

Bölüm 14

PNÖMOKOK PROFİLAKSİSİ

İlkay KESKİNEL¹

Sık Görülen Bir Solunum Yolu Patojeni: Pnömonokok

Gram pozitif kapsüllü bir bakteri olan *Streptococcus pneumoniae* (diğer adıyla pnömokok) 1881'de Pasteur ve Sternberg tarafından keşfedilmiş olup 1918'deki İnfluenza pandemisinde pek çok ölümlü sonuçlanabilen pnömone enfeksiyonuna yol açmıştır (1,2). Günümüzde toplumda gelişen pnömoneilerin oldukça önemli bir kısmından pnömokoklar sorumludur (yaklaşık %20-50) (3). Pnömonokoklar, sadece üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları değil, otitis media, sinüzit, menenjit ve sepsis gibi enfeksiyonlara da sebep olabilir (4,5). Pnömonokok, hastalık yapmadan önce solunum yollarında kolonize de olabilir (6,7). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 0-18 yaş arası çocuklarda nazofarinks sürüntüleriyle ortaya konan pnömokok taşıyıcılığı prevalansı %6,4 olarak bulunmuştur (8).

Pnömonokokların 90'dan fazla serotipi tanımlanmıştır. Bunlardan en sık görülenler serotip 3 (%16.9), serotip 19 (%10.7) ve serotip 14'tür (%7.5). Pnömonokokların patojenisitesi serotiplere göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin serotip 2 sıklıkla invazif hastalık yapmaktayken, serotip 3, 4, 6A, 6B, 7, 9N, 9V, 11, 12, 14, 15A, 15F, 16, 18C, 22, 23A, 23B, 31, 33 ve 35'in daha yüksek mortalite oranlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (9).

Pnömonokokların içerdiği polisakkarit yapıdaki kapsülleri, virülansları açısından önemlidir ve bu bakterilerin immün sistemden kurtulmasına yardım edebilir. Pnömonokokların nötrofiller tarafından etkin bir biçimde fagosite edilebilmesi için kompleman opsonizasyonuna ihtiyaçları vardır. Pnömonokokların kapsülleri, kompleman aktivitesini inhibe ederek bu bakterilerin sistemik virülansına katkıda bulunur (10). Çoğu pnömokok bakterisinin kapsülü anyoniktir, diğer bir deyişle negatif yüklüdür, bu sayede mukus klirensinden daha kolay kurtulurlar. Bunun yanında fagositleri elektrostatik olarak da itebilirler (1). Bazı pnömokok suşları (7A, 7F, 14, 33F, 33A ve 37 gibi) ise yüklü olmadıklarından bu özelliklere sahip değildirler (11,12). Virülansa katkıda bulunan başka bir mekanizma da, biofilm oluşumudur (13,14,15).

¹ Dr. İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, e-mail: ilkaykeskinel@gmail.com,

Pnömonokok enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak görülebilir de, bazı durumlarda özellikle invazif pnömonokok enfeksiyonu riski artmış bulunmuştur (3,9). Bakteriyemiye neden olmayan pnömoni, orta kulak iltihabı ya da sinüzit gibi enfeksiyonlar, “mukoza” ya da “non-invazif” pnömonokok enfeksiyonu olarak isimlendirilir (16). Pnömonokok pnömonisi geçiren hastaların %10-30 kadarında bakteriyemi gelişir. Ayrıca menenjit, septik artrit ve sepsis gibi durumlarda, normal şartlarda bakterilerin bulunmadığı kan, plevra ya da periton boşluğu, sinovyal sıvı, beyin-omurilik sıvısı gibi bölgelerde pnömonokokların yerleşerek enfeksiyona neden olması hali “invazif” enfeksiyon olarak adlandırılır (9,16). Pnömonokoklarla gelişen (özellikle invazif) enfeksiyonlara eğilimi arttıran durumlar tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Özellikle invazif pnömonokok enfeksiyonu açısından riskli durumlar

