

## Pnömonok aşları

### *Pneumococcal vaccines*

Zafer Kurugöl

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Özet

*Streptococcus pneumoniae* (pnömonok), tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Pnömonoklar, menenjit, pnömoni ve bakteriyemi gibi invazif hastalıklara neden olduğu gibi, otitis mediya ve sinüzit gibi sık görülen mukozal enfeksiyonlara da neden olur. Pnömonokların neden olduğu hastalıklar her yaşta görülmekle birlikte, invazif pnömonok hastalığı (IPH) küçük çocuklarda özellikle iki yaş altı çocuklarda sık görülür. Hastalığın sık görülmesinin yanı sıra, etkeni olduğu invazif enfeksiyonlar ölüme de neden olmaktadır. Dünya genelinde aşı ile korunabilir hastalıklar arasında pnömonok hastalığı yılda 1 609 000 ölümle birinci sırayı almaktadır. Pnömonok enfeksiyonlarında kaynak genellikle bulgu vermeyen taşıyıcılarıdır. Pnömonokların penisilin direnci, son yıllarda tüm dünyada artmıştır. Bazı ülkelerde orta veya yüksek düzeyde penisilin direnci %50'lere ulaşmıştır. Tüm bu nedenlerle, pnömonok enfeksiyonlarından korunmak gereklidir. Korunma, 23-valanlı pnömonok polisakkarid aşısı (PPV23) ve 7-valanlı konjüge pnömonok aşısı (PCV7) ile sağlanır. PPV23, 1977'den beri uygulanmaktadır. Ancak PPV23, kısa süreli immünite oluşturması, antijenle tekrar karşılaşılınca "anemnestik" yanıt oluşmaması ve iki yaşından küçüklerde yeterli antikor yanıtı (koruyuculuk) oluşturmaması nedeniyle normal aşılamada kullanılamaz. Sadece iki yaş üstü risk grubu çocuklara uygulanabilir. PCV7, ilk kez 1999 yılında ABD'de ruhsat almış ve aşı şemasına dahil edilmiştir. ABD'de, gerek ruhsat öncesi yapılan "Kaiser Permanente" çalışması, gerekse normal uygulamadan sonra yapılan gözlem çalışmaları, PCV7'nin IPH, ve mukozal enfeksiyona karşı etkili olduğunu, dolaylı olarak immünite sağladığını, taşıyıcılığı, penisilin direncini ve antibiyotik kullanımını azalttığını göstermiştir. Aşı serotipleri olan enfeksiyon ve taşıyıcılıkta azalma olmasına karşın, aşı içeriğinde yer almayan pnömonok serotiplerinde (19A, 15, 22F, 33F ve 35 gibi) artış vardır. Ancak, aşı ile korunulamayan serotiplerdeki bu artış şimdilik IPH'ye neden olmamaktadır. Üretimin de artması ile son yıllarda PCV7, ülkemizin de içinde olduğu 70'den fazla ülkede ruhsat almış ve birçok gelişmiş ülkede aşı şemasına dahil edilmiştir. 10 ve 13-valanlı aşılardan da 2008-2010 yılları arasında ruhsat almaları beklenmektedir. Ayrıca, 20'den fazla aday pnömonok aşısı (protein aşılardan dahil) ile ilgili çalışmalar umut vericidir. (*Türk Ped Arş 2007; 42 Özel Sayı: 43-50*)

**Anahtar kelimeler:** Konjüge pnömonok aşısı, invazif pnömonok hastalığı

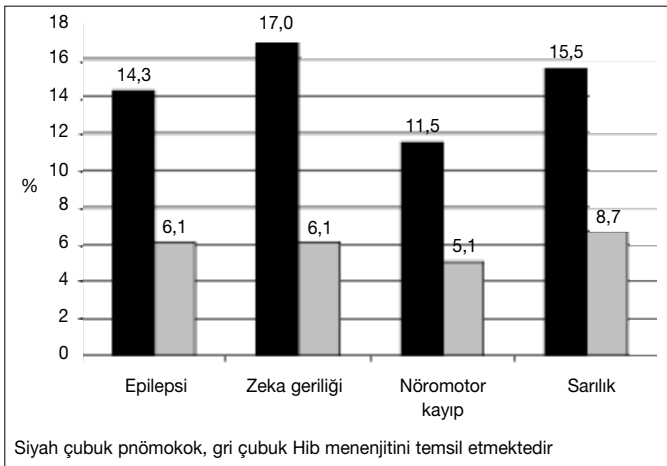
#### Summary

Diseases caused by *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) are major public health problems worldwide. Serious diseases that are often caused by pneumococci include pneumonia, meningitis and bacteraemia; otitis media and sinusitis are more common but less serious manifestations of infection. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) is not effective in children younger than 2 years of age in whom 80% of childhood invasive pneumococcal diseases occur. The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) contains 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F serotypes. Serotypes included in PCV7 and potentially cross-reactive serotypes (6A, 9A, 9L, 18B and 18F) accounted for 86% of bacteremia, 83% of meningitis, and 65% of AOM among children aged <6 years. PCV7 is administered intramuscularly at ages of 2, 4, 6 and 12-15 months. After three doses of PCV7, a preventing level of type-specific antibody against the vaccine serotypes is achieved in approximately 90% of children. Clinical studies suggest that PCV7 is safe and highly effective in preventing invasive pneumococcal disease in healthy children aged <2 years and has a significant impact on pneumonia and acute otitis media. Therefore, it is recommended that all children aged <2 years should be vaccinated with PCV7. Heptavalent conjugate vaccine has advantages over PPV23, which include induction of immune system memory (possibly resulting in longer duration of protection), reduction in carriage, probable higher efficacy against serotypes causing most invasive disease, and probable effectiveness against noninvasive syndromes (pneumonia and acute otitis media). A 7-valent pneumococcal conjugate vaccine has been licensed since 2000 in USA. The introduction of PCV7 in the US has resulted in substantial decline in IPD in the target population despite supply shortages including high risk children. A herd effect in unvaccinated children and adults, especially in the elderly has been observed. A decline in antibiotic resistance has been observed since introduction of PCV7. Serotype replacement has been observed for carriage isolates of SP and for IPD. Serotypes 19A, 15, 22F, 33F, 35 are increasing in frequency in both children and in those aged above 65. Today, PCV7 is licensed in more than 70 countries and is used routinely in several developed countries. Vaccines with 10 and 13 serotypes might be licensed between 2008 and 2010. (*Turk Arch Ped 2007; 42 Suppl: 43-50*)

