

Konjuge Pnömonokok Aşılıarı

Conjugated Pneumococcal Vaccines

Mustafa Hacimustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Bursa, Türkiye

Pnömonokok Sternberg ve Pasteur tarafından eş zamanlı olarak 1880 yılında *in vitro* olarak izole edilmiş, daha sonra lobar pnömoninin esas nedeni olduğu belirlenmiştir (1).

İnvaziv pnömonokok hastalığı (İPH); *Streptococcus pneumoniae* tarafından oluşturulan ve kan veya diğer steril vücut bölgelerinde üremeye giden (bakteremi, sepsis, menenjit gibi) ciddi seyirli enfeksiyon olarak bilinir. Pnömonokok pnömoniler de genellikle İPH grubunda kabul edilir. İPH hayati risk doğurur ve bu risk bazı özel risk faktörü olan çocuklarda (<2yaş, splenektomi, orak hücreli anemi, talasemi major, immün yetmezlikler gibi) daha yüksektir.

İPH hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hatırı sayılır bir hastalık yükü oluşturur, bu hastalık yükü kalıcı bakım gerektiren sekel ve ölümü de içermektedir. ABD’de konjuge pnömonokok aşılıarının rutin kullanıma girmesinden önce <5 yaş çocuklarda her yıl *S. pneumoniae*’ya bağlı yaklaşık 17 000 İPH olgusu, 700 menenjit ve 200 menenjit bildirilmiş ve <2 yaş çocuklarda 7 bileşenli konjuge pnömonokok aşısı sonrası İPH’da %60-90 azalma saptanmıştır (2). Onüç bileşenli aşı ile bu azalmanın daha da yüksek olacağı beklenmektedir. Bu değerlerin ülkemize yansıtılmasıyla, sadece nüfus yapısı dikkate alınacak olursa, ülkemizde <5 yaş çocuklarda yıllık yaklaşık 4250 İPH, 200’e yakın pnömonokok menenjiti ve 50 kadar ölüm olduğu öne sürülebilir. Ülkemizde 7 bileşenli konjuge pnömonokok aşısı (KPA-7) uygulaması öncesi sürveyans yapılmadığı için KPA-7 aşısı öncesi İPH sıklığı konusunda güvenilir bilgi yoktur. Ancak çocukluk çağında menenjitlere yönelik çok merkezli bir çalışmada elde edilen verilerin yorumu, pnömonokok menenjiti için yukarıdaki yansıtmaya yakın rakamlara yakındır (yılda tüm Türkiye’de tahmini 164 olgu) (3).

Pnömonokoklara bağlı mukozal enfeksiyonlar başlıca akut otitis medya (AOM) ve sinüzit şeklindedir. Bunlar genellikle ölüme yol açmazlar ancak İPH’dan çok daha sık görülür ve önemli bir hastalık yükü oluşturur. 1990 yılında ABD’de genel AOM nedeniyle doktora yaklaşık 25 milyon başvuru olduğu bildirilmiştir (4). Bu değerlerin ülkemize yansıtılmasıyla (sadece nüfus yapısı dikkate alındığında), Türkiye’de yılda kabaca 6 milyon kadar ayaktan AOM muayene başvurusu olduğu öngörülebilir. AOM etkenleri dikkate alındığında bu rakamların yaklaşık en az üçte birinin pnömonokoklar tarafından oluşturulduğu görülebilir. Gene ABD’de çocuklarda ilk bir yıl ve ikinci yaşta ortalama AOM’a bağlı ortalama 41-48 antibiyotik günü/yıl verildiği (başka nedenlere bağlı antibiyotik günü ortalama 2-4 gün/yıl) saptanmıştır (5). Bu değerler dikkate alındığında pnömonokok mukozal enfeksiyonların İPH kadar önemli bir mortalite oluşturmamakla birlikte hatırı sayılır bir ayaktan hastalık yükü ve ülke için ekonomik kayıp oluşturabildiği görülür.

Ülkemizde halen rutin uygulamada olan 2 tip konjuge pnömonokok aşısı (KPA) vardır. KPA-10 (10 bileşenli tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* protein D; Phid-CV) aşısının İPH yanı sıra AOM’a (pnömonokok ve tiplendirilemeyen *H. influenzae* karşı) da korunma sağlayabileceği belirtilmektedir (6,7). KPA-10 aşısı KPA-7 aşısının içerdiği pnömonokok serotip 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F’e ek olarak 3 yeni serotipi (1, 5, 7F) de içermektedir. KPA-13 aşısı ise KPA-10’a ek olarak 3 ek pnömonokok serotipini daha (3, 6A, 19A) içermektedir.

Bu sayımızda Dr. Ceyhan tarafından kaleme alınan halen ülkemiz aşılama takvimi için son derece güncel olan bir konuda *Konjuge pnömonokok aşılıarında son gelişmeler: 13 valanlı konjuge*

Yazışma Adresi:

Correspondence Address:

Dr. Mustafa
Hacimustafaoğlu
Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk
Enfeksiyon Hastalıkları
Bilim Dalı,
Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 442 88 75
Faks: +90 224 442 87 49
E-posta:
mkemal@uludag.edu.tr
doi:10.5152/ced.2011.20

pnömokok aşısı başlıklı derleme makalesini okuyacaksınız (8). İki ay kadar önce *Ulusal Aşı Takvimine* uyarlanarak eklenen KPA-13 aşısı nedeniyle bilgilerimizin tazelenmesinin yararlı olacağını düşünmekteyim.

