



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**KONJUGE PNÖMOKOK AŞILARININ (KPA7-KPA13) ÇOCUKLARDA
TÜM NEDENLİ PNÖMONİLER, BAKTERİYEL PNÖMONİ VE AMPIYEM
HASTALIK YÜKÜ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Chakan TSAKIR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Halil ÖZDEMİR

ANKARA

2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KONJUGE PNÖMOKOK AŞILARININ (KPA7-KPA13) ÇOCUKLARDA
TÜM NEDENLİ PNÖMONİLER, BAKTERİYEL PNÖMONİ VE AMPIYEM
HASTALIK YÜKÜ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Chakan TSAKIR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Halil ÖZDEMİR

ANKARA
2021

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “KONJUGE PNÖMOKOK AŞILARININ (KPA7-KPA13) ÇOCUKLARDA TÜM NEDENLİ PNÖMONİLER, BAKTERİYEL PNÖMONİ VE AMPİYEM HASTALIK YÜKÜ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 14.11.2019 tarihinde, **İ5-185-19** numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Chakan TSAKIR

Tarih: 01.07.2021

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Chakan Tsakir
Assignment title: chakan tsakir
Submission title: KONJUGE PNÖMOKOK AŞILARININ (KPA7-KPA13) ÇOCUKLAR...
File name: Chakan_Tsakir-Tez_-turnitin.docx
File size: 455.55K
Page count: 55
Word count: 14,826
Character count: 98,755
Submission date: 22-Jun-2021 01:00PM (UTC+0300)
Submission ID: 1610562091

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KONJUGE PNÖMOKOK AŞILARININ (KPA7-KPA13) ÇOCUKLARDA
TÜM NEDENLİ PNÖMONİLER, BAKTERİYEL PNÖMONİ VE AMPİYEM
HASTALIK YÜKÜ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Chakan TSAKIR
DANIŞMAN
Doç. Dr. Halil ÖZDEMİR

ORJİNALLİK RAPORU

% **7**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **6**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Chakan TSAKIR	Sınav tarihi: 01 / 07 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Halil ÖZDEMİR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Konjuge pnömokok aşılarının (KPA7-KPA13) çocuklarda tüm nedenli pnömoniler, bakteriyel pnömoni ve ampiyem hastalık yükü üzerine etkisinin araştırılması	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Halil ÖZDEMİR

Ankara Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Anıl TAPISIZ

Gazi Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ

Ankara Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Pediatric Asistanlığı süresince tez danışmanlığının yanı sıra, akademik araştırma, yayın yapma ve akademik etik gibi konularda hoca kimliğinden ziyade bize bir abi gibi destek olan çok değerli hocam Doç. Dr. Halil ÖZDEMİR'e öncelikle teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimiz boyunca bizden bilgilerini ve sevgilerini esirgemeyen tüm değerli hocalarıma ve yine iyisiyle ve kötüsüyle bu yolu birlikte yürüdüğümüz, zor günlerde yükümüzü, neşeli günlerde sevincimizi paylaştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Anneliğin tüm erdemlerine sahip olup, çeşitli zorluklara katlanarak benim ayakları üzerinde duracak bir birey haline gelmemi sağlayan sevgili annem Fatma İSMAİLOĞLU'na ve kardeşlerime de teşekkür ederim. Her ne kadar biricik kızlarını bana emanet edip hayatıma sonradan katılmış olsalar da kendi anne ve babamdan ayırmadığım, her konuda bana olan güvenleri ve destekleri sayesinde yere daha sağlam adımlarla basmamı sağlayan çok değerli ve sevgili anne ve babam Elmas DOĞAN ve Namık Kemal DOĞAN'a da yanımda oldukları için çok teşekkür ederim.

Ve son olarak da; doktorluk eğitimim sırasında ve asistanlık hayatım boyunca destekçim ve yol göstericim olan ve yine hayatımın geri kalanında da yolumu ve hayatımı aydınlatacak olan biricik eşim Büşra TSAKIR'a da sonsuz minnet ve teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	Error! Bookmark not defined.
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Araştırmanın Amacı	7
3.2. Araştırmanın Hipotezi	7
3.3. Araştırmanın Önemi	7
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Tarihçe	8
4.2. Pnömoni Epidemiyolojisi	9
4.3. Pnömoni ve Mortalite	9
4.4. <i>S. pneumoniae</i> 'nin Mikrobiyolojik Özellikleri	9
4.5. Pnömoni ve Patogenez	11
4.6. Toplum Kökenli Pnömoni Etkenleri	13
4.7. Toplum Kökenli Pnömoni İçin Risk Faktörleri	14
4.8. Toplum Kökenli Pnömonili Çocuklarda Klinik	14
4.9. Toplum Kökenli Pnömonide Radyolojik İncelemeler	16
4.10. Toplum Kökenli Pnömonide Laboratuvar İncelemesi	17
4.11. Toplum Kökenli Pnömonide Mikrobiyolojik İncelemeler	18
4.12. Toplum Kökenli Pnömonide Tedavi	19
4.12.1. Toplum Kökenli Pnömonide Ayaktan Tedavi	19
4.12.2. Toplum Kökenli Pnömonide Hastaneye Yatırılarak Tedavi	21
4.13. Toplum Kökenli Pnömoni Komplikasyonları	21
4.14. Toplum Kökenli Pnömoniden Korunma	22
4.14.1. Pnömonokok Aşıları	23
4.14.2. Konjuge Pnömonokok Aşılarının İnvaziv Pnömonokok Hastalıkları ve Toplum Kökenli Pnömoniye Etkisi	24

5. GEREÇ VE YÖNTEM	27
6. BULGULAR	29
6.1. Hastalara Ait Demografik Bilgiler	29
6.2. Tüm Yaş Gruplarında Yıllara Göre Hastalık Yükünün Belirlenmesi	29
6.3. Aşı Öncesi (2006-2007 Yılları), KPA7 (2009-2010 Yılları) ve KPA13 (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması	33
6.3.1. Tüm Yaş Gruplarında Aşı Öncesi (2006-2007 Yılları), KPA7 (2009-2010 Yılları) ve KPA13 (2012-2019 yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması	33
6.3.2. İki Yaş ve Altındaki Hastalarda Aşı Öncesi (2006-2007 Yılları), KPA7 (2009-2010 Yılları) ve KPA13 (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması	34
6.3.3. İki-Beş Yaş Arasındaki Hastalarda Aşı Öncesi (2006-2007 Yılları), KPA7 (2009-2010 Yılları) ve KPA13 (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması	36
6.3.4. Beş Yaşından Büyük Hastalarda Aşı Öncesi (2006-2007 Yılları), KPA7 (2009-2010 Yılları) ve KPA13 (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması	37
6.4. KPA13 Öncesi (2006-2010 Yılları) ve KPA13 Sonrası (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması	38
6.4.1. Tüm Yaş Gruplarında KPA13 Öncesi (2006-2010 Yılları) ve KPA13 Sonrası (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması	38
6.4.2. İki Yaş ve Altındaki Hastalarda KPA13 Öncesi (2006-2010 Yılları) ve KPA13 Sonrası (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması	39
6.4.3. İki-beş yaş arası hastalarda KPA13 Öncesi (2006-2010 Yılları) ve KPA13 Sonrası (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması	40
6.4.4. Beş Yaşından Büyük Hastalarda KPA13 Öncesi (2006-2010 Yılları) ve KPA13 Sonrası (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması	41
7. TARTIŞMA	43
7.1. Aşı Sonrası Tüm Nedenli Pnömoni Hastalık Yükü	44
7.2. Aşı Sonrası Bakteriyel Pnömoni Hastalık Yükü	46
7.3. Aşı Sonrası Ampiyem Hastalık Yükü	47
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	49
9. KAYNAKLAR	51
10. EKLER	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CMV	: Sitomegalovirus
CRP	: C-reaktif protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GİS	: Gastrointestinal sistem
GÖR	: Gastroözofageal reflü
Hib	: <i>Hemofilus influenzae</i> tip b
İgA, G, M	: İmmünglobulin A, G, M
KPA	: Konjuge pnömokok aşısı
KPA13	: 13-bileşenli konjuge pnömokok aşısı
KPA7	: 7-bileşenli konjuge pnömokok aşısı
LDH	: Laktat dehidrojenaz
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PSA23	: 23-bileşenli polisakkarit pnömokok aşısı
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RSV	: Respiratuar sinsityal virüs
TÖF	: Trakeoözofageal fistül
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Tüm dünyada 5 yaş altı çocuk ölüm nedenleri	5
Şekil 6.1. Tüm yaş gruplarındaki tüm nedenli pnömoni hastalık yükü	30
Şekil 6.2. Tüm yaş gruplarındaki bakteriyel pnömoni hastalık yükü	31
Şekil 6.3. Tüm yaş gruplarındaki ampiyem hastalık yükü	32
Şekil 6.4. Tüm yaş gruplarında aşı dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü	33
Şekil 6.5. Tüm yaş gruplarında aşı dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükü	34
Şekil 6.6. Tüm yaş gruplarında aşı dönemlerine göre ampiyem hastalık yükü	34
Şekil 6.7. İki yaş ve altındaki hastalarda aşı dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü	35
Şekil 6.8. İki yaş ve altındaki hastalarda aşı dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükü	35
Şekil 6.9. İki-beş yaş arasındaki hastalarda aşı dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü	36
Şekil 6.10. İki-beş yaş arasındaki hastalarda aşı dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükü	37
Şekil 6.11. Beş yaşından büyük hastalarda aşı dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü	37
Şekil 6.12. Beş yaşından büyük hastalarda aşı dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükü	38
Şekil 6.13. Tüm yaş gruplarında KPA13 öncesi ve sonrası dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü	39
Şekil 6.14. Tüm yaş gruplarında KPA13 öncesi ve sonrası dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükü	39
Şekil 6.15. İki yaş ve altındaki hastalarda aşı dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü	40
Şekil 6.16. İki yaş ve altındaki hastalarda aşı dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükü	40
Şekil 6.17. İki ve beş yaş arası hastalarda aşı dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü	41
Şekil 6.18. Beş yaşından büyük hastalarda aşı dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükü	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 6.1. Hastaların demografik özellikleri.....	29
Tablo 6.2. Yıllara göre tüm yaş gruplarındaki tüm nedenli pnömoni hastalık yükü	29
Tablo 6.3. Yıllara göre tüm yaş gruplarındaki bakteriyel pnömoni hastalık yükü	31
Tablo 6.4. Yıllara göre tüm yaş gruplarındaki ampiyem hastalık yükü	32
Tablo 6.5. İzole edilen pnömokokların serotipleri ve antibiyotik duyarlılıkları.....	42



1. ÖZET

Amaç: KPA7 ve KPA13'ün ülkemizde rutin çocukluk çağı aşı takvimine alınmasından sonraki yıllarda 0-18 yaş arası çocuklarda tüm nedenli pnömoniler, bakteriyel pnömoni ve ampiyem hastalık yüklerindeki değişimin incelenmesidir.

Gereç ve yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı Servisi'nde 1 Ocak 2006 ile 30 Aralık 2019 tarihleri arasında pnömoni tanısı ile yatırılarak tedavi edilmiş 0-18 yaş arası çocuklar çalışmaya alınmıştır. Hastalıkların yükü hesabı yıllara göre şu şekilde hesaplanmıştır: O yıl içerisinde çocuk enfeksiyon hastalıkları servisine yatan tüm nedenli pnömonili hasta sayısı, bakteriyel pnömonili hasta sayısı ve ampiyemli hasta sayısı tespit edildikten sonra o yıl içerisinde bahsedilen polikliniklere başvuran tüm hastaların sayısına bölünerek /100.000 oranında hesaplanmıştır.

Ayrıca, hastaların demografik verileri, aşılanma durumları (aşısız ve parsiyel aşıli olanlar ile tam aşıli olanlar), hastanede kalış süreleri, tedaviler, prognoz ve elde edilen pnömokokların serotipleri ve antibiyotik duyarlılıkları da hasta dosyalarından elde edilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Tüm nedenli pnömonilerin hastalık yükünde 0-18 yaş grubunda 2012-2019 (KPA13) döneminde 2009-2010 (KPA7) dönemine göre anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0,001$). Tüm nedenli pnömonilerin hastalık yükünde 0-24 ay yaş grubunda, 2012-2019 (KPA13) döneminde 2009-2010 (KPA7) dönemine göre belirgin azalma görüldü ($p < 0,001$). Tüm nedenli pnömonilerin hastalık yükünde 60 aydan büyük çocuklarda KPA13 döneminde KPA7 dönemi ve aşı öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi (sırasıyla $p < 0,05$ ve $p < 0,01$).

Aynı hasta popülasyonunda KPA13 öncesi (KPA7 ve aşı öncesi dönem birlikte) ve sonrası dönem karşılaştırıldığında ise; tüm yaş gruplarında, KPA13 döneminde tüm nedenli pnömoniye bağlı hastalık yükünde anlamlı düzeyde azalma saptandı ($p < 0,001$). Hastaneye yatışı yapılan 0-24 ay arası çocuklarda ve 24-60 ay arası çocuklarda da, KPA13 döneminde tüm nedenli pnömoni hastalık yükünde anlamlı azalma saptandı ($p < 0,001$ ve $p < 0,05$).

Bakteriyel pnömoni hastalık yüküne baktığımızda ise; tüm yaş gruplarında 2012-2019 (KPA13) yıllarında bakteriyel pnömoni hastalık yükü hem 2006-2007 (aşı öncesi) yıllarındaki hem de 2009-2010 (KPA7) yıllarındaki hastalık yüküne göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (her iki dönem karşılaştırması için $p < 0,001$). Ayrıca, 0-24 ay arası çocuklarda KPA7 ve KPA13 sonrası dönemde, aşı öncesi döneme göre bakteriyel pnömoni hastalık yükünde anlamlı azalma tespit edildi ($p < 0,001$). Bakteriyel pnömoni nedeni ile hastaneye yatışı yapılan 24-60

ay arası çocuklarda, KPA13 döneminde KPA7 dönemine göre hastalık yükünde anlamlı düzeyde azalma saptandı ($p<0,05$).

