirtilmiştir<sup>16</sup>. Mevcut çalışmada invaziv örneklerden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında en sık saptanan serotipler 3, 14 ve 1; noninvaziv örneklerden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında en sık saptanan serotipler 3, 19F, 6A, 23F, 8, 19A olarak bulunmuştur. Çeşitli araştırmalarda Avrupa'da en sık saptanan serotiplerin 1, 3, 7F, 14, 19A olduğu bildirilmesine rağmen ülkeler arasında büyük farklılıklar vardır<sup>8</sup>. *S.pneumoniae* serogruplarının değerlendirildiği bir meta-analizde, büyük çocukların ve yetişkinlerin kan örneklerinden izole edilen suşlarda Asya'da en sık 1, 19 ve 3; Avrupa'da ise 1, 14 ve 9 serogruplarının saptandığı bildirilmiştir<sup>17</sup>.

*S.pneumoniae*'nin nazofarenkste kolonize olması önemli bir özelliktir, çünkü önceden nazofarengeal kolonizasyon olmaksızın pnömokok hastalığı ortaya çıkmamaktadır. Kolonizasyon, yenidoğan döneminde ortaya çıkar ve çocuklar arasında hızlı bir yayılım gösterir. Hem çocuklar hem de yetişkinler arasında *S.pneumoniae*'nin yayılım

mekanizmalarından biri aile üyeleridir<sup>8</sup>. Türkiye’de yapılan bir çalışmada 1382 sağlıklı çocukta *S.pneumoniae* taşıyıcılığı nispeten düşük oranda (%8.5) bulunmuştur. Bakır ve arkadaşlarının<sup>18</sup>, 1382 sağlıklı çocuktan izole edilen 118 *S.pneumoniae* suşunda en sık saptanan serotiplerin 6, 23, 19 ve 9 olduğunu belirtmiştir. Penisilin direnci ise bizim çalışmamıza (%2) göre oldukça yüksek (%28.8) olarak bildirilmiştir.

“The Tigecycline Evaluation Surveillance Trial (TEST)” çalışmasında 2004-2009 yılları arasında 47 ülkeden elde edilen invaziv *S.pneumoniae* suşları arasında, yetişkinlerde en yaygın serotiplerin 19A, 3, 6A ve 7F ve penisilin direncinin yüksek oranda saptandığı serotiplerin 19A, 19F, 35B, 6A, 6B, 23A, 9V, 15A ve 14 olduğu bildirilmiştir<sup>7</sup>. Yaşlı bireylerde PPV23 kullanımının TGP riskini değiştirip değiştirmediğini anlamak için yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, aşının pnömokok bakteremisinde anlamlı azalmaya yol açtığı, ancak pnömoni riskini değiştirmediği saptanmıştır<sup>10</sup>. 2006-2008 yılları arasında Portekiz’de<sup>19</sup>. İPH’li yetişkinlerde serotip dağılımı ve antibiyotik direnci incelenmiş, en sık saptanan serotiplerin 3, 1, 7F, 19A ve 14 olduğu bulunmuştur. Portekiz’de 1996’dan beri PPV23 uygulanmasına rağmen, PPV23 ile önlenebilir. İPH oranının stabil kaldığı ve %80’in üstünde olduğu belirtilmiş, önceki verilerle kıyaslandığında, yetişkin İPH’de PCV7’nin kapsadığı serotiplerde bir azalma, PCV13 serotiplerinde artış saptandığı gözlenmiş ve bu durumun PCV13 aşısının potansiyel kapsama oranının 2008’de %70’e çıktığı bildirilmiştir. Çalışmamızdaki PCV13 kapsama oranı (%68) Portekiz’deki çalışma ile uyumlu olarak saptanmıştır. Penisiline duyarlı olmayan suş oranı %17, eritromisine dirençli suş oranı %18 olarak bildirilmiştir<sup>19</sup>. Bu çalışmada ise eritromisine dirençli suş oranı biraz fazla olmakla beraber (%33), penisiline duyarlı olmayan suş oranı çok daha düşük (%2, orta duyarlı) bulunmuştur.

