

Erişkin Bağışıklamasının Hedefindeki Aşılardan Biri Olarak Pnömomok Aşısı: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Erişkin Bağışıklaması Çalışma Grubu Uzlaş Raporu

Pneumococcal Vaccine as One of the Immunization Coverage Targets For Adulthood Vaccines: A Consensus Report of the Study Group For Adult Immunization of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Esin Şenol¹, Alpay Azap², Ayşe Erbay³, Sema Alp-Çavuş⁴, Resul Karakuş⁵, Ali Acar⁶

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Pnömomok hastalıkları, bakteriyemik olan ya da olmayan pnömoni başta olmak üzere, özellikle yaşlılarda ve immün sistemi zayıflatan durumlarda gibi birtakım sağlık sorunları olan erişkinlerde, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Ülkemizde 13 valan konjuge pnömomok aşısı (KPA13) ve 23 valan polisakarid pnömomok aşısı (PPA23) olmak üzere erişkinler için ruhsatlandırılmış iki aşı vardır. PPA23 erişkinlerde yıllardır kullanılmaktadır. 2008'de 7 valan konjuge pnömomok aşısı (KPA7) çocuklarda kullanılmak üzere Genişletilmiş Bağışıklama Programı'na alınmıştır; daha sonra 2011'de KPA7 yerini KPA13'e bırakmıştır. Yakınlarda Sağlık Bakanlığı'nca, Bağışıklama Danışma Kurulu kararları doğrultusunda, aşıyla önlenebilir hastalıklar açısından risk grupları kabul edilmiş ve bunlara uygulanması gereken, aralarında erişkinlerde pnömomok aşılmasının da bulunduğu aşı şemaları yürürlüğe konulmuştur. Bu şemalar, pnömomok aşıları yönünden, KPA13'ün hem yüksek risk altındaki erişkinlere hem de ≥65 yaşındaki tüm erişkinlere uygulanması gibi ABD'deki güncel Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) önerileriyle büyük ölçüde örtüşmektedir. Ayrıca, yakınlarda yayımlanan bir genelgeyle ülkemizde de başlatılacağı açıklanan invazif pnömomok hastalıkları sürveyansı, Aşıyla Önenebilir İnvazif Bakteriyel Hastalıkların Sürveyansı programının kapsamına alınmıştır. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Erişkin Bağışıklaması Çalışma Grubu'nca hazırlanan bu uzlaş raporunda ilgili lite-

Abstract

Pneumococcal diseases, including pneumonia with or without bacteremia, remain an important cause of morbidity and mortality in adults, especially among the elderly and those with certain medical conditions, including immunocompromising conditions all over the world. Two pneumococcal vaccines are currently licensed for adults in Turkey, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). PPSV23 has been available for many years for use in adults. A 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) included in the Expanded Programme on Immunization for use in infants and children in 2008, and thereafter PCV13 replaced PCV7 in 2011. Recently, the Ministry of Health of Turkey accepted risk groups for vaccine-preventable diseases, and implemented their immunization schedules in accordance with the decisions of Immunization Advisory Committee, including adult pneumococcal vaccination greatly compatible with those of updated U.S. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations such as PCV13 for selected high-risk adults and for all adults ≥65 years of age. Furthermore, surveillance of invasive pneumococcal disease has already been included as part of the Surveillance of Vaccine-Preventable Invasive Bacterial Diseases announced that would be started soon in Turkey. In this consensus report prepared by Study Group for Adult Immunization of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, relevant literature

Cite this article as: Şenol E, Azap A, Erbay A, Alp-Çavuş S, Karakuş R, Acar A. [Pneumococcal vaccine as one of the immunization coverage targets for adulthood vaccines: A consensus report of the Study Group for Adult Immunization of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases]. *Klinik Derg.* 2018; 31(Suppl. 1): 2-18. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Esin Şenol, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta/E-mail: esin.esenol@gmail.com

(Geliş / Received: 21 Ocak / January 2018; Kabul / Accepted: 31 Mart / March 2018)

DOI: 10.5152/kd.2018.2



ratür ve uluslararası öneriler gözden geçirilmiş ve üzerinde uzlaşılan öneriler sunulmuştur. Bu önerilerden seçilmiş birkaçı aşağıda sıralanmıştır: [1] ≥65 yaşındaki herkese, yüksek risk altındaki her yaşta erişkinler (yani immün sistemi zayıflatan durumu, fonksiyonel ya da anatomik aspleni, beyin-omurilik sıvısı kaçağı ve koklea implantı olan hastalar) gibi, önce KPA13 ve sonra PPA23 uygulanmalıdır. [2] Pnömonok aşılması, pnömonok hastalığı yönünden risk altında olan (yani kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, alkolizm, diabetes mellitus'u olan hastalar ve tütün kullananlar gibi) <65 yaşındaki erişkinler için de önerilir. Bu hastalara yalnız PPA23 uygulanması yeterlidir; ancak PPA23 öncesinde KPA13 uygulanması da yararlı olabilir. [3] Her iki aşının uygulanmasının gerektiği erişkinlere önce KPA13 uygulanmalıdır. [4] PPA23'ün, immünokompetan erişkinlerin çoğuna KPA13'ten ≥1 yıl sonra uygulanmasına karşın; bu aşı yüksek riskli hastalara ≥8 hafta sonra uygulanmalıdır. [5] Daha önce PPA23 uygulanmış hastalara, bu uygulamanın üzerinden ≥1 yıl geçmeden KPA13 uygulanmamalıdır. [6] İmmün sistemi zayıflamış ve asplenik hastalara PPA23'ün ilk dozundan ≥5 yıl sonra bir rapel dozu da uygulanmalıdır. [7] KPA13 için hiçbir yaş grubunda rapel dozu önerilmemektedir. [8] Her iki aşı da farklı bir bölgeye uygulanmak koşuluyla grip aşısıyla aynı anda yapılabilir. [9] Çocukluk çağı bağışıklamasında kullanılan KPA13, toplumdaki aşı suşlarını ortadan kaldırdığı için, bu aşı erişkinlerde beklenen yararı sürekli olarak sağlamayaabilir. Bu nedenle, serotip dağılımı ve antibiyotik direnci hızları da dahil olmak üzere lokal epidemiyolojinin anlaşılması için erişkin pnömonok hastalıklarının sürveyansı son derecede önemlidir. *Klimik Dergisi 2018; 31(Özel Sayı1): 2-18.*

Anahtar Sözcükler: Erişkinde pnömonok aşılması, 13 valan konjuge pnömonok aşısı, 23 valan polisakarid pnömonok aşısı.

and international recommendations were reviewed, and recommendations agreed are presented. Examples of some selected recommendations are as follows: [1] All individuals aged ≥65 years should receive PCV13 followed by PPSV23, as well as adults of any age with the high-risk conditions (ie, patients with an immunocompromising condition, functional or anatomic asplenia, a cerebrospinal fluid leak, and a cochlear implant). [2] Pneumococcal vaccination is also recommended for adults <65 years of age at risk of pneumococcal diseases (ie, patients with chronic heart disease, chronic lung disease, chronic liver disease, alcoholism, diabetes mellitus, and smokers). Such patients receive PPSV23 alone; however, PCV13 followed by PPSV 23 could be useful as well. [3] Adults eligible for both vaccines should be given PCV13 first. [4] Even though PPSV23 is administered ≥1 year after PCV13 for most immunocompetent adults, it should be administered ≥8 weeks later for high-risk patients. [5] In patients who have already received PPSV23, ≥1 year should elapse before they are given PCV13. [6] For immunocompromised and asplenic patients, a booster dose of PPSV23 is recommended ≥5 years after the first dose. [7] A booster dose of PCV13 is not recommended for any age group. [8] Both vaccines may be administered concurrently with influenza vaccine, but at a separate site. [9] Use of PCV13 in adults may not always provide expected benefit because of the trend for vaccine strains to disappear from the population following childhood immunization with same vaccine. Therefore, surveillance for adult pneumococcal diseases is highly important to understand local epidemiology including serotype distribution and antibiotic resistance rates. *Klimik Dergisi 2018; 31(Suppl. 1): 2-18.*

Key Words: Adult pneumococcal vaccination, 13-valent conjugated pneumococcal vaccine, 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine.

Giriş

Streptococcus pneumoniae (pnömonok) infeksiyonları, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir; özellikle risk altında olanlar arasında, küçük çocuklar ve ≥65 yaşındaki erişkinler başta gelir (1,2). Ağır sonuçları olan pnömonok infeksiyonlarından aşılanarak korunulabilir. *Dünya Sağlık Örgütü* (DSÖ)'nün 2006'dan beri önerdiği çocukluk çağında rutin pnömonok bağışıklamasıyla, çocuklardaki hastalık yükü önemli ölçüde azalmaya başlamıştır (3). Ancak erişkinlerdeki yüksek pnömonok hastalığı yükü bu durumdan daha az etkilenmiştir (1,4,5).

Ülkemizde de pnömonok aşısı çocukluk döneminde Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP)'na alınmakla birlikte, erişkinlerde standard ve rutin bir uygulama henüz sağlanamamıştır. Erişkinlerde pnömonok aşılmasının yaygınlaştırılması ve yeterli düzeye ulaştırılması için öncelikle konuyla ilgilenen sağlık personelinin farkındalığının ve bilgisinin artırılması gerekmektedir.

Bu uzlaşma raporunda, pnömonok aşılmasına ilişkin güncel bilgiler ve erişkinlerdeki uygulamalar gözden geçirilerek, *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Erişkin Bağışıklaması Çalışma Grubu*'nun önerileri sunulmuştur.

Pnömonok İnfeksiyonları

Tanımlar

Pnömonokların ekolojik olarak yuvalandığı yer, insan nazofarinksidir. Nazofarinkste taşıyıcılık hızları, sağlıklı çocuklarda %20-50, sağlıklı erişkinlerde %5-30 arasında

değişir. Taşıyıcılık için risk faktörleri olarak çocuklar için kış mevsimi, <6 yaş olması, küçük kardeşi olması, kreş ya da yuvada kalma; erişkinler için tütün kullanımı (bizat ya da pasif olarak), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olması ve üst solunum yolu infeksiyonu olması sayılabilir (6).

Pnömonokların neden olduğu hastalıklar ikiye ayrılabilir. Birincisi, bakteriyemik olmayan pnömoni, otitis media ve sinüzit gibi, mukoza infeksiyonu da denen, "invazif olmayan" pnömonok hastalıklarıdır. İkincisi ise "invazif" pnömonok hastalıkları (IPH) olarak adlandırılır. Bunlar, bakteriyemik pnömoni, menenjit, septik artrit ve sepsis gibi, bakterilerin, kan, beyin-omurilik sıvısı (BOS), sinovya sıvısı, plevra ve periton boşluğu gibi normalde steril olan bölgelerden izole edildiği klinik tablolarıdır (6-11). IPH olgularının çoğundan bakteriyemik pnömoni (%67) sorumludur (12). Konvansiyonel tanı yöntemleri yeterince duyarlı ve özgül olmadığı için, bakteriyemik olmadıkça pnömonok pnömonisi tanısını koymak güçtür (13).

Pnömonok hastalıklarının dağılımı yaşa bağlı olarak değişir. Örneğin küçük çocuklarda en sık akut otitis media (AOM) görülür. Erişkinlerdeki pnömonok hastalıklarının çok büyük bir bölümü ise pnömoni olarak ortaya çıkar (7,8). Pnömonok pnömonisi, toplumda gelişen pnömoni (TGP)'lerin önemli bir bölümünü (%20-50) oluşturur. Bunların %10-30 kadarına bakteriyemi de eşlik eder (14,15). Bakteriyemik olmayan pnömonok pnömonisi, TGP nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık %30'undan sorumludur ve bakteriyemik hastalıktan çok daha sık görüldüğü için, halk sağlığı açısından erişkinlerdeki en önemli pnömonok hastalığıdır (16-18).

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

DSÖ, pnömokok aşısının ulusal bağışıklama programına alınmasını izleyerek, aşı etkinliğinin değerlendirilmesi ve aşı dışı serotiplerin izlenmesi amacıyla İPH sürveysinin yapılmasını önermektedir (19). Türkiye'deki İPH ve pnömokok pnömonisi insidansına ilişkin ulusal düzeyde bir veri bulunmamaktadır. Yakınlarda yayımlanan bir genelgeyle ülkemizde de başlatılacağı açıklanan İPH sürveysi, "Aşıyla Önlenebilir İnvazif Bakteriyel Hastalıkların Sürveysi" programının kapsamına alınmıştır. Böylece Sürveys Rehberi'ne uygun olarak ulusal sürveysin yanı sıra belirlenmiş illerde toplum temelli aktif sürveysin yapılması da planlanmıştır (20).

Kullanılan sürveys sistemi ve tanısal testlere bağlı olarak pnömokok hastalıklarının insidansı açısından ülkeler arasında farklılıklar vardır. İPH insidansı, Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde 2007 yılı için 100 000'de 6.0 iken, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2009 yılı için 100 000'de 12.9 olarak bildirilmiştir. <5 yaşta ve ≥65 yaşta insidans hızları daha yüksek olup sırasıyla 100 000'de 18.0 ve 37.0'dir (16). Kimi Avrupa ülkelerinde ≥65 yaşındaki popülasyonda İPH insidans hızı yılda 100 000'de 60'ın bile üzerine çıkabilmektedir (1).

ABD'deki İPH'ye bağlı mortalite tüm yaşlardan 100 000 kişide 1.3 iken, ≥65 yaşındaki erişkinlerde 100 000 kişide 5.6 olarak hesaplanmıştır (16). Kronik sağlık sorunları olan kişilerde İPH insidansı 100 000 kişide 176-483'e; immünoşüprese hastalar arasında ise 100 000 kişide 342-2031'e yükselir (8). Bu hastalardaki pnömokok hastalığı hızları, böyle bir sağlık sorunu olmayanlardan 20 kat fazladır (18,21,22). Bazı risk faktörlerinin varlığında pnömokok hastalıklarının daha sık görüldüğü ve daha ağır seyrettiği dikkati çekmektedir. Bu risk faktörlerinin, dalak disfonksiyonu, orak hücreli anemi, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı, siroz, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus, obezite, kronik akciğer hastalığı, "human immunodeficiency virus" (HIV) enfeksiyonu gibi immün yetmezlikler ve ileri yaş olduğu bildirilmiştir (9).

