

Konjuge Pnömonokok Aşılarının Çocuklarda Tüm Nedenli Pnömoniler, Bakteriyel Pnömoni ve Ampiyem Hastalık Yükü Üzerine Etkisinin Araştırılması

Effect of the Pneumococcal Conjugated Vaccines on Burden of all Cause Pneumonia, Bacterial Pneumonia and Empyema in Children

Chakan TSAKIR¹(ID), Halil ÖZDEMİR²(ID), Gül ARGAS²(ID), Hatice Kübra KONCA²(ID), Esra ÇAKMAK TAŞKIN²(ID), Duygu ÖCAL³(ID), Ergin ÇİFTÇİ²(ID), Erdal İNCE²(ID)

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

¹ Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Türkiye.

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

² Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics Division of Pediatric Infection Diseases, Ankara, Türkiye.

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

³ Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Türkiye.

Makale Atfı: Tsakir C, Özdemir H, Arga G, Konca HK, Çakmak Taşkın E, Öcal D ve ark. Konjuge pnömonokok aşılarının çocuklarda tüm nedenli pnömoniler, bakteriyel pnömoni ve ampiyem hastalık yükü üzerine etkisinin araştırılması. Mikrobiyol Bul 2022;56(3):466-479.

ÖZ

Tek merkezli geriye dönük bu çalışmada, 7-bileşenli konjuge pnömonokok aşısı (KPA7) ve 13-bileşenli konjuge pnömonokok aşısının (KPA13)'ün ülkemizde çocuk yaş grubunda rutin aşı programına alınmasından sonraki yıllarda 0-18 yaş arası çocuklarda tüm nedenli pnömoniler, bakteriyel pnömoni ve ampiyem hastalık yüklerindeki değişimin incelenmesi amaçlanmıştır. Ankara'da 1 Ocak 2006 ile 30 Aralık 2019 tarihleri arasında pnömoni tanısı ile yatırılarak tedavi edilmiş 0-18 yaş arası çocuklar çalışmaya alınmıştır. Yıllara göre hastalık yükü, o yıl içerisinde çocuk enfeksiyon hastalıkları servisine yatırılan tüm nedenli pnömoni, bakteriyel pnömoni ve ampiyem tanısı alan hasta sayısının o yıl içerisinde pnömoni hastası bakan polikliniklere başvuran tüm hastaların sayısına bölünerek 100 000'deki oranı şeklinde hesaplanmıştır. Çalışma dönemlerinden 2006-2007 yılları aşı öncesi dönem, 2009-2010 yılları KPA7 dönemi ve 2012-2019 yılları ise KPA13 dönemi olarak kabul edilmiş ve 2008 ve 2011 yılları KPA7 ve KPA13 aşılarının rutin aşı takvimine girdiği yıllar olması nedeniyle geçiş yılları olarak kabul edilmiş, bu yıllardaki hasta verileri kullanılmamıştır. Hastalara ait tüm veriler hasta dosyalarından elde edilmiştir. Tüm nedenli pnömonilerin hastalık yükünde, 0-18 yaş grubunda ve 0-24 ay yaş grubunda, KPA13 döneminde KPA7 dönemine göre anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$). KPA7 ve KPA13 dönemleri 0-18 yaş grubunda karşılaştırıldığında, KPA13 sonrasında ampiyem nedeniyle hastaneye yatışlarda anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Tüm nedenli pnömonilerin hastalık yükünde 60 aydan büyük çocuklarda KPA13 döneminde KPA7

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Halil Özdemir Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı
Cebeci-Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 595 55 67, **E-posta (E-mail):** doktorhalil@gmail.com

dönemi ve aşı öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.01$). Aynı hasta popülasyonunda KPA13 öncesi (KPA7 ve aşı öncesi dönem birlikte) ve sonrası dönem karşılaştırıldığında ise 0-18 yaş grubunda, KPA13 döneminde tüm nedenli pnömونيye bağlı hastalık yükünde anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır ($p < 0.001$). Hastaneye yatışı yapılan 0-24 ay arası çocuklarda ve 24-60 ay arası çocuklarda da KPA13 döneminde tüm nedenli pnömوني hastalık yükünde anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0.001$ ve $p < 0.05$). Bakteriyel pnömوني hastalık yüküne baktığımızda ise 0-18 yaş ve 0-24 ay arası çocuklarda KPA13 yıllarında bakteriyel pnömوني hastalık yükü hem aşı öncesi yıllarındaki, hem de KPA7 yıllarındaki hastalık yüküne göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$). KPA13 aşısı sonrasında dönemde 0-18 yaş grubunda bakteriyel pnömوني nedeniyle hastalık yükü aşı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir ($p < 0.001$). KPA13 sonrası dönemde bakteriyel pnömوني tanısıyla hastaneye yatışı yapılan 0-24 ay arası çocuklarda, aşı öncesi döneme göre hastalık yükünde anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0.001$). KPA13 sonrasında bakteriyel pnömوني nedeniyle hastaneye yatışı yapılan 60 aydan büyük çocuklarda, KPA13 öncesine göre anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0.01$). Sonuç olarak, KPA7 ve KPA13 çocuklarda tüm nedenli pnömوني ve bakteriyel pnömوني insidansında anlamlı derecede azalmaya yol açmıştır.

Anahtar kelimeler: Bakteriyel pnömوني; çocuk; konjuge pnömokok aşısı; pnömوني; *Streptococcus pneumoniae*