>65 yaş
Kronik akciğer hastalığı KOA Astım
Kronik kardiyak sorunlar Konjestif kalp yetmezliği Kardiyomyopati
Kronik karaciğer hastalığı (siroz)
Diyabet
Sigara ve diğer tütün ürünleri kullanımı
Alkolizm
Uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımı
Konjenital ya da edinsel immün yetmezlikler (HIV dahil)
Kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom
Maligniteler (lösemi, lenfoma, multipl myelom vb)
Radyoterapi
Organ transplantasyonu
Koklear implant
Beyin omurilik sıvısı kaçağı
Splenektomi
Hemoglobinopatiler (orak hücre hastalığı vb)

Pnömonokok Aşuları

Pnömonoklara karşı immünizasyonla ilgili çalışmaların geçmişi, 1930-1940'lara dayanmaktadır. Hekzavalan özellikteki ilk Pnömonokok aşısı 1946 yılında geliştirilmiş, ancak antibiyotiklerle elde edilen yüksek başarı oranları, aşığı geri planda bırakmıştır. (1).

Günümüzde kullanılan pnömokok aşuları:

1. Polisakkarit Aşular:

1983'den beri kullanılmakta olan polisakkarit pnömokok aşısı, endüstriyel ülkelerde invazif pnömokok enfeksiyonlarının %90'ına neden olan 23 pnömokok serotipinin pürifiye kapsül polisakkaritine karşı geliştirilmiştir (PPV23, Pneumovax®) (17). Aşıya yanıt hem serotiplere, hem de uygulanan kişinin yaşına göre değişkenlik gösterir.

2. Konjuge Aşular:

Polisakkarit pnömokok aşısının küçük çocuklarda immünojenisitesi kısıtlıdır (18), bu nedenle geliştirilen konjuge aşı (PCV7, Prevnar®) 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde piyasaya sürülmüştür. 2008 yılında daha fazla serotipe karşı etkili PCV10 (Synflorix®) ve 2010 yılında da PCV13 (Prevnar-13®) aşularının çocuklarda kullanımı onaylanmıştır. PCV13 (ülkemizdeki ismiyle Prevenar-13®), ABD'de 2012 yılından beri erişkinlerde kullanılmaktadır. Bu tür aşılarda polisakkarit taşıyıcı bir proteinle konjuge edilmiştir. Taşıyıcı protein, polisakkaritin immünojenisitesini arttırmaktadır.

Henüz gündelik kullanımımıza girmemiş olsa da, biri 15 (Merck), diğeri 20 (Pfizer) serotipe karşı iki konjuge aşı daha geliştirilmiştir. İki 24-valanlı konjuge aşı (PCV24) da prelinik/erken klinik olarak denenmektedir (19).

Halen kullanılmakta olan ve yeni geliştirilen pnömokok aşularının serotip içerikleri, tablo 2'de gösterilmiştir (19).

Tablo 2. Pnömonokok aşularının serotipleri

Statü	Aşı	Serotipler
Onaylı	PPV23	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F
	PCV13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
Yeni geliştirilen	PCV15	PCV13 + 22F, 33F
	PCV20	PCV13 + 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F
	PCV24	PPV23 + 6A

Kime, Hangi Aşı?

- Daha önce hiç pnömokok aşısı yapılmamış ya da aşı geçmişi bilinmeyen 65 yaş ve üstü sağlıklı tüm bireylere önce konjuge aşı, bundan bir yıl sonra polisakkarit aşı
- Herhangi bir yaştaki erişkinler pnömokok açısından yüksek riskli ise (immünsupresyon, aspleni, koklea implantı, beyin-omurilik sıvısı kaçağı gibi) önce konjuge aşı, en az 8 hafta sonra polisakkarit aşı, polisakkarit aşından 5 yıl sonra yeniden polisakkarit aşı, 65 yaş üstünde sonuncudan en az 5 yıl sonra olmak üzere bir kez daha polisakkarit aşı (koklear implant ve beyin-omurilik sıvısı kaçağı olanlarda rapel dozuna gerek yoktur)
- Daha önce aşılanmamış komorbid durumu (kronik kalp, akciğer, karaciğer hastalığı, diyabet, sigara içiciliği, alkolizm) olan ancak immünokompetan 65 yaş ve üzeri hastalara önce konjuge, 1 yıl sonra polisakkarit aşı
- Daha önce bir kez polisakkarit aşı uygulanmış ve komorbid hastalığı olan ancak immünokompetan 65 yaş ve üzeri hastalara önce polisakkarit aşı, 1 yıl sonra konjuge aşı, ilk polisakkarit aşından 5 yıl sonra yeniden polisakkarit aşı
- Erişkinlerde yaş ne olursa olsun, konjuge aşı bir kez yapılmalıdır, rapel önerilmez (16)