**Key words:** Invasive pneumococcal disease, pneumococcal conjugate vaccine

*Streptococcus pneumoniae* (pnömonok), üst solunum yollarında kolonize olur ve bakteriyemi ve menenjit gibi invazif hastalıklara, pnömoni gibi alt solunum yolu ve otitis mediya, sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Tüm dünyada çocuk ve erişkinlerde toplum kaynaklı pnömoni, bakteriyemi, sinüzit ve otitis medianın en sık rastlanan etkenidir. Meningokolarla beraber menenjitin ilk sırada görülen etkenidir. Ayrıca, osteomyelit, sepsis, septik artrit, endokardit, peritonit, perikardit ve beyin apselerinde en önemli etkenler arasındadır. Aşı öncesi dönemde, ABD’de her yıl 3 000 menenjit, 50 000 bakteriyemi, 500 000 pnömoni ve 15 milyon otit olgusu görülmekte; 40 000 kişi pnömonok enfeksiyonu nedeniyle ölmekteydi (1,2). Pnömonok enfeksiyonunun maliyeti 3,5 milyar dolar civarındaydı. Hastalığın sık görülmesinin yanı sıra, etkeni olduğu invazif enfeksiyonlar ölüme de neden olmaktadır. Dünya genelinde aşı ile korunabilir hastalıklar arasında pnömonok hastalığı yılda 1 609 000 ölümlü birinci sırayı almaktadır. Diğer menenjit etkenleri ile karşılaştırıldığında, *S. pneumoniae* daha yüksek ölüm oranı ile seyrederek. Örneğin, *S. pneumoniae* menenjit için %21 olan ölüm oranı, *N.meningitidis* için %3, *Hemophilus influenzae* tip B (Hib) için %6 olarak verilmektedir. Yine sekel oranı diğer menenjitlere örneğin Hib menenjitine göre daha yüksektir (Şekil 1).

Pnömonokların neden olduğu hastalıklar her yaşta görülebilir. Ancak, invazif pnömonok hastalığı (IPH, normalde steril olan kan veya beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi yerlerden alınan kültürlerde *S.pneumoniae* üremesi) en sık olarak küçük çocuklarda, özellikle iki yaş altı çocuklarda görülür; 6-11 ay çocuklarda tepe yapar (aşı öncesinde ABD’de sıklık=100 000’de 235). invazif pnömonok hastalığı olgularının %85’inden fazlası yaşamın ilk iki yaşında görülür. Sıklık, 12 ay altındakilerde 100 000’de 165, 12-23 ay grubunda ise 100 000’de 203’tür. Daha sonraki yaş gruplarında azalır (örneğin 5-17 yaş grubunda 100 000’de 5’e düşer). Sıklık, 65 yaşından sonra artar, 100 000’de 24-61’e yükselir (3). Özetle, IPH ilk iki yaşta ve yaşlılık döneminde olmak üzere iki tepe yapar.



Şekil 1. Pnömonok ve Hib menenjitlerinde sekel oranları

Pnömonok enfeksiyonlarındaki bir diğer önemli sorun da, pnömonok enfeksiyonu tedavisinde en etkili antibiyotik olan penisiline karşı giderek artan dirençtir. İnvazif pnömonok örneklerinde orta veya yüksek düzeyde penisilin direnci 1992’de %1.3 iken 1997’de %13,6’ya yükselmiştir. Bazı bölgelerde invazif örneklerin %35’inin dirençli olduğu bildirilmektedir (4). Fransada, orta veya yüksek düzeyde penisilin direncinin yıllar içinde arttığı, 1997’de %50’ye ulaştığı saptanmıştır (5). Penisiline dirençli olan pnömonok suşlarının çoğu diğer pek çok antibiyotige de dirençlidir (makrolitler, sefalosporinler, trimetoprim-sulfametoksazol gibi). Penisilin direnci ve çoklu direnç, serebrospinal sıvıda (SSS) yüksek antibiyotik düzeyi sağlamayı zorlaştırdığı için, menenjit tedavisinde sorunlara neden olmaktadır (6).

Özetle, invazif hastalığa ve ölüme neden olması, ilk sırada etkeni olduğu invazif olmayan hastalıkların çocukluk çağının en sık rastlanan enfeksiyonları olması, gittikçe artan antibiyotik direnci gibi sorunlar nedeniyle pnömonok enfeksiyonlarından öncelikle korunmak gereklidir. Korunma, 23 valanlı pnömonok polisakkarit aşısı (PPV23) ve 7 valanlı pnömonok konjuge aşısı (PCV7) ile sağlanır. PPV23, ABD’de ruhsat aldığı 1977 yılından beri ülkemiz de dahil bir çok ülkede uygulanmaktadır. Ancak PPV23, kısa süreli bağışıklık oluşturması, antijenle tekrar karşılaşıncı “anemnestik” yanıt oluşmaması ve iki yaşından küçüklerde yeterli antikör yanıtı (koruyuculuk) oluşturmaması nedeniyle normal aşılama kullanılmaz. Sadece iki yaş üstünde risk faktörleri taşıyan çocuklara uygulanabilir.

**Pnömonok enfeksiyonu için risk etmenleri:** İşlevsel yada anatomik aspleni olan çocuklar (özellikle orak hücre anemisi olan veya splenektomi geçirmiş) ölüm oranı çok yüksek olan invazif pnömonok enfeksiyonu için çok yüksek risk taşıyor. Orak hücre anemili hastaların pnömonok enfeksiyonu için risk taşımasının nedeni, splenik disfonksiyon, antikör düzeylerinin düşüklüğü ve kompleman eksikliği sonucu kapsülsüz bakterilerin kandan temizlenmesindeki azalmadır. Koruyucu amaçlı penisilin kullanımı ve polisakkarit aşı+penisilin koruyucu birlikteliği pnömonok hastalığı riskini azaltmasına rağmen, “suboptimal” koruyucu olduğu için, beş yaş altı asplenik çocuklarda halen invazif hastalık oranları yüksektir (1230-1500/100 000 kişi).