İPH, <2 yaşındaki çocuklarda, ≥65 yaşındaki erişkinlerde ve ayrıca antikor yanıtını bozan sorunları (solid organ transplantasyonu, multipl myelom, HIV enfeksiyonu) olan kişilerde daha sık görülür ve daha ciddi seyredir (2). En yüksek mortalite hızı, özellikle ciddi komorbiditeleri olan ≥65 yaşındaki kişilerde saptanır. Kronik akciğer hastalığı olan hastaların pnömokok pnömonisine yakalanma riski fazladır. Kalp yetmezliği olan hastalar, pnömoni olduklarında, hastalığın daha ağır seyretmesi beklenir (11,21,22).

Pnömokok hastalığı riskinin arttığı durumlar arasında ülkeden ülkeye farklılıklar vardır. Batı Avrupa'daki 16 ülkede pnömokok aşılması önerilen risk gruplarının başında, kronik böbrek, kalp, karaciğer ve solunum yolu hastalıkları, metabolik hastalıklar (örneğin diabetes mellitus) ve merkezi sinir sistemi hastalıkları (örneğin BOS kaçağı) gibi immünokompetan kişilerdeki altta yatan komorbiditeler ve ayrıca HIV enfeksiyonu, primer immün yetmezlik, organ transplantasyonu, aspleni (fonksiyonel ya da anatomik) ve hematolojik kanser gibi immün sistemin zayıfladığı durumlar gelmektedir. Bu ülkelerde, yaygınlığı daha az olsa da, önceden geçirilmiş İPH, alkolizm, tütün kullanımı ve bakımevinde kalma da birer risk faktörü olarak bildirilmiştir (3).

Japonya'da ≥19 yaşındaki altta yatan sağlık sorunları olan erişkinler, aynı yaşta sağlıklı erişkinlerle karşılaştırıldığında, pnömokok pnömonisi ve İPH riskinin belirgin olarak arttığı;

özellikle 50-64 yaşındakilerin pnömokok pnömonisine yakalanma riskinin, sağlık sorunu olmayan ≥65 yaşındakilerden bile fazla olduğu gösterilmiştir (23).

ABD toplumu için aşıyla önlenebilen hastalıklara karşı kullanılacak en uygun aşılardan seçilmesiyle ilgili olarak Sağlık Bakanlığı'na ve *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)'a önerilerde bulunan ve kılavuzluk eden bir danışma organı olarak *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), ≥65 yaş erişkinlerin yanı sıra immün sistemi zayıflamış ("immunocompromised") ya da baskılanmış ("immunosuppressed") kişileri pnömokok hastalıklarına yakalanmaları yönünden "yüksek risk" altında olarak nitelendirmektedir. Pnömokokların kan dolaşımından temizlenmesini engelleyen aspleninin varlığı, pnömoni gibi fokal bir enfeksiyon olmadan da fulminan pnömokok sepsisi riskini büyük ölçüde artıran bir durumdur. Bir BOS kaçağının ya da koklea implantının varlığı da önemli ölçüde menenjit riski doğurur. Ayrıca, immün sistemi sağlam ("immunocompetent") olmakla birlikte, bazı komorbiditeleri olan hastalar da pnömokok hastalıklarına yakalanmaları yönünden "risk altında" olarak tanımlanmıştır (21,24).

ABD'deki üç ayrı sağlık hizmeti veri havuzundan geriye dönük olarak toplanan verilerle yapılan bir çalışmada, aynı yaşta sağlıklı erişkinlerle karşılaştırıldığında, ≥1 kronik sağlık sorunu olan (risk altındaki) immünokompetan erişkinlerdeki pnömokok pnömonisi ve İPH hızlarının yaklaşık 3 kat yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu hızlar, yine aynı yaşta sağlıklı erişkinlerle karşılaştırıldığında, immün sistemi zayıflamış ya da immünoşüpresif tedavi alan (yüksek risk altındaki) erişkinlerde, sırasıyla 4-7 kat ve 4-10 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ACIP önerilerindekilerden başka romatoid artrit, sistemik lupus erythematosus, Crohn hastalığı, nöromusküler hastalıklar ve epilepsi gibi hastalıkları olanların da pnömokok hastalığına yakalanma riski altında olduğu bildirilmiştir (25). Bir arada bulunan ≥2 komorbiditesi olan erişkinlerdeki pnömokok hastalığı insidans hızlarının, yüksek risk altında olduğu kabul edilenlerdeki kadar ya da onlardan bile yüksek olduğu gözlenmiştir (26). Benzer biçimde, yayımlanmış 38 çalışmanın sonuçlarının analizi de "risk altında" olarak kabul edilen ancak diabetes mellitus, kronik kalp hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi komorbiditelerinin sayısı ≥2 olan hastaları, "yüksek risk" kategorisinde sınıflandırmak gerekebileceğini göstermiştir (27). ABD'de 2002-2011 arasında gazilerin başvurduğu tıp merkezlerinde ciddi pnömokok enfeksiyonu saptanan ≥50 yaşındaki aşısız erişkinlerde, örneğin ≥65 yaşında olma, alkolizm, kronik kalp hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik solunum hastalığı, diabetes mellitus, immün yetmezlik ya da tütün kullanımı gibi çok sayıda yığılmış risk faktöründen ("stacked risk") altısını birden taşıyanlardaki 30 günlük mortalite, tek bir risk faktörünü taşıyanlara göre yaklaşık üç kat daha yüksek bulunmuştur (28).

Pnömokok hastalıkları için başlıca risk faktörleri, konak faktörleri, çevre faktörleri ve yaşam tarzıyla ilgili faktörler olarak gruplandırılabilir (6). Pnömokok hastalıkları yönünden risk grupları Tablo 1'de gösterilmiştir (21,24).

Ekonomik Yük

ABD'de yapılan bir çalışmada, ≥50 yaş erişkinlerdeki pnömokok hastalıklarının, yıllık olarak toplam doğrudan maliyet üzerinde 3.7 milyar \$, toplam dolaylı maliyet üzerinde 1.8 milyar \$ tutan bir klinik ve ekonomik yük oluşturduğu bulunmuş-

tur. Avrupa'daki 51 ülkede pnömoninin yıllık mali yükü ise en az 10 milyar € olarak hesaplanmıştır. Avrupa'da 46 önemli maddenin analizinden çıkan sonuçlara göre, *S. pneumoniae*'nin erişkinlerdeki TGP'lerde en sık izole edilen patojen olduğu; ayakta izlenen hastalarda %38, yatan hastalarda %27 ve yoğun bakım ünitesindeki hastalarda %28 oranında izole edildiği bildirilmiştir. TGP maliyetlerine ilişkin çalışmalarda spesifik patojenlere ilişkin maliyetleri belirlemek çoğu kez mümkün değildir. Ancak TGP olgularının %30-50'sinde etkenin pnömonoklar olduğu düşünüldüğünde, TGP maliyetlerinin büyük ölçüde pnömonok hastalıklarına bağlı olduğu da söylenebilir (1,14). TGP'ler arasında pnömonoklara bağlı olanlar, diğer pnömonilerden daha ciddi bir seyir gösterir; daha fazla hastaneye yatış, tıbbi müdahale ve oksijen desteği gerektirir. Bu nedenle, alta yatan kronik sorunları olanlar başta olmak üzere, tüm toplum için önemli bir ekonomik yük de oluşturur (7,18,29).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, TGP olgularını pnömoni şiddet indeksiine göre değerlendirildiğinde; toplam maliyet, düşük risk grubunda ortalama 1274.60 €; yüksek risk grubunda 1929.49 € olarak bulunmuştur (30). Yine TGP olgularının ekonomik yükünü araştıran bir başka çalışmada, toplam maliyet, yatan hastalar için ortalama 556.09 ± 1004.77 € olarak; ayakta izlenen hastalar için de ortalama 51.16 ± 40.92 € olarak hesaplanmıştır (31).

Antibiyotik Direnci

Pnömonok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan anti-

biyotikler arasında, makrolidler, sefalosporinler ve solunum yolu florokinolonlarının yanı sıra, penisiline ve türevleri önemli bir yer tutmaktadır. Penisiline duyarlı olmayan pnömonoklar (PDOP)'ın, ilk kez 1970'lerde Güney Afrika, Avustralya, İspanya gibi az sayıda coğrafi bölgede ortaya çıkmasından sonra penisiline ve başka birçok sınıftan antibiyotiğe direnç dünya üzerinde hızla yayılmıştır. İlaça dirençli pnömonoklarla ilişkili en önemli risk faktörü, daha önce antibiyotik kullanılmış olmasıdır. Bir kişinin daha önce antibiyotik kullanmış olması, <5 yaşında olması ve kreşte kalması, PDOP kolonizasyonu için risk faktörleri olarak bulunmuştur. İPH olanlarda PDOP için risk faktörleri olarak, daha önce antibiyotik kullanılmış olması; bakımevinde kalınması; yakınlarda hastanede yatışın olması ya da bir solunum yolu infeksiyonu geçirilmiş olması; bir kronik akciğer hastalığı, alta yatan immün sistemi zayıflatan bir hastalık ya da HIV infeksiyonu olması sayılabilir. Pnömonokların, kan dışında normalde steril olan (BOS, plevra ve periton boşluğu gibi) bölgelerden izole edilmiş olması da PDOP için bir risk faktörüdür. Dirençli suşlar, taşıyıcılar aracılığıyla, kreşlerde, hastanelerde, bakımevinde, cezaevlerinde, sığınma evlerinde ve kalabalık koşullarda kolayca yayılabilir. Bu arada antibiyotik kullanımına kısıtlamalar getirilmesi, direncin yayılmasını azaltabilir (14,32,33).

Makrolid antibiyotiklere karşı direnç de penisilin direncinin ardı sıra tırmanışa geçmiştir. PDOP'ların aynı zamanda β-laktam dışı antibiyotiklere dirençli olması, çok yüksek bir olasılıktır. Bu durum β-laktam dışı antibiyotiklere direnç belirt-

Tablo 1. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)'e Göre Pnömonok Hastalıkları Yönünden Risk Grupları (21,24)

İmmün Sistemi Zayıflamış Kişiler	Anatomik/Fonksiyonel Aspleni Olanlar
Konjenital ya da edinsel immün yetmezlik B ya da T lenfosit yetmezliği Kompleman eksikliği Fagositer bozukluk*	Orak hücre hastalığı ve diğer hemoglobinopatiler Konjenital ya da edinsel aspleni Splenik disfonksiyon Splenektomi
HIV infeksiyonu	İmmünokompetan Kişiler
Kronik böbrek yetmezliği	≥65 yaş erişkinler
Nefrotik sendrom	BOS kaçağı
Lösemi	Koklea implantı
Lenfoma	Kronik kalp hastalığı [†]
Hodgkin hastalığı	Konjestif kalp yetmezliği
Jeneralize malignite	Kardiyomyopatiler
Multipl myelom	Kronik akciğer hastalığı
Solid organ transplantı	KOAH
İyatrojenik immünoşüpresyon	Astım
Uzun süreli sistemik steroid tedavisi	Kronik karaciğer hastalığı
Radyoterapi	Siroz
	Alkolizm
	Diabetes mellitus
	Tütün kullanımı

*Kronik granüloamatöz hastalık hariç; [†]Hipertansiyon hariç. HIV: "Human immunodeficiency virus", BOS: Beyin-omurilik sıvısı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Önce KPA13 ve sonra PPA23'ün uygulanması önerilen durumlar taralı olarak, yalnız PPA23 uygulanması önerilen durumlar ise taranmamış olarak gösterilmiştir.

kenlerinin transpozonlar aracılığıyla aktarılmasından ileri gelir. Makrolidlere direnç hızı, makrolid tüketimiyle bağlantı göstermektedir. Makrolid direnç hızları, 1990'ların ortalarında, ülkeden ülkeye <%3'ten >%70'e büyük farklar göstermekle birlikte, birçok ülkede %20'nin üzerine çıkmıştır (33). Klonal yayılım, makrolide dirençli pnömokokların yaygınlaşması için önemli bir mekanizmadır. Dirençli klonlar, kreş, hastane, bakımevi, ıslahevi ve sığınma evi gibi ortamlarda kolayca yayılabilir (32,33).

Pnömokok serotipleri arasında, taşınma olasılıkları, invazif olma potansiyelleri ve hastalıklarının şiddetleri bakımından farklar vardır. Bu farklılıklar, direnç yönünden de söz konusu olabilir (34). Bu nedenle, serotip dağılımını değiştiren faktörler, antibiyotik direncinin prevalansını da etkiler. Çocuklarda pnömokok taşıyıcılığı erişkinlerden daha sık görülür ve daha uzun süreli olur; antibiyotiklere maruz kalma olasılığı da daha fazladır. Bu nedenle çocuklardaki pnömokok taşıyıcılığı en büyük direnç kaynağıdır ve çocuklarda en yaygın olarak taşınan serotipler, aynı zamanda en dirençli olanlardır (32).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de pnömokoklarda artan antibiyotik direnç oranları aşıyla korunmanın önemini artırmaktadır. Türkiye'de 2005-2015 yılları arasında yapılan çok merkezli sürveyans çalışmasında, erişkinlerdeki İPH etkeni pnömokoklarda penisilin (oral) direnci %21.7 ve orta derecede direnç %16.8, penisilin (parenteral) direnci %0.6 ve orta derecede direnç %5.8 olarak; menenjit etkeni pnömokoklarda ise penisilin (parenteral) direnci %52.6 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada eritromisin direnci de %28.6 olarak saptanmıştır. Penisilin ve eritromisine dirençli suşlar arasında en sık görülen serotipler 19A ve 19F olarak belirlenmiştir (35).