ABSTRACT

The aim of this single-center retrospective study was to determine the changes in the burden of all-cause pneumonia, bacterial pneumonia and empyema in children aged 0-18 years after the availability of 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) and 13-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV13) in our country. Children aged 0-18 years who were hospitalized with the diagnosis of pneumonia and treated in Ankara between January 1, 2006 and December 30, 2019 were included in the study. The burden of disease according to the years was calculated as follows: after determining the number of patients with all-cause pneumonia, bacterial pneumonia and the empyema who were admitted to the pediatric infectious diseases service, we divided those numbers to admission numbers to all outpatient clinics in that year as the ratio in 100 000. The years 2006-2007 were accepted as pre-vaccine period, 2009-2010 as PCV7 period and 2012-2019 as PCV13 period. As 2008 and 2011 were the years when PCV7 and PCV13 vaccines implemented into the routine vaccination schedule, they were accepted as transition years and the patient data from these years were not used. All of the patients data were obtained from the patient files. There was a significant decrease in the disease burden of all-cause pneumonia in 0-18 years age and 0-24 months age group after PCV13 period compared to PCV7 period ($p < 0.001$ and $p < 0.001$). A statistically significant decrease was found in all-cause pneumonia among children older than 60 months after PCV13 period compared to PCV7 period and pre-vaccine period ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). When pre-PCV13 (PCV7 and pre-vaccine periods together) and post-PCV13 periods were compared; in 0-18 years age, 0-24 months age and 24-60 months age groups, there was a significant decrease in the burden of disease due to all-cause pneumonia after PCV13 ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p < 0.05$) period. When the bacterial pneumonia disease burden in PCV13 period was evaluated, bacterial pneumonia disease burden in 0-18 years and 0-24 months age group was found to be significantly lower than in both pre-vaccine and PCV7 periods ($p < 0.001$ and $p < 0.001$). After PCV13 vaccine, the disease burden due to bacterial pneumonia was found to be significantly lower in 0-18 years age, 0-24 months age and older than 60 months age groups compared to pre-PCV13 period ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p < 0.01$). When PCV7 and PCV13 periods were compared in 0-18 years age group, a significant decrease was found in hospitalizations due to empyema after PCV13 ($p < 0.05$). In conclusion, PCV7 and PCV13 led to a significant reduction in the incidence of all-cause pneumonia and bacterial pneumonia in children.

Keywords: Bacterial pneumonia; child; pneumococcal conjugated vaccine; pneumonia; *Streptococcus pneumoniae*.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2005 raporlarına göre aşı ile korunabilir hastalıklar arasında yer alan pnömokokal pnömoninin yılda 1 milyon 600 bin ölümle birinci sırayı almakta ve

bu ölümlerin yaklaşık bir milyon kadarı beş yaş altı çocuklarda görülmektedir¹. DSÖ'nün 2015 yılı verilerine göre, tüm dünyada beş yaş altı çocuk ölümlerinin 1/3'ünden pnömoni sorumludur².

Pnömonok enfeksiyonlarını önlemek üzere 2000 yılında kullanıma sunulan 7-bileşenli konjuge pnömonok aşısı (KPA7) ülkemizde Nisan 2008'de ulusal çocuk aşı takvimine dahil edilmiştir. Ülkemiz de dahil olmak üzere dünyanın farklı ülkelerinden elde edilen çalışmaları sonucuna göre rutin aşı takvimine KPA7'nin eklenmesi sonrasında özellikle bu aşının kapsamına giren serotiplerin neden olduğu invaziv pnömonok hastalığı (IPH) ve pnömonokal pnömoni insidansının önemli oranlarda azaldığı saptanmıştır. İnvaziv pnömonok hastalığı insidansında belirgin azalmaların yanı sıra tüm nedenli pnömoni, bakteriyel pnömoni, ampiyem ve pnömonoka bağlı olduğu teyit edilmiş pnömoni sıklığında da azalmalar olduğu saptanmıştır. Kanada'da aşı sonrası dönemde tüm nedenli pnömoni başvurusunun %13 oranında azaldığı, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ise 13-bileşenli konjuge pnömonok aşısının (KPA13) kullanıma girmesinden sonra pnömonokal pnömoniye bağlı hastaneye yatış oranının 53.6/100 000'den 23.3/100 000 sıklığına azaldığı saptanmıştır^{3,4}. Nisan 2011'de ise ulusal aşı takvimimizde değişikliğe gidilerek KPA7 yerine KPA13 aşısı eklenmiştir. Daha sonra 2019 yılında ise 3 + 1 (2, 4, 6 ve 12. ay) biçimindeki KPA13 uygulaması Sağlık Bakanlığı Bağışıklama Danışma Kurulunun önerileri çerçevesinde yeniden düzenlenmiş, 2+1 (2, 4 ve 12. ay) şemasıyla uygulanmasına karar verilmiştir⁵.

Tek merkezli geriye dönük bu çalışmada, KPA7 ve KPA13'ün ülkemizde çocuklarda rutin aşılama şemasına girmesinden sonraki yıllarda 0-18 yaş arası çocuklarda tüm nedenli pnömoni, bakteriyel pnömoni ve ampiyem hastalık yüklerindeki değişimin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 14.11.2019 ve Karar No: İS-185-19).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı Servisinde 1 Ocak 2006 ile 30 Aralık 2019 tarihleri arasında pnömoni tanısı ile yatırılarak tedavi edilen 0-18 yaş arası çocuklar çalışmaya alındı. Hasta verileri hasta dosyalarından geriye dönük olarak elde edildi (Tablo I). Hastalık yükü hesabı, o yıl içerisinde çocuk enfeksiyon hastalıkları servisine yatan tüm nedenli pnömoni, bakteriyel pnömoni ve ampiyemli hasta sayılarının o yıl içerisinde tüm pnömonili hasta muayenesi yapılan polikliniklere başvuran hastaların sayısına bölünmesi ile yapıldı. Aşı öncesi dönem 2006-2007, KPA7 dönemi 2009-2010, KPA13 dönemi 2012-2019 yılları olarak kabul edildi ve hastaların hangi döneme dahil olduğuna karar verirken doğum tarihleri esas alındı. KPA7 ve KPA13'ün rutin aşı takvimine girdiği yılların 2008 ve 2011 olması nedeni ile bu yıllar geçiş yılları olarak kabul edilmiş olup, bu yıllardaki hasta verileri çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların aşılanma durumları yaşlara göre Tablo II'de belirtildiği şekilde sınıflandırıldı.

Tablo I. Hastaların Demografik Özellikleri

	Ortalama $\pm$ Ss Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Yaş (ay)	23.50 $\pm$ 35.79 8.5 (0.5-216)	
Yatış süresi (gün)	6.05 $\pm$ 3.92 5 (1-36)	
	n	%
Cinsiyet		
Kız	1535	42.3
Erkek	2096	57.7
Tanı		
Bakteriyel pnömoni	1158	31.9
Viral pnömoni	2154	59.3
Atipik pnömoni	260	7.2
Ampiyem	59	1.6
Prognoz		
Servisten taburcu	3373	92.9
Yoğun bakım yatışı	258	7.1
Pnömonok izolasyonu yapılan yer		
Kan	3	
Plevral efüzyon	12	

Ss: Standart sapma.