Polisakkarit antijenlere karşı azalmış immünolojik yanıt veren immün yetersizlikli (doğuştan immün yetersizliği, HIV enfeksiyonu, lösemi, lenfoma, multipl miyeloma, Hodgkin hastalığı, yaygın malinite) olan kişiler; organ veya kemik iliği nakli yapılanlar; sistemik steroid, antimetabolit veya alkile edici madde tedavisi alan; kronik böbrek yetersizliği veya nefrotik sendromu olan kişilerde pnömonok enfeksiyonu riski yüksektir. Çocuklarda HIV enfeksiyonunun ilk klinik görünümü sıklıkla invazif pnömonok hastalığıdır. Yedi yaş üzerindeki HIV enfekte çocuklarda invazif pnömonok hastalığı sıklığı 6,1 olgu/100 hasta-yıl olarak bildirilmektedir (7).

Çocukların yuva ve kreşlere devam etmesinin invazif pnömokok enfeksiyonları için risk oluşturduğu ileri sürülmüştür. Bir çalışmada, önceki üç ayda kreşe devam eden 12-23 ay grubu çocuklarda invazif pnömokok hastalığı riskinin 2,3 kez; 24-59 ay grubunda ise 3,2 kez arttığı saptanmıştır (8). Yuvaya devam eden beş yaş altı çocuklarda akut otit ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonu riski de artmış bulunmuştur (9,10).

### Konjüge pnömokok aşısı

S.Pneumoniae'nin 90'dan fazla serotipi vardır (11). Bunlardan 10 serotip, yaygınlığı farklı yaşlarda ve farklı ülkelerde farklı olmasına rağmen, dünya genelinde görülen IPH'nin yaklaşık %62-85'inden sorumludur (12). Dünya'da şu an için ruhsat almış tek aşı olan 7-valanlı konjüge pnömokok aşısının (PCV7, Prevenar) içerdiği 7 serotip (14,6B,19F,18C,23F,4 ve 9V) ve bu serotiplerle çapraz tepkime veren 6A,9A,9L,18B ve 18F serotipleri beş yaş altı çocuklarda bakteriyemilerin %86'sını, menenjitlerin %83'ünü ve akut otitlerin %65'ini kapsar (13). Beş yaş üzerindeki kişilerde ise, bu yedi serotipin sadece %50'sini içerir (14).

Antibiyotik direnci en sık PCV7'nin içerdiği serotiplerde saptanır. PCV7 serotipleri, altı yaş altı çocuklardaki penisilin dirençlilerin %80'ini oluşturur. Nazofarengeal taşıyıcılığın saptandığı bir çalışmada, aşısındaki yedi serotipin dirençli olanların %78'ini oluşturduğu saptanmıştır (15).

Aşı toksik olmayan difteri toksini (CRM197 proteini) ve alüminyum fosfat eklentisi içerir. Tiyomersal ve diğer koruyucuları içermez.

### İmmünojenite

Pnömonokok kapsülünün yapısında bulunan polisakkaritler, T-bağımsız antijenlerdir. T bağımsız antijenler olgun B lenfositleri (antikor yanıtını) T lenfositlerden bağımsız uyarırlar. Polisakkarit aşılar zayıf immünojen olmaları nedeniyle, kısa süreli immünite oluştururlar. Antijenle tekrar karşılaşılınca "anemnestik" yanıt oluşmaz. İki yaşından küçüklerde T-bağımsız antijen yanıtı yetersiz olduğu için, polisakkarit pnömokok aşısına antikor yanıtı zayıf olur, koruyuculuk oluşmaz.

Polisakkaritlerin proteinlerle konjügasyonu ile T-bağımsız yanıt T-bağımlı yanıtı dönüşür. Bu antijen kompleksi T-helper hücreleri uyararak süt çocuklarında birincil yanıtı ve yeniden karşılaşılma güçlü tekrar (booster) yanıtını sağlar. Birincil immünizasyonla ömür boyu bağışıklık sağlanabilir. Pnömonokok konjüge aşı, polisakkarid aşıdan farklı olarak, taşıyıcılığı azaltır ve doğrudan korunma yanında toplumun korunmasına etkili olur.

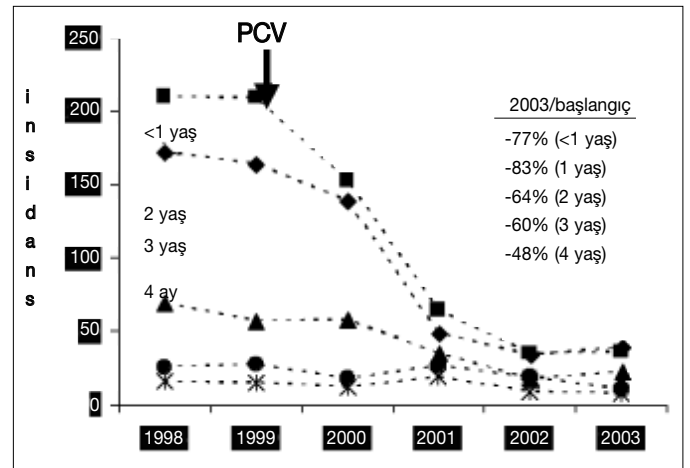
### Etkinlik

Konjüge pnömokok aşısının (5,7,9,11 ve 13 valanlı) pnömoni, invazif hastalık, ölüm oranı, akut otit ve nazofarengeal taşıyıcılık üzerine etkinliğini araştıran birçok çalış-