KPA13 aşısı sonrasındaki dönemde tüm yaş gruplarında bakteriyel pnömoni nedeni ile hastalık yükü aşı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,001$). KPA13 sonrası dönemde bakteriyel pnömoni tanısı ile hastaneye yatırışı yapılan 0-24 ay arası çocuklarda, aşı öncesi döneme göre hastalık yükünde anlamlı azalma saptandı ($p<0,001$). KPA13 sonrasında bakteriyel pnömoni nedeni ile hastaneye yatırışı yapılan 60 aydan büyük çocuklarda, KPA13 öncesine göre anlamlı azalma saptandı ($p<0,001$).

Tüm yaş guruplarında 2009-2010 (KPA7) ve 2012-2019 (KPA13) dönemleri karşılaştırıldığında KPA13 sonrasında ampiyem nedeni ile hastaneye yatışlarda anlamlı düzeyde azalma tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç: KPA13 sonrası ve öncesindeki dönemler karşılaştırıldığında, tüm yaş gruplarında tüm nedenli pnömoniler ve bakteriyel pnömonilere bağlı hastalık yükünde belirgin bir azalma olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Pnömoni, bakteriyel pnömoni, ampiyem, konjuge pnömokok aşısı, çocuk

2. ABSTRACT

Aim: To examine the changes in the burden of all-cause pneumonia, bacterial pneumonia and empyema in children aged 0-18 years after the inclusion of KPA7 and KPA13 in the routine childhood vaccination calendar in our country.

Materials and methods: Children aged 0-18 years who were hospitalized with the diagnosis of pneumonia and treated at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Diseases 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, the number of patients with bacterial pneumonia and the number of patients with empyema, who were admitted to the pediatric infectious diseases service, we divided that numbers to admission numbers to all outpatient clinics.

Demographic data of patients, vaccination status (unvaccinated and partially vaccinated and fully vaccinated), hospital stay, treatments, prognosis and serotypes of pneumococci obtained and antibiotic susceptibility will also be obtained from patient files.

Kolmogorov-Smirnov test was used to examine the conformity of the data with normal distribution. Kruskal-Wallis variance analysis was used to compare hospitalization durations by years. Chi-Square and Fisher's Exact Test were used for group comparisons (cross tables) of nominal variables. IBM SPSS Statistics 20 program was used in the evaluations and $p < 0.05$ was accepted as the statistical significance limit.

Results: There was a significant decrease in the disease burden of all-cause pneumonia in the 0-18 age group in the 2012-2019 (KPA13) period compared to the 2009-2010 (KPA7) period ($p < 0.001$). In the 0-24 month age group, there was a significant decrease in the burden of all-cause pneumonia in the 2012-2019 (KPA13) period compared to the 2009-2010 (KPA7) period ($p < 0.001$). A statistically significant decrease was found in the burden of disease of all-cause pneumonia in children older than 60 months in the KPA13 period compared to the KPA7 period and the pre-vaccine period ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively).

In the same patient population, when the pre-KPA13 (KPA7 and pre-vaccine period together) and post-KPA period are compared; in all age groups, there was a significant decrease in the burden of disease due to all-cause pneumonia in the period of KPA13 ($p < 0.001$). A significant decrease was found in the burden of all-cause pneumonia in children

aged 0-24 months and children aged 24-60 months who were hospitalized during the KPA13 period than before ($p<0.001$ and $p<0.05$).

When we look at the bacterial pneumonia disease burden; in 2012-2019 (KPA13) period, bacterial pneumonia disease burden in all age groups was found to be significantly lower than in both 2006-2007 (pre-vaccine) and 2009-2010 (KPA7) periods ($p<0.001$ for both periods comparison). In addition, a significant decrease in bacterial pneumonia disease burden was detected in the period after KPA7 and KPA13 in children aged 0-24 months compared to the pre-vaccine period ($p<0.001$). A significant decrease was found in the disease burden in children aged 24-60 months who were hospitalized due to bacterial pneumonia, in the KPA13 period compared to the KPA7 period ($p<0.05$).

After KPA13 vaccine, the disease burden due to bacterial pneumonia was found to be significantly lower in all age groups compared to the pre-vaccine period ($p<0.001$). The disease burden due to bacterial pneumonia was found to be significantly lower in children aged 0-24 months compared to the pre-vaccine period ($p<0.001$). A significant decrease was found in the disease burden due to bacterial pneumonia in children older than 60 months who were hospitalized for bacterial pneumonia after KPA13 compared to before KPA13 ($p<0.001$).

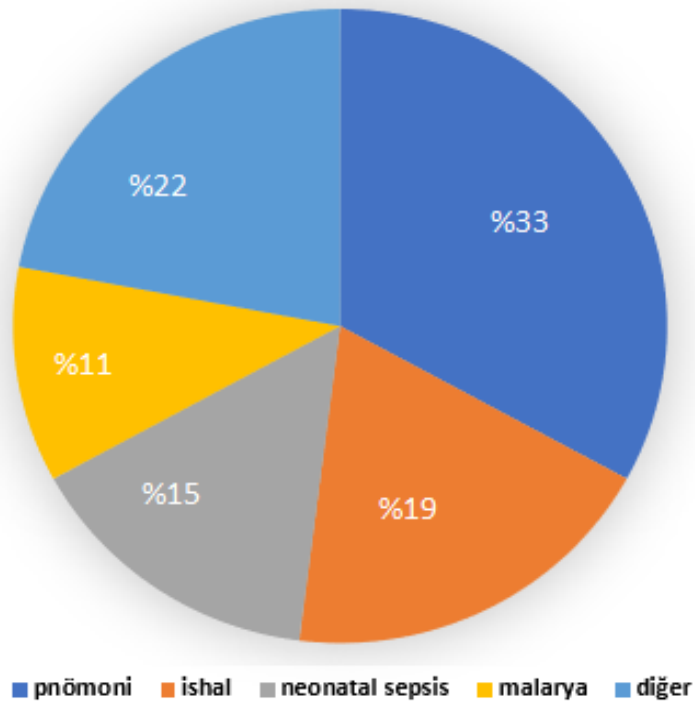
When the 2009-2010 (KPA7) and 2012-2019 (KPA13) periods were compared in all age groups, a significant decrease was found in hospitalizations due to empyema after KPA13 ($p<0.05$).

Conclusion: When the periods before and after KPA13 were compared, it was determined that there was a significant decrease in the burden of disease due to all-cause pneumonia and bacterial pneumonia in all age groups.

Key words: Pneumonia, bacterial pneumonia, empyema, pneumococcal conjugated vaccine, child

3. GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae bakteriyel menenjit, sepsis, bakteriyemi ve bakteriyeminin eşlik ettiği pnömoni gibi ölümcül, invaziv (yayılmacı) hastalıklara neden olan gram pozitif bir diplokoktur. İnvaziv hastalıklar dışında pnömoni başta olmak üzere akut otitis media ve akut sinüzitin en sık bakteriyel etkeni *S. pneumoniae*'dir. Tüm dünyada çocuklarda ciddi enfeksiyon hastalıklarına neden olarak ölümlere yol açan önemli bir etkindir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2005 raporlarına göre aşı ile korunabilir hastalıklar arasında yer alan pnömokok pnömonisi yılda 1 milyon 600 bin ölümle birinci sırayı almakta ve bu ölümlerin yaklaşık 1 milyon kadarı 5 yaş altı çocuklarda görülmektedir (1). Yine DSÖ'nün 2015 yılındaki raporuna göre 5 yaş altındaki çocuklarda yıllık enfeksiyon kaynaklı ölümün ilk sıradaki nedeni yıllık 920 bin ölüme neden olan pnömonidir. Pnömoni nedeni ölümlerin %99'undan fazlası az ve orta gelirli ülkelerin yer aldığı Afrika ve Güney Asya'da görülmektedir. Aşağıdaki grafikte de görüldüğü üzere, DSÖ'nün 2015 yılı verilerine göre, tüm dünyada 5 yaş altı çocuk ölümlerinin 1/3'ünden pnömoni sorumludur (2).



Şekil 3.1. Tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda ölüm nedenleri

Major virulans faktörünü oluşturan polisakkarit antijenlerin tiplendirilmesine göre, pnömokokların 90'dan fazla serotipi vardır. Pnömokoklar, nazofaringeal florada bulunur ve bu

durum kişiler arası taşıyıcılıkta önemli rol oynar. Her serotip eşit derecede hastalığa yol açmaz, sonradan kazanılan bazı özellikler virulansı azaltabilir.

Pnömonokok enfeksiyonlarını önlemek üzere 2000 yılında kullanıma sunulan 7-bileşenli konjuge pnömonokok aşısı (KPA7) ülkemizde Kasım 2008’de ulusal çocuk aşılamaya takvimine dahil edilmiştir. Ülkemiz de dahil olmak üzere dünyanın farklı ülkelerinden elde edilen çalışmaların sonuçlarına göre rutin aşı takvimine KPA7’nin eklenmesi sonrasında özellikle bu aşının kapsamına giren serotiplerin neden olduğu invaziv pnömonokok hastalığı ve pnömonokok pnömonisi insidansının önemli oranlarda azaldığı saptanmıştır. Öte yandan KPA7’nin uzun süre kullanımından sonra başta 19A serotipi olmak üzere KPA7’de yer almayan serotiplere bağlı enfeksiyonlarda bir artış görülmesi üzerine birçok ülkede 13-bileşenli konjuge pnömonokok aşısı (KPA13) uygulamasına geçilmiştir. Ülkemizde ise Nisan 2011’de ulusal aşı takviminde değişikliğe gidilerek KPA7 yerine KPA13 aşı takvimimize eklenmiştir. Daha sonra 2019 yılında ise 3+1 (2, 4, 6 ve 12. ay) biçimindeki KPA13 uygulaması ülkemizde aşı ile korunulabilir hastalıkların epidemiyolojik değerlendirmeleri, bilimsel veriler ve Sağlık Bakanlığı Bağışıklama Danışma Kurulu’nun önerileri çerçevesinde yeniden düzenlenmiş ve KPA13 uygulamasına, aşılamaya kapsayıcılığının yüksek düzeyde sürdürülmesi durumunda aşının etkililiğinin yeterli olduğu gösterildiğinden çocukluk dönemi aşılamaya takvimi içerisinde 2., 4. ve 12. aylarda olmak üzere, 2+1 şemasıyla uygulanmasına karar verilmiştir (3).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KPA’nın kullanıma girmesiyle tüm yaşlarda invaziv pnömonokok hastalığı sıklığı yüzde 47 oranında, 5 yaş altı çocuklarda ise yüzde 88 oranında azaldığı tespit edilmiştir (1). Ülkemizde Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalımız’ın yapmış olduğu araştırmada da rutin aşı takvimimize sırasıyla KPA7 ve KPA13’ün eklenmesinden sonra 5 yaş altı çocuklarda invaziv pnömonokok hastalığı insidansında yaklaşık yüzde 80 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir (4).

Konjuge pnömonokok aşısının kullanıma girmesinden sonra invaziv pnömonokok hastalığı insidansında belirgin azalmaların yanısıra tüm nedenli pnömoni, bakteriyel pnömoni, ampiyem ve pnömonokoka bağlı olduğu teyit edilmiş pnömoni sıklığında da azalmalar olduğu saptanmıştır. Kanada’da aşı sonrası dönemde tüm nedenli pnömoni başvurusunun yüzde 13 oranında azaldığı, Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) ise KPA13’ün kullanıma girmesinden sonra pnömonokok pnömonisine bağlı hastaneye yatış oranı 53,6/100.000’den 23,3/100.000 sıklığına azaldığı saptanmıştır (5,6). Ayrıca, ABD’deki araştırmada KPA13’ün kapsadığı serotiplere bağlı pnömonokok pnömonisi sıklığının da azaldığı saptanmıştır. Yine benzer biçimde KPA kullanımı sonrasında Arjantin’de toplum kökenli pnömoni, ampiyem ve pnömonokoka bağlı ampiyem sıklığında sırasıyla %51, %39 ve %58 oranlarında azalma olduğu görülmüştür (7). Güney

Kore’de teyit edilmiş bakteriyel pnömoni sıklığında ve İsviçre’de pnömoni nedenli hastaneye yatış oranlarında anlamlı derecede azalma olduğu gösterilmiştir (8,9).

3.1. Araştırmanın Amacı

Konjuge pnömokok aşılarının dünyada ve ülkemizde invaziv hastalık ve sağlıklı çocuklarda pnömokok taşıyıcılığı üzerine etkisini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen, bu aşılardan tüm nedenli pnömoniler, bakteriyel pnömoni ve ampiyem üzerine etkisini gösteren dünyada sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Türkiye’de ise bu konuda şu ana kadar yayınlanmış sadece bir çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmada yalnızca KPA13 aşısını kapsayan yıllar çalışılmıştır (10).

Bizim araştırmamızın amacı KPA7 ve KPA13’ün ülkemizde rutin çocukluk çağı aşı takvimine alınmasından sonraki yıllarda 0-18 yaş arası çocuklarda tüm nedenli pnömoniler, bakteriyel pnömoni ve ampiyem hastalık yüklerindeki değişimin incelenmesi olup, bu bağlamda ülkemizde şimdiye kadar yapılan en kapsamlı çalışma olması amaçlanmaktadır.

