

BÖLÜM 33

TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ

Ebru UĞRAŞ TİRYAKI¹

PNÖMOKOK ENFEKSİYONLARI

Streptococcus pneumoniae (pnömokok), toplum kökenli pnömoninin önde gelen sebepleri arasında yer almaktadır. Pnömokokal pnömoni insidansı, ileri yaş ve tıbbi komorbiditesi olan kişilerde oldukça yüksektir. Pnömokok enfeksiyonu tüm dünyada yılda yaklaşık 2 milyon ölüme neden olmaktadır. *Streptococcus pneumoniae* sıklıkla nazofarenksi kolonize etmekte olup, pnömoniyeye, sinüslere ya da orta kulaklara yol açarak tıbbi morbiditeye ve mortaliteye neden olabilmektedir. Bakteriler ayrıca epitel hücre yüzeyine de girerek lokal enfeksiyon veya bakteriyemiye neden olabilmektedir. Plevra ve meninksler, enfeksiyonun lokal yayılımı veya bakteriyemi ile sonuçlanabilmektedir. İnva-zif pnömokok hastalığı (IPD), kan, serebrospinal sıvı veya plevral boşluk gibi normal olarak steril bir bölgeden bakterilerin izolasyonu olarak tanımlanır ve solunum epitelinin istilasından kaynaklanmaktadır (1).

PNÖMONİ TANIMI

Streptococcus pneumoniae, dünya genelinde milyonlarca insanın ölümüne neden olan bulaşıcı bir patojen türüdür. Bu bakterinin sebep olduğu hastalıklar pnömokokal hastalıklar şeklinde sınıflandırılmaktadır. Bu bakteri, konağın nazofarinksine semptomsuz şekilde kolonize olur ve bu hal taşıyıcılık şeklinde adlandırılmaktadır. Çocuklarda yetişkinlere kıyasla taşıyıcılık daha fazla bulunmaktadır. Pnömoni günümüzde en sık olarak görülen pnömokokal hastalık olduğu belirtilmektedir. Pnömokokal pnömoni evrensel bir sağlık problemidir ve beş yaşından küçük bebekleri, yaşlı bireyleri ve önceden herhangi bir hastalığı bulunan kişileri önemli düzeyde etkilemektedir. *Streptococcus pneumoniae*, konağın dokularına bağlanmasını, bu dokuların içerisine girmesine

¹ Uzm. Dr., Şerafettin Sabuncuoğlu Aile Sağlığı Merkezi, Aile Hekimi, ebruugras@hotmail.com

olanak sağlayan ve konak immün yanıtından kaçmasını sağlayan çok yönlü virülans faktörleri bulunmaktadır (2).

Bununla beraber pnömokok olarak da tanınan gram pozitif bir bakteri türü olan streptococcus pneumoniae, hem oksijenli hem de oksijensiz şartlarda yaşayabilmektedir. Çoğunlukla diplokok şeklinde bulunan fakültatif bir anaerob özelliği göstermektedir (2). Günümüze kadar teşhis edilmiş ve karakterize edilmiş 97 streptococcus pneumoniae serotipi bulunmaktadır ve bakteride bulunan kapsül polisakkariti virülanstan sorumlu olmaktadır (3).

Streptococcus pneumoniae, beş yaşından küçük çocuklarda ve yetişkin bireylerde birden fazla klinik hastalıklara sebep olan endemik bir global patojen türüdür. İnvaziv olmayan pnömokokal hastalıklar otit, sinüzit ve toplum kaynaklı pnömoniye içermektedir (4).

İnvaziv pnömokokal hastalıklar, pnömokokun normal durumlarda steril bir alana yayılması manasına gelmektedir; bu durum da bakteremi, ampiyem, menenjit, endokardit ve osteomyelit gibi komplikasyonlara sebep olmaktadır (4).