ma yapılmıştır. Bu çalışmalardan en geniş, PCV-7 aşısının IPH, otit ve pnömonide etkinliğinin araştırıldığı, Kuzey Kaliforniya'da 37 868 sağlıklı çocukta yapılan çift-kör plasebo kontrollü "Kaiser Permanente" çalışmasıdır (16). Bu çalışmada, çocuklara 2,4,6 ve 12-15 aylık iken randomize olarak PCV7 veya kontrol (meningokok C) aşısı yapılmıştır. Aşının, invazif pnömokok hastalığına karşı etkinliği aşı serotipleri için %97,4; tüm serotipler için %89,1 olarak saptanmıştır. Klinik olarak pnömoni tanısı alan çocuklarda etkinliği %11, röntgende tutulumu olanlarda %35 ve röntgende  $\geq 2,5$  cm konsolidasyon saptanarlarda %63 dür. PCV7, akut otitis mediayı %7, sık tekrarlayan akut otit ataklarını (6 ayda  $\geq 3$  veya yılda  $\geq 4$ ) %9 ve timpanostomi tüpü gereksinimini %20 azaltmıştır (16). Aşı serotiplerinin neden olduğu akut otitis mediaya için koruyucu etkinliği %65 olarak bildirilmektedir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada ise aşı serotiplerinin etken olduğu kültürle doğrulanmış otitis mediaya karşı etkinliği %57; herhangi bir pnömokok serotipinin neden olduğu otitte etkinliği %34; tüm otitlerde etkinliği ise %6 olarak saptanmıştır.

Aşı normal aşı takvimine girdikten sonra ABD'de yapılan gözlem çalışmaları sonuçları da PCV7'nin etkili olduğunu göstermektedir. PCV7'nin normal aşı takvimine girdiği 2000 yılından önce ve sonraki döneme ait IPH sıklıkları karşılaştırıldığında, ABD'de IPH'nin belirgin olarak azaldığı görülmektedir (Şekil 2). En belirgin azalma iki yaşından küçük çocuklarda izlenmiştir. 2003 yılı temel alındığında, aşı öncesine göre azalma bir yaş grubunda %83, beş yaş grubunda ise %64'tür. Azalma sadece aşı serotipleri için değil, tüm serotipler için geçerlidir.

Pnömonokok enfeksiyonlarında kaynak genellikle belirtisi olmayan taşıyıcılardır. Taşıyıcılık, okul öncesi çocuklarda %38-60, ilkökul çocuklarında %29-35, ortaokul çocuklarında %9-25, yetişkinlerde evde çocuk varsa %18-29, evde çocuk yoksa %6 oranındadır. ABD'de pnömokok konjüge aşı uygulaması ile taşıyıcılık beş yaş grubunda %55'ten %10'a, 20 yaş üzerindekiilerde ise %27'den %5'e düşmüştür.



Şekil 2. Konjüge pnömokok aşısı (PCV7) uygulaması ile ABD'de beş yaş altı çocuklarda IPH'de azalma (Aktif gözlem verileri, 1998'e göre 2003 verilerinin karşılaştırılması)

Konjüge pnömokok aşısı, doğrudan korunma yanında dolaylı korunma da (herd immunité) sağlar. Rutin aşı uygulaması ile, sadece aşı uygulanan iki yaş altı çocuklarda değil, aşı uygulanmayan tüm yaş gruplarında da IPH ve pnömoni isikliğını azaltmıştır. Bu azalma, özellikle pnömokok hastalığı için riskli olan 65 yaş ve üstündeki kişilerde belirgindir. Altmışbeş yaş ve üzerindeki kişilerde 1998-99 yılında 100 000'de 40 olan IPH sıklığı, 2003'de 100 000'de 17'ye düşmüştür.

Konjüge pnömokok aşısı ile ABD'de penisiline dirençli pnömokok oranlarında belirgin bir azalma olmuştur. Sadece penisilin direncinde değil, pnömokok tedavisinde kullanılan seftriyaksone, makrolid direncinde de anlamlı azalma vardır (Şekil 3).

Aşı serotipleri olan enfeksiyon ve taşıyıcılıkta azalma olmasına karşın, aşı içeriğinde yer almayan pnömokok serotiplerinde (19A, 15, 22F, 33F ve 35 gibi) artış vardır. Ancak, bu artış daha çok nazofarengeal taşıyıcılıkta artış şeklindedir. Aşı ile korunulamayan serotipler şimdilik IPH'ye neden olmamaktadır. Genelde bakıldığında IPH'de anlamlı bir azalma söz konusudur.

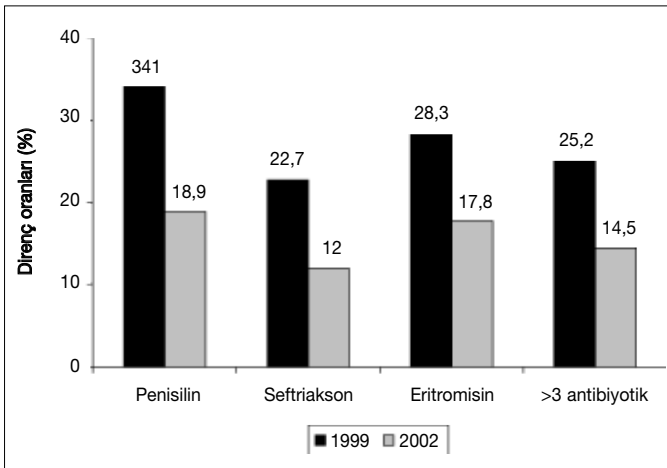
### Doz ve verilış yolu

PCV7, kas içine 0,5 ml olarak uygulanır. Altı hafta üzerindeki bebeklere yapılabilir. Ayrı enjektör ile ve ayrı ekstremitelere uygulanmak koşulu ile diğer çocukluk aşıları ile birlikte uygulanabilir. Klinik çalışmalarda, dördüncü dozdan sonra Hib aşı yanıtını baskıladığı ileri sürülmüştür. Ancak, çocukların %97'sinde  $\geq 1$  mg/ml antikor titresini sağladığı bildirilmiştir. Poliyovirus tip 1 aşısına immün yanıtı azalttığı, ancak bunun klinik anlamı olmadığı gösterilmiştir (17).