3.2. Araştırmanın Hipotezi

- Konjuge pnömokok aşısı ulusal aşılama programına alındıktan sonraki yıllar içerisinde tüm nedenli pnömoni insidansında azalma beklenmektedir.
- Konjuge pnömokok aşısı ulusal aşılama programına alındıktan sonraki yıllar içerisinde bakteriyel pnömoni insidansında azalma beklenmektedir.
- Konjuge pnömokok aşısı ulusal aşılama programına alındıktan sonraki ampiyem insidansında azalma beklenmektedir.
- Konjuge pnömokok aşısı ulusal aşılama programına alındıktan sonraki yıllar içerisinde görülen pnömoni insidansında azalmanın, 5 yaş altı çocuklarda daha anlamlı olacağı beklenmektedir.
- Pnömoni nedeni ile yatışı yapılan ve pnömokok izole edilen olgularda, aşı dışı serotiplerin görülmesi beklenmektedir.

3.3. Araştırmanın Önemi

Ülkemizde KPA7 ve KPA13’ün ulusal çocukluk çağı aşı takvimimize eklenmesinden sonra aşılardan invaziv pnömokok hastalığına karşı etkileri birkaç merkez tarafından incelenmesine rağmen, tüm nedenli pnömoni, bakteriyel pnömoni, ampiyem ve pnömokok nedenli pnömoni-ampiyem üzerine etkisini inceleyen kısıtlı sayıda araştırma veya veri bulunmaktadır. Araştırmamızın bu konudaki eksikliğe katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

4. GENEL BİLGİLER

Akciğerleri ve bununla ilişkili olan visseral plevra, bağ dokusu, havayolları, alveoller ve vasküler yapıları da içine alan herhangi bir inflamatuvar durum pnömoni olarak tanımlanmaktadır. Klinikte sıklıkla ateş, havayolu semptomları, fizik inceleme bulguları ya da radyografide infiltrasyon ile kendini belli eden akciğer parankim tutulum bulguları ile ortaya çıkar. Alt havayolları hastalıkları dediğimizde ise pnömoniyeye ek olarak bronşit ve bronşiolit ve/veya bunların kombinasyonlarını anlamaktayız. Önceden sağlıklı olan, yakınmalarının başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir kişide, toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonilere ise toplum kökenli pnömoniler denir (11).

Çocuklarda toplum kökenli pnömoninin %80'i 2 yaş altında görülür ve etkenlerin büyük çoğunluğu viraldir. Bakteriyel etkenlere baktığımızda ise okul öncesi dönemde *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), tiplendirilemeyen *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve atipik bakteriler en sık karşılaştığımız bakteriyel etkenler iken, *S. pneumoniae*, *S. aureus* ve *S. pyogenes* artmış morbidite ile ilişkilendirilmiştir. Bu etkenler arasında *S. pneumoniae* hayatın ilk birkaç haftasından sonra en sık karşılaşılan bakteriyel etkindir (12,13).

4.1. Tarihçe

S. pneumoniae ilk olarak 1881 yılında izole edilmiştir. Ancak lobar pnömoni etkeni olduğunun anlaşılması 1880'lerin sonuna doğru olmuştur. Ayrıca konak bağışıklık sisteminin mikroorganizmalara karşı oluşturduğu antikor yanıtı ilk olarak *S. pneumoniae* üzerinde gösterilmiştir. Bakterilerin kapsül polisakkaritine karşı konak tarafından oluşturulan antikorların gösterilmesi, modern bakteriyel aşılarda temelini oluşturmuştur. Yine DNA molekülünün genetik bilgileri aktardığı da *S. pneumoniae* bakterisi kullanılarak gösterilmiştir (14). *S. pneumoniae* serotip 4'ün tüm genom sekanslaması, 1997 yılında yapılmıştır. Bu çalışma gram pozitif bir bakterinin tüm genomunun ortaya konulduğu ilk çalışmadır (15).

Bu denli uzun süreli, kapsamlı çalışmalara ve 23 farklı serotipini içeren aşısının olmasına rağmen *S. pneumoniae* halen çocuklarda ve erişkinlerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır (1).

4.2. Pnömoni Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde yıllık pnömoni insidansının, 0-5 yaş arasında 3,3/1000, 0-16 yaş arasında 1,45/1000 olduğu tahmin edilmektedir (11). Beş yaş altı toplum kaynaklı pnömoni ile başvuran çocukların yaklaşık olarak yarısı hastaneye yatış gerektirmektedir (16). Amerika Birleşik Devletleri'nde KPA7'nin rutin kullanıma girmesinden sonra 2 yaşından küçük çocuklarda tüm nedenli pnömoni insidanslarında azalma görülmüştür (1997-2006 yılları arasında 12-14/1000'ten 8-10/1000'e düşmüştür) (17). Ayrıca KPA13'ün ABD'de 2010 yılında lisans almasından sonra, 2 yaşından küçük çocuklarda toplum kökenli tüm nedenli pnömonilerde hastaneye yatış oranı 4/1000'e düşmüştür (KPA7 öncesi 14-15/1000, KPA7 dönemi 8-10/1000) (18).

Gelişmekte olan ülkelerde ise 2015 yılına ait yapılan sistematik derlemede tüm nedenli toplum kökenli pnömoni sebebiyle hastane başvurusunun 231/1000 olduğu hesaplanmış olup, bu hastaların %50-80'inin hastaneye yatış gerektirdiği gösterilmiştir (16).

4.3. Pnömoni ve Mortalite

On dokuz yaşından küçük çocuklarda alt solunum yolları enfeksiyonları nedeni ile ölüm, 2015 yılında yıllık 800 bin (31,1/100.000) olarak gösterilmekte olup, neonatal/preterm doğum komplikasyonlarına bağlı ölümlerden sonra ikinci sırada yer almaktadır (19). Gelişmiş ülkelerde pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılan 5 yaşından küçük çocuklarda mortalite %1'in altında olup, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %0,3 ile %15 arasındadır (16,20).

4.4. *S. pneumoniae*'nin Mikrobiyolojik Özellikleri

S. pneumoniae alfa-hemolitik, gram pozitif bir bakteridir. Yüzde 5 karbondioksitli ortamda ve katalaz kaynağı (örneğin kan) içeren agar gereksinimi olan, zor üreyen bir bakteridir. Katalaz üretememe özelliği, diğer piyogenik mikroorganizmalardan farklı olarak, kronik granüloamatöz hastalığı olan hastaların fagositleri tarafından sindirilebilmesine olanak sağlaması nedeni ile klinik olarak da anlamlıdır. Laboratuvar şartlarında optokin duyarlılığı ve safra asitlerine maruziyet sonrasında lizis ile tanı alır. Pnömonoklarda var olan otolitik bir enzim sayesinde deoksikolat ve penisilin bakterinin hücre duvarında harabiyet oluşturarak otolize sebep olur. Bu enzim, kültürde belirli bir sayıya ulaştıktan sonra tetiklenerek, kültürdeki tüm bakterilerin ölmesine neden olur. Yine aynı enzim, en sık invaziv hastalık yapan diğer iki bakteri olan, *H. influenzae* ve *Neisseria meningitidis*'de de bulunmaktadır. Pnömonoka bağlı

enfeksiyonlar, asemptomatik nazofaringeal taşıyıcılıktan, otitis media, pnömoni, sepsis ve menenjitte kadar geniş bir yelpazede bulunmaktadır. Pnömonoka bağlı hastalığı olan insanlarda akut kardiyak olaylar da raporlanmış olup, pnömokokun myokardı invaze etmesi ve burada mikrolezyonlar oluşturarak kardiyak kontraktilitede bozulmalar ve aritmilere sebebiyet vermesi ile açıklanmaktadır. *S. pneumoniae* 'nın polisakkarit kapsül antijeni, tip özgül bir immün yanıt oluşturarak aynı zamanda bakterinin tiplendirilmesinde de kullanılmaktadır. Günümüzde 90'dan fazla pnömokok serotipi tanımlanmıştır. Konjuge pnömokok aşısı rutin kullanıma girmeden önce 6, 14, 18, 19 ve 23 numaralı serotipler dünyadaki pnömonilerin % 60-80'inden sorumluydu.

Kapsül antijeni pnömokokları fagositoza karşı koruyan temel yapıdır. Bir çalışmada bu polisakkarit yapıyı kodlayan gen galU geni olarak tespit edilmiş olup, bu gen bölgesi çalışmayan 1 ve 3 numaralı serotiplerin kapsül sentezleyemedikleri görülmüştür (21). Bakteri havayollarına girdikten sonra LytA enzimi ile kapsülünden ayrılır. Böylelikle anti-kapsüler otoantikorların bakteriyi opsonize etmesi şansı azalır. Pnömonokoklar da diğer streptokok türleri gibi nazofarenksin epitelyal hücrelerine yapışma eğilimi gösterirler. Bu yapışma çoğu zaman semptomatik bir enfeksiyon oluşturmaz. Diğer çoğu streptokok türü gibi pnömokoklar da insan hücrelerine tutunmak için fibriller yapılarını kullanırlar. Aynı zamanda pnömokoklar bazı kolin bağlayıcı proteinler (CbpA, PspA) de sentezleyerek insan hücre yüzeyleri ve immün sistem hücreleri ile etkileşirler. Pnömonokoklar, birkaç farklı ligand sayesinde insan vücudunda farklı yerlere bağlanabilirler. Örneğin sialik asit konjonktiva, östaki tüpü ve nazofarenks için kuvvetli bir reseptör görevi görürken, N-asetilgalaktozamin b1-4 galaktoz ise alt solunum yollarının bakteri için önemli bir ligandıdır. Ayrıca önceden geçirilmiş influenza enfeksiyonunun, pnömokok enfeksiyonuna reseptör düzeyinde yatkınlığı artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (22,23). Pnömonokoklar, enfeksiyon oluşturdıkları sırada, çevre ile DNA alışverişine hazır olduklarında güçlü bir biofilm oluştururlar. Biofilm oluşumu dış etkenlere, özellikle de ısıya duyarlıdır. Diğer streptokoklarla kıyaslandığında pnömokokun invazyon kabiliyeti 10 kat daha düşüktür. İnvazyon hücre duvarı, adheziv proteinler ve sitotoksin (pnömolizin) tarafından başlatılıp, kapsül polisakkariti tarafından inhibe edilir. Pnömonokoklar hücre duvarlarında bulunan fosforilkolin molekülü ile platelet aktive edici faktör (PAF) reseptörlerine tutunurlar ve bu yolla endositik bir vakuol oluşturarak hücre içerisine girerler. Bu invazyon yolağı neredeyse tüm solunum yolu patojenleri tarafından kullanılan ortak yoldur. Hücreye invazyon amacı ile pnömokoklar farklı yollar da kullanabilmektedir (24). Pnömonokokların invazyonunu tamamlayabilmeleri için insan hücresinin aktive olup yüzeyindeki

PAF reseptörlerinin artırması gerekmektedir. Orak hücreli anemide hücre yüzeyindeki PAF reseptörlerinde artış saptanmış olup, bu hastalıkta invaziv pnömokok hastalığının daha ciddi seyretmesinin bir nedeni olarak gösterilebilir. Endositik vakuole girdiği anda pnömokok konak hücrenin bazolateral membranına taşınır ve bu sayede mikroorganizmanın hücreler arası geçişi (örneğin kandan beyin omurilik sıvısına) kolaylaşmış olur. Bu geçiş PAF reseptör antagonistleri tarafından parsiyel olarak inhibe edilmektedir. Platelet aktive edici faktör reseptör defekti olan farelerin pnömokoka bağlı menenjit ve pnömoni geliştiremedikleri gösterilmiştir (24).

Pnömokoklar birtakım düzenleyici mekanizmaları sayesinde uygunsuz çevre koşullarına adapte olurlar. Bu adaptasyon mekanizmaları; mukozal yüzeyden kan akışına karışırken, bağışıklık sisteminden kaçmak için yüzey antijenlerini değiştirme ve kan akımına karışacağı zaman yüzeyindeki fosforilkolin yapılarını azaltmaktır. Çünkü C-reaktif protein (CRP) fosforilkoline bağlanarak bakteriyi opsonize eder (25). Pnömokokların en potent sitotoksini olan pnömolizin, kolesterole bağlanarak hücresel sitotoksiteden, alveolar pnömoni ve intersitisyel pnömoniden ve aynı zamanda menenjit durumunda nöron kaybından sorumludur. Pnömokokal yapıların patojenitesine bakacak olursak hücre duvarının en fazla patojenik aktiviteye sahip olduğu ve dolayısıyla en güçlü immün yanıtı sebep olduğu düşünülmektedir. Hücre duvarı yapısında bulunan teikoik ve lipoteikoik asit akut inflamasyonu ve konak immün yanıtının tetikleyen en güçlü yapılardır.