Pnömokok Aşıları

Genel Bilgiler

Pnömokok hastalığının, yaşlı erişkinlerde ve bazı komorbiditeleri olanlardaki yükü ve bununla ilişkili morbidite ve mortalitesi göz önünde bulundurulduğunda, bu popülasyonlarda hastalığın önlenmesi, önemli bir hedeftir. Pnömoni ya da İPH geçirmesi riskini artıran bir sorunu olan ya da pnömoniye yakalandıklarında ciddi bir seyir göstermesi beklenen tüm erişkinler için pnömokok aşılması önerilir (2-4,17,21,24,36,37).

Pnömokok aşılarının başlıca bileşenlerini kapsül polisakaridleri oluşturur. Kapsül, pnömokokları fagositer hücrelerce yutulmaktan ve öldürülmekten koruyan en önemli virülans

faktörüdür (6). Kapsüldeki polisakarid antijeni, o serotipe özgü İgM antikorlarının oluşmasını uyarır. Bu antikorlar ise bakterinin opsonizasyonunu, fagositozunu ve öldürülmesini artırır (1,12). Pnömokok aşılmasıyla hedeflenenler, pnömokoklara karşı etkili antikorları uyarmanın yanı sıra mukoza bağışıklığı oluşturulması ve immünolojik bellek oluşturularak anamnestic İgG yanıtının uyandırılmasıdır (11).

Pnömokok hastalıklarından korunmak için erişkinlerde kullanılan polisakarid pnömokok aşısı (PPA) ve konjuge pnömokok aşısı (KPA) olmak üzere iki tip aşı bulunmaktadır (1,5,6,15,17). Bu aşılardan karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir (37).

Polisakarid Pnömokok Aşısı

PPA, 1977'de ABD'de 14 pnömokok serotipinin kapsül polisakaridini içeren bir aşı olarak kronik akciğer, kalp ya da böbrek hastalıkları olan hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra en yaygın infeksiyon etkeni olan serotiplerden 23 suşun kapsül polisakaridlerini içeren PPA23 geliştirilmiştir. PPA23, 1983'te erişkinlerde ve ≥2 yaşındaki çocuklarda kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır. (6,11,17,22,38,39).

O yıllarda ABD'de bu yaş gruplarındaki İPH'lerin %80-90'ına PPA23'ün bileşiminde bulunan pnömokok serotipleri neden olmaktadır (40). PPA23, ≥65 yaşındaki tüm erişkinler için ve daha genç olup pnömoniye ya da İPH'ye yakalanma riski ve bunların sonucunda gelişebilecek fatal bir komplikasyon riski altındakiler için Türkiye de dahil olmak üzere pek çok ülkede yıllardır önerilmektedir (41). Buna karşılık <2 yaşındaki çocuklarda antikor yanıtının yetersiz olması ve immünolojik bir bellek oluşturulmaması nedeniyle kullanılmaz (36,42,43).

Birleşik Krallık'ta 1992'den beri kullanılan PPA23'ün erişkinlerde uygulanması için 2003'te yaygın bir bağışıklama kampanyası başlatılmış ve 2007 itibarıyla ≥65 yaşındaki erişkinlerde %70'lerin üzerine çıkan aşılama oranları sağlanmıştır. ABD'deki PPA23 uygulanan ≥65 yaşındaki erişkinlerin oranının da son 10-15 yılda %60-70 dolaylarında olduğu bildirilmiştir (17).

ACIP, Tablo 1'de gösterilen -BOS kaçağı ve koklea implantı olanlar dışında- bir komorbiditesi olan <65 yaşındaki (19-64 yaş) immünokompetan erişkinler için tek başına PPA23 uygulamasını yeterli bulmaktadır (21,24).

PPA23 ile ≥65 yaşındaki erişkin popülasyonunda yapılmış randomize plasebo kontrollü etkinlik ("efficacy" / "efficacitè") çalışması yoktur (17). Bazı yayımlanmış çalışmalarda ise PPA23'ün, İPH ya da invazif olmayan hastalıklardan korunmada ya da bunlara bağlı mortaliteyi azaltmada etkinliği

Tablo 2. Polisakarid Pnömokok Aşısının Konjuge Pnömokok Aşısıyla Karşılaştırılması (37)

	Polisakarid Pnömokok Aşısı (PPA)	Konjuge Pnömokok Aşısı (KPA)
Süt çocukları ve küçük çocuklarda antikorları uyarır	Hayır	Evet
Sağlıklı erişkinlerde antikorları uyarır	Evet	Evet
İmmün sistemi zayıflamış erişkinlerde antikorları uyarır	+/-	+/-
Antikorlar uzun sürelidir	+/-	+/-
İmmünolojik olarak güçlü yanıtların verilmesini uyarır	Hayır	Muhtemelen
Mukoza bağışıklığını uyararak kolonizasyonu azaltır	Hayır	Evet
"Sürü" etkisi gösterir (aşılınmamış kişilerde ikincil koruma)	Hayır	Evet
Kullanılınca replasman suşları ortaya çıkar	Hayır	Evet

olduğu gösterilememiştir. PPA23'ün etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaların kapsamlı meta-analizleri de yapılmıştır. Bu meta-analizlerde gösterildiği üzere, PPA23 ile yapılan randomize kontrollü çalışmaların sonuçları, genellikle sağlıklı genç erişkinlerde İPH'ye ve tüm nedenlere bağlı pnömuniye karşı; daha düşük ölçüde de genel yaşlı popülasyonda İPH'ye karşı koruyucu bir etkinin olduğunu ortaya koymaktadır (44).

2013'te yayımlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde, 16 randomize klinik çalışmada, PPA23'ün, erişkinlerdeki İPH'yi, tüm nedenlere bağlı pnömuniyi ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi önlemedeki etkililiği ("effectiveness" / "utilite") ve etkinliği değerlendirilmiştir. Çok miktardaki kanıtın düşündürdüğü gibi, PPA, uygulandığı kişileri gerek İPH'ye gerekse invazif olmayan pnömokok hastalığına karşı korumaktadır (45). Biyolojik olarak akla yakın görünmemekle birlikte, aşı uygulananların, invazif pnömokok pnömonisine karşı korundukları; ancak invazif olmayan (yani bakteriyemik olmayan) pnömokok pnömonisine karşı korunmadıkları sonucuna varan çalışmalar da vardır (46).

PPA23, son 5 yıl içinde uygulandığı ≥60 yaşındaki erişkinlerde yapılan *Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Against Community-Acquired Pneumonia, Acute Myocardial Infarction and Stroke* (CAPAMIS) çalışmasında, pnömokoklara ve tüm nedenlere bağlı TGP'den dolayı hospitalizasyonun önlenmesindeki etkililiği yönünden araştırılmış ve bakteriyemik olmayan pnömokok pnömonisinde ve tüm nedenlere bağlı pnömönide koruyucu etkisinin olduğu gözlenmiştir (47).

PPA23'ün ≥65 yaşındaki erişkinlerde TGP'ye karşı etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, tüm pnömokok pnömonilerine karşı (%27.4) ve PPA23 serotiplerine karşı (%33.5) düşük ya da orta derecede bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (48). Topluma dayalı bir olgu kontrol çalışmasında PPA'nın <55 yaşındaki erişkinlerde İPH'yi önlemede %85-90 etkin olduğu, ancak yaş arttıkça PPA'nın etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir (49). PPA23'ün aşıya en fazla gereksinimi olan kişiler olan yaşlı erişkin hastalarda ve immün sistemi zayıflamış konaklarda gerek immünojenitesi gerekse etkinliği düşüktür (16). Dört çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, PPA23 uygulamasının >60 yaşındaki erişkinlerde pnömokoklara bağlı TGP'yi önlemede, belirgin bir etkinliğinin gösterilemediği bildirilmiştir (50). PPA ile İPH'nin önlenmesinde gereksinimin karşılanmadığı bir hasta grubu da HIV ile infekte hastalardır. Üganda'da HIV ile infekte hastalara, etkin ve yaygın bir antiretroviral tedavi (ART) olanağının bulunmadığı yıllarda uygulanan PPA, İPH'den korunmayı sağlayamamıştır (51).

Kişilerin pnömokoklar gibi polisakarid yapısında kapsülü olan bakterilere karşı uzun süreli korunması, kalıcı antikorlara; bir ölçüde de immünolojik belleğe bağlı görünmektedir (52). Öte yandan yaş ilerledikçe pnömokok polisakaridine karşı oluşan antikorun aviditesi azalabilir ve bu nedenle koruyucu etkisi ortadan kalkabilir (53). Sağlıklı >50 yaşındaki erişkinler PPA23 ile aşılandıktan sonra oluşan antikorlar, bir iki yıl içinde hızla azalarak en az 10 yıl düşük düzeylerde kalmaktadır (54-57). PPA, yalnız IgM antikorlarından ibaret bir birincil yanıt oluşturduğu için sağladığı korunma da kısa süreli olmakta ve bu nedenle rapel ("booster") dozunun uygulanmasını ("revaccination") gerektirmektedir (11).

Epidemiyolojik çalışmalarda önemli olmakla birlikte, klinik uygulamalarda genellikle aşılardan sonraki antikor yanıtları ölçülmez. Bazı hekimlerin rutin olarak titreleri kontrol ettikleri primer immün yetmezlikleri olan hastalar bir istisna

oluşturur. Oysa aşılamanın başarısını ortaya koyan temsili bir gösterge, aşıda bulunan serotipe özgü kapsül polisakaridine karşı IgG antikor titresindeki ya da *in vitro* opsonofagositer aktivite (OPA)'deki artıştır (1,18). PPA23 uygulananlarda serotiplerin her birine karşı oluşan yanıtlar benzer olmayabilir; yanıtlar kişiden kişiye de değişebilir. Pnömonokok kapsül polisakaridleri, pnömokok infeksiyonlarının en sık görüldüğü <2 yaşındaki çocuklarda yeterince immünojenik değildir. Kapsül polisakaridlerinin uyandırdığı B hücresi yanıtı T hücrelerinden bağımsızdır. Bu nedenle immün yanıt kısa sürelidir; anamnestic bir yanıt da oluşmaz (11,36,38). PPA23'ün, immünojenitesinin zayıf oluşundan dolayı bu gibi tıbbi gereksinimleri karşılayamaması, yeni arayışların yolunu açmıştır. Bu çabaların sonucunda KPA geliştirilmiştir (2,5,8,14,44).

Konjuge Pnömonokok Aşısı

Konjuge aşılar, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis* infeksiyonlarından korunmada etkili oldukları gösterildikten sonra, pnömokok hastalıklarına karşı korunma için de gündeme gelmiştir. KPA'da her bir serotipin polisakaridleri immünojenik bir taşıyıcı proteine kovalanarak bağlanmıştır. Bu konjugasyon sayesinde, immün sisteme, antijene özgü CD4+ yardımcı T hücrelerini uyaracak bir antijen kompleksi (T hücresine bağımlı antijen) sunulmuş olur. Ortaya çıkan bellek B lenfositleri, serotipe özgü uzun süreli bir immünolojik bellek ve anamnestic yanıt oluşmasını sağlar (1,2,6,10,11,17,22,42,58). Bu şekilde hazırlanan KPA, çocuklarda (<2 yaşındakiler dahil) ve erişkinlerde, yalnız IgG serum antikor yanıtını indüklemekle kalmaz; immün sistem, hem mukoza bağıışıklığı, hem de koruyucu bellek yanıtı oluşacak biçimde uyarılmış olur. Böylece hem T hücresine bağımlı bir mekanizmayla koruyuculuk sağlanır; hem de özgüllüğü yüksek IgG antikorlarıyla uzun süreli bir korunma elde edilir (1,37,38,43).

Son 25 yılda içerdikleri serotipler ve taşıyıcı proteinler yönünden farklılıklar gösteren birçok KPA çok sayıda klinik çalışmada denenmiştir. Önce küçük çocuklarda en sık pnömokok hastalığı etkeni olan yedi pnömokok serotipinin polisakaridlerini içeren KPA7 ruhsatlandırılmış; 2000'de ABD'de, 2001'de AB'de çocukluk çağı aşılama programına alınmıştır (2). Türkiye'de de Mayıs 2008'den sonra doğan çocuklara Kasım 2008'den itibaren uygulanarak GBP kapsamında yer almıştır (20,59).

KPA7'nin kullanıma girmesini izleyerek İPH insidansında anlamlı düşüşler saptanmış, ancak KPA7 kapsamında olmayan serotiplere bağlı infeksiyonlarda zaman içinde artış görülmüş ve etken serotiplerin dağılımında değişiklikler ortaya çıkmıştır (1,2,5,7,10,16,43,60,61). Bunun üzerine KPA7, 2009'da AB'de; 2010'da ABD'de ve 2011'de Türkiye'de; yerini, gelişmekte olan ülkelerde önemli olan dört yaygın serotiple birlikte tip 1 ve 5'i de içeren KPA13'e bırakmıştır (62). KPA7'nin yerine geçmeden önce KPA13'te KPA7'dekilere ek olarak bulunan serotiplerin, %43'ü serotip 19A olmak üzere, İPH'lerin %61'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (36).

Erişkinlerde yapılan immünojenisite çalışmaları, KPA'ların, kapsadıkları serotipler yönünden en az PPA23 kadar immünojenik olduğunu düşündürmektedir (2,16,63). Önceden pnömokok aşısı yapılmamış 60-64 yaşındaki erişkinlere uygulanan bir doz KPA13 ya da PPA23'e karşı fonksiyonel antikor yanıtları OPA testi kullanılarak karşılaştırılmış; KPA13'ün, her iki aşıda ortak olan 12 serotipe karşı bir ay sonraki OPA

antikor titreleri bakımından, PPA23'ün oluşturduğu yanıtlara benzediği ya da daha üstün olduğu bulunmuştur (64).