SONUÇ

Aşılama, önlenebilir hastalıkların yaratacağı morbidite ve mortaliteyi önlemek açısından belki de en kolay ve en etkili koruyucu hekimlik uygulamalarından biridir. Dünya üzerindeki en başarılı aşılama programıyla bir virüsün eradikasyonuna örnek olarak çiçek aşısını verebiliriz. Yaygın aşılama kampanyaları sayesinde, Orthopox virüs ailesinden olan çiçek virüsüne bağlı son çiçek hastalığı, 1977 yılında Somali’de görülmüştür (17).

Pnömokoklara bağlı sağlık sorunları, pek çok farklı disiplinden hekimin karşısına sıklıkla çıkmaktadır. Her ne kadar pnömokoklar günlük pratikte genellikle “zor bakteri” gibi düşünülmesede, dirençli suşlara rastlamak mümkündür. İlk penisiline dirençli pnömokok, 1967 yılında Avustralya’da tanımlanmıştır. Bu suşun tetrasikline de dirençli olduğu bildirilmiştir (18). Özellikle penisilin alerjisi olan hastalarda ya da kombine tedavide veya streptokokkal toksik şok sendromu gibi toksinle ilişkili hastalıklarda protein inhibisyonu etkisinden yararlanmak üzere tercih ettiğimiz makrolidlere karşı pnömokok direnci 1990’lardan itibaren artmıştır (18,19,20,21). Penisilin ve makrolidlere en yüksek direnci gösteren suşların 6B, 6A, 9V, 14, 15A, 19F, 19A ve 23F olduğu bildirilmektedir

(18). Pnömonokok aşılmasının yaygınlaşmasından sonra, invazif pnömonokok enfeksiyonlarında ciddi bir azalma olmakla beraber, aşılarla yer almayan serotiplerle gelişen enfeksiyonlar artmaktadır (18).

Yukarıda belirtilen ve pnömonokok enfeksiyonları açısından risk taşıyan gruptakilerin aşılanmaları hem kendi sağlıkları, hem de toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır. Kronik hastalığı/komorbid durumları olan, sigara içen ve/veya alkolik kişileri izleyen hekimlerin, hasta kendilerine ne nedenle başvurmuş olursa olsun, pnömonokok profilaksisi açısından hastaları uyarmaları, eğer aşılanmadıysa bu riskli gruptaki hastalara her vizitte aşılanmanın önemini tekrar tekrar ifade etmeleri kanımızca önemli bir koruyucu hekimlik uygulaması olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, Konradsen HB, Nahm MH. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Jul;28(3):871-99. doi: 10.1128/CMR.00024-15. Erratum in: *Clin Microbiol Rev.* 2020 Dec 23;34(2): PMID: 26085553; PMCID: PMC4475641.
2. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis.* 2008 Oct 1;198(7):962-70. doi: 10.1086/591708. PMID: 18710327; PMCID: PMC2599911.
3. Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu, 2021. <https://toraks.org.tr/site/sf/books/2022/12/7f996a9b650d792ae0096c78c08245664f5e4c2749be689f3470a2c881242b37.pdf> Erişim tarihi: 22.02.23
4. Weiser JN. The pneumococcus: why a commensal misbehaves. *J Mol Med (Berl).* 2010 Feb;88(2):97-102. doi: 10.1007/s00109-009-0557-x. Epub 2009 Nov 7. PMID: 19898768; PMCID: PMC4487619.
5. López R. Pneumococcus: the sugar-coated bacteria. *Int Microbiol.* 2006 Sep;9(3):179-90. PMID: 17061208.
6. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2004 Mar;4(3):144-54. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00938-7. PMID: 14998500.
7. Marathe SJ, Snider MA, Flores-Torres AS, Dubin PJ, Samarasinghe AE. Human matters in asthma: Considering the microbiome in pulmonary health. *Front Pharmacol.* 2022 Dec 2;13:1020133. doi: 10.3389/fphar.2022.1020133. PMID: 36532717; PMCID: PMC9755222.
8. Soysal A, Karabağ-Yılmaz E, Kepenekli E, Karaaslan A, Cagan E, Atıcı S, Atıncan-Gelmez G, Boran P, Merdan S, Hasdemir U, Söyletir G, Bakır M. The impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on the nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae among healthy children in Turkey. *Vaccine.* 2016 Jul 19;34(33):3894-900. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.05.043. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27269059.
9. Blasi F, Mantero M, Santus P, Tarsia P. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Oct;18 Suppl 5:7-14. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03937.x. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22882668.
10. Hyams C, Camberlein E, Cohen JM, Bax K, Brown JS. The Streptococcus pneumoniae capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms. *Infect Immun.* 2010 Feb;78(2):704-15. doi: 10.1128/IAI.00881-09. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19948837; PMCID: PMC2812187.