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

İnvaziv pnömokok enfeksiyonu, invaziv olmayan hastalıktan daha az görüldüğü halde, hayati mortalite tehlikesi (menenjit için %10'a ve bakteriyemi için %15'e kadar) taşımakta olup, hayatını sürdüren bireylerde kayda değer seckeller bırakabilmektedir (5). Bununla beraber, ampirik antibiyotiklerin sıkça kullanılması ve sıkça zamanında kültür ya da idrar antijen verilerinin kullanılmaması sebebiyle, primer ve invaziv pnömokok hastalığının doğru yükü son derece küçümsenmektedir. Beş yaşından küçük çocuklar, yaşlı bireyler, yüksek tehlikeli komorbid rahatsızlığı bulunanlar, madde kullanımı olan bireyler invaziv pnömokok hastalıkları için bilhassa yüksek tehlike gurubunda yer almaktadır (4).

İşlevsel veya anatomik asplenisi bulunan, orak hücreli anemi hastalığı tanısı alan genç bireylerde de invaziv pnömokok hastalığı için tehlike altında bulunmaktadırlar. Asplenik hasta bireylerde invaziv pnömokok hastalığından kaynaklanan ölüm oranı %50 den üzerindedir (6). Altta yatan solid veya hematolojik maligniteler sebebiyle tedavi gören hasta kişiler, ilginç bir biçim-

de, bu enfeksiyonların %20'sinden azı nötropeni evrelerinde meydana geldiği halde, yüksek invaziv pnömokokal hastalık sayılarına sahip oldukları belirtilmektedir (7). Antiretroviral tedavisi gören HIV'li kişilerde invaziv pnömokok hastalığının genel olarak önemli derecede azaldığı bildirilmiştir. Fakat, invaziv pnömokokal hastalık tehlikesi, HIV bulaşmış kişilerde HIV bulaşmamış yetişkin bireylerle kıyaslandığında 35 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (8).

Yaştan bağımsız olarak, kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım hastalığı, böbrek yetmezliği ve Diabetes mellitus gibi öteki eşlik edebilen kronik durumların mevcudiyeti, bunun haricinde aktif olarak sigara kullanmak, alkol kullanmak ve intravenöz ilaçların kullanılması da invaziv pnömokok hastalığı bakımında risk oranını artırmaktadır (4).

TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ TANI VE TEDAVİSİ

Toplum kökenli pnömoni tanımı 14 gün öncesine kadar hastanede yatışı olmayan daha öncesinde sağlıklı olan, toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir. Toplum kökenli pnömoniler yaşla birlikte ve komorbid hastalıklar ile birlikte artmaktadır.

Toplum kökenli pnömoni tanısında enfeksiyon bulguları ateşlenme, terleme, taşikardisi olan bir hastada bu enfeksiyonun akciğerde lokalize olduğunu gösteren solunumsal bulguların (öksürük, balgam, dispne, takipne, oskültasyonda tuber sufl gibi konsolidasyon bulguları) bir arada olmasıyla konur. Göğüs radyoloji grafisinde yeni veya değişen pulmoner infiltrasyonlar görülmektedir. Konsolide bir alanın varlığı veya lobar bir görünümün olması daha çok pnömokoksik pnömoniyi düşündürmektedir. Akut enfeksiyon bulguları ve pulmoner fonksiyon bozukluğuyla uyumlu laboratuvar bulguları eşlik edilmektedir. Örneğin lökositoz, CRP ve prokalsitonin artışı olabilmektedir.

CURB-65, BTS (British Toracic Society) tarafından önerilmiş bir skorlama sistemidir. Hastaneye yatış endikasyonu koymada ve mortaliteyi değerlendirme açısından faydalıdır. Değerlendirmeye alınan kriterlerin az olması birinci basamak merkezlerde de uygulanabilirlik açısından yarar sağlamaktadır (Tablo 1). CURB-65 ≥ 2 ve üzeri olan hastaların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gereklidir (9).

Tablo 1. CURB-65 Skorlaması (10)

1. Confusion (konfüzyon)
2. Urea (üre) > 42.8 mg/dL, [BUN ölçülüyorsa >20 mg/dL (7 mmol/L)]
3. Respiratory rate (Solunum sayısı) \geq 30/dakika
4. Blood pressure (Kan basıncı) (Sistolik < 90 mmHg veya Diyastolik \leq 60 mmHg)
5. Yaş 65 yaş ve üzeri olması
Her bir ölçütün varlığı 1 puan olarak hesaplanır.

0-1: Düşük risk (< %3 mortalite) 2: Orta risk (%3-15 mortalite) 3-5: Yüksek risk (> %15 mortalite).