4.5. Pnömoni ve Patogenez

Tipik olarak pnömoni bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında patojen mikroorganizmanın alt solunum yollarına ulaşması ve burada inflamasyon oluşturması ile bulgu vermektedir. Aynı zamanda, aktif enfeksiyon sırasında alt havayollarındaki hava alanlarının sıvı, hücresel artıklar vb. ile dolması da patogeneze sorumludur. Böylelikle akciğer kompliyansı azalmakta, distal havayollarında kollaps meydana gelmekte ve hava hapsi sonrasında ventilasyon-perfüzyon dinamikleri bozulmaktadır (26). Ciddi enfeksiyon durumlarında bronşial/bronşiyolar epitel ve akciğer parankiminin nekrozu görülebilmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonu oluşturan etkenler çoğunlukla hastalık kaynağından damlacık yolu ile bulaşır. Çoğu bakteriyel pnömoni, öncesinde aspire ya da inhale edilmiş ve nazofarenkste kolonize olmuş mikroorganizmalar tarafından oluşturulur. İnvaziv hastalık ise genellikle konağın daha önce karşılaşmadığı bir suş tarafından, sıklıkla inkübasyondan sonraki 1-3 gün içerisinde gerçekleşir. Konağın akciğer savunma sistemi kompleks bir yapıda olup,

anatomik ve mekanik bariyerler içermektedir. Bunların içerisinde humoral immünite, fagositik aktivite ve hücre aracılı immünite bulunmaktadır. Burun kılları ve burun mukozası 10 mikrondan büyük partikülleri filtrelerken, mukozadaki silier epitelyum yapışmış olan mikroorganizmaları yutulmak ya da dış ortama çıkarılmak üzere nazofarenkse doğru süpürür. Ayrıca tükürük salgısı, lokal sentezlenen immünglobulin A (IgA) ve konakta mevcut olan floranın patojen organizmanın tutunmasını önleyici etkisi konağın mikroorganizmalara karşı savunmasının önemli parçalarıdır. Sağlam bir epiglottik refleks patojen mikroorganizmaların alt havayollarına geçişini engellerken, öksürük refleksi de alt havayollarına kaçmış olan patojen yapıların uzaklaştırılmasını sağlar. Santral havayollarının dallanırken oluşturduğu sert açılanmalar, mikroorganizmaların buralara çarparak mukozal bariyerlerde hapsolmasını sağlamaktadır. Bundan sonra siliyer aktivite sayesinde mukus ile birlikte patojen mikroorganizmalar yutulmak üzere orofarenkse doğru süpürülmektedir. Nazal sekresyonların %10'unu oluşturan sekretuar IgA, üst havayollarındaki humoral bariyerin en önemli komponentidir. Çok iyi opsonizasyon kabiliyeti olmamasına rağmen etkili bir antibakteriyel ve antiviral etkiye sahiptir. Immünglobulin G (IgG) ve Immünglobulin M (IgM) ise enfeksiyonun bulunduğu bölgeye genellikle transudasyon yolu ile gelip, bakteri opsonizasyonu, kompleman aktivasyonu ve toksinlerin nötralizasyonunu sağlamaktadır. Immünglobulinlerin yanısıra surfaktan, fibronektin ve kompleman sistemi de distal havayollarına ulaşmış olan 0,5-1 mikron büyüklüğündeki mikroorganizmaların opsonizasyonunda önemli rol oynar. Akciğerlerde iki farklı fagositik hücre görev almaktadır. Bunlar kan kaynaklı polimorfonükleer lökositler ve makrofajlardır. Makrofajlar solunum yollarının farklı bölgelerinde farklı görevlerde bulunmaktadır. Bunlardan ilki olan alveolar makrofajlar akciğere giren patojen mikroorganizmalar ile ilk defa karşılaşan ve alveolar sıvıda bulunan savunma sistemi hücreleridir. Bu tip makrofajların aynı zamanda kemotaktik sitokin salgılama özelliği de bulunmaktadır. İkinci makrofaj grubu olan intersitisyel makrofajlar ise akciğer bağ dokusunda bulunmakta olup, fagositik hücre ve antijen sunucu hücre olarak görev yapmaktadır. Üçüncü grubumuz olan intravasküler makrofajlar ise kapiller endotel yüzeyinde bulunmakta olup akciğere kan akımı ile gelen patojen mikroorganizmaların temizlenmesinden sorumludur. Bir diğer savunma mekanizması olan hücre aracılı immünite ise özellikle virüsler ve intraselüler mikroorganizmaların etkisizleştirilmesinden sorumludur. Hücresel immünitede görev yapan lenfositlerin antikor sentezleme, sitokin salgılama ve fagositoz gibi üç temel önemli görevi vardır (27).

Bakteriyel pnömoninin temelde 5 farklı patolojik tipi bulunmaktadır. Bunlardan ilki olan lobar pnömoni, klasik olarak *S. pneumoniae* pnömonisinde gördüğümüz bir lob ya da bir lobun tek segmentini tutan pnömoni olarak karşımıza çıkmaktadır. Havayolları ve çevresindeki intersitisyumun inflamasyonu ile karakterize olan bronkopnömoni ise *S. pyogenes* ve *S. aureus* pnömonileri ile karşımıza çıkabilmektedir. Aspirasyon pnömonisi sonrasında *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* ve *S. aureus*'a bağlı görülebilen nekrotizan pnömoni ve/veya ampiyem, tüberküloza sekonder gelişebilen kazeifiye granülomlar diğer pnömoni tiplerine örnek olarak gösterilebilir. Sekonder parankimal infiltrasyon ile birlikte görülen intersitisyel ve peribronşiyal tutulum ise tipik olarak viral enfeksiyon sonrasında gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak görülmektedir. Viral pnömoninin ise kendi içerisinde, intersitisyel pnömoni ve parankimal enfeksiyon olarak 2 major patolojik şekli vardır (28).

4.6. Toplum Kökenli Pnömoni Etkenleri

Çocuklarda pnömoni etiyolojisinde rol oynayan çok fazla etken vardır. Bunlar çocukların yaş grubuna ve hastalığın görüldüğü popülasyona göre farklı dağılımlar göstermektedir. Enfekte akciğer dokusunun direkt kültürünün teknik olarak zor olması nedeni ile dolaylı yöntemlerle (nazofaringeal sürüntü kültürü, kan kültürü, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve diğer serolojik yöntemler) etiyolojik etkenler tanımlanmaya çalışılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin dolaylı olmaları nedeni ile yanlış negatiflik ve/veya çoklu mikroorganizma tanımlanması gibi sonuçları da olabilmektedir (11,20,29).

Yaş gruplarına göre pnömoni etiyolojisini sınıflandıracak olursak; bir yaşın altındaki çocuklarda (süt çocukluğu dönemi) virüsler en sık toplum kaynaklı pnömoni etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. İki yaş altındaki çocuklarda ise pnömoni etiyolojisinin %80'inden sorumludurlar. Virüslerden sonra ikinci sıklıkta atipik etkenleri görmekteyiz (*Chlamydia trachomatis*, sitomegalovirus (CMV), *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bordetella pertussis*). İki-beş yaş arasındaki çocuk (oyun çocuğu dönemi) grubunda da yine vakaların ortalama %50'sinde virüsler toplum kökenli pnömoninin en sık etkenlerini oluşturmaktadır. Beş yaş altında viral pnömonilerde en sık izole edilen etken respiratuar sinsityal virüsdür (RSV). Diğer virüsler ise sıklık sırasına göre influenza A ve B, human metapnömovirüs, bazı adenovirüs serotipleri (1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21 ve 35), parainfluenza virüs (özellikle tip 3), enterovirüs, koronavirüs ailesi (229E, OC43, NL63, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV), rinovirüs, human bokavirüs ve human parekovirüs olarak sıralanabilir. Bakteriyel etkenlere baktığımızda ise okul öncesi dönemde *S. pneumoniae*, Hib, tiplendirilemeyen *H.*

influenzae, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes* ve atipik bakteriler en sık karşılaştığımız bakteriyel etkenler iken, *S. pneumoniae*, *S. aureus* ve *S. pyogenes* artmış morbidite ile ilişkilendirilmiştir. Bu etkenler arasında *S. pneumoniae* hayatın ilk birkaç haftasından sonra en sık karşılaşılan bakteriyel etkindir. *H. influenzae* tip b ise ulusal aşılama programı sonrasında sık görülen bir etken olmaktan çıkmıştır. *S. aureus* ve *S. pyogenes*'in pnömoni etkenleri arasında sıklığı artmakla birlikte, özellikle nekroz ve ampiyemin eşlik ettiği komplike pnömonilerle ilişkilendirilmektedirler. *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae*'nın da okul öncesi çocukluk döneminde sıklığı artmaktadır. Beş yaşından büyük (okul çocuğu dönemi) çocuklarda ise *S. pneumoniae* en sık görülen bakteriyel pnömoni etkeni iken *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae*'nın da okul öncesi çocukluk dönemine göre sıklıkları artmaktadır (30).

4.7. Toplum Kökenli Pnömoni İçin Risk Faktörleri

Düşük sosyo-ekonomik düzeyi olan gruplarda tüm nedenli pnömonilerin görülme sıklığı daha yüksektir. Pnömoniye bağlı ölümlerin %99'undan fazlası düşük ve orta gelir düzeyi olan Afrika ve Güney Asya ülkelerinde görülmektedir (31).

Altta yatan kardiyopulmoner hastalık gibi ek hastalıklar varlığında pnömoniye yatkınlık ve pnömoni ciddiyetinde artış görülmektedir. Bu hastalıklar; konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, astım, orak hücreli anemi, hastanın bilincini etkileyen nöromusküler bozukluklar, gastroözofageal reflü (GÖR) ve trakeoözofageal fistül (TÖF) gibi bazı gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları ve konjenital veya edinilmiş bağışıklık sistemi hastalıklarıdır (12,32).

Ayrıca sigara içmek de mukosiliyer aktiviteyi ve makrofaj aktivitesini baskılayarak pnömoniye yatkınlık yaratır (33). Sigara dumanına maruziyet, özellikle içici anne ise, 1 yaşın altındaki çocuklarda pnömoni riskinde artışa neden olur. Adolesanlarda sigara, alkol ve madde kullanımı, öksürük ve laringeal refleksleri baskılaması, aspirasyon riskinde artış nedeni ile pnömoniye yatkınlık yaratır (34).

4.8. Toplum Kökenli Pnömonili Çocuklarda Klinik

Etiyolojide rol oynayan patojenlere, konağın immün yanıtına ve enfeksiyon hastalığının ciddiyetine göre değişiklik göstermektedir. Başlangıç semptomları genellikle pnömoniye özgül değildir. Erken çocukluk dönemi ve süt çocukluğunda bulgular silik olabilir. Ateş ve öksürük kombinasyonu genellikle pnömoniyi akla getirmekle birlikte, solunum sıkıntısı bulguları da pnömoniyi ayırıcı tanıda düşündürmelidir. Alveollerin görece az miktarda öksürük reseptörü

içermesi nedeni ile pnömoninin başlangıcında öksürük görülmeyebilir. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde pnömoni, öksürük ve fizik inceleme bulgularından ziyade beslenme güçlüğü ve huzursuzluk şikayetleri ile gelebilir. Beş yaş altı çocuklarda pnömoninin tek bulgusu ateş ve lökositoz olabilir (35,36). Daha büyük çocuklarda ve adolesanlarda plöretik göğüs ağrısı başvuru şikayetleri arasında yer alabilir. Karın ağrısı ve boyun ağrısı pnömoninin lokalizasyonuna göre yansıyan ağrı olarak karşımıza çıkabilir. Çok merkezli toplum bazlı bir çalışmada, radyolojik olarak pnömoni tanısı konulan 18 yaşından küçük 2358 çocuk incelendiğinde, bunların %95'inde öksürük, %90'ında ateş, %75'inde iştahsızlık, %70'inde dispne ve %55'inde göğüs duvarı retraksiyonları olduğu görülmüştür (20).

Öyküde öksürük ve potansiyel alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalar değerlendirilirken dikkat edilmesi gerekenler; klinik sendrom (pnömoni, bronşiolit vb.), etiyolojik ajan (bakteri, virüs vb.) ve hastalığın ciddiyetidir. Yine çocuğun yaşı (viral etkenler daha çok süt çocuğu ve erken çocukluk döneminde görülürken, atipik etkenler okul çağı çocukluk döneminde daha sık), yakın zamanda viral üst solunum yolu öyküsü (özellikle *S. pneumoniae* ve *S. aureus* sekonder bakteriyel enfeksiyonlarına yatkınlık yaratması), ekstra-pulmoner semptomlar (konjonktivit, ses kısıklığı, burun akıntısı, döküntü ile birlikte olan pnömoni bulguları, altta yatan bakteriyel bir etiyolojiden ziyade atipik ve/veya viral bir etken düşündürmekte) da öykü alınırken dikkat edilmesi gereken diğer önemli noktalar. Bunların haricinde stridor ve wheezing yok iken artmış solunum iş yükü ciddi enfeksiyon bulgusudur. Dört haftadan uzun süren öksürük akut pnömoni haricinde etiyoloji araştırılmasını gerektirir. Yaşa göre aşılarda (Hib, *S. pneumoniae*, *Bordetella pertussis* ve mevsimsel influenza) yapılmış olması ciddi hastalık riskini azaltmaktadır. Öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü, antibiyotik dirençli bir mikroorganizma ile enfeksiyon hastalığı gelişmiş olabileceğini düşündürür. Yenidoğanlarda, annenin gebeliğinde *C. trachomatis* öyküsü var ise, bununla ilişkili enfeksiyon olabileceği düşünülmelidir. Endemik bölgelere seyahat öyküsü ve hayvan temas öyküsü de değerlendirilmelidir (37,38).

Fizik incelemede genel görünüm (çevreye olan ilgi, beslenme, avutulabilme ve siyanoz varlığı) ve vital bulgular değerlendirilmelidir. Pnömonisi olan çocuklarda takipne de sık beklenen bir bulgudur. Takipnenin olmaması tek başına pnömoni tanısını dışlar. Ancak hipoksi ve solunum iş yükünde artış kadar özgül bir bulgu değildir. Dünya Sağlık Örgütü, 2 aya kadar 60 ve üzerinde, 2 ay-12 ay arası 50 ve üzeri, 1 yaş-5 yaş arası 40 ve üzeri, 5 yaşından sonra ise 20 ve üzeri solunum sayısını takipne olarak tanımlar. Takipne ile birlikte, hipoksemi (periferik arteriyel oksijen saturasyonunun oda havası ve deniz seviyesinde %90 ve altında olması),

artmış iş yükü (interkostal, subkostal ve suprasternal çekilmeler, burun kanadı solunumu veya inleme), apne ve mental durumda değişiklik solunum sıkıntısı göstergesidir. Solunum iş yükü artmış her çocukta oksijen satürasyonu izlemi yapılmalıdır. Her hipoksemisi olan çocukta siyanoz olmayabilir ve dolayısıyla bu çocuklar yatırılarak izlenmelidir. İnleme, yakın zamanda solunum yetmezliği gelişebileceğinin bir göstergesi olabilir. Solunum sıkıntısı bulguları, alt solunum yolu enfeksiyonu açısından, ateş ve öksürükten daha özgüdür (37).