### Aşı önerileri

#### 23 ay altı çocuklar

Yirmüç ay ve altı çocuklarda pnömokok enfeksiyonu oranı en yüksektir. Bu nedenle,  $\leq 23$  ay tüm çocukların



Şekil 3. IPH olan beş yaş altı çocuklarda antibiyotik dirençleri (ABD, aşı öncesi ile 2002 verilerinin karşılaştırılması)

PCV7 ile aşılması önerilir (Tablo 1). İnvazif pnömokok hastalığı en sık 6-11 ayda görüldüğü göz önüne alınırsa, etkili bir koruma sağlamak için 6. aya kadar tüm çocuklarda birincil aşı serisinin tamamlanması gerekir (1). Bu nedenle, aşının 2-6 ay bebeklerine mutlaka yapılması önerilir, 7-23 ay çocuklarına yapılmasını destekleyen kanıtlar vardır (Tablo 2).

#### 24-59 ay grubu çocuklar

24-59 ay grubunda ise Tablo 1'deki pnömokok enfeksiyonu için yüksek riskli olan kişilere uygulanması önerilir. Orak hücre hastalıklı ve HIV'li çocuklarda yapılmasını destekleyen immünojenite verileri mevcuttur. Kronik hastalıklı ve immün yetersizlikli çocuklarda aşının etkinliği ile ilgili kanıtlar olmamasına rağmen, diğer gruplardaki çalışmalar temel alınarak yapılması önerilmektedir (Tablo 2). 24-59 aylık sağlıklı çocuklara, özellikle 24-35 ay grubundakilere ve yuvaya giden çocuklara da PCV7 yapılması önerilmektedir (1).

PPV23, iki yaş üzerindeki yüksek risk grubu çocuklara uygulanabilir. Ancak, PC7V, immün sistem hafızasını uyarması (uzun süreli korunma sağlaması), taşıyıcılığı azaltması, invazif hastalık yapan serotiplerin çoğuna karşı daha etkili olması ve invazif olmayan hastalıklara (akut otitis mediya) karşı etkinliği nedeniyle PPV23'ye üstündür. Bu nedenle, 24-59 ay grubundaki sağlıklı çocuklara pnömokok aşısı yapılacaksa, PC7V önerilir. Özellikle, 24-59 ay grubunda olup ta yuvaya devam eden çocuklara PC7V yapılması önerilir (1).

24-59 aylık sağlıklı çocuklara tek doz PCV7 aşısı yeterlidir. Risk grubunda olan çocuklara ise iki doz PCV7 yapılmalıdır. Çünkü, orak hücre hastalıklı çocuklarda invazif hastalığın ve kolonizasyonun en sık nedeni olan serotiplerden biri olan 6B'ye antikor yanıtı ikinci dozdan sonra anlamlı olarak yükselmektedir (18).

#### İnvazif hastalık için yüksek risk taşıyan beş yaş ve üstü çocuk ve erişkinler

Beş yaş ve üstündeki çocuk ve erişkinlerde PCV7'nin etkinliği hakkındaki veriler kısıtlıdır. 5-valanlı konjüge pnömokok aşısının 2-9 yaş grubu HIV enfekte çocuklarda, PCV7'nin 2-13 yaş grubu tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda ve 4-30 yaş grubu orak hücre anemili hastalarda immünojen olduğunu gösteren çalışmalar vardır (18-20). Ancak çalışmalar, 50 yaş üzeri sağlıklı kişilerde ve 18-65 yaş HIV ile enfekte erişkinlerde 5-valanlı konjüge aşının PPV23'e göre daha fazla antikor düzeyi sağlamadığını göstermiştir (21,22).

PPV23, büyük çocuk ve erişkinlerin invazif pnömokok örneklerinin %80-90'ını kapsarken, PCV7 ancak %50-60'ını kapsamaktadır. Bu nedenle, beş yaş üstü çocuk ve erişkinlerde pnömokok aşı endikasyonu varsa, PPV23 aşısı kullanılmalıdır.

#### Önceden PPV23 ile aşılanmış çocuklara PCV7 uygulaması

24-59 ay grubundaki pnömokok enfeksiyonu için yüksek riskli ve önceden PPV23 yapılmış çocuklarda PCV7, T-hücre bağımlı immün yanıt ve immunolojik yenilenme

sağlar. Böylece, iki pnömonokok aşısının ardışık kullanımı ek koruma sağlar. 24-59 ay grubundaki yüksek riskli ve önceden PPV23 yapılmış çocuklara iki ay ara ile iki doz PCV7 yapılması önerilir. PCV7, PPV23 aşısından en az iki ay sonra uygulanmalıdır.

#### Önceden PCV7 ile aşılanmış çocuklara PPV23 uygulaması

Yapılan çalışmalar, iki yaşından önce PCV aşılanması tamamlanmış sağlıklı çocuklara, daha sonra rapel doz veya dozların gerekmediğini göstermiştir. Bu nedenle, iki yaşından önce PCV aşılanması tamamlanmış sağlıklı çocuklar için iki yaşından sonra rapel önerilmez. İki yaşından

önce PCV7 aşısı tamamlanmış yüksek riskli çocukların ise iki yaşında bir doz PPV23 alması önerilir (son PCV7 dozundan en az iki ay sonra).

Kronik hastalığı olanlarda yeniden aşılanma önerilmez. Orak hücre anemisi, işlevsel veya anatomik aspleni olan, immün yetersizlikli veya HIV ile enfekte çocuklara PPV23 ile yeniden aşılanma önerilir. Eğer hasta 10 yaşından büyükse, önceki PPV23 dozundan beş yıl sonra yeniden aşılanma yapılmalıdır. On yaşında veya daha küçükse, önceki dozdan 3-5 yıl sonra yeniden aşılanma önerilir. Daha önceki PPV23 dozundan sonra üç yıl ve daha fazla süre geçmedikçe, ikinci doz PPV23 yapılması önerilmez.