Tedavi süresi sorumlu etkene göre değişmektedir. Bu süre genellikle 7-10 gün civarındır. Etken belli ise pnömokok pnömonisinde 7 gün, mycoplasma ve chlamydia pnömonisinde 14 gün, Legionella pnömonisinde tedavi süresi 14-21 gün olmalıdır. Antibiyotik tedavisi verilirken hastanın klinik durumu dikkat edilmelidir. Etkene etki eden bir antibiyotik tedavisi uygulandığında klinik bulgularda 48-72 saat içinde bir düzelleme beklenmektedir. Bu nedenle klinik durumda büyük oranda kötüleşme yoksa başlanan tedavi ilk 72 saatte değiştirilmemesi önerilmektedir.

PNÖMOKOK AŞILARI

Pnömonokokal hastalık yaşla beraber ciddi morbidite ve mortalite yüküne sebep olmaktadır. Aşılama ile önlenilebilir bir hastalık olması nedeni ile koruyucu hekimlik açısından büyük bir önem taşımaktadır.

Pnömonokokların fagositer hücrelere karşı en hayati koruyucu mekanizmaları kapsül yapılarıdır, kapsül bakteriyi fagositozdan koruyan virulans faktörüdür. Bu nedenle pnömokok aşılarının en önemli yapıtaşlarını kapsül polisakkaritleri oluşturmaktadır. Pnömonokok aşılama ile pnömokoklara karşı antikorları harekete geçirmekle birlikte, mukozal bağışıklık ve immünolojik hafıza sağlamak hedeflenmektedir (4).

Yetişkinlerde pnömokok hastalıklarından korunabilmek için polisakkarit pnömokok aşısı (PPA23) ve konjuge pnömokok aşısı (KPA13) olmak üzere iki tür aşı türü bulunmaktadır (9).

POLİSAKKARİT PNÖMOKOK AŞISI (PPA23)

PPA23 23 serotipten (serotip 1, 2, 3, 4, 5,6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F) oluşan kapsüller 19 polisakkarit antijeniyle oluşturulduğu bildirilmektedir. Pnömonokun en sık enfeksiyon sebebi olup 23 serotipinin kapsül polisakkarit antijenini bulundurmaktadır. PPA23 aşısı, 1983'te ruhsat almıştır ve yetişkinlerle beraber 2 yaşından büyük çocuklarda kullanılmaktadır (4).

Polisakkarit aşılarda T hücrelerinin uyarılmaması sebebiyle sürekli olarak immün cevap oluşturamadıkları belirtilmektedir. Etki mekanizmaları humoral immün yanıt üzerine yapılmıştır. Serotiplerin hepsine karşı olan cevaplar benzerlik göstermemekle beraber bireyden bireye farklılık gösterebilir ve aşı yapıldıktan sonrasındaki 2-3 hafta içerisinde antikor yanıtı gelişmektedir. 50 yaş üzeri bireylerde antikor cevabının 1-2 yıl içerisinde hızlı bir şekilde düşüşe geçtiği ve neredeyse 10 yıla kadar düşük şekilde seyrettiği bildirilmiştir (12).

PPA23'ün aşısına en çok ihtiyacı olan bireyler olan yaşlı yetişkin hastalarda ve immün sistemi düşük bireylerde hem immünojenitesinin hemde etkinliğinin düşük olduğu belirtilmektedir (13). Kapsül polisakaridlerinin oluşturduğu B hücresi cevabı T hücrelerinden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Bu sebeple immün yanıt kısa süreli olup, anamnestic bir yanıt da meydana gelmez (4).

PPA23 devamlı immün cevabı oluşturamadığından antikor cevabın devamlılığını sağlamak bakımından aşılanmanın tekrar yapılmasına gereksinim vardır. Fakat sağlıklı yetişkin ve yaşlı kişilerde aşılanmanın kısa aralıklar ile yapılması antikor seviyesini azaltabildiği belirtilmektedir (14). PPA23, yalnızca IgM antikorlarından oluştuğu ve bir birincil yanıt meydana getirdiğinden dolayı korunma da kısa sürelidir ve bu sebeple yapılan ilk dozdan en az 5 yıl sonra bireyin tekrardan aşılanması gerekmektedir (9).