Akciğer oskültasyonunda tüm bölgeler dikkatle dinlenmelidir. Ral, ronküs, azalmış solunum sesleri, bronşial sesler (kısa inspiratuar ve uzun ekspiratuar fazı olan, normalden daha yüksek gelen solunum sesleri) enfeksiyon hastalığı lehine bulgulardır. Palpasyonda egofoni, bronkofoni, taktil fremitus veya perküsyonda matite pnömoni düşündürür. Göğüs ağrısı, perküsyonda matite, derinden gelen solunum sesleri ve plevral sürtünme sesi plevral efüzyon düşündürür.

Pnömoni olarak değerlendirilen bir çocukta 38,5°C ve üzerinde ateş, ciddi solunum sıkıntısı bulguları (takipne, retraksiyonlar, inleme, burun kanadı solunumu veya apne), siyanoz, mental durum değişikliği, hipoksemi, beslenme güçlüğü, dehidratasyon, taşikardi ve kapiller dolum zamanının 2 saniyeden uzun olması ciddi pnömoni olarak değerlendirilmelidir (39).

4.9. Toplum Kökenli Pnömonide Radyolojik İncelemeler

Ayaktan tedavi olabilecek, hafif pnömoni olgularında radyolojik görüntüleme gerekli değildir. Ciddi hastalık bulgusu olan, hastaneye yatışı gereken, öncesinde pnömoni öyküsü olan, altta yatan kardiyopulmoner hastalık öyküsü olan, yabancı cisim aspirasyonu şüphesinde, komplikasyon gelişiminden şüphelenildiğinde veya ateşi ve lökositozu olan ancak ateş odağı saptanamayan çocuklarda dışlama amaçlı grafi çekilebilir (35,36). Beş yaşın altındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada çalışmaya alınan çocukların %26'sında herhangi bir yakınma ya da semptom olmaksızın beyaz küre sayısı 20.000/mm³ üzerinde iken bakılan akciğer grafilerinde pnömoni bulgusu saptanmıştır (36). Dehidrate olan çocuklarda bakılan grafide bulguların rehidratasyon sonrası ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Dört yaşından büyük çocuklarda kardiyotorasik oran etkilenebileceği için grafilerin postero-anterior çekilmesi önerilmektedir. Dört yaşından küçük çocuklarda ise, yatış pozisyonu solunum ve çekim açısından kolaylık sağladığı ve kardiyotorasik oran etkilenmediği için grafiler antero-posterior çekilebilir (40). Diafram ve kalp gölgesi arkasındaki patolojiler için lateral grafi, plevral efüzyon şüphesinde lateral dekübit grafi çekilebilir. Uygulayıcının tecrübesine göre alınan sonuçlar

değişmekle birlikte yatak başı yapılan ultrasonografi (USG) de pnömonik konsolidasyon ve parapnömonik efüzyon tanısında kullanılabilir (41,42).

4.10. Toplum Kökenli Pnömonide Laboratuvar İncelemesi

Antibiyotik gerektirmeyen, ayaktan tedavi edilecek, viral enfeksiyonu olan çocuklarda laboratuvar incelemesi gerekli değildir. Beyaz küre sayısı $<15000/\text{mm}^3$ olan hastalarda bakteriyel pnömoni görülmesi çok olası değildir (sepsis, nötropeni vb. hariç). Beyaz küre sayısı $>15000/\text{mm}^3$ olan hastalarda ön planda bakteriyel etiyoloji düşünülürken *M. pneumoniae*, influenza ve adenovirus pnömonilerinde de beyaz küre sayısının yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Ateşsiz pnömoni nedeni ile tetkik edilen bir süt çocuğunda periferik eozinofili varsa *C. trachomatis* düşünülmelidir. C reaktif protein, prokalsitonin düzeyi bakteriyel, atipik ve viral pnömoni ayırıcı tanısında kullanılabilir. Bin iki yüz otuz hastanın olduğu 8 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde bakteriyel pnömonisi olan çocuklarda CRP konsantrasyonunun 35-60 mg/L aralığında olduğu görülmüştür (43). Bu çalışmaya alınan çocukların %41'inde bakteriyel pnömoni olduğu göz önüne alındığında 40-60 mg/L arasında CRP konsantrasyonunun bakteriyel pnömoni açısından pozitif prediktif değeri %64 olarak bulunmuştur. Toplum kökenli pnömoni nedeni ile tetkik edilen 532 çocuğun alındığı çok merkezli bir çalışmada, radyolojik olarak pnömoni tanısı olan çocukların prokalsitonin değerlerinin, en yüksek bakteriyel pnömonide, sonrasında ise sırasıyla atipik bakteriyel ve viral pnömonide görüldüğü bildirilmiştir. Prokalsitonin değeri 0,1 ng/ml'nin altında olan hiçbir çocukta bakteriyel pnömoni görülmemesi, prokalsitoninin negatif prediktif değer olarak klinikte kullanılabileceğini göstermektedir (44).

Tüm öykü, fizik inceleme, laboratuvar bulguları ve mikrobiyolojik incelemeler ile etiyoloji değerlendirmesini özetlemek gerekirse; bakteriyel pnömonide sıklıkla *S. pneumoniae* etiyolojik ajandır. Hastalık tüm yaş gruplarındaki çocuklarda, akut başlangıçlı, orta-ağır solunum sıkıntısı, lokalize dinleme bulguları ile ortaya çıkar. Eğer alındıysa beyaz küre sayısı $>15000/\text{mm}^3$ olur ve akut faz reaktanlarında artış görülür. Grafide alveolar infiltrasyon, segmental ya da lobar konsolidasyon bulguları veya yuvarlak pnömoni (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* ve *M. pneumoniae*) görülebilir. Komplike olursa plevral efüzyon/ampiyem, akciğer absesi, nekrotizan pnömoni ve pnömatosel gelişebilir. Atipik bakteriyel pnömoni (*M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae*) ise tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte, 5 yaşından büyük okul çağı çocukluk döneminde daha sıktır. Silik bir başlangıcı vardır (kırınlık, halsizlik, kas ağrısı, döküntü, konjonktivit, fotofobi vb.). Gittikçe

kötüleşen prodüktif olmayan öksürük, hışıltı, ekstrapulmoner bulgular (Stevens-Johnson sendromu, hemolitik anemi, hepatit vb.), grafide lobar ya da segmental konsolidasyon, perihiler peribronşiyal infiltrasyon, lokalize retikülonodüler infiltrasyon veya yama tarzı infiltrasyon görülebilir. Viral pnömoni ise genellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişir. İyi görünen çocuklardır. Diffüz ve bilateral dinleme bulguları, hışıltı veya döküntü eşlik edebilir. Grafide intersitisyel infiltrasyon görülebilir. Çocukluk çağıının afebril pnömonisi (sıklıkla *C. trachomatis*) ise genellikle 2 hafta ile 4 ay arasındaki çocuklarda, sinsi bir başlangıç, rinore, kesikli öksürük paterni, periferik eozinofili ve grafide intersitisyel akciğer tutulumu veya havalanma artışı ile kendini gösterir (45).

4.11. Toplum Kökenli Pnömonide Mikrobiyolojik İncelemeler

Öykü, klinik, radyoloji ve özgül olmayan laboratuvar bulguları pnömoni ayrıcı tanısı için yeterli olsa da, hiçbirisiyle bakteriyel, atipik ve viral ayrımı kesin olarak yapılamaz. Tüm pnömoni nedeni ile tedavi alan çocuklarda etiyolojik ajanın belirlenmesi gerekmezken; ciddi hastalık durumlarında, hastane yatış endikasyonunda, pnömoniye bağlı komplikasyonlarda, beklenenin dışında bir mikroorganizmadan şüphelenildiğinde ve toplumsal bir salgın hastalıktan şüphelenildiğinde etkenin tanımlanmasına yönelik mikrobiyolojik testler yapılmalıdır. Bu tanısal testlerden kültür, enzim immünoassay (hızlı test) ve PZR en sık kullanılan ve en çok bilinen testlerdir. Toplum kökenli pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılan çocuklardan, kan kültürü, verebiliyorsa balgam kültürü, efüzyon varsa plevral sıvıdan gram boyama ve kültür, hızlı antijen testleri yapılması önerilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde konjuge pnömokok aşısı sonrasındaki dönemde hastaneye yatan çocuk hastaların %2,2 ile %7'si bakteriyel pnömoni nedeni ile yatmaktadır. Bu hastalardan alınan kan kültürlerinde sıklık sırasına göre *S. pneumoniae* (% 46), *S. pyogenes* (%9) ve *S. aureus* (% 6) en sık izole edilen etkenlerdir (46-48).

Kültür ve gram boyama için gönderilen balgam kültüründe ideal olarak 100'lük büyütmede 10'dan az sayıda epitel hücresi ve 25'den fazla sayıda polimorfonükleer lökosit (PMNL) bulunmalıdır. Plevral efüzyonu olan hastalarda tanısal ve tedavi amacı ile torasentez yapılabilir. İdeal olarak sıvı örnekleme için antibiyotik başlanmadan önce yapılması gerekmektedir. Sıvı alınmadan önce antibiyotik alan hastalarda ise moleküler testler tanı amaçlı kullanılabilir. Nazofaringeal kültürler, pnömoniye sebep olan bakteriyel etiyolojik ajanın nazofaringeal florada da bulunabiliyor olması nedeni ile çok kullanışlı değildir, ancak atipik ya da viral bir etkenin çoğaltılması tanı açısından faydalı olabilir. Hızlı antijen testleri, PZR ve

immüno Floresans temelli testlerdir. Nazofaringeal sürüntü ya da plevral sıvıdan çalışılabilirler. Toplum kökenli pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda tanı ve tedavinin hızlı bir şekilde yönlendirilmesi açısından önemli testlerdir. Yapılan bazı prospektif çalışmalarda, *S. pneumoniae* etkeninin gösterilmesinde kan ve solunum yolu örneklerinden PZR çalışmanın kültüre göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (49-51). Sonuçlar klinik ile korele olarak incelenmelidir. Hızlı testler patojen mikroorganizma ya da flora ayrımında kullanılamaz. Ancak kantitatif *S. pneumoniae* PZR testi, kolonizasyon ve enfeksiyon etkeni ayrımı yapabilir (52,53). Serolojik testler tedavide yol gösterici olamamaları nedeni ile rutin olarak önerilmez. Bu rutin testlerin haricinde tüberkülin deri testi ve interferon gama salınım testi tüberküloz tanısında, idrarda antijen testi legionella serogrup 1, serum ve idrar antijen/antikor testleri histoplazmoz tanısında kullanılabilecek testlerdir (54).

Tüm bu tanı yöntemleri ile etiyoloji belirlenemeyen hastalarda invaziv yöntemlere (bronkoalveolar lavaj, görüntüleme eşliğinde perkutan ince iğne aspirasyon veya akciğer biyopsisi) başvurulabilir. Bu yöntemler ciddi hastalığı ve/veya komorbitesi olan ve standart tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kullanılmaktadır (38,55,56).

4.12. Toplum Kökenli Pnömonide Tedavi

Toplum kökenli pnömonide tedavi hastanın kliniğine göre ayaktan ya da yatırılarak yapılabilir.

4.12.1. Toplum Kökenli Pnömonide Ayaktan Tedavi

Ateşi $<38.5^{\circ}\text{C}$, rengi, beslenmesi ve mental durumu normal olan, oksijen saturasyonunu koruyan (oda havasında $\geq 92\%$), kalp hızı yaşına göre normal ve kapiller dolum zamanı <2 saniye olan hastalar, solunum sıkıntısı bulguları (retraksiyon, inleme, burun kanadı solunumu, apne) da yoksa ayaktan tedavi edilebilirler. Toplum kökenli pnömoni nedeni ile ayaktan tedavi edilecek hastalara ampirik tedavi uygulanır. Ayaktan tedavi edilecek kadar iyi olan hastalarda pnömoniyeye neden olan etiyolojik ajanın belirlenmesine gerek yoktur. Hastaya özgül altta yatan klinik bir neden ya da bulunulan yere özgül epidemiyolojik bir ajan yok ise, ampirik tedavi hastanın yaşına göre seçilir. Üç-altı aydan küçük olan ya da hipoksemisi olan çocuklar mutlaka yatırılarak tedavi edilmelidir. Bir-dört ay arasında olup da ateşsiz pnömoni (*C. trachomatis*) düşünülen olgular da hipoksemi olmadığı takdirde ayaktan tedavi edilebilirler. Altı ay ile beş yaş arası çocuklarda toplum kökenli pnömoni düşünülüyorsa, *S. pneumoniae*'yı da kapsayacak şekilde ampirik tedavi başlanması önerilmektedir. Mikrobiyolojik test varlığında, tedavi planı

test sonucundaki özgül etkene göre düzenlenmelidir. Beş yaş ve üzerindeki çocuklarda klinik olarak bakteriyel pnömoni düşünüldüğünde beta-laktam grubu antibiyotikler yine ilk tercih edilecek ilaçlardır. Atipik pnömoniden şüphelenildiğinde ise tedaviye makrolid grubu bir antibiyotik eklenmelidir. Altı aydan büyük çocuklarda tedavi süresi genellikle 7-10 gündür. Ayaktan tedavi edilen bu hastalar antibiyotik başlandıktan 24-48 saat sonra kontrole çağırılmalıdır. Takipte klinik durumunda kötüleşme olan hastalar antibiyotik dirençli etken veya gelişmiş olabilecek komplikasyonlar açısından hastaneye yatırılarak tetkik ve tedavi edilmelidir. Toplum kökenli pnömoni sonrasında iyileşen hastalarda 4 aya kadar öksürük şikayetlerinin devam edebileceği akılda tutulmalıdır. Komplike olmayan toplum kökenli pnömonilerde hasta takibinde kontrol akciğer grafisinin yeri yoktur. Altta yatan hastalığı olmayıp toplum kökenli pnömoni nedeni ile ayaktan tedavi alan hastaların çoğu herhangi bir sekeli kalmadan iyileşir (11,38).