**Tablo 1. Çocuklarda PCV7 aşı önerileri**

|   |
|---|
| 23 ay ve altı tüm çocuklar  |
| 24-59 ay arası çocuklar:  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Orak hücre hastalığı ve diğer orak hücre hemoglobinopatileri, doğuştan veya edinsel aspleni veya splenik disfonksiyon</li><li>• HIV ile enfekte çocuklar</li><li>• İmmün yetersizlik durumları:<ul style="list-style-type: none"><li>• Doğuştan immün yetersizlikler (B veya T lenfosit, C1,C2,C3 ve C4 gibi kompleman eksiklikleri, kronik granülomatöz hastalık dışındaki fagositoz bozuklukları)</li><li>• Renal yetersizlik ve nefrotik sendrom</li><li>• Maliniteler (lösemi, lenfoma, Hodgkin hastalığı), uzun süreli sistemik kortikosteroid dahil immünsüpresif tedavi veya radyoterapi alanlar, solid organ nakli yapılanlar</li></ul></li><li>• Kronik hastalıklar: Kronik kalp ve akciğer hastalığı (astma hariç), diabetes mellitus, BOS kaçağı olanlar</li></ul> |

**Tablo 2. 0-59 ay grubu çocuklarda PCV7 yapılmasını destekleyen kanıtlar**

|   | Yaş (ay)    | Kanıtın gücü |
|---|-------------|--------------|
| Sağlıklı çocuklar                                       | 2-6<br>7-59 | A<br>B       |
| Orak hücre hastalığı veya aspleni olan, HIV li çocuklar | 0-59        | B            |
| Kronik hastalıklı veya immün yetersizlikli çocuklar     | 0-59        | C            |

A: Kuvvetli kanıt: etkinlik çalışmalarının sonuçları destekliyor, aşı yapılmalıdır  
B: Orta derecede kanıt: immünojenite verileri var, etkinlik verileri yok. Aşı desteklenmeli  
C: Bu gruplarda immünojenite ve etkinlik verileri mevcut değil, ancak diğer gruplardaki çalışmalar temel alınarak uzmanlar tarafından aşı yapılması desteklenmektedir

**Tablo 3. Önceden aşılanmamış çocuklarda önerilen PCV7 aşı şeması**

| Yaş (ay)  | Birincil aşılama      | Rapel                |
|---|-----------------------|----------------------|
| 7-11  | 2 doz, 2 ay ara ile * | 2-15. ayda tek doz # |
| 12-23   | 2 doz, 2 ay ara ile   | -                    |
| 24-59   |                       |                      |
| Sağlıklı çocuk  | 1 doz                 |                      |
| Orak hücre hastalıklı,aspleni,<br>HIVli,kronik hastalıklı veya<br>immün yetersizlikli § | 2 doz, 2 ay ara ile   |                      |

\* Bir yaş altı çocuklar için, dozlar arasındaki en küçük aralık dört haftadır  
# Rapel doz, birincil aşılanmanın tamamlanmasından en az sekiz hafta sonra yapılmalıdır  
\_ En küçük aralık sekiz haftadır  
§ Öneriler kemik iliği nakli yapılan hastaları kapsamaz

## Önceden aşılanmamış çocuklarda aşı şeması

İki-6 aylık iken hiç PCV7 aşısı yapılmamış olan daha büyük yaşlardaki çocuklar için önerilen aşı şemaları Tablo 3'de özetlenmiştir.

İnvazif pnömonok hastalığı en sık 6-11 ayda görüldüğü göz önüne alınırsa, etkili bir koruma sağlamak için aşılanmanın mümkün olduğunca erken başlanması ve 6. aya kadar birincil aşı serisinin tamamlanması gerekir. Dünya Sağlık Örgütü, gelişmekte olan ülkeler için 6, 10 ve 14. haftada aşılamayı önermektedir (23). Bu şekilde yapılan birincil aşılanmanın 2, 4 ve 6. ayda yapılan aşılamaya kadar immünojen olduğu gösterilmiştir. 12-15. ayda yapılan rapel doz immün yanıtı güçlendirir, bu tekrar doz özellikle nazofarengeal taşıyıcılık üzerine etkilidir.

Aşı maliyetini azaltmak gerekçesiyle, doz sayısını azaltmak için, aşılamayı ötelemek, 7. aydan veya bir yaşından sonra aşılamaya başlamak çok yanlış bir düşüncedir. Tablo 3'teki uygulamalar her hangi bir nedenle aşı yaptıramamış çocuklar için verilmiş yakalama şemalarıdır.

Aşı şemasında aksama, yeniden aşılamaya başlanmasını veya fazladan dozlar yapılmasını gerektirmez.

Erken doğmuş bebekler kronolojik yaşları için önerildiği şekilde aşılanmalıdır.

## Aşı kontrendikasyonları ve önlemler

Aşı bileşenlerinden birine aşırı duyarlılığı olan kişilere PCV7 aşısı yapılması sakıncalıdır. Hafif hastalık (ateşsiz veya hafif ateşli üst solunum yolu enfeksiyonu) aşı için kontrendikasyon oluşturmaz. Orta veya ağır hastalık durumunda aşılamaya çocuk iyileşene kadar ertelenmelidir.

## Yan etkiler

Aşının yan etki oranı oldukça düşüktür. Aşı yerinde duyarlılık, kızarıklık ve sertleşme gibi yerel tepkimeler görülebilir. Tekrarlayan PCV7 dozlarından sonra kızarıklık dışında yerel tepkime artışı olmaz. Huzursuzluk en sık rastlanan sistemik tepkimedir. Aşılananların %15-24'ünde 38 °C ve üzerinde ateş görülebilir. Özellikle 2. aşı dozundan sonra ateş daha sık görülmektedir (kişisel gözlem). Kaiser Permanente çalışmasında, aşı yanında PCV7 uygulanan çocuklarda 38 °C ve üzerinde ateş sıklığı kontrol aşısı (meningokok aşısı) yapılanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (24). Ancak, anlamlı farklılık aşının 4. dozundan sonra görülmez. PCV7 asısından sonraki üç gün içinde ateşli konvülsiyon sıklığı yaklaşık 1/7000 dozdur (17).