KPA13, kullanıma girmesinden bu yana erişkinler için de 50 dolayında ülkede onaylanmış bir aşıdır (16,17). Aşı önerilerinin dayandırıldığı yaş ve risk grupları ülkeden ülkeye değişmektedir (2,17). Bazı Avrupa ülkelerinde 10 valan aşısı (KPA10) kullanılmaktadır. KPA7 ve KPA13'teki taşıyıcı proteinin modifiye tetanos toksoidi (CRM₁₉₇) olmasına karşılık; KPA10'daki taşıyıcı proteinler, kapsül antijenine göre değişmek üzere, *H. influenzae* kaynaklı protein D, tetanos toksoidi ya da difteri toksoididir (5). Ayrıca üzerindeki çalışmaların sürdüğü 15 valan bir aşı da vardır (37).

Her yaştan 360 000 hastayı kapsayan 21 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği sistematik bir derleme ve meta-analizin sonuçlarına göre, KPA'lar, İPH, tüm nedenlere bağlı AOM, pnömokoklara bağlı AOM, tüm nedenlere bağlı pnömoni ve pnömokok pnömonisi riskini azaltmaktadır. Buna karşılık KPA'ların tüm nedenlere bağlı mortalite ve reküran AOM üzerine anlamlı bir etkisi yoktur (65).

Diğer Aşılarla Birlikte Uygulama ve İstenmeyen Reaksiyonlar

Her iki pnömokok aşısı da 0.5 ml uygulanır. Şiddetli lokal reaksiyonlara neden olabileceği için intradermal uygulamadan kaçınılmalıdır. PPA23 intramüsküler olarak ya da subkutan olarak verilebilir. KPA13 intramüsküler olarak uygulanmalıdır (66). KPA13 gibi multivalan konjuge aşılar, diğer aşılarla aynı anda uygulandığı zaman ortaya çıkabilecek immün interferansın öngörülemez ve karmaşık sonuçları olabilir (67). Bugün için KPA13'ün erişkinlerde diğer aşılarla (örneğin tetanos, difteri ve aselüler boğmaca aşısı ya da zona aşısı) aynı anda uygulanmasına ilişkin bir veri yoktur. İnfluenza aşısı, pnömokok aşısı gibi yaşlı erişkinler için yaygın olarak önerilen bir aşıdır. Bir erişkin bağışıklama programında KPA13 ve trivalan inaktive influenza aşısının aynı anda uygulanabileceği bildirilmiştir (66). Birden fazla aşı yapılacağı zaman, farklı şırıngalar kullanılarak ve farklı bölgelere uygulanmalıdır. Aynı anda uygulandıklarında KPA13 ve trivalan inaktive influenza aşısının immunojenik ve güvenli oldukları gösterilmiştir. Buna karşılık, klinik önemi belirsiz olmakla birlikte, KPA13 antijenlerine karşı yanıtların, ayrı ayrı uygulamadakinin daha düşük olduğu da gözlenmiştir (18,68-70).

Pnömokok aşılarının, immünosüpresif tedaviye başlamadan ya da elektif bir splenektomi yapılmadan en az 2 hafta önce, HIV enfeksiyonu tanısı konulmuş bir hastada ise olabildiğince erken uygulanması gerekir (24).

PPA23, rapel dozu olarak uygulandığında injeksiyon yerinde daha sık reaksiyon görülür. Ancak bu reaksiyonlar şiddetli değildir; çoğunlukla 72 saatten kısa sürede kendiliğinden iyileşir ve aşılamalar arasındaki süre 5 yıldan daha kısa olduğu takdirde görülme eğilimindedir (57).

KPA13'ün güvenilirliği, PPA23 aşısı olmamış ve olmuş ≥ 50 yaşındaki yaklaşık 6000 erişkinde değerlendirilmiştir. KPA13 ya da PPA23'ün ilk çalışma dozundan sonraki 1 ay içinde bildirilen ciddi istenmeyen olayların genel sıklığı, %0.2 ile %1.7 arasında değişmiştir ve iki aşı arasında fark göstermemiştir. İlk çalışma dozundan 1-6 ay sonraki ciddi istenmeyen olayların genel sıklığı, KPA13 ile aşılanmış kişilerde %1.2 ile %5.8 arasında; PPA23 ile aşılanmış kişilerde ise %2.4 ile %5.5 arasında değişmiştir. Aşı uygulanan gruplarda bildirilen

ciddi istenmeyen olay hızları bakımından PPA23 aşısı olmamış kişilerde yapılan çalışmalarla PPA23 aşısı olmuş kişilerde yapılan çalışmalar benzerdir (66). PPA23 ile olduğu gibi KPA13 ile de en yaygın istenmeyen reaksiyonlar, injeksiyon bölgesinde eritem, şişlik, ağrı ve injeksiyonun yapıldığı koldaki hareket kısıtlılığının yanı sıra halsizlik, baş ağrısı, titreme, iştahsızlık, myalji ve artralji gibi sistemik reaksiyonlardır (16,18,63,66,71,72).

PPA23'e karşı şiddetli bir alerjik reaksiyon (örneğin anafilaksi) gelişmesi ise son derecede nadir bir olaydır ve rapel dozu olarak PPA23 uygulanması için mutlak bir kontraindikasyondur. KPA13'ün herhangi bir bileşenine ya da difteri toksoidi içeren herhangi bir aşıya karşı şiddetli alerjik reaksiyon (örneğin anafilaksi) söz konusu olduğunda bu da KPA13 uygulaması için bir kontraindikasyondur (16,37).

Serotip Dağılımı ve Aşıların Kapsayıcılık Oranları

Pnömokokların kapsül serotipi sayısı 97'nin üzerindedir (5,6). Bunlar arasında en sık hastalık yapan serotipler, yaşa, coğrafi bölgeye ve zamana göre değişiklik gösterir. Tüm dünyada görülen İPH'lerin %80'den fazlasından 20 serotipin sorumlu olduğu bilinmektedir (11,16). Bir pnömokok aşısında tüm serotiplerin bulundurulması mümkün olmadığı için, kullanımdaki multivalan aşıların bileşiminde pnömokok hastalığına en sık neden olan serotiplerin kapsül polisakaridleri bulunur. PPA ve KPA'ların içerdiği serotipler Şekil 1'de gösterilmiştir.

Avrupa'da İPH'lerde en sık karşılaşılan serotiplerin 1, 3, 4, 6A, 7F, 8, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F olduğu bildirilmiştir (8). Ülkemizde yapılan çok merkezli süreyans çalışmasında 2005-2015 yılları arasında erişkinlerde (>18 yaş) İPH'lerden izole edilen 346 pnömokok suşu tiplendirilmiş ve en sık görülen serotipler sıklık sırasına göre 3, 19F, 19A, 14 ve 6B olarak bulunmuştur. Bu beş serotip, hem KPA13'te hem de PPA23'te yer almaktadır. İzole edilen tüm serotipler değerlendirildiğinde, aşı kapsayıcılık oranları KPA7 için %27.4, KPA13 için %53.5, PPA23 için %62.3 olarak saptanmıştır (35). Bir üniversite hastanesinde 2007-2014 döneminde erişkin hastalardaki İPH'lerden izole edilen 36 pnömokok suşu için KPA13 ve PPA23'ün kapsayıcılık oranları ise sırasıyla %69 ve %83 olarak bildirilmiştir (73).

Antibiyotiklere dirençli pnömokoklar, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorundur. Bununla birlikte, pnömokok aşılarının kapsayıcılık oranlarının antibiyotiklere duyarlı olmayan (dirençli + orta derecede dirençli) suşlar için de yüksek olduğu bulunmuştur. KPA13'ün kapsayıcılık oranı, oral penisilin V'ye duyarlı olmayan suşlar için %68.6 iken; parenteral penisiline duyarlı olmayan suşlar için %65.0 (menenjit etkeni) ve %90.0 (menenjit dışı enfeksiyon etkeni); eritromisine dirençli suşlar için %76.7 olarak saptanmıştır. PPA23 için aynı oranlar sırasıyla %74.7, %75.0, %85.0 ve %79.7 olarak bildirilmiştir (35).

Erişkinlerde Pnömokok Aşılması

Aşılama Önerileri

Çocukluk çağındaki KPA uygulaması, İPH insidansını dramatik biçimde düşürmüştür. Ancak farklı serotiplere bağlı olarak ortaya çıkan enfeksiyonlar pnömokok enfeksiyonlarını ciddi bir tehdit olarak gündemde tutmaktadır (4,7,10,11,14,17,36,42).

KPA7	4	6B	9V	14	18C	19F	23F							
KPA10	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F				
KPA13	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	
PPA23	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	-	19A	
	4	8	9N	10A	11A	12F	15B	17F	20	22F	33F			

Şekil 1. Konjuge ve polisakarid pnömokok aşılarının içerdiği serotipler (Aşılardaki ortak serotipler aynı renkle gösterilmiştir).

KPA13, ≥ 50 yaşındaki erişkinler için 2011'de AB'de *European Medicines Agency* (EMA) tarafından İPH'nin; ABD'de ise *Food and Drug Administration* (FDA) tarafından hem İPH hem de pnömoninin önlenmesi için ruhsatlandırılmıştır (10,15,17). AB'de İPH'nin önlenmesine yönelik KPA13 uygulamasının erişkinlerdeki yaş sınırı, 2013'te ≥ 18 yaşa indirilmiştir; KPA13 2015'te İPH'nin yanı sıra pnömoninin önlenmesi için de onaylanmıştır. ABD'de ise erişkinlerdeki KPA13 indikasyonu, ≥ 50 yaştan ≥ 18 yaşa 2016'da indirilmiştir (17). Bununla birlikte, FDA'nın onayı, ACIP'in güncel kullanım önerisiyle aynı değildir. Güncel ACIP önerileri arasında KPA13'ün < 65 yaşındaki immünokompetan erişkinlerde rutin olarak kullanımı yoktur (21,24).

ACIP, İPH yönünden yüksek risk yaratan durumlardan birisi olan (yani immün sistemi zayıflatan bir durumu, fonksiyonel ya da anatomik aspleni, BOS kaçağı ya da koklea implantı olan) ≥ 19 yaşındaki erişkinlere, 2012'den beri, kapsayıcılığın genişliğinden ödün vermemek adına, PPA23 ile birlikte KPA13'ün de uygulanmasını önermektedir (15,21,43). Altta yatan kronik sağlık sorunları olan < 65 yaşındaki immünokompetan erişkinlere tek başına PPA23 yeterli bulunmakla birlikte, önce KPA13 uygulanması daha yararlı olabilir (74). Bunlardan başka, İPH geçirmiş erişkinlere de önce KPA13, sonra PPA23 uygulanması önerilebilir (37).

ACIP, 2014'ten beri ≥ 65 yaşındaki erişkinlere herhangi bir risk grubunda olup olmadığına bakılmaksızın PPA23 ile birlikte KPA13'ün uygulanmasını önermektedir. Buna gerekçe olarak, ≥ 65 yaşındaki erişkinlerde karşılaşılan İPH'nin %38'ine yalnız PPA23'te bulunan serotiplerin neden olması gösterilmiştir (15,42,63,66). KPA13'teki serotipler de ≥ 65 yaşındaki erişkinlerde görülen İPH'nin %20-25'ine karşılık gelmektedir (17,42).

Tablo 1'de ACIP tarafından önce KPA13 ve sonra PPA23'ün uygulanması önerilen durumlar taralı olarak, yalnız PPA23 uygulanması önerilen durumlar ise taranmamış olarak gösterilmektedir.

Öte yandan herhangi bir risk grubunda olmayan ≥ 65 yaşındaki erişkinlerin iki aşıyla birden (önce KPA13, sonra da PPA23 ile) bağışıklanmasının, tek başına PPA23 uygulanmasıyla elde edilen yararı artırıp artırmadığı tartışmalıdır. Yüksek

riskli erişkinlere hem KPA13'ün hem de PPA23'ün uygulanması önerisinin maliyeti de yalnız PPA23 önerilmesinden daha yüksektir. Ayrıca tek aşı bir rejime göre iki aşı bir rejime uyum daha az olacaktır (5,15,43,75). Güncel ACIP önerisi güçlü bir öneri olmakla birlikte, bu yaklaşımı destekleyen veriler çok sınırlıdır. (76). Bu nedenle ACIP'ten farklı olarak, ≥ 65 yaşında olsa da sağlığı yerinde olan kişilere yalnız PPA23 (KPA13 değil) uygulanmasını yeterli bulanlar da vardır (37). ACIP, ≥ 65 yaşındaki tüm erişkinlere yönelik KPA13 uygulanmasına ilişkin önerisini, 2018'de yeniden değerlendirecek ve gerekirse revize edecektir (66).

ACIP, 2014'teki bu son önerisini, erişkinlerde KPA13'ün etkinliğini değerlendirmek üzere yapılmış en büyük çalışma olan *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults* (CAlTA)'ın 2015'te yayımlanacak olan sonuçlarına dayandırmıştır (71). Bu çalışmada, 2008-2010 arasında Hollanda'da daha önce bir pnömokok aşısı uygulanmamış ve pnömokok hastalığı geçirme öyküsü olmayan, yaklaşık 85 000 immünokompetan ≥ 65 yaşındaki erişkinde, KPA13, randomize ve çift kör olarak, plaseboyla karşılaştırılmıştır. CAlTA, içerdiği 13 serotipe karşı koruma hızı yönünden KPA13'ün, PPA23 ile karşılaştırıldığı bir çalışma değildir. Bu çalışmanın birincil sonlanım noktasını, KPA13'ün aşı tipi (aşı serotipleriyle gelişen) pnömokok pnömonisine karşı etkinliği oluşturmuştur. Burada aşı etkinliği %45.6 olarak bulunmuştur. Çalışmanın ikincil sonlanım noktalarını oluşturan aşı tipi bakteriyemik olmayan (invazif olmayan) pnömokok pnömonisine ve aşı tipi İPH'ye karşı aşı etkinliği ise sırasıyla %45.0 ve %75.0 olarak bulunmuştur. Aşı etkinliği, ortalama 4 yıllık bir gözlem süresi boyunca izlenmiştir. Bu süre içinde aşı etkinliği İPH'ye karşı %51.8, doğrulanmış pnömokok pnömonisine karşı %30.6 olmuştur. Bekleneceği gibi KPA13 uygulamasıyla tüm nedenlere bağlı TGP'de bir azalma sağlanamamıştır. Pnömonokok hastalığıyla ilişkili ölümlerin sayısı da aşının mortalite üzerindeki etkisini analiz etmeye olanak vermeyecek kadar düşük olmuştur (18,63,72,75).