Tablo II. Hastaların Yaşlarına göre Aşılanma Durumları

Yaş grupları	Aşılanma durumu
≤ 1 yaş	Tam aşı: 4 doz aşı Parsiyel aşı: 2-3 doz aşı Aşısız: 0-1 doz aşı
13-24 ay	Tam aşı: 2 doz aşı Parsiyel aşı: 1 doz aşı Aşısız: 0 doz aşı
< 2 yaş	Tam aşı: 1 doz aşı Aşısız: 0 doz aşı

Pnömoni ile yatırılmış olan hastaların bakteriyel, viral veya atipik pnömoni tanısı ayrı-ayrı klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri bulguları ile varsa hastaların solunum yolu viral-bakteriyel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) örneklerinden ve kan/steril vücut sıvılarından elde edilen mikrobiyolojik sonuçları ile yapıldı. Klinik olarak iki yaşından küçük olma, ateşin olmaması veya aksiller sıcaklığın 38°C'den düşük olması, öksürük yakınmasına hırıltının eşlik etmesi, solunum sıkıntısı veya hipoksinin ön planda olduğu iki taraflı yaygın akciğer dinleme bulgularının saptandığı, laboratuvar incelemelerinde kan sayımında löko-

sit sayısının $< 20\ 000/\text{mm}^3$ ve lenfosit egemenliğinin olduğu, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin düşük ($< 20\ \text{mm/s}$ ve $30\ \text{mg/l}$) saptandığı ve akciğer grafisinde iki taraflı havalanma artışı veya parakardiyak retikülönodüler tarzda bronkopnömonik infiltrasyon saptanan ve varsa PCR ile solunum yolundan virüs tespit edilen hastalar viral pnömoni olarak değerlendirildi. Öte yandan, genellikle iki yaşından büyük olup ani başlayan ateş ve/veya öksürük ve/veya göğüs ağrısı yakınması olan, laboratuvar incelemelerinde nötrofil hakimiyeti ve sola kaymanın eşlik ettiği lökositoz (genellikle $> 20\ 000/\text{mm}^3$) ile ESH ve CRP değerlerinin yüksek ($> 30\ \text{mm/s}$ ve $> 30\ \text{mg/l}$) saptandığı hastalarda akciğer grafisinde plevral sıvının eşlik ettiği veya etmediği lobar veya segmenter veya yuvarlak konsolidasyon biçiminde infiltrasyon varlığında bakteriyel pnömoni tanısı konuldu. Ampiyem tanısı ise elde edilmiş plevral sıvıların eksüda özelliklerini taşıyıp taşımadığı, plevral sıvıda mikroorganizma görülüp görülmemesi ile konuldu. Plevral sıvıda laktat dehidrogenaz konsantrasyonunun $> 1000\ \text{U/L}$ olması veya pH'ının < 7.2 olması veya glukoz konsantrasyonunun $< 40\ \text{mg/dl}$ olması veya direkt mikroskopik incelemede bakteri görülmesi veya kültürde bakteri üremesi gibi kriterlerden bir tanesinin olması durumunda ampiyem tanısı konuldu. Altta yatan immünsupresif hastalığı olan ve/veya immünsupresif tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

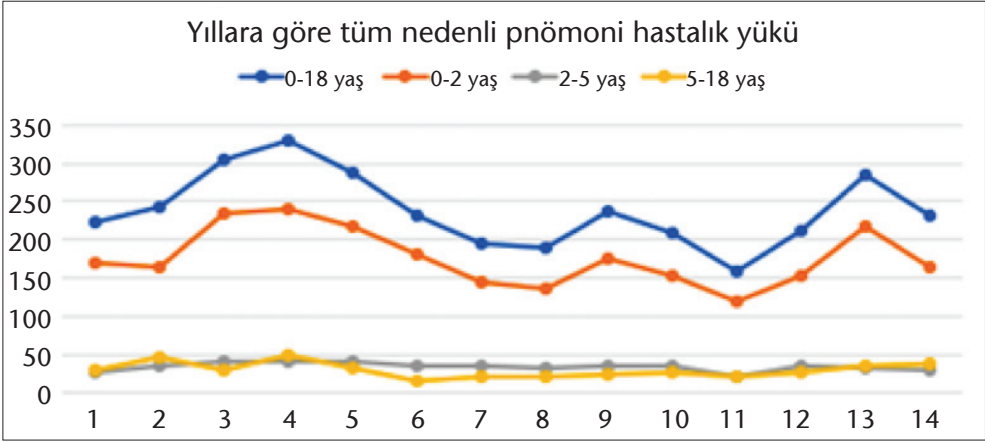
İstatiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama ve standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanıldı. Yatış sürelerinin yıllara göre karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's exact test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

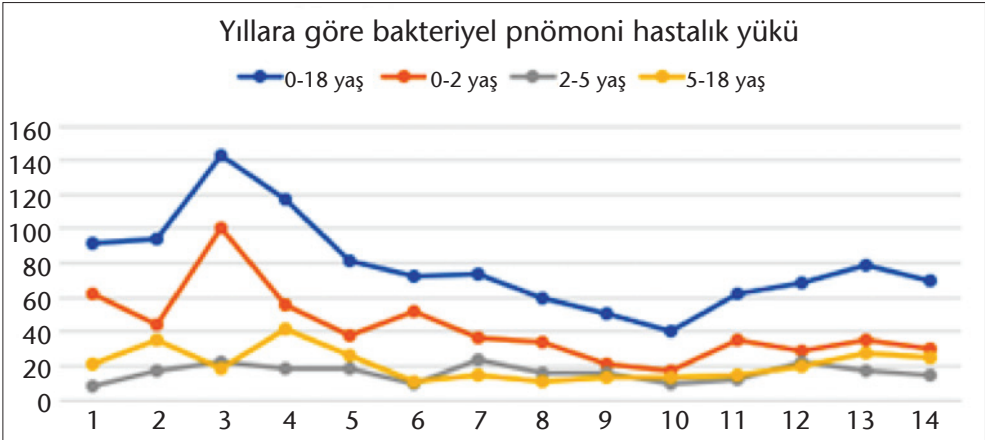
BULGULAR

0-18 yaş grubunda pnömoni tanısı ile yatırılarak izlenen hastaların yıllara göre, o yıl içerisindeki tüm poliklinik başvurularına kıyaslanarak elde edilen tüm nedenli pnömoni hastalık yükü ($/100\ 000$) Şekil 1'de, bakteriyel pnömoni hastalık yükü ($/100\ 000$) Şekil 2'de ve ampiyem hastalık yükü ($/100\ 000$) Şekil 3'te gösterilmiştir.