PCV7 aşısı tepkimelerinin yaş ile arttığına dair veri yoktur. Aşının 7 ay-9 yaş grubu çocuklarda uygulanması sonrası 38 °C ve üzerinde ateş sıklığı %6,8-36,7 olarak bildirilmektedir.

PPV23 aşısından sonra PCV7 aşısı uygulanması durumunda yan etki sıklığı hakkında elimizde çok az veri olma-

sına karşın, orak hücre anemili çocuklarda yapılan bir çalışma hiçbir ciddi tepkime görülmediğini, yerel tepkimelerde artış olmadığını göstermiştir. Yapılan çalışmalar, PCV7 aşısından sonra PPV23 uygulanan çocuklarda hiçbir ciddi yan etki görülmediğini ve yan etkilerde artış olmadığını göstermiştir (18).

## Dünyada ve Türkiye'de konjuge pnömonok aşı uygulamaları

7-valanlı konjuge pnömonok aşısı (PCV7), 70'den fazla ülkede ruhsat almış ve birçok gelişmiş ülkede (Ocak 2007 itibarıyla toplam 18 ülkede) aşı şemasına dahil edilmiştir. 10-valanlı (7-valanlı aşıya ek olarak 1, 5 ve 7F serotiplerini içeren) ve 13-valanlı (10-valanlı aşıya ek olarak 3, 6A ve 19A serotiplerini içeren) aşılardan 2008-2010 yılları arasında ruhsat almaları beklenmektedir (25). Ayrıca, 20'den fazla aday pnömonok aşısı (protein aşılar dahil) ile ilgili çalışmalar umut vericidir.

Gözlem çalışmaları, ABD'de, PCV7'nin gerek IPH, gerekse mukozal enfeksiyona karşı etkili olduğunu, dolaylı immünite sağladığını, taşıyıcılığı, penisilin direncini ve antibiyotik kullanımını azalttığını göstermiştir. ABD'de PCV7, 2-6 ay grubu çocuklarda, 3+1 doz şeması ile uygulanması önerilir. İngiltere'de 2006 yılında aşı şemasına alınan aşı, 2., 4. ve 16. aylarda olmak üzere 2+1 doz şeması ile uygulanmaktadır. İngiltere'de uygulamaya konulan bu azaltılmış doz şeması, Goldblatt (26) tarafından yapılan 2+1 doz şemasının 3+1 doz şemasına benzer immünite sağladığını gösteren çalışmaya dayanılarak yapılmaktadır. Ancak CDC, 2-6 ay grubu çocuklarda, uzun süreli ve en iyi şekilde korunma sağlanması için, 3 doz + rapel şemasının uygulanması önermektedir.

Türkiye'de PCV7 (Prevenar) 2005 yılında ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Ülkemizde bu aşının kullanımı, aşı şemasına dahil edilip edilmemesi kararını vermek için, öncelikle pnömonok hastalık yükünün (sıklığı, ölüm oranı) bilinmesi, pnömonok hastalığına ve invazif pnömonok hastalığına en sık neden olan serotiplerin saptanması, aşı etkinliği ve yan etki çalışmalarının yapılması gereklidir. Ülkemizde pnömonok enfeksiyonuna bağlı ortaya çıkan hastalık yükü hakkında tüm ülkeyi temsil eden bir veri yoktur. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) verilerine göre, beş yaş altı çocuklarda ölüm nedenleri arasında pnömonokların neden olduğu hastalıklardan menenjit ikinci, pnömoni ise dördüncü sırayı almaktadır (24). Bu menenjit ve pnömoni ölümlerinin ne kadarından S. pneumonia'nın sorumlu olduğu bilinmemekle birlikte, en önemli etkenin pnömonoklar olduğu düşünülmektedir. Ülkemizdeki çalışmalar bu düşüncüyü desteklemektedir. Örneğin, Kanra G ve ark.'ları (27) tarafından 1996 yılında yapılan bir çalışmada, S. pneumonia'nın en sık saptanan menenjit etkeni olduğu, menenjitlerin %25,6'sında S. pneumonia'nın, %10,3'ünde Hib'in saptandığı bildirilmiştir. 2000-2001 yılında

Ceyhan M ve ark.'ları (28) tarafından yapılan bir çalışmada, meningokolların ilk sırayı aldığı bunu *S. pneumoniae*'nin izlediği bildirilmiştir. Ancak, bu durum hacılarda görülen meningokok W135 salgınına bağlıdır. 2005-2006 yılında ise pnömokokların ilk sırayı aldığı gösterilmiştir (Ceyhan M, kişisel görüşme).

Türkiye'de penisilin direncinin gelişmiş ülkelere göre daha düşük olduğu bildirilmektedir. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar, orta veya yüksek düzeyde penisilin direncinin ülkemizde de yıllar içinde arttığını göstermektedir. Örneğin, Hacettepe Üniversitesin'de pnömokok izolat örneklerinde 1999-1999 yılları arasında orta veya yüksek düzeyde penisilin direnci %29 ve %3 iken, 2003'de yine aynı merkezde %41,6 ve %7,1'e yükselmiştir (29,30). Öncü S ve ark.'ları (31) tarafından Aydın'da 2000 pnömokok örneğinde yapılan çalışmada, orta düzeyde penisilin direnci %30,9, yüksek direnç ise %6,4 olarak verilmektedir. Türkiye'de ülke genelini yansıtan veriler bulunmamakla birlikte, bu yerel çalışmaların sonuçlarına göre %30-40 düzeyinde orta derecede, %3-7 civarında ağır direncin olduğunu ve penisilin direncinin yıllar içinde arttığını söyleyebiliriz.

Özetle, pnömokok hastalığı tüm dünya için olduğu gibi ülkemiz için de hastalık yapan ve ölüme yol açan önemli bir sağlık sorunudur.

Gelişmekte olan ülkelerde aşının etkinliğinin gelişmiş ülkelere farklı olduğu bildirilmektedir. Örneğin Gambiya'da yapılan bir çalışmada, 9-valanlı bir aşının IPH'na etkinliği daha düşük (%50-77), radyolojik kanıtlanmış pnömoniye karşı etkinliği ise daha yüksek (%38) bulunmuştur (32). Güney Afrika'da ise aynı aşının HIV(-) kişilerde IPH'ye etkinliği %83, HIV (+) hastalarda ise %65 bulunmuştur (33).