Konjuge Pnömonokok Aşısı (KPA)

Konjuge pnömonokok aşısı, bir taşıyıcı proteine konjuge edilmiş Streptococcus pneumoniae bakterisinin kapsülünden elde edilen polisakkaritlerden oluşmaktadır. Pnömonokok polisakkarit aşısının aksine, pnömonokok konjuge aşı 2 yaşından küçük çocukları korumaktadır. Pnömoni, menenjit, orta kulak iltihabı ve bakteriyemi gibi ciddi pnömonokok hastalıklarına karşı koruma sağlamaktadır. İlk pnömonokok konjuge aşısı, 7 valentli bir ürün (KPA7) 2000 yılında ABD'de onaylanmıştır, ancak artık kullanılmamaktadır. 2009 yılından beri iki

konjuge aşı mevcuttur, biri 10 valanlı KPA10 aşısı, diğeri 13 valanlı KPA13 aşısıdır. Bu aşılar 1, 3, 5, 6A, 7F ve 19A serotipine karşı etkilidirler (15).

KPA13 ve KPA10, pnömokok hastalığına neden olan en yaygın 13 ve 10 türden kapsül polisakkaritlerinden oluşur ve difteri toksini ile neredeyse aynı olan toksik olmayan bir proteine kovalent olarak bağlanmaktadır. Bir proteine bu kovalent bağlanma, polisakkaridi bebeklerde ve yeni yürümeye başlayan çocuklarda antijenik hale getirmektedir. KPA10 ve KPA13, 2009'dan beri bebekler ve çocuklar için önerilmektedir. KPA13'ün 2012'den beri seçilmiş yüksek riskli yetişkinlerde ve 2014'ten bu yana 65 yaş ve üzeri tüm yetişkinlerde kullanılması önerilmeye başlanmıştır (15, 16).

Orta veya şiddetli hastalığı (vücut sıcaklığı ≥ 39 °C) olan bebekler, durumları düzelene kadar aşılammamalıdır. KPA uygulaması sırasında ateşin yanı sıra kızarıklık, ağrı ve şişlik gibi bazı lokal reaksiyonların meydana geldiği bildirilmiştir (15).

Erişkinlerde Pnömokok Aşılması

Altta yatan hastalığı olanlar veya bağışıklık sistemi zayıflamış olanlar dahil olmak üzere pnömokok hastalığına yakalanma riski yüksek olan yaşlılar ve diğer yetişkinler, pnömokok hastalığının yükünün çoğunu taşımaktadır. Kişilerarası hastalık bulaşma potansiyeli nedeniyle, uzun süreli bakım tesislerinde yaşayan yaşlı yetişkinler, pnömokok hastalığına yakalanma açısından daha fazla yüksek risk altındadır (17). İlerleyen yaşla birlikte pnömokok hastalığının görülme oranı artmaktadır ve dünya genelinde 60 yaş ve üzerindeki insan sayısının 2015 ile 2050 arasında ikiye katlanmasının (900 milyondan 2,1 milyara) çıkması beklendiğinden, yaşlı yetişkinlerdeki pnömokok hastalığı önemli halk sağlığı sorunu olmaya devam edecektir (18).

Piyasaya sürüldüklerinden bu yana pnömokok aşı dağıtımında büyük adımlar atılırken, yetişkin pnömokok aşı kapsamındaki önemli boşluklar devam etmektedir. Örneğin, 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde, 65 yaş ve üstü yetişkinlerin yalnızca %61,3'ü önerilen pnömokok aşılarını aldığı bildirilmiştir. Avrupa çapında, yetişkin pnömokok aşıları için öneriler ve finansman, yaş ve risk grupları açısından büyük ölçüde farklılık göstermekte olup, uygulama ve kapsamı optimalin altında kılmaktadır. Yetişkin pnömokok aşılmasının tüm faydalarının açıkça ifade edilmesi ve ampirik olarak ölçülmesi, kapsam boşluklarını kapatma çabalarını teşvik etmeye ve yetişkinlerin aşı

ile önlenebilir bir hastalıktan uygun korumayı almalarını sağlamaya yardımcı olabileceği belirtilmektedir (18, 19).