0-18 yaş grubunda, aşı öncesi, KPA7 ve KPA13 dönemlerindeki tüm nedenli pnömoni hastalık yükü karşılaştırılmıştır. Aşı öncesi ve KPA13 dönemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, KPA7 döneminde aşı öncesi döneme göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükünde artış ($p < 0.001$) ve KPA13 döneminde ise KPA7 dönemine göre anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p < 0.001$). 0-18 yaş grubunda aşı öncesi, KPA7 ve KPA13 dönemlerindeki bakteriyel pnömoni hastalık yükü karşılaştırıldığında aşı öncesi ve KPA7 dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p > 0.05$), KPA13 döneminde bakteriyel pnömoni hastalık yükünün hem aşı öncesi ($p < 0.001$) hem de KPA7 dönemine göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Benzer şekilde, bu yaş grubunda aşı öncesi, KPA7 ve KPA13 dönemlerinde ampiyem hastalık yükü karşılaştırıldığında ise şu şo-



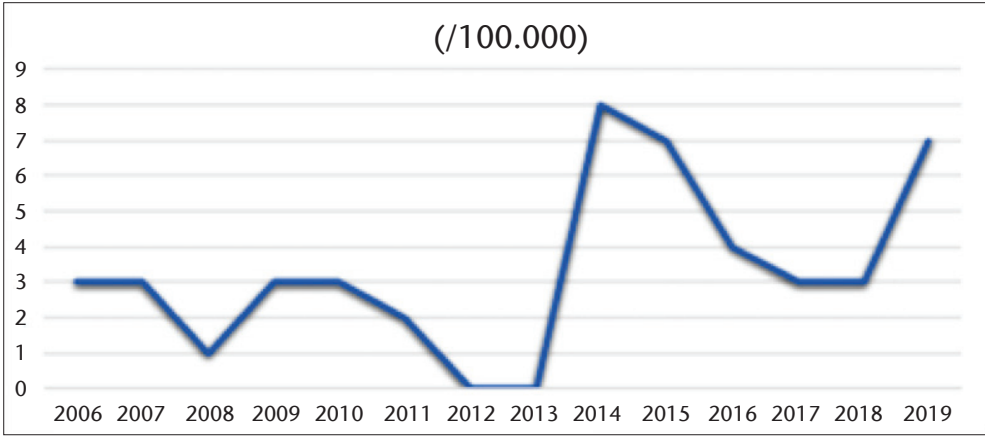
Şekil 1. Tüm yaş gruplarındaki tüm nedenli pnömoni hastalık yükü.



Şekil 2. Tüm yaş gruplarındaki bakteriyel pnömoni hastalık yükü.

nuçlar elde edilmiştir: Aşı öncesi dönemde ampiyem hastalık yükü hem KPA7 dönemine göre ($p < 0.001$) hem de KPA13 dönemine göre daha düşük bulunmuştur ($p < 0.01$). Ek olarak, KPA7 ve KPA13 dönemleri karşılaştırıldığında ise KPA13 döneminde KPA7 dönemine göre ampiyem hastalık yükünde anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (Tablo III).

İki yaş ve altındaki hastalarda (0-24 ay) aşı öncesi, KPA7 ve KPA13 dönemlerindeki tüm nedenli pnömoni hastalık yükü karşılaştırılmıştır. Aşı öncesi ve KPA7 dönemleri arasında KPA7 sonrasında tüm nedenli pnömoni hastalık yükünde artış saptanmıştır. Aşı öncesi ve KPA13 dönemleri arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak KPA13 döneminde KPA7 dönemine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükünde belirgin azalma görülmüştür ($p < 0.001$). İki yaş ve altındaki hastalarda aşı öncesi, KPA7 ve KPA13 dönemlerindeki bakteriyel pnömoni hastalık yükü karşılaştırıldığında aşı öncesi dönem ile KPA7 dönemi arasında anlamlı fark saptanmazken, KPA13 döneminde bakteriyel pnömoni hastalık yükü hem aşı



Şekil 3. Tüm yaş gruplarındaki ampiyem hastalık yükü.

öncesi döneme hem de KPA7 dönemine kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu yaş grubunda aşı öncesi, KPA7 ve KPA13 dönemlerindeki ampiyem yükü karşılaştırıldığında ise, her üç dönemde de toplam olgu sayılarının az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (Tablo III).

İki-beş yaş arasındaki hastalarda (yaş aralığı= 24-60 ay) aşı öncesi, KPA7 ve KPA13 dönemlerindeki tüm nedenli pnömoni, bakteriyel pnömoni ve ampiyem hastalık yükü karşılaştırılmıştır. KPA7 ve KPA13 aşısı sonrası dönemde her üç grupta da hastalık yükünde anlamlı azalma saptanmamıştır (Tablo III).

Beş yaşından büyük hastalarda (> 60 ay) KPA13 sonrasında aşı öncesi ve KPA7 dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.01$) ancak aşı öncesi ve KPA7 dönemleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Beş yaşından büyük hastalarda KPA13 aşısı sonrasında aşı öncesi ve KPA7 dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiş (sırasıyla $p < 0.01$ ve $p < 0.001$) ancak aşı öncesi ve KPA7 dönemleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu yaş grubunda aşı öncesi, KPA7 ve KPA13 dönemlerinde ampiyem hastalık yükü karşılaştırıldığında ise, aşı öncesi döneme göre hem KPA7 döneminde hem de KPA13 döneminde hastalık yükü azalsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo III).