Bu arada CAlTA sonlandıktan sonra birçok *post hoc* analiz de yapılmıştır. Bunlardan birinde aşı tipine özgü TGP'nin

ve İPH'nin önlenmesiyle ilgili aşı etkinliği, KPA13 ile aşılandıkları sırada 65 yaşında olan kişilerde %65 iken, 75 yaşında olanlarda %40 olarak bulunmuştur (77). KPA13 ile aşılandıkları sırada diyabetik olan ≥ 65 yaşındaki immünokompetan erişkinlerde, diyabetik olmayanlardakinden daha yüksek bir aşı etkinliği görülmüş; kalp, solunum ve karaciğer hastalığı, aspleni ve tütün kullanımı gibi diğer komorbiditeler ise aşı etkinliğini değiştirmemiştir (78). PCV13'ün uygulandığı erişkinlerde 13 serotipin tümüne karşı OPA titrelerinde ve IgG konsantrasyonlarında gözlenen anlamlı artışlar, 2 yıl sonra da korunmuştur (79). Kalp, akciğer ve karaciğer hastalığı, astım ve tütün kullanımı gibi kronik sağlık sorunları nedeniyle risk altındaki yaşlı erişkin popülasyonda, KPA13'ün aşısındaki serotiplere bağlı TGP'ye karşı anlamlı ve sürekli bir aşı etkinliği olduğu gösterilmiştir. (80).

İki aşının birden önerildiği durumlarda önemli noktalardan biri, ilkin hangisinin uygulanması gerektiğidir. ACIP tarafından erişkinlere KPA13 ve PPA23'ün birlikte uygulanmasının önerildiği durumlarda, genellikle önce KPA13'ün uygulanması salık verilmektedir (2,42,81). Bunun gerekçesi, ilkin KPA verildiğinde, yapılan immünojenisite çalışmalarında her iki aşıda ortak olan serotiplere karşı daha iyi bir yanıt elde edildiğinin gösterilmiş olmasıdır (82-85). İki büyük çalışmada, hazırlayıcı aşı olarak uygulanan KPA13'ten bir yıl sonra PPA23'ün uygulanmasının, PPA23'ten bir ay sonraki antikor aktivitesini daha fazla yükselttiği gösterilmiştir (64,85). Açık etiketli randomize bir çalışmada ise KPA7'den altı ay önce PPA23'ün uygulanması, tek başına KPA7 uygulanmasına oranla daha yüksek antikor konsantrasyonlarına yol açmıştır (86). Dört yıl önce yapılmış ilk aşısı PPA23 olan 60-64 yaşındakilerde yine PPA23 olarak yapılan rapel dozuna yanıt, başlangıçtakinden bile düşük olurken ("hyporesponsiveness"); ilk aşı olarak KPA13 yapılmış 50-64 yaşındaki erişkinlere KPA13 ya da PPA23 yapıldığında, yeterli düzeyde antikor yanıtı elde edilmiştir (84). KPA13 yapılmış ve daha önce PPA23 uygulanmamış 50-59 yaşındaki erişkinlerde yapılan bir çalışmada da benzer bulgular elde edilmiş ve 5 yıl sonra tüm serotipler için ölçülen OPA titreleri ve IgG konsantrasyonları, ilk aşılamadakinin sonrakine oranla azalmış; ancak rapel dozu olarak KPA13 uygulanmasından bir ay sonra anlamlı bir artış göstermiştir (87). Burada KPA'nın, T hücrelerine bağımlı bir antijen olmasından dolayı, ilk doz olarak hazırlayıcı etki göstermesi; sonraki karşılaşmalarda da bir immünolojik bellek yanıtı uyanması söz konusudur (18,42). Sonuç olarak, ilk aşılamanın KPA13 ile yapılması, sonraki dozun KPA ya da PPA olmasına bağımlı olmaksızın, daha yüksek immün yanıt sağlamaktadır. Bu nedenle her iki aşının birlikte uygulandığı şemalarda ilk aşının KPA13 olarak seçilmesi benimsenmiştir (11,17,39).

İki aşının birden önerildiği durumlarda bunların aralarında olması gereken optimal süre de önemlidir. Ancak her iki aşı arasındaki optimal süreyi araştıran karşılaştırmalı bir klinik çalışma yoktur (39). İmmünojenisite çalışmalarının da hiçbiri iki aşı arasındaki optimal süreyi değerlendirmek için tasarlanmamış değildir. Altı ay arayla verilen KPA7-PPA23 dozlarına karşı (ya OPA ya IgG düzeyi ya da her ikisi şeklinde ölçülen) antikor yanıtlarının, çoğu serotipe karşı tek başına KPA7 ya da PPA23 sonrası ölçülen yanıtlardan daha iyi ya da onlara eşit olduğu gösterilmiştir (82,83,86,88). Başka bir çalışmada ise sırasıyla KPA7 ve PPA23'ün bir yıl arayla verilmesinin, yalnız bir doz PPA23 verilmesine göre daha iyi bir immün yanıt oluşturduğu gösterilmiştir (89). Tek başına KPA13 ya da PPA23 sonrası-

daki antikor yanıtlarının KPA13-PPA23 sonrasındaki yanıtlarla karşılaştırıldığı ve iki aşı arasındaki aranın 1 yıl ve 3-4 yıl olduğu iki çalışmada, 1 yıl araya oranla 3-4 yıl aranın daha çok serotipe yanıt sağladığını göstermiştir (84,85). İlk PPA23 ile ≥ 5 yıl önce bağışıklanmış ≥ 70 yaşındaki erişkinlere ikinci doz olarak uygulanan iki aşının karşılaştırıldığı bir çalışmada, KPA13, iki serotip için PPA23 kadar, 10 serotip için ise daha da yüksek bir OPA yanıtı oluşturmuştur (90).

Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda, her iki aşı için indikasyonun olduğu ve daha önce ne KPA13 ne de PPA23 uygulanmış hastalara, ilk doz aşı KPA13 olarak yapıldıktan sonra, PPA23 yapılması için geçmesi gereken optimal süre, ≥ 65 yaşındaki immünokompetan erişkinlerde ≥ 1 yıldır. İmmün sistemi zayıflamış ya da pnömokok infeksiyonları yönünden özellikle yüksek risk altında olanlarda ise PPA23 yapılması için KPA13 uygulanmasının üzerinden ≥ 8 hafta geçmesi olması yeterlidir. Böylece PPA23'e özgü serotiplere bağlı İPH'ye çok duyarlı olan grupların risk penceresi de daralacaktır (11,81). İlk aşısı PPA23 olarak uygulanmış erişkin hastalar da KPA uygulanmadan önce ≥ 1 yıl bekletilmelidir (81). Böyle erişkinlerde KPA13 uygulanması için gereken sürenin yüksek risk nedeniyle kısaltılması, yanıtın suboptimal olmasına yol açabilir (22).

PPA bir doz uygulandıktan sonra, ikinci bir dozun daha uygulanması gerekir. Çünkü PPA yalnız IgM antikorlarından ibaret bir birincil yanıt oluşturur ve sağladığı koruma da kısa süreli olur. PPA23'ün rapel dozunun uygulanması, sağlıklı durumdaki orta yaştakilerde ve yaşlılarda sürekli fonksiyonel antikor yanıtı oluşmasını sağlar (11,22). Öte yandan PPA ile tekrar tekrar aşılamanın immün toleransa bağlı olarak yanıtın azalmasına ("hyporesponsiveness") neden olacağına ilişkin bulgular da vardır (22,57,91). Bu arada, ilk PPA aşılamasından sonra rapel dozunu çok erken yapmanın yararı olmayabilir. Ancak önceki dozun üzerinden beş yıldan daha uzun bir süre geçtiği takdirde böyle bir sakınca doğmamaktadır (56,92,93). Erişkinlerde antikorların azalmasına bağlı olarak PPA23 ile rapel dozu gerekebileceği ACIP tarafından da 1989'dan beri belirtilmektedir (94). Özellikle fonksiyonel ya da anatomik aspleni olan ve immün sistemi zayıflamış ya da baskılanmış kişilerde PPA23'ün ikinci dozunun uygulanması önerilmektedir (21,24). Bu aşı KPA13'ten yine ≥ 8 hafta sonra ve önceki PPA23'ten ise en az 5 yıl sonra uygulanmalıdır (81). İngiltere ve Kanada gibi bazı ülkelerde asplenik kişilerde PPA23 ile rapel dozlarının her beş yılda bir yinelenmesi önerilmektedir (95).

ACIP, PPA23'ün, 65 yaşından önce yapılmış olsa bile, ≥ 65 yaş tüm erişkinlere bir doz daha uygulanmasını önermektedir; bununla birlikte PPA23 dozları arasında en az beş yıl ara olması kuralı burada da geçerlidir (24). Bundan sonra da yaşlı hastalarda immünolojik yanıtların zayıflaması nedeniyle 10 yıl arayla rapel dozlarının uygulanması düşünülebilir (37).

Bir doz olarak uygulanmış KPA13 için hiçbir yaş grubunda rapel dozu önerilmemektedir (5,11).

Hematopoetik kök hücre transplantı alıcılarına ise transplantasyondan 3-6 ay sonra başlayarak birer ay arayla üç doz KPA13 uygulanmalıdır. Transplantasyondan 12 ay sonra da tek doz PPA23 verilmelidir; bu sırada "graft versus host" hastalığı varsa PPA23 yerine dördüncü doz olarak KPA13 verilmelidir (96).

EMA, KPA13'ün >18 yaşındaki erişkinlerde ve yaşlılarda İPH ve pnömoninin önlenmesindeki indikasyonunu 2015'te onaylamıştır (6,17). Bununla birlikte, Batı Avrupa ülkelerinin

erişkinlerdeki pnömokok bağışıklaması yönünden resmi uygulamaları, ACIP önerileriyle karşılaştırıldığında, gerek aşılamanın önerildiği yaş grupları ve risk grupları yönünden, gerekse bunlarda uygulanması gereken aşı yönünden ülkeden ülkeye büyük farklılıklar göstermektedir (3,63).

Yaş ve eşlik eden durumlara göre erişkinlere uygulanacak pnömokok aşılarının zamanlaması Şekil 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir (21,24,66,81).

Ülkemizdeki Düzenlemeler

Ülkemizde üç resmi kurum, 23 dernek ve altı sanayi kuruluşunun temsilcilerinin katılımıyla gerçekleştirilen ilk *Ulusal Aşı Çalıştayı* (27-29 Mart 2014, Ankara)'nda "Yetişkin aşılmasında karşılaşılan sorunlar", "Yetişkin aşılama oranlarının artırılmasında engellerin aşılması" ve "Yetişkinde pnömokok aşılması" konuları da ele alınmıştır (62). *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği*'nin de temsil edildiği bu çalıştayda erişkin aşı şemasının öneri olmaktan çıkarılıp GBP genelgesine dahil edilmesi savunulmuştur. Bu arada, pnömokok aşılarının, güncel ACIP önerilerine benzer biçimde ≥ 50 yaşındaki risk gruplarına önce KPA, bundan en erken 8 hafta sonra PPA; risk grubunda olsun olmasın ≥ 65 yaşındaki herkese ilkin KPA, bundan en erken 8 hafta sonra PPA olarak uygulanması; 18-49 yaşındaki önceden aşılanmamış risk gruplarına da mutlaka pnömokok aşısı yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca < 65 yaşında ilk dozu PPA olarak uygulanmış risk grubu için PPA'dan en az bir yıl sonra KPA; ilk PPA'dan en az 5 yıl sonra ise PPA yapılması önerilmiştir (62).

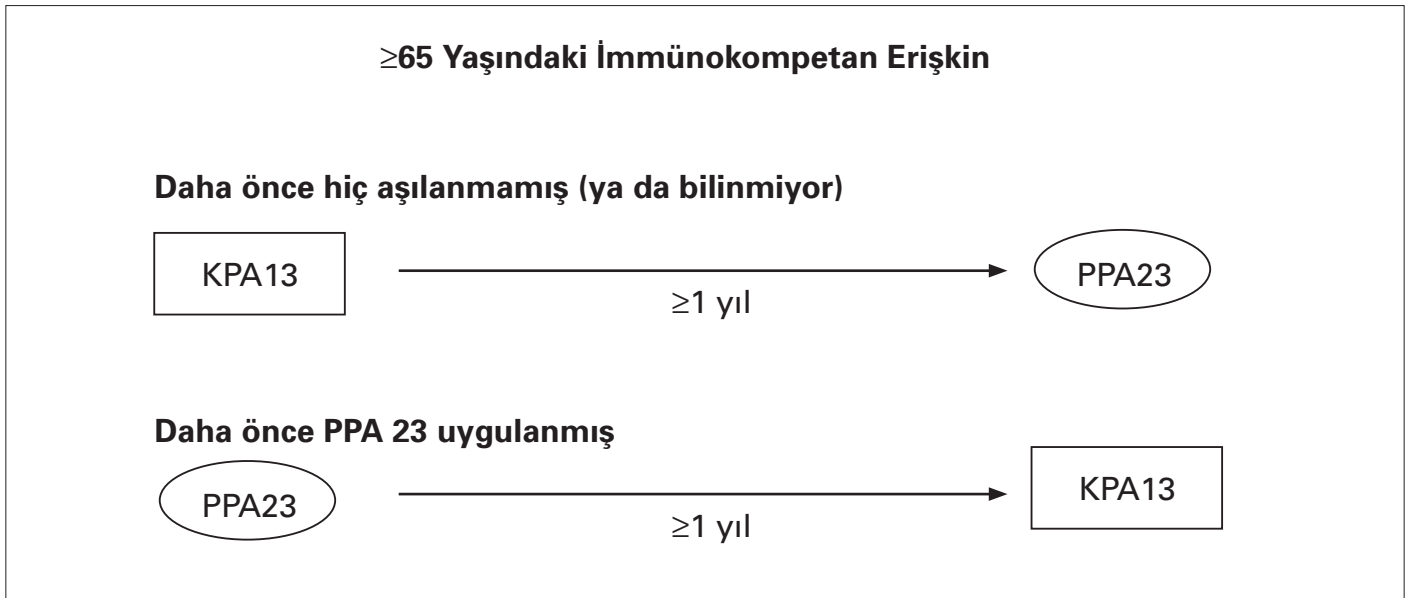
Ülkemizde erişkinlere yönelik aşı uygulamaları, bazı risk gruplarıyla sınırlıdır; örneğin gebelik, askerlik, seyahat, hac ve işe giriş gibi durumlarda ya da sağlık çalışanı ve ≥ 65 yaşındakiler gibi özel gruplarda aşı uygulamaları vardır. Ülkemizde PPA23 preparatlarından birisinin bedeli, gerek risk gruplarında olduğu sağlık raporuyla belirtilen erişkinlerde, gerekse rapor aranmaksızın ≥ 65 yaşındaki erişkinlerde *Sosyal Güvenlik Kurumu* (SGK) Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kapsamında 5 yılda bir olmak üzere ödenmektedir. Yakınlarda da Bağışıklama Danışma Kurulu kararları doğrultusunda aşıyla

önlenebilir hastalıklar açısından belirlenen risk gruplarına uygulanması gereken ve aralarında pnömokok aşılarının da bulunduğu aşı şemaları yürürlüğe konulmuştur (97). *Türkiye Halk Sağlığı Kurumu* (halen *Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü*)'nun 17.06.2016 tarihli bu genelgesi, yüksek risk altındaki tüm erişkinlere ve sağlıklı ≥ 65 yaşındaki erişkinlere KPA13'ün de ücretsiz olarak uygulanmasını sağlamıştır. Bu genelgede, pnömokok aşıları yönünden, hem altta yatan kronik hastalığı olan ≥ 19 yaşındaki erişkinlere hem de sağlıklı ≥ 65 yaşındaki erişkinlere, güncel ACIP önerileriyle büyük ölçüde örtüşen şemalar öngörülmektedir.