Yaşlılar, pnömokok hastalığı riski altındadır ve enfekte olduklarında daha yüksek ölüm oranlarına sahiptir. Bu sebeple tüm yaşlı hastaların (yaş > 65) PPSV23 aşısı olması gerekmektedir. Altta yatan hastalıkları olan yetişkin bireylerin yaptırmaları gereken aşular Tablo 1 gösterilmektedir.

Tablo 2. İmmünizasyon uygulamaları tavsiye komitesine (ACIP) göre altta yatan hastalıkları olan yetişkin bireylerin yaptırmaları gereken aşular (19)

Hastalık	KPA13	PPA23
Kalp hastalığı	-	+
Akciğer hastalığı	-	+
Karaciğer hastalığı	-	+
Diabetes mellitus	-	+
Beyin omurilik sıvısı sızıntısı	+	+
Koklear implantlar	+	+
Alkolizm	-	+
Sigara kullanımı	-	+
Doğumsal / travma	+	+
Edinilmiş veya konjenital immün yetmezlik	+	+
HIV enfeksiyonu	+	+
Kronik böbrek yetmezliği	+	+
Nefrotik sendrom	+	+
Lösemi	+	+
Lenfoma	+	+
Hodgkin hastalığı	+	+
Genelleştirilmiş malignite	+	+
İatrojenik immünosupresyon	+	+
Organ nakli	+	+

Erişkinlerde Pnömomokok Aşılama Önerileri

Pnömomokok aşularının, güncel ACIP tavsiyelerine benzer şekilde ≥ 50 yaşından büyük kişilerde tehlike gruplarına önce KPA, en erken 8 hafta sonrasında olacak biçimde PPA23; tehlike grubundan alakasız olarak ≥ 65 yaşın üstündeki her kişiye önce KPA, ondan sonra en erken 8 hafta olacak biçimde PPA23 aşı-

laması; 18-49 yaş aralığındaki daha önce aşı yapılmamış risk gruplarına da kesinlikle pnömokok aşısının yapılması gerektiği bildirilmektedir. Bunun dışında <65 yaşından önce ilk dozu PPA23 olarak aşılanmış tehlike grupları için PPA23' ten e bir yıl sonra KPA; ilk PPA23' ten sonra ise en az 5 yıl geçmesi gerektiği ve daha sonra ikinci PPA23 aşısının yapılması gerektiği önerilmektedir (12).

Pnömokok Aşılarının Uygulama Şekli, Kontrendikasyonları ve İstenmeyen Etkileri

Pnömokok aşıları 0.5 ml olarak intramusküler şekilde uygulanması gerektiği bildirilmektedir. Bölgesel reaksiyon tehlikesi yüksek olduğundan intradermal olarak uygulanmaması gerektiği belirtilmektedir. PPA23'ün subkutan olarak da uygulanabildiği ancak KPA13'ün yalnızca intramusküler olarak uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır (12).

Kontrendikasyonların her iki aşı türü için de ortak olduğu belirtilmektedir. Daha önce yapılan dozlarda aşı ve içerisindekilere karşı anaflaktik reaksiyon oluşanlara aşının uygulanmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Difteri toksoidi bulunduran bir aşıya karşı anaflaktik reaksiyon meydana gelen bir kişiye KPA13 aşısının yapılmaması gerekmektedir (12).

Sık olarak gözlemlenen ve istenmeyen etkiler ise enjeksiyon alanında eritem, şişlik, ağrı ve enjeksiyonun yapıldığı koldaki hareket kısıtlılığının yanında halsizlik, baş ağrısı, titreme, iştahsızlık, myaljiler ve artraljiler gibi sistemik reaksiyonların meydana gelmesidir. 39°C'den daha yüksek ateş nadir olarak da olsa görülmektedir. Ateş yükselmesi çoğunlukla, aşıdan hemen sonraki 24 saat içerisinde görülmekte olup yine 24 saat içerisinde kendiliğinden kaybolmaktadır. (12).