Konjuge pnömokok aşısı sonrası dönemde azalmakla birlikte, antibiyotik dirençli *S. pneumoniae*'nin enfeksiyon etkeni olabileceği akılda tutulmalıdır. Penisilin ve beta laktam grubu antibiyotiklerin etki ettiği hücre duvarı sentezinde görev alan enzimlerde zaman içerisinde gelişen mutasyonlar sonrasında, pnömokoklar beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençli hale gelmişlerdir. Pnömokoklarda görülen bu beta-laktam grubu antibiyotik direnci genellikle doz bağımlı olup, santral sinir sistemi dışındaki hastalıklarda çoğunlukla antibiyotik dozunu artırarak bu direnç aşılabilmektedir. Menenjit haricindeki pnömokok nedenli hastalıkların %95'i beta-laktam antibiyotiklerle doz artırılarak tedavi edilebilmektedir. 7-valanlı konjuge pnömokok aşısı içerisinde bulunan serotiplerin birçoğu beta-laktam antibiyotiklere de dirençlidir. Aşı sonrası bu serotiplere bağlı taşıyıcılık, pnömoni ve invaziv pnömokok hastalığında azalma ile birlikte dolaylı olarak antibiyotik dirençli pnömokok enfeksiyonu sıklığında da azalma olmuştur (57). Ancak aşılama sonrasında, aşı kapsamındaki serotiplerde görülen bu azalma ile birlikte, aşı kapsamında olmayan serotipler hastalık etkeni olarak görülmeye başlamış ve bu serotipler çoğunlukla antibiyotik dirençli olmuşlardır. 7-valanlı konjuge pnömokok aşısı sonrasında görülen 19A serotipine bağlı pnömokok hastalıkları ya da KPA13 ve 23-bileşenli polisakkarit pnömokok aşısı (PSA23) sonrası görülen serotip 15B, 23A, 23B ve 35B'ye bağlı pnömokok hastalıkları buna örnektir ve bu hastalıklara neden olan serotipler çoğunlukla beta-laktam antibiyotiklere dirençli serotiplerdir (58).

4.12.2. Toplum Kökenli Pnömonide Hastaneye Yatırılarak Tedavi

Ateşi $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ olan, siyanozu, hipoksemisi (oda havasında oksijen saturasyonu $< 90\%$) ve bilinç bulanıklığı olan, beslenmesi iyi olmayan, taşikardisi ve kapiller dolum zamanı ≥ 2 saniye olan hastalarda eşlik eden solunum sıkıntısı bulguları (takipne, retraksiyon, inleme, burun kanadı solunumu, apne) da varsa bu hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Bu grup hastalarda solunum desteği, sıvı, antipiretik ve analjezik desteği ihtiyacı göz önünde bulundurulmalıdır. Mikrobiyolojik testler sonuçlanana kadar hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda antibiyotik tedavisi ampirik olarak başlanır. Hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda da ayaktan tedavi edilenlerde olduğu gibi antibiyotik seçimi altta yatan ek bir hastalık ya da epidemiyolojik ek bir ajandan şüphelenilmediği sürece hastanın yaşına göre belirlenir. Yine antibiyotik seçimi yaparken *S. pneumoniae* kapsayıcılığı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Yoğun bakım ünitesine yatışı gereken hastalarda antibiyotik kapsayıcılığını genişletmek gerekebilir. Hasta afebril olduktan 24-48 saat sonra ağızdan alımı da düzeldiyse ağızdan antibiyotik tedavisine geçilebilir. Tedavi komplike olmayan toplum kökenli pnömonilerde 7-10 gün sürdürülürken, komplike olan vakalarda 4 haftaya kadar devam edebilmektedir. Toplum kökenli pnömoni için uygun antibiyotik tedavisi alan vakalarda solunum sıkıntısı bulgularında 48-72 saat içerisinde gerileme beklenir. Bu gerilemenin görülmediği hastalarda uygunsuz antibiyotik dozu, komplikasyon gelişimi ya da yanlış tanı ihtimali gözden geçirilmelidir. Altta yatan hastalığı olmayıp toplum nedenli pnömoni nedeni ile yatarak tedavi alan hastaların çoğu herhangi bir sekeli kalmadan iyileşir (11,38).

4.13. Toplum Kökenli Pnömoni Komplikasyonları

Plevral efüzyon ve ampiyem: Bakteriyel pnömonisi olan çocuklarda gelişir. *S. pneumoniae*, toplum kökenli *S. aureus* ve A grubu beta hemolitik streptokoklar, en sık izole edilen mikroorganizmalardır. Ateş, öksürük, göğüs ağrısı ve dispne ile ortaya çıkar. Kırk sekiz saatten uzun süredir uygun tedavi almayan pnömonilerde görülme sıklığı artmıştır. Akciğer grafisi ve USG tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Plevral sıvıdan örnek alınır, gram boyama, kültür (aerop, anaerop) ve hücre sayımı çalışılması önerilmektedir. Biyokimyasal değerlendirme (pH, glukoz, laktat dehidrojenaz (LDH)) rutin olarak önerilmemekle birlikte enfeksiyöz olmayan nedenlerin ayırıcı tanısında önemlidir. Sıvı alınmadan önce antibiyotik kullanımı olan hastalarda kültür negatifliği olabileceği göz önünde bulundurularak ek tanısal testler (pnömokok antijen testi, PZR vb.) istenebilir. Ampiyemi olup da sık tekrarlayan

bakteriyel enfeksiyon, büyüme gelişme geriliği, *Pseudomonas aeruginosa* gibi alışılmadık bakteri ile enfeksiyon öyküsü olan hastalar kistik fibrozis ve immün yetmezlik açısından tetkik edilmelidir (59).

Nekrotizan pnömoni: Toplum kökenli pnömoninin akciğer parankiminde nekroz ve likefaksiyon ile seyreden ciddi bir komplikasyonudur. *S. pneumoniae* (serotip 3 ve serogrup 19) nekrotizan pnömoninin en sık sebebi olmakla birlikte, *S. aureus*, A grubu beta hemolitik streptokoklar, *M. pneumoniae*, *Legionella* ve *Aspergillus* sonrasında da nekrotizan pnömoni gelişimi görülebilmektedir. Tanı akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi ile konmaktadır. Efüzyon eşlik ederse drenaj yapılabilir. Pnömomektomi çoğunlukla gerekmez (60).

Akciğer absesi: Lober pnömoni sonrası yetersiz ya da gecikmiş tedaviye bağlı gelişmektedir. Üst havayollarının anaerobik florası ve *S. aureus* en sık izole edilen mikroorganizmalardır. Akciğer grafisinde kalın duvarlı bir kavite ve bunun içerisinde hava sıvı seviyesi ile tanı alır. En sık komplikasyonu kavite içerisine kanamadır. Bunun haricinde ampiyem, bronkoplevral fistül, sepsisemi, serebral abse ve uygunsuz anti-diüretik hormon (ADH) salınımı diğer komplikasyonları arasındadır (61).

Pnömotosele: İnce duvarlı, hava içerikli kistlerdir. Sıklıkla *S. aureus* ile ilişkilidirler. Çoğunlukla spontan regrese olup, solunum fonksiyonlarını etkilemezler. Nadiren de olsa pnömotoraksa neden olabilirler (62).

Hiponatremi: Toplum kökenli pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılan çocukların 1/3'ünde görülür. Genellikle hafif seyirlidir (Na konsantrasyonu 130-135 mEq/L arasında) (63).

4.14. Toplum Kökenli Pnömoniden Korunma

Toplum kökenli pnömoniden korunmada aşılama önemli yer tutar. Altı ay üzerindeki çocuklarda influenza aşısı, bu etkene bağlı gelişen pnömoni nedeni ile hastane yatışlarını belirgin olarak azaltmıştır. Yine 6 ay altındaki çocuklarla aynı evde yaşayan bireylerin Hib, boğmaca ve kızamık aşılarının tamamlanmış olması da, bu yaş grubundaki çocukları, aşısız olsalar dahi, yukarıda bahsedilen hastalık etkenlerine karşı korumaktadır. Respiratuar sinsityal virüs etkenine karşı geliştirilmekte olan aşılarda da özellikle erken çocukluk dönemindeki pnömoni nedeni ile hastaneye yatışları azaltacağı öngörülmektedir.

Konjuge pnömokok aşılarının da rutin çocuk aşılama programına alınmasından sonra, çocukluk çağında bakteriyel pnömoni nedeni ile hastaneye yatışlarda belirgin azalma görülmüştür. Amerika Birleşik Devletler'inde 2 yaş altındaki çocuklarda, 1997 ve 1999 yılları arasında tüm nedenli pnömonilere bağlı yıllık yatış oranı 12,5/100.000 olarak tahmin

edilmektedir. 7-bileşenli konjuge pnömokok aşısının 2000 yılında lisans alıp kullanıma girmesinden sonra bu oran, 2006 yılında 8,1/100.000 olarak hesaplanmış olup, aşı öncesi döneme göre %35 azalma saptanmıştır. 13-bileşenli konjuge pnömokok aşısının 2010 yılında kullanıma girmesinden sonra ise tüm nedenli pnömonilere bağlı hastane yatışında ek %16-27 oranında azalma daha görülmüştür.

Tüm bu veriler toplum kökenli pnömoniden korunmak ve bu nedenle oluşan mortalite ve morbiditenin azaltılması için aşılamanın önemini göstermektedir (64).

4.14.1 Pnömokok Aşıları

Amerika Birleşik Devletleri'nde ve ülkemizde KPA rutin kullanıma girdikten sonra hastaneye yatış gerektiren pnömoni sıklığında ve *S. pneumoniae*'ya bağlı invaziv hastalık sıklığında azalma olduğunu gösteren çok sayıda araştırma vardır (6,18). 7-bileşenli konjuge pnömokok aşısının aynı zamanda viral pnömoni prevelansında da azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada KPA7 aşısı sonrasında viral pnömoniye sebep olan 7 etkenin neden olduğu pnömoni insidansında %31 oranında azalma saptanmıştır (65).

S. pneumoniae'nin kapsül yüzey antijeni, immün sisteme tip özgül bir yanıt oluştururken, aynı zamanda serotip belirlenmesinde de kullanılmaktadır. Şimdiye kadar 90'dan fazla serotip belirlenmiştir. Ancak bunların hepsini aşı ile kapsamak mümkün değildir. Bu nedenle hastalardan en çok izole edilen serotipler aşı kapsamına alınmışlardır. Konjuge pnömokok aşıları, tip özgül pnömokok polisakkaritlerinin taşıyıcı protein ya da proteinlere konjugasyonu ile oluşturulan inaktif aşılardır. Konjugasyon yapılan taşıyıcı protein, T-hücre aracılı bir immün yanıt oluşturarak aşının etkililiğini artırmaktadır. 7-bileşenli konjuge pnömokok aşısı 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotiplerini içerirken KPA13 ise KPA7'nin kapsadığı serotiplere ek olarak 1, 3, 5, 7F, 6A ve 19A serotiplerini de kapsamaktadır. Hali hazırda lisans almayı bekleyen KPA15 ise 22F ve 33F serotiplerini de kapsamaktadır. Şu an kullanımda olan KPA13, CRM197 (non-toksik mutant difteri toksini) isimli protein ile konjuge edilmiş olup, alüminyum bir adjuvant içermekte ve thiomersal içermemektedir (66).

Ülkemizde ise Nisan 2011'de ulusal aşı takviminde değişikliğe gidilerek KPA7 yerine KPA13 aşı takvimimize eklenmiştir. 2019 yılında ise 3+1 (2, 4, 6 ve 12. ay) biçimindeki KPA13 uygulaması ülkemizde aşı ile korunulabilir hastalıkların epidemiyolojik değerlendirmeleri, bilimsel veriler ve Sağlık Bakanlığı Bağışıklama Danışma Kurulu'nun önerileri çerçevesinde yeniden düzenlenmiştir. 13-bileşenli konjuge pnömokok aşısı uygulamasına, aşılama kapsayıcılığının yüksek düzeyde sürdürülmesi durumunda aşının etkililiğinin yeterli olduğu

gösterildiğinden çocukluk dönemi aşılama takvimi içerisinde 2, 4 ve 12. aylarda olmak üzere, 2+1 şemasıyla uygulanmasına karar verilmiştir (3).

23-bileşenli pnömokokal polisakkarit aşı ise yine inaktif bir aşı olup, invaziv pnömokokal hastalık yapan serotiplerin %85-90'ını (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ve 33F) kapsamaktadır.

İki yaşından küçük çocuklarda altta yatan bir immün yetmezlik olmasa bile polisakkarit antijenlere karşı gelişen immün yanıt değişkenlik göstermektedir. Aşılar etkisini humoral immün sistemi uyarak gösterir. İki yaşından önce T hücre aracılı immün sistem yeterince gelişmemiştir, dolayısıyla bu yaş grubunda PSA23 uzun süreli bağışıklık sistemini uyaramaz. Bu nedenle bu yaş grubunda polisakkarit aşı yanıtı güvenilir bir şekilde değerlendirilememekte ve polisakkarit aşının yeterli immün yanıt oluşturmadığı düşünülmektedir. Ayrıca polisakkarit pnömokok aşısının mukozal immüniteyi uyarmaması, taşıyıcılık oranlarını azaltmaması gibi olumsuz özellikleri de vardır. Bağışıklık yanıtı ile ilgili bu çekinceler immün yanıtı daha kuvvetli bir şekilde uyaran yeni aşının üretilmesini gerektirmiştir (difteri toksini CRM197 ile konjuge pnömokok aşısı gibi) (67). Ayrıca konjuge aşılarla eş zamanlı uygulanan polisakkarit aşının, konjuge aşı yanıtını azalttığına dair verilerin de olması nedeni ile küçük çocuklarda polisakkarit aşılar kullanılmaz (68).