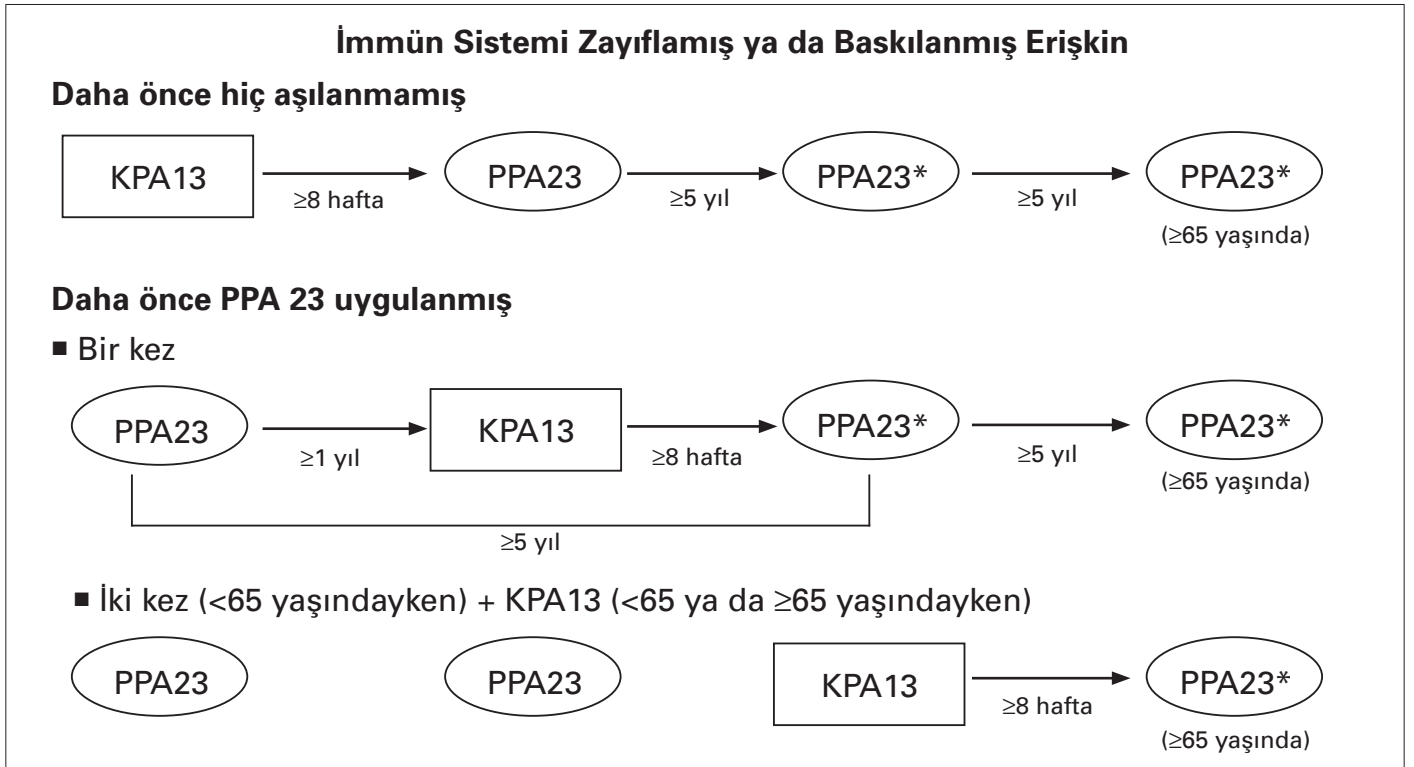
Aşılamanın Maliyet Etkinliği

Erişkinlerde pnömokok aşılarının maliyet etkinliği çeşitli gruplarda yapılan çalışmalarla değerlendirilmektedir (98). KPA13'ün maliyeti PPA23'ten önemli ölçüde yüksektir. Bununla birlikte ABD'de PPA23'ün bakteriyemik olmayan pnömokok pnömonisine karşı korumadığı varsayımından yola çıkılarak yapılan bir maliyet etkinlik analizi, durumu o sırada ACIP tarafından kabul edilen indikasyonlara uyan erişkinlerin (yani ≥ 65 yaşındakilerin ve komorbiditesi olan daha genç yaştakilerin) KPA13 ile aşılanmasının, PPA23 ile aşılanmadan daha maliyet etkin olduğunu düşündürmüştür (99). İspanya'da ≥ 50 yaş KOAH hastalarında KPA13 ile aşılanmanın, yürürlükteki PPA23 ile aşılama stratejisinden daha maliyet etkin olduğu hesaplanmıştır (100).

İmmün sistemi zayıflatan dört durumdan (HIV/AIDS, hematolojik kanser, solid organ transplantasyonu ve son dönem böbrek hastalığı) biri olan kişilere, önceden ACIP tarafından önerilmekte olan PPA23'e ek olarak, bir doz da KPA13 uygulanmasının, hem pnömokok hastalığı insidansını hem de maliyeti azaltabileceği bildirilmiştir (101). ABD'de yapılan başka bir çalışmada ise immün sistemi zayıflamış kişilerde tek başına KPA13 uygulamasının, hem beş yıl arayla iki PPA23, hem de ardışık KPA13 ve PPA23 uygulamasından daha maliyet etkin olacağı hesaplanmıştır (102). Buna karşılık Birleşik Krallık'ta yapılan bir maliyet analizinde, immün sistemi zayıflatan ve diğer yüksek riskli durumları olan ki-



Şekil 2. ≥ 65 yaşındaki immünokompetan erişkinlere uygulanacak pnömokok aşılarının zamanlaması.



Şekil 3. İPH yönünden yüksek risk yaratan durumlardan birisi (yani immün sistemi zayıflatan ya da baskılayan bir durum, fonksiyonel ya da anatomik aspleni, BOS kaçağı ya da koklea implantı) olan erişkinlere uygulanacak pnömokok aşısının zamanlaması. *BOS kaçağı ya da koklea implantı olanlara PPA23 rapel dozu gerekmez.

şilerde KPA13 uygulamasının, maliyet etkin olmayabileceği bulunmuştur (103).

Türkiye’de yapılan bir maliyet etkinlik çalışmasında, yaşlılarda (>60 yaş) ve risk altındaki erişkinlerde (18-59 yaş) pnömokok hastalığı yükü ve aşılama programının maliyeti, bir model kullanılarak hesaplanmış ve bir PPA aşılama programı uygulanmasının, aşı yapılmaması durumuna göre tasarruf sağlayıcı olduğu gösterilmiştir. Aşı kapsayıcılık oranı yaşlılarda %60, risk altındaki erişkinlerde %40 olarak alındığında, ortalama tasarruf yaşlılarda 45.4 milyon YTL (1 € = 1.9 YTL), risk altındaki erişkinlerde 21.8 milyon YTL olarak tahmin edilmiştir (104).

KPA’nın aynı zamanda mukoza bağışık yanıtını da uyarması, pnömokokların nazofarinkteki kolonizasyonunu baskılar. Bu baskılamanın mukozal IgA antikorları ya da mukozaya sızan serum antikorları aracılığıyla olduğu varsayılmaktadır. Olağan bir pnömokok rezervuarı olan küçük çocuklardaki asemptomatik taşıyıcılığın sonlandırılması, yalnız aşılanmış kişilerdeki değil; aynı zamanda aşılanmayanlardaki, özellikle kardeşler ve oyun arkadaşlarındaki ve yine ebeveynler ve diğer aşılanmamış erişkinlerdeki hastalık hızını da azaltmaktadır. KPA’nın bu koruyucu etkisi dolaylı etki ya da “sürü” etkisi (“herd effect”) olarak adlandırılmaktadır (1,5,6,10,11,19,105,106).

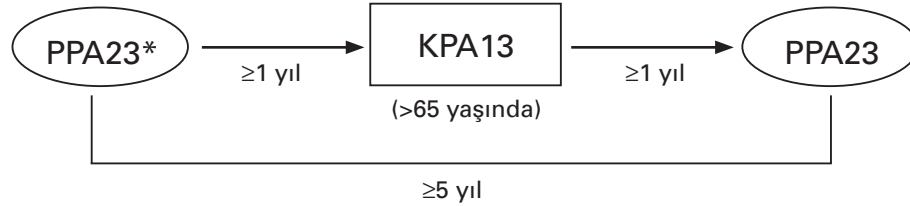
KPA’nın, ABD’de 2000’den başlayarak kullanılmasından sonra gerek çocuklardaki gerekse erişkinlerdeki İPH’de dramatik bir azalma olmuştur (1,4,7,14,15,17,36,38,42,43,63). ABD’de KPA öncesi dönemde erişkinlerdeki pnömokok pnömonilerinin yaklaşık %65-70’ine KPA7’deki suşlar neden olmaktadır. Büyük ölçüde KPA’nın dolaylı etkisine bağlı olarak, erişkin popülasyonda bu serotiplerin neden ol-

duğu pnömokok hastalığına, hemen hemen hiç rastlanmaz olmuştur. 2009 yılı itibarıyla, KPA7’nin içerdiği serotiplere ve bu aşının çapraz koruma sağladığı serotip 6A’ya bağlı hastalıklarda %99 oranında azalma sağlanmıştır. Ayrıca radyolojik olarak doğrulanmış pnömoni %20, AOM epizodları %7 ve aşılanmış çocuklarda timpanoplasti tüpü yerleştirilmesi %20 oranında azalmıştır. Çocuklarda KPA7’nin uygulanmaya başlamasından 7 yıl sonra, aşılanmamış kişilerde, örneğin HIV enfeksiyonu olan erişkinlerde aşı serotiplerine bağlı İPH’de %88 oranında azalma gözlenmiştir. Benzer bir düşüş, erişkinlerdeki KPA13’ün içerdiği serotiplere bağlı enfeksiyonlarda da görülmeye başlanmıştır (36,107,108). ABD’de çocuklardaki üç yıllık bir KPA13 uygulamasının ardından tüm yaş gruplarında KPA13’teki serotiplerin çoğuna bağlı İPH’lerde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu azalma 2013 itibarıyla farklı yaş gruplarındaki erişkinlerde %58-72 olmuştur (109). Son yıllarda ABD’de TGP etyolojisinin yoğun olarak araştırıldığı çalışmalarda, pnömokokların, olguların ancak %5-9’unda etken olduğunun gösterilmesi de bu dolaylı etkiye bağlanmaktadır (13,110). Sonuçları ≥65 yaşındaki erişkinlere KPA13 önerilmesine dayanak oluşturan CAPiTA, Hollanda’da süt çocuklarına KPA7’nin iki yıldan beri uygulandığı sırada başlamış bir çalışmadır (111-113). Bu süre erişkinlerde KPA7’deki aşı serotiplerine karşı maksimal sürü etkisi elde edilebilmesi için yeterli değildir. Bu nedenle süt çocuklarına yıllardır rutin olarak KPA13’ü uygulamakta olan ülkelerde, ≥65 yaşındaki erişkinlere KPA13 uygulanmasıyla elde edilecek aşı etkinliğinin, ne ölçüde salt erişkinlerin aşılanmış olmasına bağlanabileceği belirsizdir (114). Bu ve benzeri sonuçlar, ACIP’in önerisine karşın, KPA13’ün erişkinlerde rutin olarak kullanılmasının maliyet etkinliğinin

Komorbiditesi Olan İmmünokompetan Erişkin

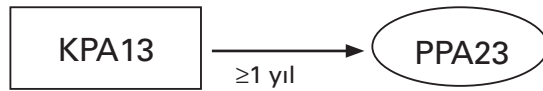
<65 yaşında

Daha önce hiç aşılanmamış



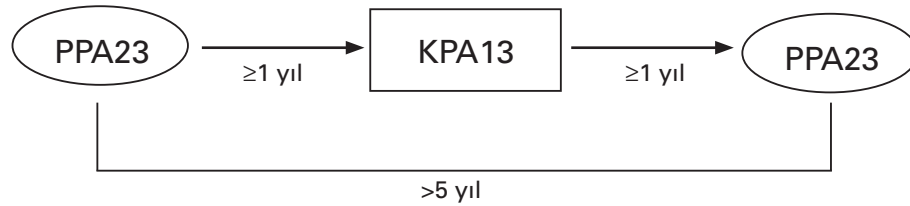
≥65 yaşında

Daha önce hiç aşılanmamış



Daha önce PPA23 uygulanmış

■ Bir kez (<65 ya da ≥65 yaşındayken)



■ İki kez (<65 yaşındayken) + bir kez daha (≥65 yaşındayken)



Şekil 4. Alta yatan bir komorbiditesi (yani kronik kalp, akciğer ya da karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, alkolizm, tütün kullanımı) olan immünokompetan erişkinlere uygulanacak pnömokok aşısının zamanlaması.