Hem 0-18 yaş grubunda hem de iki yaş ve altındaki hastalarda (0-24 ay) KPA13 sonrasındaki dönemde tüm nedenli pnömoni ve bakteriyel pnömoniye bağlı hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Ancak ampiyem hastalık yükü açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo IV).

İki-beş yaş arasındaki hastalarda (24-60 ay) KPA13 sonrası dönemde tüm nedenli pnömonilere bağlı hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken ($p < 0.05$), bakteriyel pnömoni ve ampiyem hastalık yükünde belirgin fark saptanmamıştır (Tablo IV).

Beş yaşından büyük hastalarda (60 aydan büyük) KPA13 öncesi ve sonrasındaki dönemlerde bakteriyel pnömonilere bağlı hastalık yükünde anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0.01$). Ancak tüm nedenli pnömoni ve ampiyem hastalık yükünde belirgin fark saptanmamıştır (Tablo IV).

Ampiyem nedeniyle hastaneye yatışı yapılan ve plevral efüzyon örneğinden bakteri kültürü ve/veya PCR ile *Streptococcus pneumoniae* izole edilen hastaların özellikleri (yaş, cinsiyet, izolasyon yer/yöntem, serotip, antibiyotik duyarlılığı, aşı durumu) Tablo V'te gösterilmiştir. *S.pneumoniae* izole edilen 11 hastanın dördünde etken, bakteri kültürü ile yedişinde ise PCR ile gösterilmiştir. Üç hastadan izole edilen serotipler (serotip 3 ve serotip 5) KPA13'ün kapsamında olan serotipler olarak tespit edilmiştir. Antibiyotik duyarlılığı çalışılan olguların hepsinde *S.pneumoniae* penisilin ve seftriakson duyarlı olarak tespit edilmiştir. PCR ile etkenin gösterildiği olgularda serotip ve antibiyotik duyarlılığı çalışılamamıştır (Tablo V).

TARTIŞMA

Altı farklı randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi incelendiğinde, konjuge pnömokok aşısının iki yaş altı çocuklarda radyolojik olarak tanımlanan tüm nedenli pnömoni insidansını %27, klinik olarak tanımlanan tüm nedenli pnömoni insidansını ise %6 oranında azalttığı gösterilmiştir⁶. Türkiye'de de KPA13 kullanıma girdikten sonra 2011-2017 yılları arasında yapılan bir çalışmada, tüm nedenli toplum kökenli pnömoni insidansının 5448/100 000'den 1114/100 000'e gerilediği gösterilmiştir⁷. Kanada'da konjuge pnömokok aşısı ulusal aşı programına alındıktan sonra yapılan farklı bir çalışmada, çocuk yaş grubunda aşı sonrası dönemde tüm nedenli pnömonilerde %13 oranında bir azalma saptanmıştır⁸. Kolombiya'da KPA7 ve 10-bileşenli konjuge pnömokok aşısının (KPA10) ulusal aşılama programına alındıktan sonraki yıllarda yapılan bir çalışmada, iki yaş altındaki çocuklarda tüm nedenli pnömoni insidansında azalma saptanmış olup, farklı şehirlerde azalma oranları %66, %40.6 ve %15 olarak bildirilmiştir⁹. Afrika'da yapılan bir çalışmada KPA13 sonrasında sırasıyla 0-5 yaş, 0-2 yaş ve 0-4 yaş arası yaş gruplarında tüm nedenli toplum kökenli pnömoni insidansında %49, %24 ve %50 oranında azalma saptanmıştır¹⁰. Arjantin'de yapılan başka bir çalışmada KPA13 sonrası dönemde tüm nedenli toplum kökenli pnömoni insidansında %51 oranında azalma saptanmıştır¹¹. ABD'de yapılan bir çalışmada iki yaş altı çocuklarda KPA7 öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında tüm nedenli pnömoniyeye bağlı yıllık hastane yatışında 550/100 000 oranında azalma olduğu gösterilmiştir¹². İsveç'te yapılan başka bir çalışmada, KPA7 sonrasında tüm nedenli pnömoni nedeni ile hastaneye yatışların 0-2 yaş grubunda 450/100 000'den 366/100 000'e gerilediği, 2-5 yaş grubunda ise 250/100 000'den 212/100 000'e gerilediği gösterilmiştir¹³.

Çalışmamızda ise 0-18 yaş, 0-24 ay ve 60 aydan büyük hasta grubunda KPA13 döneminde KPA7 dönemine göre anlamlı bir azalma saptanmıştır (Tablo III). KPA13 öncesi (5 yıl) ve sonrası (8 yıl) dönemde tüm nedenli pnömoni hastalık yükü karşılaştırıldığında ise 0-18 yaş, 0-24 ay arası ve 24-60 ay arası grupta KPA13 aşısı sonrasındaki dönemde tüm nedenli pnömoniyeye bağlı hastane yatış oranlarında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (Tablo IV).

Tablo III. Yaş Gruplarına göre Aşı Dönemlerinde Tüm Nedenli Pnömoni, Bakteriyel Pnömoni ve Ampiyem Yükünün Değişimi

Yaş Grubu	Pnömoni Tipi	Dönem	p
Tüm yaşlar (0-18)	Tüm nedenli pnömoni	Aşı öncesi-KPA7	0.000
		Aşı öncesi-KPA13	> 0.05
		KPA7-KPA13	0.000
	Bakteriyel pnömoni	Aşı öncesi-KPA7	> 0.05
		Aşı öncesi-KPA13	0.000
		KPA7-KPA13	0.000
	Ampiyem	Aşı öncesi-KPA7	0.000
		Aşı öncesi-KPA13	0.001
		KPA7-KPA13	0.043
0-2 yaş	Tüm nedenli pnömoni	Aşı öncesi-KPA7	0.000
		Aşı öncesi-KPA13	> 0.05
		KPA7-KPA13	0.000
	Bakteriyel pnömoni	Aşı öncesi-KPA7	> 0.05
		Aşı öncesi-KPA13	0.000
		KPA7-KPA13	0.000
	Ampiyem	Aşı öncesi-KPA7	> 0.05
		Aşı öncesi-KPA13	> 0.05
		KPA7-KPA13	> 0.05
2-5 yaş	Tüm nedenli pnömoni	Aşı öncesi-KPA7	> 0.05
		Aşı öncesi-KPA13	> 0.05
		KPA7-KPA13	> 0.05
	Bakteriyel pnömoni	Aşı öncesi-KPA7	> 0.05
		Aşı öncesi-KPA13	> 0.05
		KPA7-KPA13	> 0.05
	Ampiyem	Aşı öncesi-KPA7	> 0.05
		Aşı öncesi-KPA13	> 0.05
		KPA7-KPA13	> 0.05
5-18 yaş	Tüm nedenli pnömoni	Aşı öncesi-KPA7	> 0.05
		Aşı öncesi-KPA13	0.051
		KPA7-KPA13	0.009
	Bakteriyel pnömoni	Aşı öncesi-KPA7	> 0.05
		Aşı öncesi-KPA13	0.008
		KPA7-KPA13	0.000
	Ampiyem	Aşı öncesi-KPA7	> 0.05
		Aşı öncesi-KPA13	> 0.05
		KPA7-KPA13	> 0.05