Türkiye’de 7 bileşenli konjuge pnömokok aşısı (KPA-7) Kasım 2008’de uygulamaya girmiş ve ülke çapında sağlık ocaklarında ücretsiz yapılmaya başlanmıştır. KPA-7 uygulamasından 2.5 yıl sonra Sağlık Bakanlığı bünyesinde gerekli hazırlıklar sonrası, Bağışıklama Danışma Kurulu’nun 31 Mart 2011 tarihli toplantısında 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısına (KPA-13) geçiş esasları görüşülmüş ve Nisan 2011 tarihinden sonra KPA-13 aşısı sağlık ocaklarında *Ulusal Aşı Takviminin* bir parçası olarak ücretsiz uygulanmaya başlanmıştır. KPA-13 aşısının uygulamaya girmesi ile birlikte KPA-7 uygulanması bırakılmıştır. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik ve serotip ilişkili çalışmalar KPA-13 aşının pnömokok serotip ilişkili kapsama alanının halen istenilecek ölçüde yeterli olduğunu düşündürmektedir (9-14). Bu konudaki ayrıntıları Dr. Ceyhan’ın makalesinde görebilirsiniz (8). Yaklaşık 5 yıl önce bir hayal gibi düşünülen ve ülkemiz çocuklarının hak ettiğine inandığımız KPA uygulamalarının olumlu sonuçlarını görmek tahminen üç dört yıl gibi kısa sürede mümkün olabilecektir.

Aşıya bağlı kan serotip spesifik antikor düzeyinin belli bir değerin üzerinde olması (genellikle $>0.35 \mu\text{g/ml}$) İPE karşı koruyucu kabul edilir. Gerçek bir koruyuculukta gelişen bu antikorların pnömokok öldürmeyi sağlamak üzere kaliteli ve opsonofagositozu kolaylaştıran nitelik taşıması arzu edilir, bu durum da gelişen antikorların opsonofagositiik indeksinin yüksek ($>1/8$ titrede) olmasıyla sağlanır. Mukozal enfeksiyonlardan korunmayı sağlayan immün yanıtlar invaziv enfeksiyonlardan korunmayı sağlayanlardan biraz farklılık gösterebilir. Serolojik olarak saptanabilir antikor titrilerinin mukozal enfeksiyondan (örneğin AOM gibi) koruyuculuğu için mukozal enfeksiyon bölgesinde (örneğin orta kulak sıvısında) yeterli etkinliği sağlayabilecek daha yüksek serum düzeylerine ihtiyaç duyulur. Bu nedenle bir pnömokok serotipi için İPH gelişimini önleyebilecek antikor düzeyleri aynı serotiple AOM gelişimini engellemeyebilir.

Sonuç olarak İPH’nın yanısıra özellikle AOM ve sinüzit gibi mukozal hastalıklarda aşı ile korunmada önümüzdeki yıllarda da daha söylenecek çok söz olacak gibi durmaktadır.

Kaynaklar

1. Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds) Vaccines. Third ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp: 553-607.
2. Tuomanen EI, Kaplan SL, Torchia MM. Pneumococcal conjugate vaccines in children. www.uptodate.com, accessed on 13.05.2011.
3. Ceyhan M, Yıldırım İ, Balmer P, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. Emerg Infect Dis 2008; 14: 1089-96.
4. Klein JO, Pelton S, Kaplan SL, Friedman EM. Acute otitis media in children: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and complications. www.uptodate.com. Accessed 23.02.2011.
5. Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK, et al. Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life. Pediatrics 1997; 99: 318-33.
6. Prymula R, Peeters P, Chrobok V et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to PD for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. Lancet 2006; 367: 740-8.
7. Schuerman L, Prymula R, Henckaerts I, Poolman J. ELISA IgG concentrations and opsonophagocytic activity following pneumococcal PD conjugate vaccination and relationship to efficacy against acute otitis media. Vaccine 2007; 25: 1962-8.
8. Ceyhan M. Konjuge pnömokok aşılarında son gelişmeler: 13 valanlı konjuge pnömokok aşısı. J Pediatr Infect 2011; J Pediatr Inf 2011; 5: 68-73.
9. Çiftçi E, Doğru Ü, Aysev D, İnce E, Güriz H. Nasopharyngeal colonization with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkish children. Pediatrics International 2000; 42: 552-6.
10. Çiftçi E, Doğru Ü. *Streptococcus pneumoniae* da penisilin direnci: Türkiye’deki durum. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2000; 53: 57-64.
11. Bayraktar MR, Durmaz B, Kalcioğlu MT, Durmaz R, Cizmeci Z, Aktas E. Nasopharyngeal carriage, antimicrobial susceptibility, serotype distribution and clonal relatedness of *Streptococcus pneumoniae* isolates in healthy children in Malatya, Turkey. Int J Antimicrob Agents 2005; 26: 241-6.
12. Yalçın I, Gürlü 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.
13. Tuncer İ, Arslan U, Fındık D, Ural O. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Streptococcus Pneumoniae* Suşlarında Artan Penisilin Direnci ve Bazı Antibiyotiklere Karşı Direnç Durumu. Ankem Derg 2005; 19: 35-8.
14. Aslan G, Emekdaş G, Bayer M, Serin MS, Kuyucu N, Kanik A. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains in the nasopharynx of healthy Turkish children. Indian J Med 2007; 125: 582-7.