İPH’li olan 494 yetişkin ile yapılan bir çalışmada 65 yaşın altındaki hastalarda serotip 1’in, 65 yaşın üstündeki hastalarda serotip 23F’nin baskın olduğu bildirilmiştir<sup>3</sup>. Mevcut çalışmada ise İPH’li olan hastaların %77’si 65 yaşın altında idi ve farklı olarak baskın serotipin 3 olduğu saptandı. Maraki ve arkadaşlarının<sup>20</sup> Yunanistan’da 195 *S.pneumoniae* suşu ile yaptıkları çalışmada, en sık 19F serotipinin görüldüğü ve makrolid direncinin %32.8 olduğu bildirilmiştir. Bu sonuç, bizim sonuçlarımızla (%33) uyumlu bulunmuştur. Ancak Maraki ve arkadaşlarının çalışmasında bizim sonuçlarımıza (%2) göre oldukça yüksek oranda (%38) penisiline duyarlı olmayan (orta duyarlı ve dirençli) suş bildirilmiştir.

Asya ülkelerinde yetişkinlerde İPH’nin epidemiyolojisinin incelendiği bir çalışmada, en sık izole edilen serotiplerin Çin’de 19F, 19A, 6B, 23F, 14 ve 6A; Tayland’da (65 yaş üstü yetişkinlerde) 6B, 19A, 23F, 4 ve 9; Japonya’da 12F, 3, 6B ve 14; Malezya’da 19F, 19A, 23F, 6A ve 6B olduğu bildirilmiştir<sup>21</sup>. Aynı çalışmada, Çin’de eritromisin direncinin 2001 yılında %75’in üzerinde ve levofloksasin direncinin %3.3 olduğu; Japonya’da penisiline dirençli *S.pneumoniae* suşlarının %12.5 oranında olduğu ve eritromisin direncinde dünyada en yüksek oran olan %80’e ulaşıldığı bildirilmiştir<sup>21</sup>. Araştırmacılar bu ülkelerde *S.pneumoniae* suşlarında artan penisilin direnciyle birlikte çoğul dirence dikkat çekmişlerdir. Çalışmada PPV’nin, immünkompetan yaşlı bireylerde İPH riskini azalttığını bildirmişler, fakat açılı yaşlı bireylerde pnömoni insidansında azalmaya dair

kanıt bulamamışlardır. Yaşlı bireylerde PCV'nin olası avantajları, aşılamadan sonra aşı serotiplerine karşı daha yüksek seviyede koruma sağlaması ve tekrarlanan aşılamayla koruma süresinin uzamasıdır. Çocuklarda pnömoniye karşı PCV'nin etkinliği, yetişkinlerde non-bakteremik pnömokokal pnömoniye karşı koruma olasılığını da artırabilmektedir<sup>21</sup>. Bizim çalışmada ise İPH'li olan yetişkin hastalarda en sık 3, 14, 1 serotipleri saptanmıştır. İsrail'de ulusal süreyans çalışmasının sonuçlarına göre 18-49 yaş aralığında en sık saptanan serotiplerin 1, 5, 8, 7F ve 9V; 75 yaş üstü hastalarda 3, 19A, 23F ve 14 olduğu, PCV13'ün kapsama oranının %63.7 oranında olduğu bildirilmiş ve bizim çalışmamızın sonuçlarıyla (%68) benzerlik gösterdiği gözlenmiştir<sup>22</sup>. Şili'de bakteremik pnömoni hastalarından izole edilen *S.pneumoniae* suşlarının üçte ikisinin 14, 7F, 9V, 12F, 22F, 6A, 8, 4 ve 1 serotiplerine ait olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadaki penisilin direncinin (%1.7) bizim çalışmamıza benzer (%2) olduğu saptanmıştır<sup>23</sup>.