Tablo IV. Yaş Gruplarına göre KPA13 Öncesi ve Sonrası Dönemde Tüm Nedenli Pnömoni, Bakteriyel Pnömoni ve Ampiyem Hastalık Yükünün Değişimi

Yaş Grubu	Pnömoni Tipi	p
Tüm yaşlar (0-18)	Tüm nedenli pnömoni	0.000
	Bakteriyel pnömoni	0.000
	Ampiyem	> 0.05
0-24 ay arası	Tüm nedenli pnömoni	0.000
	Bakteriyel pnömoni	0.000
	Ampiyem	> 0.05
24-60 ay arası	Tüm nedenli pnömoni	0.045
	Bakteriyel pnömoni	> 0.05
	Ampiyem	> 0.05
60 ay ve üzeri	Tüm nedenli pnömoni	> 0.05
	Bakteriyel pnömoni	0.004
	Ampiyem	> 0.05

Tablo V. İzole Edilen Pnömokokların Serotipleri ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Yaş	Cinsiyet	İzole Edilen Yer	Serotip	Antibiyotik Duyarlılığı	Aşı Durumu
5 yaş 5 ay	Erkek	Plevra sıvısı kültürü	-	-	Bilinmiyor
11.5 ay	Kız	Plevra sıvısı kültürü	11	Penisilin: < 0.016 Seftriakson: < 0.016	3 doz KPA13
3 yaş 3 ay	Erkek	Plevra sıvısı kültürü	-	-	4 doz KPA13
3 ay	Kız	Kan kültürü	5	-	1 doz KPA13
3 yaş 3 ay	Erkek	Plevra sıvısı PCR	-	-	4 doz KPA13
4 yaş 8 ay	Kız	Plevra sıvısı PCR	-	-	4 doz KPA13
3 yaş	Erkek	Plevra sıvısı PCR	-	-	4 doz KPA13
4 yaş 3 ay	Kız	Plevra sıvısı PCR	-	-	4 doz KPA13
2 yaş 2 ay	Erkek	Plevra sıvısı PCR	-	-	4 doz KPA13
2 yaş 4 ay	Erkek	Plevra sıvısı PCR	-	-	4 doz KPA13
2 yaş 4 ay	Erkek	Plevra sıvısı kültürü	3	Penisilin: < 0.016 Seftriakson: < 0.016	4 doz KPA13
4 yaş 2 ay	Erkek	Plevra sıvısı kültürü	3	Penisilin: 0.016 Seftriakson: 0.006	4 doz KPA13
3 yaş	Erkek	Plevra sıvısı PCR	-	-	4 doz KPA13
1 yaş 8 ay	Kız	BOS-kan kültürü	-	Penisilin: < 0.06 Seftriakson: 0.19	4 doz KPA13
1 yaş 8 ay	Kız	Kan kültürü	-	Penisilin: 0.032 Seftriakson: 0.047	4 doz KPA13

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu.

Bazı hasta gruplarında ise bazı dönemler karşılaştırıldığında pnömoni insidansında beklenen azalma görülmemiştir. 0-18 yaş ve 0-24 ay grubunda KPA7 döneminde aşı öncesi döneme göre tüm nedenli pnömoni yatışlarında artış saptanmıştır. Bunun nedeni 0-18 yaş grubunda çoğunlukla pnömoni etkeni olan serotipin KPA7 kapsamında olmaması, KPA7 döneminde 0-24 ay grubunda daha fazla sayıda hastanın hastaneye başvurmuş olması ve/veya KPA7 döneminin çok kısa süreli (2 yıl) bir dönem olması nedeniyle yeterli istatistiksel veri elde edilememesine bağlı olabilir. Hastaneye yatışı yapılan 24-60 ay yaş grubunda aşı öncesi, KPA7 ve KPA13 dönemlerinde polikliniğe başvuran hastalar arasında tüm nedenli pnömoni, bakteriyel pnömoni ve ampiyem nedeniyle hastane yatış oranları arasında fark bulunmamıştır. Bunun nedeni geçiş dönemi olan 24-60 ay arası grupta viral pnömoni olan hastalara klinik olarak bakteriyel pnömoni tanısı konulması ve ona göre tedavi başlanması olabilir. Altmış aydan büyük çocuklarda KPA13 öncesi ve sonrasındaki dönemler karşılaştırıldığında tüm nedenli pnömoni nedeniyle hastane yatış oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bunun nedeni 60 aydan büyük yaş grubunda pnömoniye neden olan pnömonokok serotipinin KPA13 kapsamında olmaması olabilir.

Genel olarak KPA7 öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında KPA7'nin koruyuculuğuna ilişkin veriler, KPA7 sonrasında tüm nedenli pnömoni, bakteriyel pnömoni ve ampiyem hastalık yükünde artışı gösteren literatürdeki diğer veriler ile uyumlu bulunmuştur. KPA13 sonrası (sekiz yıl) ve öncesindeki (beş yıl) dönem karşılaştırıldığında ise yılların ve hasta sayılarının birbirine yakın olması nedeniyle istatistiksel olarak daha anlamlı veriler elde edildiği düşünülmektedir. KPA7 sonrasındaki çelişkili veriler yerine, KPA13 aşısı sonrasındaki dönemde tüm yaşlarda tüm nedenli pnömoni hastalık yükündeki azalma daha dramatik olarak göze çarpmaktadır.