Ülkemizde, yapılan bir çalışmada, PCV7'nin iki yaş altındaki çocuklarda görülen IPH serotiplerinin %56'sını, çapraz tepkime veren tipler dahil edildiğinde %82'sini kapsadığı gösterilmiştir (34). Taşıyıcılarda yapılan bir çalışmada ise, çalışmada 7-valanlı aşının *S. pneumoniae* örneklerinin %59'unu, dirençli suşların ise %82'sini kapsadığı gösterilmiştir (35). Bu iki çalışmanın sonuçları, 7-valanlı aşı ile beş yaş altı çocuklarda görülen pnömokok enfeksiyonlarının %80 civarında önlemenin mümkün olacağını göstermektedir. Ancak, bu konuda daha kesin veriler elde etmek için, ülkemizde, yapılacak aşı etkinlik çalışmalarına gereksinim vardır.

Son olarak 24 Mart 2007'de yayınladığı bildiriye Dünya Sağlık Örgütü, konjüge pnömokok aşılamaının gelişmekte olan ülkeler için öncelik olduğunu bildirmiştir (36). Özellikle, beş yaş altı çocuk ölüm oranının 50'nin üzerinde olduğu ülkeler için yüksek öncelik olduğu düşünülmektedir. Aşılama ile en fazla etki elde etmek için PCV7'nin altı aydan önce başlaması önerilmektedir, aşılama 6. haftadan itibaren başlanabilir ve aşılama 6, 10 ve 14. hafta şeması ile yapılabilir.

## Kaynaklar

1. CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2000; 49 (No. RR-9): 1-38.
2. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Peter G (ed). 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997: 48-80.
3. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 1997; 337: 970-6.
4. CDC. Geographic variation in penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae-selected sites, United States, 1997. MMWR 1999;48:656-61.
5. Gaudelus J, Cohen R, Reinert P. Epidemiology of pneumococcal infections in French children. Acta Ped 2000; Suppl 435: 27-30.
6. Dagan R, Abramson O, Leibovitz E, et al. Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 980-5.
7. Mao C, Harper M, McIntosh K, et al. Invasive pneumococcal infections in human immunodeficiency virus-infected children. J Infect Dis 1996; 173: 870-6.
8. Levine OS, Farley M, Harrison LH, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. Pediatrics 1999; 103: 28.
9. Nafstad P, Hagen JA, Oie L, Magnus P, Jaakkola JJK. Day care centers and respiratory health. Pediatrics 1999; 103: 753-8.
10. Fleming DW, Cochi SL, Hightower AW, Broome CV. Childhood upper respiratory tract infections: to what degree is incidence affected by day-care attendance? Pediatrics 1987 ;79: 55-60.
11. Henrichsen J. Six newly recognized types of Streptococcus pneumoniae. J Clin Microbiol 1995; 33: 2759-62.
12. Kalin M. Pneumococcal serotypes and their clinical relevance. Thorax 1998; 53: 159-62.
13. Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR. Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae infections among preschool children in the United States, 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine. J Infect Dis 1995; 171 :885-9.
14. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med 2001; 344: 403-9.
15. Arnold KE, Leggiadro RJ, Breiman RF, et al. Risk factors for carriage of drug-resistant Streptococcus pneumoniae among children in Memphis, Tennessee. J Pediatr 1996; 128: 757-64.
16. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 187-95.
17. Food and Drug Administration. Product approval information-licensing action. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, 2000.
18. Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K, et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with orak hücre disease. J Pediatr 1998; 133: 275-8.
19. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. Pediatrics 1998; 101: 604-11.

20. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, et al. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 685-91.
21. Powers DC, Anderson EL, Lottenbach K, Mink CM. Reactogenicity and immunogenicity of a protein-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccine in older adults. *J Infect Dis* 1996; 173: 1014-18.
22. Ahmed F, Steinhoff MC, Rodriguez-Barradas MC, Hamilton RG, Musher DM, Nelson KE. Effect of human immunodeficiency virus type 1 infection on the antibody response to a glycoprotein conjugate pneumococcal vaccine: results from a randomized trial. *J Infect Dis* 1996; 173: 83-90.
23. Levine OS, O'Brien KL, Knoll M, et al. Pneumococcal vaccination in developing countries. *Lancet* 2006; 367: 9526.
24. Devlet İstatistik Enstitüsü, Ölüm İstatistikleri, 1996.
25. Goldblatt D, Southern J, Ashton L, et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:312-9.
26. Orin SL, O'Brien KL, Knoll M, et al. Pneumococcal vaccination in developing countries. *Lancet*. 2006; 367: 1880-2.
27. Kanra G, Akan O, Ecevit Z, Ceyhan M, Seçmeer G. Microorganisms involved in acute bacterial meningitis in children and the role of *Haemophilus influenzae*. *Turkish J Ped* 1996; 38: 407-12.
28. Ceyhan M. Konjuge pnömonokok aşısı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2006; 668-81.
29. Gür D, Güciz B, Hasçelik G, et al. *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in Turkey. *J Chemother* 2001; 13: 541-5.
30. Yenişehirli G, Şener B. Antibiotic resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients at Hacettepe University Medical Faculty. *Mikrobiyol Bul* 2003; 37: 1-11.
31. Öncü S, Erdem A, Paşa A. Therapeutic options for pneumococcal pneumonia in Turkey. *Clin Ther* 2005; 27:674-83.
32. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1139-46.
33. Klugman KP, Madhi SA, Hueber RE, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1341-8.
34. Yalcın I, Gürler N, Alhan E, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease isolates from children in Turkey, 2001-2004. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 654-7.
35. Bakır M, Yağcı A, Akbenlioğlu C, et al. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* pharyngeal carriage among healthy Turkish infants and children. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 165-6.
36. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2007; 82: 93-104. (<http://www.who.int/wer>).