*İmmün sistemi zayıflamış ya da baskılanmış erişkinlerdeki gibi önce KPA13 uygulanması daha yararlı olabilir.

sorgulanmasına yol açmıştır (14,72,76). Bu nedenle, ACIP ABD’de 2010’dan itibaren süt çocuklarına KPA13 uygulamasıyla birlikte eklenen yeni 6 serotip için de bir sürü etkisi oluşmasına yetecek süreyi beklemeye ve ≥65 yaşındaki tüm erişkinlere KPA13 uygulanmasına ilişkin önerisini 2018’de yeniden değerlendirmeye karar vermiştir (75).

KPA’nın, immün sistemi zayıflamış çeşitli popülasyonlar gibi yüksek riskli belli gruplardaki aşı etkinliğine ilişkin veriler çok azdır. Malavi’de, HIV ile infekte olanların %85’ini oluşturduğu ve çalışmanın sonunda ART alanların oranının %46’yı bulduğu daha önce bir İPH geçirmiş hasta grubuna, bir ay

arayla iki doz KPA7 uygulanmış ve aşı etkinliğinin %74 olduğu bildirilmiştir (115). CAPiTA’da immün sistemi zayıflamış kişiler, özellikle çalışma dışında tutulmuş; çalışma dönemi içinde immün sistemi zayıflatan bir durumun ortaya çıktığı ya da immünoşüpresif bir tedavinin uygulandığı kişilerde de KPA13’ün bir korunma sağladığı gösterilememiştir. Aşı uygulananlarda 22 pnömokok hastalığı olgusu görülürken, plasebo uygulananlarda da 24 olguyla karşılaşılmıştır (71,72). Bu da CAPiTA çalışmasının verilerinin, immün sistemi zayıflatan bir durumu olanlara yönelik güncel ACIP önerilerine dayanak yapılmasını tartışmalı hale getirmektedir.

KPA'ların yaygın olarak kullanılmasının istenmeyen bir etkisi de "replasman suşları"nın ortaya çıkmasıdır. Bu terim, nazofarinkste kolonizan olarak ortaya çıkan ve KPA uygulananlardaki pnömokok hastalığının etkeni olarak karşılaşılan aşı dışı pnömokok serotipleri için kullanılır. KPA serotiplerinin nazofarinkteki taşıyıcılığının azalması, bu kez de aşı dışı serotipler için bir ekolojik niş yaratmaktadır (1,4-6,10,38,43).

KPA7'de bulunmayan ancak KPA13'e eklenen *S. pneumoniae* serotip 19A'nın, invazif olması ve "multidrug resistant" (MDR) olma eğilimi göstermesi nedeniyle, İPH epidemiyolojisinde özel bir yeri vardır (22,116,117). KPA7'yi ulusal bağışıklama programlarına dahil eden ülkelerde, üniversal aşılamadan birkaç yıl sonra duyarlı olmayan 19A ve MDR 19A'nın neden olduğu İPH olgularında artış gözlenmektedir. Bunun nedeni, taşınan aşı tipi pnömokokların azalarak aşı tipi dışı olanlarla, örneğin serotip 19A ile yer değiştirmeleri (replasman) ve böyle PDOP'lara yayılma fırsatı vermeleridir. Öte yandan, KPA7'nin uygulamaya girmediği ya da yaygın olarak kullanılmadığı Asya ülkelerinde de serotip 19A ve bunun MDR klonlarının (ST-320 izolatları gibi) bir artış eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (34). Ayrıca, ne KPA13'te ne de PPA23'te bulunan ve önemli ölçüde antibiyotik direnci sergileyen 15B, 23A, 23B ve 35B gibi serotipler de KPA13'ün kullanıma girmesinden sonra ortaya çıkmıştır (116-118).

Sürü etkisi, gerek pnömokokların bulaşmasıyla, gerekse yaşlılar ve immün sistemi baskılanmış yüksek risk altındaki popülasyonlarla ilgili olumlu sonuçlarına karşın, pnömokoklara karşı intrinsek olarak bir bağışık yanıt oluşturmaz. Bu nedenle, erişkinler için daha etkili olan doğrudan bağışıklamaya duyulan gereksinim sürmektedir. (7,11,17). Örneğin 2007-2016 arasında İrlanda'da çocuklara uygulanan KPA7'nin içerdiği serotiplere bağlı İPH'ler ≥ 65 yaşındaki erişkinlerde %94 oranında azalma göstermiştir. Ancak gerek bu süre boyunca, gerekse KPA13 öncesi dönemle karşılaştırıldığında, KPA13'e eklenen 6 serotip için böyle sürü etkisine bağlı bir azalma gözlenmemiştir. Üstelik gerek KPA13'tekinden farklı olarak yalnız PPA23'te bulunan serotiplere, gerekse aşı dışı serotiplere bağlı İPH'lerde anlamlı bir artış olmuştur (119).

Aşılama Oranlarının Artırılması

Erişkinlerdeki aşılama oranlarının genel olarak istenen düzeye ulaşmadığı bilinmektedir. Bunun nedenleri arasında, toplumda ve sağlık bakımı verenlerde bilgi eksikliği, aşıların güvenilirliği konusundaki korkular, aşılama hizmeti veren farklı birimlerin olması ve bu yüzden hizmete ulaşmada güçlük yaratan lojistik sorunlar, aşı sağlanmasındaki kısıtlılıklar ve aşılama fırsatlarının kaçırılması olarak gösterilmektedir. Bu sorunların çözümü için, hekimler başta olmak üzere aşı uygulayıcılarının eğitilmesi ve farkındalığının artırılması, topluma aşıların yararları ve olası riskleri hakkında yeterli bilgi verilmesi, sağlık kontrollerinin ve kayıtların düzenli olması, aşıların yeterli miktarda ve ücretsiz olarak sağlanması önerilmektedir. Bunun için ülkedeki sağlık sistemi ve koşullara göre erişkinlerin aşılama hizmetlerine kolayca ulaşabilecekleri modellerin planlanması gerekmektedir (120,121).

Sağlık otoritelerinin önerilerine karşın erişkinde pnömokok aşısının uygulanma oranları da düşüktür. Aşılama oranlarını artırmak amacıyla, aşı uygulamasının elektronik tıbbi kayıtlara dahil edilmesi, aşı uygulamaları ve izlemleri için hekim dışı sağlık personelinin görevlendirilmesi, riskli popülasyona güçlü önerilerde bulunulması gibi çeşitli yol-

lar denenmektedir (122). Pnömokok aşısı için e-posta ve cep telefonları aracılığıyla anımsatma notları iletilmesinin, erişkin popülasyondaki aşılama oranlarını artırdığı bildirilmiştir (123). Sağlık personelinin pnömokok aşılamasıyla, grip aşısına benzer biçimde, riskli hastaların dolaylı olarak korunması da düşünülebilir (124).

Güncel aşı politikalarının etkisini ve yararını değerlendirebilmek ve ayrıca gelecekteki stratejileri belirlemek için pnömokok hastalıklarının epidemiyolojisindeki değişikliklerin yakından izlenmesi son derece önemlidir (6,11,22,42). Polisa-karid kapsüle odaklanmış aşılar, uygulanmalarının ardından hem toplumda hızlı bir serotip replasmanına yol açmakta hem de pnömokoklar transformasyon yoluyla başka bakterilerin DNA'sını kolayca alarak kapsül serotiplerini değiştirme yeteneği kazanabilmektedir. Bu güçlüklerin üstesinden gelebilmek için gerek mucoza enfeksiyonuna gerekse İPH'ye karşı serotipten bağımsız koruma sağlayacak bazı protein anti-jenlerin kullanıldığı canlı atenüe aşılar üzerindeki çalışmalar umut vermektedir (125).

Sonuç ve Öneriler

- Pnömokok hastalıkları aşıyla önlenemeyen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.
- Erişkinlerde pnömokok aşılaması pnömokok hastalıklarıyla mücadelede maliyet etkin bir uygulamadır.
- Yakınlarda ülkemizde aşıyla önlenemeyen hastalıklar açısından risk grupları ve bunlara uygulanması gereken aşı şemaları belirlenmiştir. Böylece erişkinler için geri ödeme kapsamında olan PPA23'e ek olarak, ≥ 65 yaşındaki ya da yüksek risk altındaki erişkinlere KPA13'ün de ücretsiz olarak uygulanması sağlanmıştır.
- ≥ 65 yaşındaki herkese önce KPA13 ve sonra PPA23 uygulanmalıdır.
- Yüksek risk altındaki her yaşta erişkinlere (yani immün sistemi zayıflatan durumu, fonksiyonel ya da anatomik asplenisi, beyin-omurilik sıvısı kaçağı ve koklea implantı olan hastalar) önce KPA13 ve sonra PPA23 uygulanmalıdır.
- Pnömokok aşılaması, pnömokok hastalığı yönünden risk altında olan (yani kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, alkolizm, diabetes mellitus'u olan hastalar ve bütün kullananlar gibi) < 65 yaşındaki erişkinler için de önerilir. Bu hastalara yalnız PPA23 uygulanması yeterlidir; ancak PPA23 öncesinde KPA13 uygulanması da yararlı olabilir.
- Her iki aşının uygulanmasının gerektiği erişkinlere önce KPA13 uygulanmalıdır.
- PPA23'ün, immünokompetan erişkinlerin çoğuna KPA13'ten ≥ 1 yıl sonra uygulanmasına karşın; bu aşı yüksek riskli hastalara ≥ 8 hafta sonra uygulanmalıdır.
- Daha önce PPA23 uygulanmış hastalara, bu uygulamanın üzerinden ≥ 1 yıl geçmeden KPA13 uygulanmamalıdır.
- İmmün sistemi zayıflamış ve asplenik hastalara PPA23'ün ilk dozundan ≥ 5 yıl sonra bir rapel dozu da uygulanmalıdır. BOS kaçağı ya da koklea implantı olanlarda PPA23 rapel dozuna gerek yoktur.
- KPA13 için hiçbir yaş grubunda rapel dozu önerilmemektedir.
- Her iki aşı da farklı bir bölgeye uygulanmak koşuluyla grip aşısıyla aynı anda yapılabilir.
- Gerek İPH yükünün belirlenmesi gerekse aşı etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla İPH sürveyansı ve serotip izleminin sürdürülmesi son derece önemlidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Preventing pneumococcal disease in the elderly: recent advances in vaccines and implications for clinical practice. *Drugs Aging*. 2013; 30(5): 263-76.
- Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, Moutschen M, Reinert RR, Welte T. Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(1): 19-31.
- Castiglia P. Recommendations for pneumococcal immunization outside routine childhood immunization programs in Western Europe. *Adv Ther*. 2014; 31(10): 1011-44.
- Chavanet P. Pneumococcus infections: is the burden still as heavy? *Med Mal Infect*. 2012; 42(4): 149-53.
- José RJ, Brown JS. Adult pneumococcal vaccination: advances, impact, and unmet needs. *Curr Opin Pulm Med*. 2017; 23(3): 225-30.
- Cillóniz C, Amaro R, Torres A. Pneumococcal vaccination. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29(2): 187-96.
- Drijkoningen JJ, Rohde GG. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (Suppl. 5): 45-51.
- Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(Suppl. 5):52-8.
- Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors. *Med Mal Infect*. 2012; 42(10): 517-24.
- Durando P, Faust SN, Fletcher M, Krizova P, Torres A, Welte T. Experience with pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (conjugated to CRM197 carrier protein) in children and adults. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(Suppl. 1): 1-9.
- Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal vaccination strategies. An update and perspective. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(6): 933-44.
- Grabenstein JD, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Plotkin's Vaccines*. Seventh ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018: 816-40.
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med*. 2015; 373(5): 415-27.
- Blasi F, Mantero M, Santus P, Tarsia P. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(Suppl. 5): 7-14.
- Pallotta , Rehm SJ. Navigating pneumococcal vaccination in adults. *Cleve Clin J Med*. 2016; 83(6): 427-33.
- Sanford M. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed): in older adults. *Drugs*. 2012; 72(9): 1243-55.
- Sings HL. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults - Addressing an unmet medical need for non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Vaccine*. 2017; 35(40): 5406-17.
- Isturiz RE, Schoemele-Thoma B, Scott DA, et al. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults. *Expert Rev Vaccines*. 2016; 15(3): 279-92.
- Pneumococcal vaccines WHO position paper--2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012; 14(87): 129-44.
- Aşıyla Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı. *Aşı İle Önlenebilir İnvaziv Bakteriyel Hastalıklar Sürveyansı Genelgesi*. 15.12.2016 Tarih ve 21001706/131.12 Sayı. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61(40): 816-9.
- Papadatou I, Spoulou V. Pneumococcal vaccination in high-risk individuals: are we doing it right? *Clin Vaccine Immunol*. 2016; 23(5): 388-95.
- Imai K, Petigara T, Kohn MA, et al. Risk of pneumococcal diseases in adults with underlying medical conditions: a retrospective, cohort study using two Japanese healthcare databases. *BMJ Open*. 2018; 8(3): e018553.
- Kim DK, Riley LE, Hunter P. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2018. *Ann Intern Med*. 2018; 168(3): 210-20.
- Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014; 1(1):ofu024.
- Pelton SI, Shea KM, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Edelsberg J. Rethinking risk for pneumococcal disease in adults: the role of risk stacking. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(1): ofv020.
- Curcio D, Cané A, Isturiz R. Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults: critical analysis of the evidence. *Int J Infect Dis*. 2015; 37: 30-5.
- Morton JB, Morrill HJ, LaPlante KL, Caffrey AR. Risk stacking of pneumococcal vaccination indications increases mortality in unvaccinated adults with Streptococcus pneumoniae infections. *Vaccine*. 2017; 35(13): 1692-7.
- Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015; 70(10): 984-9.
- Doruk S, Tertemiz KC, Kömüs N, Uçan ES, Kiliç O, Sevinç C. Community acquired pneumonia and direct hospital cost. *Türk Toraks*. 2009; 57(1): 48-55.
- Kosar F, Alici DE, Hacibedel B, Arpınar Yigitbas B, Golabi P, Cuhadaroglu C. Burden of community-acquired pneumonia in adults over 18 y of age. *Human Vaccin Immunother*. 2017; 13(7): 1673-80.
- Lynch JP 3rd, Zhanell GG. Streptococcus pneumoniae: does antimicrobial resistance matter? *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30(2):210-38.
- Lynch JP 3rd, Zhanell GG. Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med*. 2010; 16(3): 217-25.
- Song JH, Dagan R, Klugman KP, Fritzell B. The relationship between pneumococcal serotypes and antibiotic resistance. *Vaccine*. 2012; 30(17): 2728-37.
- Hasçelik 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. Poster Presented at 17th International Congress on Infectious Diseases (2-5 March 2016, Hyderabad, India) [Internet]. London: F1000 Research Ltd. [erişim 21 Ocak 2018]. <https://f1000research.com/posters/5-546>.
- Yıldırım I, Shea KM, Pelton SI. Pneumococcal disease in the era of pneumococcal conjugate vaccine. *Infect Dis Clin Am North Am*. 2015; 29(4): 679-97.
- Musher DM. Pneumococcal vaccination in adults [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 21 Ocak 2018]. <https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-vaccination-in-adults>.
- Gentile A, Bazán V. Prevention of pneumococcal disease through vaccination. *Vaccine*. 2011; 29(Suppl. 3): C15-25.
- Tromp KM, Campbell MW, Vazquez A. Recent developments and future directions of pneumococcal vaccine recommendations. *Clin Ther*. 2015; 37(5): 928-34.
- Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2000; 49(RR-9): 1-35.
- Pebody RG, Leino T, Nohynek H, Hellenbrand W, Salmaso S, Rutu P. Pneumococcal vaccination policy in Europe. *Euro Surveill*. 2005; 10(9): 174-8.