KPA7'nin ABD'de ulusal aşılama programına girmesinden sonra yapılan bazı çalışmalar komplike pnömonokokal pnömoni olgularında artış olduğunu göstermiştir¹⁴⁻¹⁸. Ancak sonrasında KPA13'ün ulusal aşı takvimine girmesiyle bu oran, tüm serotiplere bağlı pnömoni insidansında azalma ile sonuçlanmıştır⁴. Güney Kore'de yapılan 117 merkez ve 329 000 hastanın dahil edildiği çok merkezli, geniş kapsamlı bir çalışmada aşı öncesi dönemde 4.1/100 000 olan bakteriyel pnömoni insidansının aşı sonrası dönemde 0.65/100 000'e gerilediği gösterilmiştir¹⁹. İzlanda'da yapılan 51 000 çocuğun uzun süreli izlemine dayanan bir çalışmada, KPA10 sonrasında toplum kaynaklı pnömonokokal pnömoninin %20 azaldığı gösterilmiştir²⁰. Güney Kore'de yapılan ve %98'i aşıli toplamda 990 bin çocuğun alındığı bir çalışmada, KPA10 ve KPA13'ün pnömonokoka bağlı pnömoni insidansını %60 oranında azalttığı gösterilmiştir²¹. Ekvador'da yapılan bir çalışmada, konjuge pnömonokok aşıları sonrası pnömonokokal pnömoni nedeniyle hastane yatışında bir yaş altı grupta %27 ve beş yaş altı grupta %33 azalma saptanmıştır²².

Çalışmamızda 0-18 yaş, 0-24 ay ve 60 aydan büyük yaş gruplarında KPA13 sonrasında bakteriyel pnömoniye bağlı hastalık yükü hem KPA7 dönemi hem de aşı öncesi dönem ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Tablo III). KPA13 öncesi (beş yıl) ve sonrası (sekiz yıl) dönemde bakteriyel pnömoni hastalık yükü karşılaştırıldığında

ise 0-18 yaş, 0-24 ay ve 60 aydan büyük yaş gruplarında KPA13 sonrasında KPA13 öncesi döneme göre anlamlı bir azalma saptanmıştır (Tablo IV).

Bazı hasta gruplarında ise aşı sonrası dönemde bakteriyel pnömoni hastalık yükünde azalma saptanmamıştır. ABD’de yapılan çalışmaya benzer şekilde, 0-18 yaş grubunda aşı öncesi ve KPA7 dönemi arasında bakteriyel pnömoni nedeniyle hastane yatış oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı şekilde aşı öncesi dönem ile KPA7 dönemi karşılaştırıldığında, 24-60 ay arası çocuklarda aşı sonrası bakteriyel nedenli pnömoniye bağlı yatış insidansında anlamlı azalma saptanmamıştır. Bunun nedeninin KPA7 döneminin iki yıl gibi çok kısa süreli olmasına bağlı veri yetersizliği olabileceği düşünülmüştür. Aynı hasta popülasyonunda KPA13 öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında ise KPA13 sonrasında bakteriyel pnömoni nedeniyle hastaneye yatışı yapılan 24-60 ay arası hastalarda KPA13 öncesi döneme göre belirgin fark saptanmamıştır. Bunun nedeni 24-60 ay arası çocuklarda bakteriyel pnömoniye sebep olan pnömokok suşlarının KPA13’ün kapsayıcılığı dışında kalmış olması ve/veya viral pnömoni olan hastalara klinik olarak riskli yaş grubunda olmaları nedeniyle bakteriyel pnömoni tanısı konulup antibiyotik başlanması olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular literatürde daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. KPA7’nin bakteriyel pnömoniden koruyucu etkisi çelişkili olmakla birlikte, KPA13 sonrasında tüm yaş gruplarında bakteriyel pnömoni insidansında belirgin azalma görülmüştür.

ABD’de 2011-2014 yılları arasında yapılan bir çalışmada, hastaneye yatırılan 119 İPH olgusundan 42’sinde KPA13 içeriğinde bulunan serotipler izole edilmiştir. KPA13’ün kapsamında olan serotip 3 ve 19A, 2011-2014 yılları arasında hastaneye yatırılan İPH olgularının yarısından sorumlu tutulmuştur²³. ABD’de yapılan bir başka çalışmada, KPA7 sonrası serotip değişimi nedeniyle ampiyem yükünde görülen artış, KPA13 sonrası gerilemiş olarak bulunmuştur²⁴. Avustralya’da yapılan başka bir çalışmada 1-4 yaş arası grupta KPA7 sonrasındaki dönemde ampiyem insidansında anlamlı artış saptanmıştır²⁵.

Çalışmamızda ise tüm yaş gruplarında da, aşı öncesi dönemde ampiyem hastalık yükü hem KPA7 hem de KPA13 dönemine göre daha düşük bulunmuştur. Aşı öncesi ve KPA7 dönemini kapsayan iki yıllık süreçte, sekiz yıllık KPA13 döneminden daha kısa olması istatistiksel bir yanılgıya neden olmuş olabilir. Ancak 0-18 yaş grubunda KPA7 ve KPA13 dönemleri karşılaştırıldığında KPA13 sonrasında ampiyem nedeniyle hastaneye yatışlarda anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir. Öte yandan 0-24 ay, 24-60 ayı ve 60 aydan büyük çocuklarda ampiyem nedeniyle yatışlarda ise sayının az olması nedeniyle anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo III ve IV).

Sonuç olarak KPA7’nin tüm yaş gruplarında, tüm nedenli pnömoni ve bakteriyel pnömoni insidansını nasıl etkilediği çelişkili olmakla birlikte, KPA13’ün hem aşı öncesi döneme göre hem de KPA7 dönemine göre kıyaslandığında tüm nedenli pnömoni ve bakteriyel pnömoni insidansını azalttığı görülmektedir. Şekil 1 ve Şekil 2’de son dönemlerde görülen artış, KPA13’ün kapsamı dışındaki serotiplerle görülen pnömoni oranlarındaki artışa bağlı olabilir.