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları V

11. Lin FL, Vinogradov E, Deng C, Zeller S, Green BA, Jansen KU, Pavliak V. Identification of the common antigenic determinant shared by *Streptococcus pneumoniae* serotypes 33A, 35A, and 20 capsular polysaccharides. *Carbohydr Res*. 2013 Oct 18;380:101-7. doi: 10.1016/j.carres.2013.08.001. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23981856.
12. Kamerling, J. P. *Streptococcus pneumoniae*, molecular biology and mechanisms of disease. A. Tomasz, New Rochelle, New York, 2000, 81-114.
13. Moscoso M, García E, López R. Pneumococcal biofilms. *Int Microbiol*. 2009 Jun;12(2):77-85. PMID: 19784927.
14. Domenech M, García E, Moscoso M. Biofilm formation in *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Biotechnol*. 2012 Jul;5(4):455-65. doi: 10.1111/j.1751-7915.2011.00294.x. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21906265; PMCID: PMC3815323.
15. Chao Y, Bergenfelz C, Hakansson AP. Growing and Characterizing Biofilms Formed by *Streptococcus pneumoniae*. *Methods Mol Biol*. 2019;1968:147-171. doi: 10.1007/978-1-4939-9199-0_13. PMID: 30929213.
16. Şenol E, Azap A, Erbay A, et al. Erişkin Bağışıklamasının Hedefindeki Aşılardan Biri Olarak Pnömonokok Aşısı: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Erişkin Bağışıklaması Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *Klinik Derg*. 2018; 31(Suppl. 1): 2-18
17. Song JY, Moseley MA, Burton RL, Nahm MH. Pneumococcal vaccine and opsonic pneumococcal antibody. *J Infect Chemother*. 2013 Jun;19(3):412-25. doi: 10.1007/s10156-013-0601-1. Epub 2013 May 9. PMID: 23657429; PMCID: PMC3692352.
18. WHO: Pneumococcal disease. <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease> Erişim tarihi: 22.02.23
19. WHO position papers on pneumococcus: Considerations for pneumococcal vaccination in older adults. <https://www.who.int/publications/i/item/WER9623-217-228> Erişim tarihi: 22.02.23
20. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect*. 2010 May;16(5):402-10. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x. Epub 2010 Feb 2. PMID: 20132251.
21. Berbel D, González-Díaz A, López de Egea G, Càmara J, Ardanuy C. An Overview of Macrolide Resistance in Streptococci: Prevalence, Mobile Elements and Dynamics. *Microorganisms*. 2022 Nov 23;10(12):2316. doi: 10.3390/microorganisms10122316. PMID: 36557569; PMCID: PMC9783990.