4.14.2. Konjuge Pnömokok Aşılarının İnvaziv Pnömokok Hastalıkları ve Toplum Kökenli Pnömoniye Etkisi

İnvaziv hastalık: Normalde steril bir vücut sıvısından (kan, BOS vb.) pnömokok izole edilmesi invaziv pnömokok hastalığı olarak tanımlanır. Konjuge pnömokok aşısı sonrası, aşı kapsamında olmayan serotipler ile görülen invaziv pnömokok hastalığı sıklığında artış, tüm serotiplere bağlı görülen invaziv pnömokok hastalığı sıklığında görülen belirgin azalmanın yanında çok küçük bir yüzde olarak kalmaktadır. Altı randomize kontrollü çalışmanın (113 bin'den fazla çocuk) yapılan meta-analizinde değişik bileşenli KPA aşılarının, farklı ülkelerde 2 yaşın altında invaziv pnömokok hastalığı sıklığını %80 oranında azalttığı gösterilmiştir (69). Beş yaş altındaki çocuklar için yapılan çalışmalarda da bulgular 2 yaş altı ile benzerlik göstermektedir (70,71). Aşı sonrası dönemde 1998 ve 2016 yılları arasında ABD'de, 5 yaş altı çocuklarda invaziv pnömokok hastalığı insidansı 95/100.000'den 9/100.000'e düşmüş olup, bunların arasında KPA13'ün kapsadığı serotiplerin neden olduğu invaziv pnömokok hastalığı insidansı 88/100.000'den 2/100.000'e düşmüştür (70).

Pnömoni ve Ampiyem: Konjuge pnömokok aşısının aşı serotipleri tarafından oluşturulan bakteriyel pnömoni haricinde toplum kökenli pnömoniden (çoğunlukla pnömokok dışı mikroorganizmalar, sıklıkla virüsler tarafından oluşturulur) de koruyucu özelliği vardır. Altı randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, KPA'nın 2 yaş altı çocuklarda radyolojik olarak tanımlanan tüm nedenli pnömoni insidansını %27, klinik olarak tanımlanan tüm nedenli pnömoni insidansını %6 oranında azalttığı gösterilmiştir (69).

7-bileşenli konjuge pnömokok aşısının ABD'de ulusal aşılama programına girmesinden sonra yapılan bazı çalışmalar komplike pnömokokal pnömoni vakalarında artış olduğunu göstermiştir (72-76). Ancak, sonrasında KPA13'ün ulusal aşı takvimine girmesiyle bu oran, tüm serotiplere bağlı pnömoni insidansında azalma ile sonuçlanmıştır (6). 13-bileşenli konjuge pnömokok aşısının kapsamında olan serotip 3 ve 19A, 2011-2014 yılları arasında hastaneye yatırılan invaziv pnömokok hastalığı vakalarının yarısından sorumlu tutulmuştur. 2011-2014 yılları arasında yapılan bir çalışmada, hastaneye yatırılan 119 invaziv pnömokok hastalığı vakasından 42'sinde KPA13 içeriğinde bulunan serotipler izole edilmiştir (77). ABD'de KPA13 rutin aşılama programına alındıktan sonraki 2 yılda çocuk hastalarda tüm nedenli pnömoniler nedeniyle hastane yatışlarında 2 yaş altındaki hastalarda %21, 2-4 yaş arasındaki hastalarda %17 azalma görülmüştür. Yine aynı çalışmada KPA7 sonrası serotip değişimi nedeni ile ampiyem yükünde görülen artış, KPA13 sonrası gerilemiş olarak bulunmuştur (78). 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 görülürken, ampiyem sıklığında artış görülmemiştir (5). Yine Güney Kore'de yapılan 117 merkez ve 329 bin 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 gösterilmiştir (9).

İzlanda'da yapılan 51 bin çocuğun uzun süreli izlemine dayanan bir çalışmada, 10-bileşenli pnömokok aşısı sonrasında toplum kaynaklı pnömokok pnömonisinin %20 azaldığı gösterilmiştir (79). Türkiye'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 gösterilmiştir (10). Kolombiya'da KPA7 ve 10-bileşenli konjuge pnömokok aşısı ulusal aşılama programına alındıktan sonraki yıllarda yapılan bir çalışmada, 2 yaş altındaki çocuklarda tüm nedenli pnömoni insidansında azalma saptanmış olup, farklı şehirlerde azalma oranları, %66, %40,6 ve %15 olarak bildirilmiştir (80). Afrika'da yapılan bir çalışmada KPA13 sonrasında sırasıyla 0-5 yaş, 0-2 yaş ve 0-4 yaş arası yaş grubunda tüm

nedenli toplum kökenli pnömoni insidansında %49, %24 ve %50 oranında azalma saptanmıştır (81). Güney Kore’de yapılan ve % 98’i aşılı toplamda 990 bin çocuğun alındığı bir çalışmada, 10-bileşenli konjuge pnömokok aşısı ve KPA13’ün pnömokoka bağlı pnömoni insidansını %60 oranında azalttığı gösterilmiştir (82). Ekvador’da yapılan bir çalışmada konjuge pnömokok aşıları sonrası pnömokok nedenli pnömoni nedeni ile hastane yatışında 1 yaş altı grupta %27 ve 5 yaş altı grupta %33 azalma saptanmıştır (83). ABD’de yapılan bir çalışmada, KPA13 sonrasında tüm nedenli pnömonilere bağlı hastane yatışında 2 yaş altında %21, 2-4 yaş arasında %17 azalma saptanmıştır. Yine aynı çalışmada ampiyem insidansı 2 yaş altı grupta %50, 2-4 yaş arası grupta %46 ve 5-17 yaş arası grupta %37 oranında azaldığı gösterilmiştir (78). Arjantin’de yapılan başka bir çalışmada, KPA13 sonrası dönemde tüm nedenli toplum kökenli pnömoni insidansında %51, tüm nedenli ampiyem insidansında %39 ve pnömokok nedenli ampiyem insidansında %67,8 oranında azalma saptanmıştır (7). Yine ABD’de yapılan bir çalışmada 2 yaş altı grupta KPA7 öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında tüm nedenli pnömoniyeye bağlı yıllık hastane yatışında 550/100.000 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (18). 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 gösterilmiştir (8).

Dünya’da çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda PCV7 sonrası, aşı kapsamında bulunmayan serotiplerle (sıklıkla 19A) parapnömonik efüzyon/ampiyem insidansında artış görülmüş olup (serotip değişimi), KPA13 sonrası dönemde sıklıkta azalma tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada, 18 yaş altı grupta KPA7 öncesi ampiyem insidansı %2,1 iken, KPA7 sonrası dönemde %3,6 olarak saptanmıştır. 13-bileşenli konjuge pnömokok aşısı rutin kullanıma girdikten sonra ise % 2 olarak hesaplanarak KPA7 öncesi dönemdeki insidansa geri dönmüştür (84). Avustralya’da yapılan başka bir çalışmada 1-4 yaş arası grupta KPA7 sonrasındaki dönemde ampiyem insidansında anlamlı artış saptanmıştır (85).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı Servisi'nde 1 Ocak 2006 ile 30 Aralık 2019 tarihleri arasında pnömoni tanısı ile yatırılarak tedavi edilmiş 0-18 yaş arası çocuklar çalışmaya alınmıştır. Hasta verileri hasta dosyalarından elde edilmiştir. Yine bu tarihler arasında pnömonili çocukların hastanemize ilk başvuru yaptığı çocuk acil servisi, genel pediatri poliklinikleri, çocuk enfeksiyon hastalıkları polikliniği ile sosyal pediatri polikliniğine başvuran tüm hastaların yıllık sayıları da hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Hastalıkların yükü hesabı yıllara göre şu şekilde hesaplanmıştır:

1. O yıl içerisinde çocuk enfeksiyon hastalıkları servisine yatan tüm nedenli pnömonili hasta sayısı/o yıl içerisinde bahsedilen polikliniklere başvuran tüm hastaların sayısı
2. O yıl içerisinde çocuk enfeksiyon hastalıkları servisine yatan bakteriyel pnömonili hasta sayısı/o yıl içerisinde bahsedilen polikliniklere başvuran tüm hastaların sayısı
3. O yıl içerisinde çocuk enfeksiyon hastalıkları servisine yatan ampiyemli hasta sayısı/o yıl içerisinde bahsedilen polikliniklere başvuran tüm hastaların sayısı

Ayrıca, hastaların demografik verileri, aşılanma durumları (aşısız ve parsiyel aşıli olanlar ile tam aşıli olanlar), hastanede kalış süreleri, tedaviler, prognoz ve elde edilen pnömokokların serotipleri ve antibiyotik duyarlılıkları da hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Hastaların aşılanma durumları yaşlara göre aşağıdaki şekilde kategorize edildi;

- **<1 yaş**
 - ✓ Tam aşıli: 4 doz aşı, aşı şemasına uygun yapılmış
 - ✓ Parsiyel aşıli: 2-3 doz aşı, aşı şemasına uygun yapılmış
 - ✓ Aşısız: 0-1 doz aşı yapılmış
- **13-24 ay**
 - ✓ Tam aşıli: 2 doz aşı yapılmış
 - ✓ Parsiyel aşıli: 1 doz aşı yapılmış
 - ✓ Aşısız: 0 doz aşı yapılmış
- **> 2 yaş**
 - ✓ Tam aşıli: 1 doz aşı yapılmış
 - ✓ Aşısız: 0 doz aşı yapılmış

Pnömoni ile yatırılmış olan hastaların bakteriyel, viral veya atipik ayırımı klinik, laboratuvar, görüntüleme yöntemleri bulguları ile varsa hastaların solunum yolu PZR örneklerinden ve kan/steril vücut sıvılarından elde edilen mikrobiyolojik sonuçları ile

yapılmıştır. Ampiyem tanısı ise elde edilmiş plevral sıvıların eksüda özelliklerini taşıyıp taşımadığı, plevral sıvıda mikroorganizma görülüp görülmemesi ile konulmuştur. Altta yatan immünsupresif hastalığı olan ve/veya immünsupresif tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

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.



6. BULGULAR

6.1. Hastalara Ait Demografik Bilgiler

Çalışmaya 2006-2019 yıllarında pnömoni tanısı konulan ve yatırılarak izlenen 3631 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $23,50 \pm 35,79$ ay iken, ortalanca yaş 8,5 ay idi (0,5 ay-18 yıl). Hastaların %42,3'ü kız ve %57,7'si erkek idi. Hastaların ortalama ve ortalanca yatış sürelerinin sırasıyla $6,05 \pm 3,92$ gün ve 5 gün (1-36 gün) olduğu saptandı. Yatışı yapılan hastaların %31,9'unun bakteriyel pnömoni, %59,3'ünün viral pnömoni, %7,2'sinin atipik pnömoni ve %1,6'sının ise ampiyem tanısı aldığı tespit edildi. Hastaların %7,1'inin yoğun bakım ünitesine yatış gerekliliği olduğu görüldü. Hastaneye yatışı yapılan tüm nedenli pnömoni hastalarının 13'ünden *S. pneumoniae* etken olarak izole edilmiş olup, bunların 10'u plevral sıvı kültüründe, 2'si kan kültüründe ve 1 tanesi de trakeal aspirat kültüründe izole edilmiştir (Tablo 6. 1).

Tablo 6.1. 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
Pnömonokok izolasyonu yapılan yer		
Kan	3	
Plevral efüzyon	12	

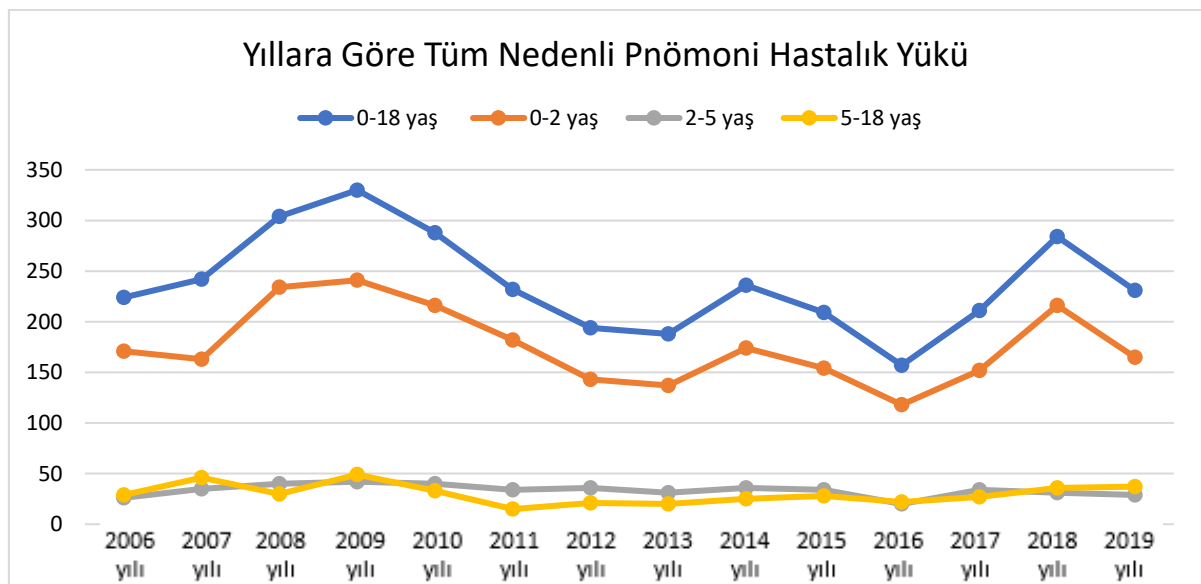
6.2. Tüm Yaş Gruplarında Yıllara Göre Hastalık Yükünün Belirlenmesi