Çalışmamızın temel olarak geriye dönük bir çalışma olmasından dolayı bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bakteriyel pnömoni tanısı her ne kadar laboratuvar bulguları ve akciğer grafisi bulguları ile desteklenerek konulmuş olsa da klinik tabloya dayalı subjektif bir tanıdır. Bakteriyel pnömoni ile ilgili yapılan çalışmalarda daha objektif kriterler kullanılan ileriye dönük çalışmalar ile duyarlılık ve özgüllük artacaktır. Ayrıca çalışmamızda 2006 yılı öncesi-ne dair tüm nedenli poliklinik başvurularının bilinmemesi, aşı öncesi dönemi sadece iki yıl olarak kısıtlamakta ve istatistiksel çalışmanın duyarlılığını azaltmaktadır. Tüm polikliniklere tüm nedenli başvuru yapan hastaların (örneklem/toplum) demografik bilgilerinin ve aşı durumlarının bilinmemesi istatistiksel duyarlılığı azaltmaktadır. Tüm polikliniklere başvuran ve ayaktan tedavi alan pnömoni hastalarının çalışmaya dahil edilememiş olması ve çalışmanın yalnızca yatan hastalar ile sınırlı olması çalışmanın duyarlılığını azaltmaktadır. Çalışmaya alınan hasta örneklerinin yalnız hastanemize başvuran hastalardan oluşmuş olması nedeniyle ülke genelindeki durumu yansıtmayacağı bilinmelidir. Ancak çeşitli kısıtlılıklarına rağmen, bu konuda ülkemizde şimdiye kadar yayımlanmış bir adet çalışma olması ve bu çalışmanın da 60 aydan büyük çocukları dahil etmemesiyle birlikte KPA7 dönemine de ayrı olarak yer vermemesi nedeniyle çalışmamızın kapsayıcılığı artmaktadır⁷. Bu bağlamda çalışmamızın ülkemiz açısından literatürdeki bilgiye katkı sağladığını da düşünmekteyiz.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 14.11.2019 ve Karar No: İS-185-19).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. No authors listed. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. World health organization, Annual subscription. Wkly Epidemiol Rec 2007; 82(12): 93-104.
2. Robert MK, Nathan JB. Community-acquired pneumonia,. In: Nelson Textbook of Pediatrics, Robert MK, Nathan JB (eds). 2020, pp: 2266 21th ed. Elsevier Inc., Canada.
3. De Wals P, Robin E, Fortin E, Thibeault R, Ouakki M, Douville-Fradet M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(11): 963-8.
4. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, et al. Pneumococcal pneumonia requiring hospitalization in us children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis* 2017; 64(12): 1699-704.
5. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. TC Sağlık Bakanlığı KPA13 aşı uygulama kuralları. Available from: <https://aksarayism.saglik.gov.tr/Eklenti/69616/0/2019-kpa-13asi-uygulama-kurallari.pdf>
6. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreño RAN, Nohynek H, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD004977.
7. Gönüllü E, Soysal A, Yıldız I, Aydemir G, Tunç T, Karaböcüoğlu M. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidences of community-acquired pneumonia and pneumonia-related hospitalizations in children ≤ 5 years after its implementation into the national immunization program of Turkey. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(10): 2504-8.

8. De Wals P, Robin E, Fortin E, Thibeault R, Ouakki M, Douville-Fradet M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(11): 963-8.
9. Carrasquilla G, Porras-Ramírez A, Martínez S, DeAntonio R, Devadiga R, Talarico C et al. Trends in all-cause pneumonia and otitis media in children aged < 2 years following pneumococcal conjugate vaccine introduction in Colombia. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(4): 1173-80.
10. Kaboré L, Ouattara S, Sawadogo F, Gervais A, Galetto-Lacour A, Karama R, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of hospitalizations for all-cause pneumonia among children aged less than 5 years in Burkina Faso: An interrupted time-series analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 96: 31-8.
11. López EL, Glatstein E, Ezcurra GC, Iacono M, Teplitz E, Garnero AV, et al. Rapid decrease in rates of hospitalization resulting from invasive pneumococcal disease and community-acquired pneumonia in children aged < 60 months after 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Argentina. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7(1): 30-5.
12. Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. Declines in pneumonia hospitalizations of children aged < 2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63(44): 995-8.
13. Lindstrand A, Bennet R, Galanis I, Blennow M, Ask LS, Dennison SH et al. Sinusitis and pneumonia hospitalization after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2014; 134(6): 1528-36.
14. Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis* 2010; 50(6): 805-13.
15. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, Barlow S, Daly J, Korgenski K, et al. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis* 2005; 41(1): 21.
16. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(3): 250-4.
17. Li S-TT, Tancredi DJ. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2010; 125(1): 26-33.
18. Lee GE, Lorch SA, Sheffler-Collins S, Kronman MP, Shah SS. National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications. *Pediatrics* 2010; 126(2): 204-13.
19. Shin EJ, Kim Y, Jeong JY, Jung YM, Lee MH, Chung EH. The changes of prevalence and etiology of pediatric pneumonia from National Emergency Department Information System in Korea, between 2007 and 2014. *Korean J Pediatr* 2018; 61(9): 291-300.
20. Sigurdsson S, Eythorsson E, Erlendsdóttir H, Hrafnkelsson B, Kristinsson KG, Haraldsson Á. Impact of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on hospital admissions in children under three years of age in Iceland. *Vaccine* 2020; 38(12): 2707-14.
21. Sohn S, Hong K, Chun BC. Evaluation of the effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine for children in Korea with high vaccine coverage using a propensity score matched national population cohort. *Int J Infect Dis* 2020; 93: 146-50.
22. Jimbo SR, Toscano CM, Sánchez CX, Vilema OM, Rivas CJ, Ghisays G, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia hospitalization and mortality in children and elderly in Ecuador: Time series analyses. *Vaccine* 2020; 38(45): 7033-9.
23. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, et al. Invasive pneumococcal disease in children's hospitals: 2014-2017. *Pediatrics* 2019; 144(3): e20190567.
24. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, Lustig R, Haber M, Klugman KP. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2(5): 387-94.
25. Strachan RE, Snelling TL, Jaffé A. Increased paediatric hospitalizations for empyema in Australia after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Bull World Health Organ* 2013; 91(3): 167-73.