Çeşitli fizyopatolojik mekanizmalarla ilişkili İPH ve/veya pnömoni için dalak disfonksiyonu, orak hücreli anemi, alkol bağımlılığı, kronik hepatit, siroz, kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, obezite, AIDS ve yaşlılık gibi birçok risk faktörü bulunmaktadır<sup>24</sup>. *S.pneumoniae*, özellikle yaşlılarda TGP'nin ve enfeksiyondan ölüm olgularının en yaygın nedenidir<sup>10,25,26</sup>. Bu nedenle "Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)", 65 yaş ve üstü tüm yetişkinler için tek doz PPV23 aşısını önermiştir<sup>27,28</sup>. PPV23, ABD'de 30 yaşın üstündeki bireylerde kullanım için onay almıştır ve yaşlı nüfusun üçte ikisi bu aşıyla aşılanmıştır. Aşının sağlıklı yaşlı bireylerde İPH riskini azalttığı gösterilmesine rağmen, aşıli yetişkinlerde pnömoni insidansında azalma olduğunu gösteren deliller yetersizdir<sup>10</sup>. Türkiye'de 2011 yılından beri çocuklara rutin olarak pnömokok aşılama programı uygulanmakta, yetişkinler için çeşitli risk gruplarındaki bireylere aşı uygulanması önerilmektedir<sup>29</sup>. Türkiye'de yetişkinlerde pnömokok aşılama oranının risk grubundakiler için %1-3 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Türkiye'de koruyucu sağlık hizmetlerinin önemli bir bölümü olan aşılama düzeylerini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, 65 yaş üstü 112 yetişkin bireyin aşı bilgisinin olmadığı ve hiçbirinin pnömokok aşısı olmadığı belirlenmiştir<sup>30</sup>. Özellikle yaşlılarda aşılanmanın önemine vurgu yapılan eğitim çalışmaları ile bu durumun önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

Pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek penisilin olmasına rağmen tüm dünyada giderek artan sıklıkta penisiline direnç görülmeye başlanmıştır. "European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC)" verilerine göre, *S.pneumoniae* suşlarında en yüksek penisilin direnci Romanya (%46.7) ve İspanya'da (%27.9) en düşük direnç ise Hollanda (%2.1) ve Belçika'da (%1.3) görülmektedir<sup>31</sup>. Benzer şekilde eritromisine direnç oranları da giderek yükselmekte, Romanya (%48) ve Slovakya (%41) en yüksek eritromisin direncine sahip ülkeler arasında başı çekmektedir. Bu araştırmaya göre *S.pneumoniae* suşlarında penisiline duyarlı olmayan (orta duyarlı ve yüksek düzey direnci kapsayan) suş oranı %18.8 ve eritromisin direnci %16.1 olarak bildirilmiştir<sup>30</sup>. Türkiye'de ise çeşitli çalışmalarda *S.pneumoniae* suşlarında penisiline duyarlı olmayan (dirençli ve orta duyarlı) suş oranının %4.8-%52.5 arasında olduğu bildirilmiştir<sup>32,33</sup>. Bu

çalışmada eritromisine direnç %33 olarak bulunmasına rağmen, penisilin ve sefotaksime direncin (sırasıyla, %2 ve %3, orta duyarlı) düşük olduğu gözlenmiştir.

Çocuklarda PCV7'nin uygulanmasının ardından, aşının kapsamadığı diğer serotiplerin insidansının artmasıyla, PCV13'ün etkinliğinin azalabileceği bildirilmiştir<sup>8</sup>. Nitekim Japonya'da PCV13'ün rutin kullanıma başlamasının ardından aşı dışı serotiplerde (15A, 23A, 6C, 35B) artış gözlenmiş ve bu serotiplerde penisilin direnciyle birlikte çoğul direncin varlığı ve antibiyotik direncinin arttığına dikkat çekilmiştir<sup>34</sup>. Çalışmamızda da, beş suşun aşı dışı serotiplere (6C, 15C, 35C, 19B/C, 21/39) sahip olduğu bulunmuştur.