42. Pilişvili T, Bennett NM. Pneumococcal disease prevention among adults: strategies for the use of pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2015; 33(Suppl. 4): D60-5.
43. Musher DM. How effective is vaccination in preventing pneumococcal disease? *Infect Dis Clin North Am*. 2013; 27(1): 229-41.
44. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008; 83(42): 373-84.
45. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (1): CD000422.
46. Musher DM, Rueda-Jaimes AM, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Effect of pneumococcal vaccination: a comparison of vaccination rates in patients with bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2006;43(8):1004-8.
47. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(7): 909-17.
48. Suzuki M, Dhoubhadal BG, Ishifuji T, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(3): 313-21.
49. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991; 325(21): 1453-60.
50. Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus FW. Efficacy of PPV23 in preventing pneumococcal pneumonia in adults at increased risk - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0146338.
51. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet*. 2000; 355(9221): 2106-11.
52. Blanchard-Rohner G, Pollard AJ. Long-term protection after immunization with protein-polysaccharide conjugate vaccines in infancy. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10(5): 673-84.
53. Romero-Steiner S, Musher DM, Cetron MS, et al. Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(2): 281-8.
54. Musher DM, Manoff SB, Liss C, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis*. 2010; 201(4):516-24.
55. Musher DM, Sampath R, Rodriguez-Barradas MC. The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence? *Clin Infect Dis*. 2011; 52(5): 633-40.
56. Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Hum Vaccin*. 2011; 7(9): 919-28.
57. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine*. 2012; 30(30): 4435-44.
58. Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis*. 2012; 205(9):1408-16.
59. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. *Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi*. 13.03.2009 Tarih ve 7941-2009/17 Sayı. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2009.
60. Grabenstein JD, Weber DJ. Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries, influenced by pediatric pneumococcal vaccination uptake. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(6): 854-64.
61. Zangeneh TT, Baracco G, Al-Tawfiq JA. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on the changing epidemiology of pneumococcal infections. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10(3): 345-53.
62. Özkan S, Ceyhan M. *Ulusal Aşı Çalıştayı (27-29 Mart 2014, Ankara) Raporu*. Ankara: Sağlık Bakanlığı ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2014.
63. Plosker GL. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a review of its use in adults. *Drugs*. 2015; 75(13): 1535-46.
64. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine*. 2013; 31(35): 3577-84.
65. Ewald H, Briel M, Vuichard D, Kreutle V, Zhydkov A, Gloy V. The clinical effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113(9): 139-46.
66. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63(37): 822-5.
67. Dagan R, Poolman J, Siegrist CA. Glycoconjugate vaccines and immune interference: a review. *Vaccine*. 2010; 28(34): 5513-23.
68. Frenck RW Jr, Gurtman A, Rubino J, et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clin Vaccine Immunol*. 2012; 19(8): 1296-303.
69. Schwarz TF, Flamaing J, Rümke HC, et al. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged ≥ 65 years. *Vaccine*. 2011; 29(32): 5195-202.
70. Schwarz TF, Schmoele-Thoma B. Assessment of functional antibacterial opsonophagocytic antibodies elicited by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with trivalent influenza vaccine in a randomized clinical trial in adults aged ≥ 65 years. *Vaccine*. 2013; 31(2): 291-4.
71. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015; 372(12): 1114-25.
72. van Werkhoven CH, Bonten MJ. The Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA): what is the future of pneumococcal conjugate vaccination in elderly? *Future Microbiol*. 2015;10(9): 1405-13.
73. Öksüz L, Gürler N. Bir üniversite hastanesinde yetişkin hastalardan izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının serotip dağılımı ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bül*. 2017; 51(3): 195-208.
74. Isturiz RE, Hall-Murray C, McLaughlin JM, et al. Pneumococcal conjugate vaccine use for the prevention of pneumococcal disease in adults <50 years of age. *Expert Rev Vaccines*. 2018; 17(1): 45-55.
75. Hochman M, Cohen PA. Reconsidering guidelines on the use of pneumococcal vaccines in adults 65 years or older. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(12): 1895-6.
76. Musher DM, Rodriguez-Barradas MB. Why the recent ACIP recommendations regarding conjugate pneumococcal vaccine in adults may be irrelevant. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(2): 331-5.
77. van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. The impact of age on the efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(12): 1835-8.
78. Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017; 35(34): 4444-9.
79. van Deursen AMM, van Houten MA, Webber C, et al. Immunogenicity of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in older adults with and without comorbidities in the Community-Acqui-

- ired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Clin Infect Dis*. 2017; 65(5): 787-95.
80. Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine*. 2018; 36(11): 1477-83.
 81. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64(34): 944-7
 82. Musher DM, Rueda AM, Nahm MH, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Initial and subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis*. 2008; 198(7): 1019-27.
 83. Goldblatt D, Southern J, Andrews N, et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(9): 1318-25.
 84. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013; 31(35): 3594-602.
 85. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine*. 2014; 32(20): 2364-74.
 86. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu LM, et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(6): 736-42.
 87. Frenck RW Jr, Figuet A, Gurtman A, et al. Immunogenicity and safety of a second administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine 5 years after initial vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2016; 34(30): 3454-62.
 88. Macintyre CR, Ridda I, Gao Z, et al. A randomized clinical trial of the immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent polysaccharide vaccine in frail, hospitalized elderly. *PLoS One*. 2014; 9(4): e94578.
 89. de Roux A, Schmöele-Thoma B, 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.
 90. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013; 31(35): 3585-93.
 91. O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis*. 2007; 7(9): 597-606.
 92. Manoff SB, Liss C, Caulfield MJ, et al. Revaccination with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces elevated and persistent functional antibody responses in adults aged ≥65 years. *J Infect Dis*. 2010; 201(4): 525-33.
 93. Hammitt LL, Bulkow LR, Singleton RJ, et al. Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hyporesponsiveness. *Vaccine*. 2011; 29(12): 2287-95.
 94. Centers for Disease Control (CDC). Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee: Pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1989; 38(5): 64-8, 73-6.
 95. Mourtzoukou EG, Pappas G, Peppas G, Falagas ME. Vaccination of asplenic or hyposplenic adults. *Br J Surg*. 2008; 95(3): 273-80.
 96. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(3): e44-100.
 97. Aşıyla Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı. *Risk Grubu Aşılamaları Genelgesi*. 17.06.2016 Tarih ve 21001706/131.99 Sayı. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2016.
 98. Porchia BR, Bonanni P, Bechini A, Bonaccorsi G, Boccacini S. Evaluating the costs and benefits of pneumococcal vaccination in adults. *Expert Rev Vaccines*. 2017; 16(2): 93-107.
 99. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Nuorti JP, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA*. 2012; 307(8): 804-12.
 100. Rodríguez González-Moro JM, Menéndez R, Campins M, et al. Cost effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccination program in chronic obstructive pulmonary disease patients aged 50+ years in Spain. *Clin Drug Investig*. 2016; 36(1): 41-53.
 101. Cho BH, Stoecker C, Link-Gelles R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine*. 2013; 31(50): 6011-21.
 102. Smith KJ, Nowalk MP, Raymund M, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in immunocompromised adults. *Vaccine*. 2013; 31(37): 3950-6.
 103. Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, Trotter CL, Miller E, Edmunds WJ. Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis. *BMJ*. 2012; 345: e6879.
 104. Akin L, Kaya M, Altinel S, Durand L. Cost of pneumococcal infections and cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination at risk adults and elderly in Turkey. *Hum Vaccin*. 2011; 7(4): 441-50.
 105. Shiri T, Datta S, Madan J, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017; 5(1): e51-9.
 106. Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: a systematic review of the literature. *Vaccine*. 2017; 35(22): 2882-91.
 107. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *Eur Respir J*. 2015; 45(6): 1632-41.
 108. Mendes RE, Hollingsworth RC, Costello A, et al. Noninvasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes recovered from hospitalized adult patients in the United States in 2009 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(9): 5595-601.
 109. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA - analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(3): 301-9.
 110. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect*. 2013; 67(1): 11-8.
 111. Hak E, Grobbee DE, Sanders EA, et al. Rationale and design of CAPITA: A RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med*. 2008; 66(9): 378-83.
 112. Rozenbaum MH, Hak E, van der Werf TS, Postma MJ. Results of a cohort model analysis of the cost-effectiveness of routine immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine of those aged ≥65 years in the Netherlands. *Clin Ther*. 2010; 32(8): 1517-32.
 113. van Deursen AMM, van Houten MA, Webber C, et al. Immunogenicity of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in older adults with and without comorbidities in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Clin Infect Dis*. 2017; 65(5): 787-95.

114. Musher DM. Should 13-valent protein-conjugate pneumococcal vaccine be used routinely in adults? *Clin Infect Dis.* 2012; 55(2): 265-7.
115. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, *et al.* A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2010; 362(9): 812-22.
116. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, *et al.* Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics.* 2010; 125(3): 429-36.
117. Isturiz R, Sings HL, Hilton B, Arguedas A, Reinert RR, Jodar L. Streptococcus pneumoniae serotype 19A: Worldwide epidemiology. *Expert Rev Vaccines.* 2017; 16(10): 1007-27.
118. Plishvili T, Lexau C, Farley MM, *et al.* Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010; 201(1): 32-41.
119. Corcoran M, Vickers I, Mereckiene J, *et al.* The epidemiology of invasive pneumococcal disease in older adults in the post-PCV era. Has there been a herd effect? *Epidemiol Infect.* 2017; 145(11): 2390-9.
120. Burns IT, Zimmerman RK. Immunization barriers and solutions. *J Fam Pract.* 2005; 54(1 Suppl.): S58-62.
121. Kimmel SR, Burns IT, Wolfe RM, Zimmerman RK. Addressing immunization barriers, benefits, and risks. *J Fam Pract.* 2007; 56(2 Suppl. Vaccines): S61-9.
122. Grogg SE, Schultz J. Call to action on pneumococcal disease: review of vaccination evidence and outcomes of webcast programs. *J Am Osteopath Assoc.* 2015; 115(6 Suppl.): S6-25.
123. Ghadieh AS, Hamadeh GN, Mahmassani DM, Lakkis NA. The effect of various types of patients' reminders on the uptake of pneumococcal vaccine in adults: A randomized controlled trial. *Vaccine.* 2015; 33(43): 5868-72.
124. Dolan GP, Harris RC, Clarkson M, *et al.* Vaccination of healthcare workers to protect patients at increased risk of acute respiratory disease: summary of a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013; 7(Suppl. 2): 93-6.
125. Rosch JW. Promises and pitfalls of live attenuated pneumococcal vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(10): 3000-3.

Kısaltmalar

AB:	Avrupa Birliği
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACIP:	Advisory Committee on Immunization Practices
AIDS:	Acquired immunodeficiency syndrome
ART:	Antiretroviral tedavi
AOM:	Akut otitis media
BOS:	Beyin-omurilik sıvısı
CAPAMIS:	Community-Acquired Pneumonia, Acute Myocardial Infarction and Stroke
CAPITA:	Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EMA:	European Medicines Agency
FDA:	Food and Drug Administration
GBP:	Genişletilmiş Bağışıklama Programı
HIV:	Human immunodeficiency virus
İPH:	İnvazif pnömokok hastalığı
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPA:	Konjuge pnömokok aşısı
MDR:	Multidrug resistant
OPA:	Opsonofagositer aktivite
PDOP:	Penisiline duyarlı olmayan pnömokoklar
PPA:	Polisakarid pnömokok aşısı
SGK:	Sosyal Güvenlik Kurumu
SUT:	Sağlık Uygulama Tebliği
TGP:	Toplumda gelişen pnömoni