SONUÇ

Bu bölümde pnömoni tanımı epidemiyolojisinden tanı ve tedavi kriterlerinden bahsedilmiştir. CURB-65 skorlamasının önemi vurgulanmıştır. Skorum sistemi hastaların tanı ve izleminde hekimlere yardımcı olan araçlardır. Asla klinik değerlendirmenin yerini alamaz, yardımcı klinik değerlendirmeye ek katkı sağlaması şeklinde olmaktadır. Sonuç olarak özellikle yaşlılar, komorbid hastalığı olanlar pnömokok hastalığı riski altındadır ve Sağlık Bakanlığının aşı çizelgesine göre aşı olmaları tavsiye edilmelidir. Aşılama ile önlenilebilir bir hastalık olması sebebi ile koruyucu hekimlik açısından büyük bir önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Yağcı İ, Sarıkaya S. (2020). The effects of COVID-19 on Physical Medicine and Rehabilitation in Turkey in the first month of pandemic, *Turk J Phys Med Rehab*, 66(3):244-251
2. Bridy-Pappas AE, Margolis MB, Center KJ, Isaacman DJ. (2005). Streptococcus pneumoniae: description of the pathogen, disease epidemiology, treatment, and prevention, *Pharmacother J. Hum. Pharmacol. Drug Ther*, 25(9): 1193–1212.
3. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, et al. (2015). Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future, *Clin. Microbiol. Rev*, 28(3): 871–899.
4. Berical AC, Harris D, Dela CS, Possick JD. (2016). Pneumococcal vaccination strategies: An update and perspective, *Annals of the American Thoracic Society*, 13(6): 933–944.
5. Huang SS, Johnsonb KM, Rayc TG. et al. (2011). Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States, *Vaccine*, 29(18):3398–3412.
6. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR et al. (2007). Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine, *Clin. Infect. Dis*, 44(11): 1428–1433.
7. Kumashi P, Girgawy E, Tarrand JJ, Rolston KV, Raad II, Safdar A. (2005). Streptococcus pneumoniae bacteremia in patients with cancer: disease characteristics and outcomes in the era of escalating drug resistance (1998-2002), *Medicine (Baltimore)*, 84(5): 303–312.
8. Heffernan RT, Barrett NL, Gallagher KM, et al. (2005). Declining incidence of invasive Streptococcus pneumoniae infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy, 1995–2000. *J Infect Dis*, 191:2038–2045.
9. Ziad A. Memish, Malak Almasri, Abdulhafeez Turkestani, Ali M. Al-Shangiti, Saber Yezli . Etiology of severe communityacquired pneumonia during the 2013. *International Journal of Infectious Diseases* 2014; 25:186-190.
10. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi. Pnömoni. 2017; Ocak sayısı
11. Erten HÇ, Koah Hastalarında İnfluenza Ve Pnömokok Aşılı İçin Aşılama Oranlarının Tespit Edilmesi Ve Aşılama Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi, Tıpta Uzamanlık Tezi, İstanbul, 2020.
12. Şenol, Esin, Azap A, Erbay A, Alp-Çavuş S, Karakuş R, Acar A. (2018). Erişkin Bağışıklamasının Hedefindeki Aşılardan Biri Olarak Pnömokok Aşısı: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Erişkin Bağışıklaması Çalışma Grubu Uzlaş Raporu, *Klinik Dergisi*, 31(1): 2-18.
13. Musher DM, Sampath R, Rodriguez-Barradas MC. (2011). The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence?, *Clin. Infect. Dis*, 52(5):633–40.
14. Grabenstein JD, Manoff SB. (2012). Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults, *Vaccine*, 30(30): 4435–4444.
15. Fardows J, Siddique AB, Farhana N, Islam TB. (2015). Review Update on Pneumococcal Conjugate Vaccine: A New Hope for Reduction of Pneumococcal Disease in Bangladesh, *Bangladesh Journal of Infectious Diseases*, 2(1): 19-22.
16. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. (2013). Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(1):CD000422.
17. Kupronis BA, Richards CL, Whitney CG. (2003). The Active Bacterial Core Surveillance Team. Invasive pneumococcal disease in older adults residing in long-term care facilities and in the community, *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(11):1520–1525.
18. Cafiero-Fonseca ET, Stawasz A, Johnson ST, Sato R, Bloom DE. (2017). The full benefits of adult pneumococcal vaccination: A systematic review. *PLoS ONE*, 12(10): e0186903.
19. Esposito S, Bonanni P, Maggi S, Tan L, Ansaldi F, Lopalco P, et al. (2016). Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid), *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 12(7):1777– 1194.