Yetişkinlerde pnömokok enfeksiyonlarını önlemek için aşıların irdelendiği 25 meta-analiz üzerinden yapılan bir değerlendirmede, PPV'nin İPH ve pnömokokal pnömoni riskini azalttığı ve aşı etkinliğinin her iki klinik durumda da %74 olduğu bildirilmiştir. Düşük gelirli ülkelerde pnömoninin tüm etkenlerine karşı aşının etkin olduğu, fakat yüksek gelirli ülkelerde ya genel popülasyonda ya da kronik hastalığı olan yetişkinlerde aşının etkin olmadığı; ve PPV'nin mortalitedeki önemli azalmayla ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Aşı etkinliğinin, kronik hastalığı olan yetişkinlerde daha zayıf olduğu bulunmuştur. Araştırma, pnömoninin tüm nedenlerini ve mortaliteyi önlemek için PPV'nin rutin kullanımını destekleyecek kanıt bulunamadığını bildirmektedir<sup>35</sup>.

Pnökokok enfeksiyonlarından korunmada, uygulanan aşının etkinliğinin belirlenmesi için pnömokokların serogrup/serotiplerinin saptanması gerekmektedir. Bu amaçla ülkemizde sistemli sürveyans çalışmalarının yaygınlaşması gerekmektedir. Aynı zamanda ciddi pnömokok enfeksiyonlarında uygun ampirik tedavinin uygulanabilmesi için antibiyotik direncinin bilinmesi önem taşımaktadır. Bu çalışma, hastanemizdeki yetişkin toplumda ciddi pnömokok enfeksiyonlarında penisilin ve sefotaksim direnç oranlarının diğer çalışmalara göre düşük olduğunu, eritromisine direnç artışını ve serotip 3'ün baskın olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Saptanan serotiplerin aşı kapsama oranları tatmin edicidir. Yetişkinlerde ve özellikle yaşlılarda rutin pnömokok aşılama programına geçilmesi önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. *Streptococcus, Enterococcus* and similar organisms, Chapter 20, pp: 298-315. In: Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS (eds), *Bailey Scott's Diagnostic Microbiology*. 2002, 11<sup>th</sup> ed. Mosby, Elsevier, USA.
2. Lujan M, Gallego M, Belmonte Y, et al. Influence of pneumococcal serotype group on outcome in adults with bacteraemic pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 36: 1073-79.
3. Lynch JP, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30(2): 189-209.
4. Hacımustafaoğlu M. Pnökokok aşıları, pp: 253-70. In: Badur S, Bakır M (eds), *Aşı Kitabı*. 2012, Akademi Uluslararası Yayıncılık, İstanbul.
5. Gram positive cocci Part II: *Streptococci, Enterococci*, and the *Streptococcus*-like bacteria, Chapter 13, pp: 672-764. In: Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (eds), *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 2006, 6<sup>th</sup> ed, Lippincott&Williams Wilkins, USA.
6. Blasi F, Mantero M, Santus PA, Tarsia P. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl 5): 7-14.

7. Hackel M, Lascols C, Bouchillon S, Hilton B, Morgenstern D, Purdy J. Serotype prevalence and antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates among global populations. *Vaccine* 2013; 31(42): 4881-7.
8. Aliberti S. Role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(5): 52-8.
9. *Streptococcus*, Chapter 22, pp: 225-242. In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds), *Medical Microbiology*, 2009, 6<sup>th</sup> ed. Mosby, Elsevier, USA.
10. Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: New paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008; 47(15 ): 1328-38.
11. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294(16): 2043-2051.
12. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 23<sup>rd</sup> Informational Supplement. M100-S24, Vol 34, No 1, Table 2G, *Streptococcus pneumoniae*, M02-M07, Wayne, PA, USA, 2014.
13. Roux A, Thoma BS, Siber GR, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: Conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008; 46(7): 1015-23.
14. Haşçelik G, Gürler N, Ceyhan M, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive pneumococcal disease in adults in Turkey: 2005-2015. *Int J Infect Dis* 2016; 45(1): 91.
15. Ceyhan M, Gürler N, Yaman A, et al. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates of children with invasive pneumococcal disease in Turkey: A baseline evaluation of the national introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18(6): 1028-30.
16. Ceyhan M, 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.
17. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: Implications for conjugate vaccine formulation and use, Part II. *Clin Infect Dis* 2000; 30(1): 122-40.
18. Bakir M, Yagci A, Akbenlioglu C, et al . Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* pharyngeal carriage among healthy Turkish infants and children. *Eur J Pediatr* 2002; 161(3): 165-6.
19. Horacio AN, Miranda JD, Aguiar SI, Ramirez M, Cristino JM; The Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections. Serotype changes in adult invasive pneumococcal infections in Portugal did not reduce the high fraction of potentially vaccine preventable infections. *Vaccine* 2012; 30(2): 218-24.
20. Maraki S, Mandatakis E, Samonis G. Serotype distribution and antimicrobial resistance of adult *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates over the Period 2001-2008 in Crete, Greece. *Chemotherapy* 2010; 56(4): 325-32.
21. Hung IF, Tantawichien T, Tsai YH, Patil S, Zotomayo R. Regional epidemiology of invasive pneumococcal disease in asian adults: epidemiology, disease burden, serotype distribution, and antimicrobial resistance patterns and prevention. *Int J Infect Dis* 2013; 17(6): e364-73.
22. Regev-Yochaya G, Rahava G, Strahilevitz J, et al. A nationwide surveillance of invasive pneumococcal disease in adults in Israel before an expected effect of PCV7. *Vaccine* 2013; 31(10): 2387-94.
23. Fica A, Bunster N, Aliagac F, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia: serotype distribution, antimicrobial susceptibility, severity scores, risk factors, and mortality in a single center in Chile. *Br J Infect Dis* 2014; 18 (2): 115-23.
24. Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors. *Med Mal Infect* 2012; 42(10): 517-24.
25. Lower Respiratory Tract Infections, Chapter 19, pp: 227-51. In: Goering RV, Dockrell HM, Zuckerman M, Wakelin D, Roitt IM, Mims C, Chiodini PL (eds), *Mims's Medical Microbiology*, 2008 4<sup>th</sup> ed., Elsevier, USA.
26. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1747-55.

27. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older-United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65(4): 88-90.
28. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 Years and older. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61(21): 394-5.
29. [http://www.sgk.gov.tr/duyurular/genel\\_saglik\\_sigortasi/30.06.2011\\_PnomokokAsilariHakindaDuyuru.pdf](http://www.sgk.gov.tr/duyurular/genel_saglik_sigortasi/30.06.2011_PnomokokAsilariHakindaDuyuru.pdf)
30. Zeybek Y, Tokalak İ, Boyacıoğlu S. Altmış beş yaş üzeri erişkinlerde aşılama durumu. Türk Geriatri Dergisi 2004; 7(3): 152-4.
31. Antimicrobial resistance surveillance in Europe Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2014. <http://www.ecdc.europa.eu>
32. İlki A, Sağıroğlu P, Elgörmüş N, Söyletir G. Trends in antibiotic susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolates: four years follow up. Mikrobiyol Bul 2010; 44(2): 169-75.
33. 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): 583-93.
34. Kawaguchiya M, Urushibara N, Kobayashi N. Multidrug Resistance in Non-PCV13 Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in Northern Japan 2014. Microb Drug Res 2017; 23(2): 206-14.
35. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013; 31(1): CD000422.