Tüm yaş gruplarında pnömoni tanısı ile yatırılarak izlenen hastaların yıllara göre, o yıl içerisindeki tüm poliklinik başvurularına kıyaslanarak elde edilen yıllara ve yaş gruplarına göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü (/100.000) Tablo 6. 2 ve Şekil 6. 1'de, bakteriyel pnömoni

tanısıyla yatırılarak izlenen hastaların yıllara göre, o yıl içerisindeki tüm poliklinik başvurularına kıyaslanarak elde edilen bakteriyel pnömoni hastalık yükü (/100.000) Tablo 6. 3 ve Şekil 6. 2’de ve ampiyem tanısıyla yatırılarak izlenen hastaların yıllara göre, o yıl içerisindeki tüm poliklinik başvurularına kıyaslanarak elde edilen ampiyem hastalık yükü (/100.000) Tablo 6. 4 ve Şekil 6. 3’te gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Yıllara göre tüm yaş gruplarındaki tüm nedenli pnömoni hastalık yükü

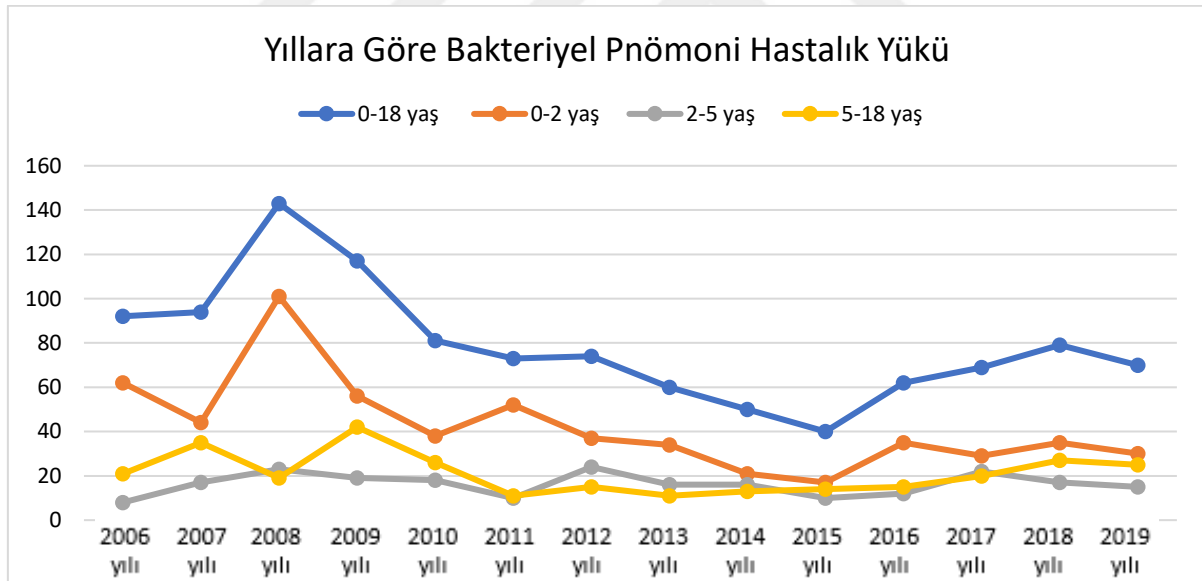
Yıllar	Tüm poliklinik başvurusu	Tüm nedenli pnömoni tanısıyla yatış	
	n	n	/100.000
2006	60812	136	224
2007	76960	186	242
2008	89984	274	304
2009	79768	263	330
2010	86942	250	288
2011	90469	210	232
2012	92637	180	194
2013	100495	189	188
2014	132858	313	236
2015	138468	289	209
2016	134468	211	157
2017	142848	302	211
2018	155811	442	284
2019	166743	386	231



Şekil 6.1. Tüm yaş gruplarındaki tüm nedenli pnömoni hastalık yükü

Tablo 6.3. Yıllara göre tüm yaş gruplarındaki bakteriyel pnömoni hastalık yükü

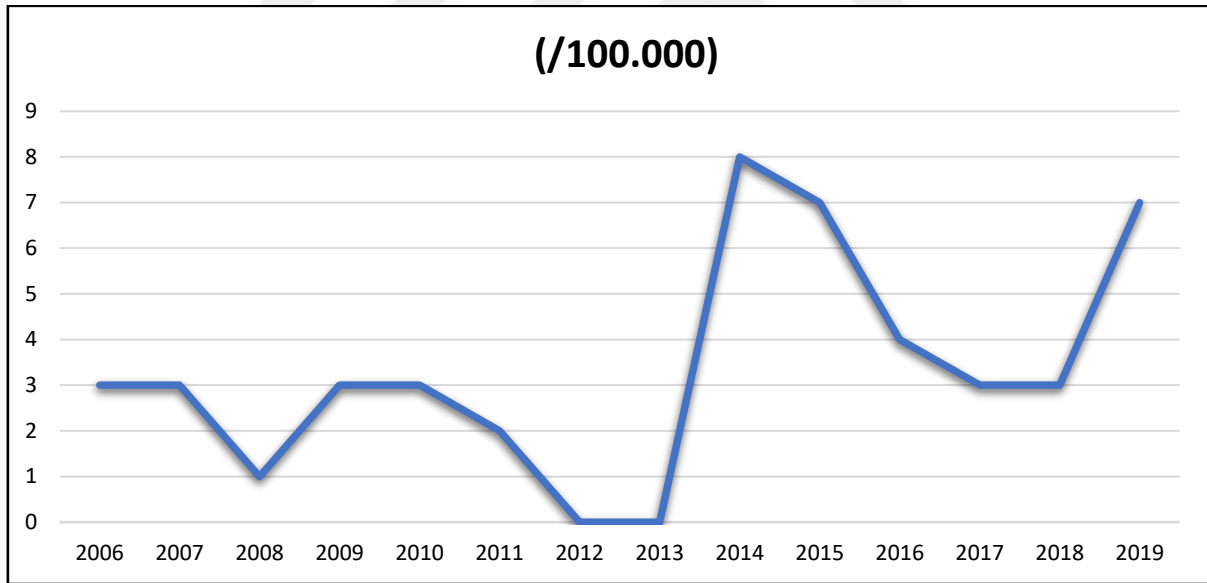
Yıllar	Tüm poliklinik başvurusu	Bakteriyel pnömoni tanısıyla yatış	
	n	n	/100.000
2006	60812	56	92
2007	76960	72	94
2008	89984	129	143
2009	79768	93	117
2010	86942	70	81
2011	90469	66	73
2012	92637	69	74
2013	100495	60	60
2014	132858	67	50
2015	138468	55	40
2016	134468	83	62
2017	142848	98	69
2018	155811	123	79
2019	166743	117	70



Şekil 6.2. Tüm yaş gruplarındaki bakteriyel pnömoni hastalık yükü

Tablo 6.4. Yıllara göre tüm yaş gruplarındaki ampiyem hastalık yükü

Tüm poliklinik başvurusu		Ampiyem tanısıyla yatış	
Yıllar	n	n	/100.000
2006	60812	2	3
2007	76960	2	3
2008	89984	1	1
2009	79768	2	3
2010	86942	3	3
2011	90469	2	2
2012	92637	0	0
2013	100495	0	0
2014	132858	10	8
2015	138468	10	7
2016	134468	6	4
2017	142848	4	3
2018	155811	5	3
2019	166743	12	7

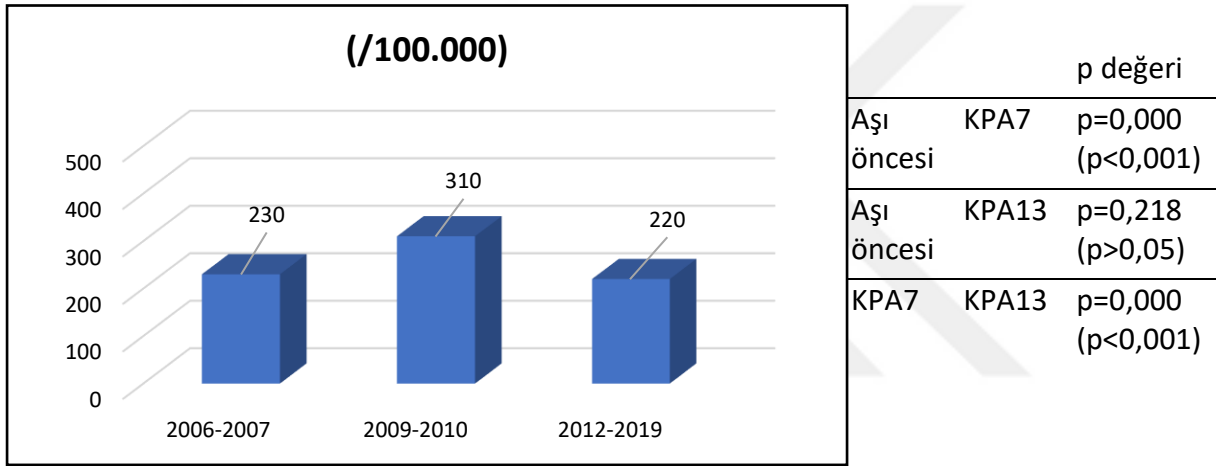


Şekil 6.3. Tüm yaş gruplarındaki ampiyem hastalık yükü

6.3. Aşı Öncesi (2006-2007 Yılları), KPA7 (2009-2010 Yılları) ve KPA13 (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması

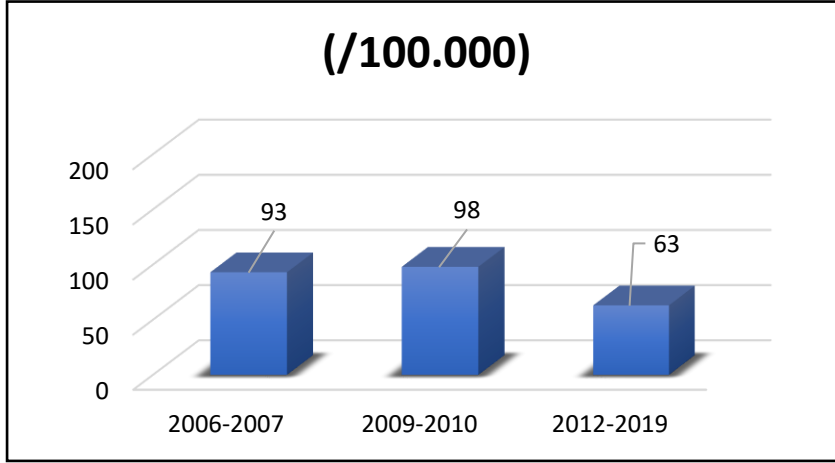
6.3.1. Tüm Yaş Gruplarında Aşı Öncesi (2006-2007 Yılları), KPA7 (2009-2010 Yılları) ve KPA13 (2012-2019 yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması

Tüm yaş gruplarındaki, aşı öncesi (2006-2007 yılları), KPA7 (2009-2010 yılları) ve KPA13 (2012-2019 yılları) dönemlerinde tüm nedenli pnömoni hastalık yükü karşılaştırıldı. 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 saptandı ($p<0,001$) (Şekil 6. 4).



Şekil 6.4. Tüm yaş gruplarında aşı dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü

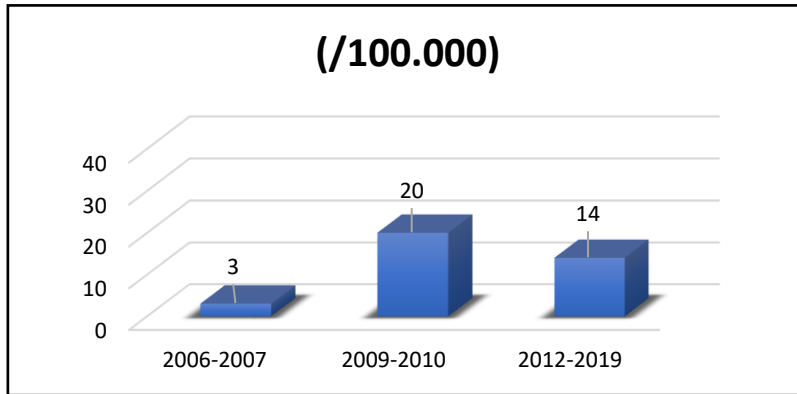
Tüm yaş gruplarındaki, aşı öncesi (2006-2007 yılları), KPA7 (2009-2010 yılları) ve KPA13 (2012-2019 yılları) dönemlerinde bakteriyel pnömoni hastalık yükü karşılaştırıldığında; aşı öncesi ve KPA7 dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), KPA13 döneminde bakteriyel pnömoni hastalık yükünün hem aşı öncesi ($p<0,001$) hem de KPA7 dönemine göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0,001$) (Şekil 6. 5).



		p değeri
Aşı öncesi	KPA7	p=0,665 (p>0,05)
Aşı öncesi	KPA13	p=0,000 (p<0,001)
KPA7	KPA13	p=0,000 (p<0,001)

Şekil 6.5. Tüm yaş gruplarında aşı dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükü

Tüm yaş gruplarındaki, aşı öncesi (2006-2007 yılları), KPA7 (2009-2010 yılları) ve KPA13 (2012-2019 yılları) dönemlerinde ampiyem hastalık yükü karşılaştırıldığında ise şu sonuçlar elde edildi: Aşı öncesi dönemde ampiyem hastalık yükünün hem KPA7 dönemine göre ($p<0,001$) hem de KPA13 dönemine göre daha düşük bulundu ($p<0,01$). Ek olarak, KPA7 ve KPA13 dönemleri karşılaştırıldığında ise KPA13 döneminde KPA7 dönemine göre ampiyem hastalık yükünde anlamlı düzeyde azalma tespit edildi ($p<0,05$) (Şekil 6. 6).



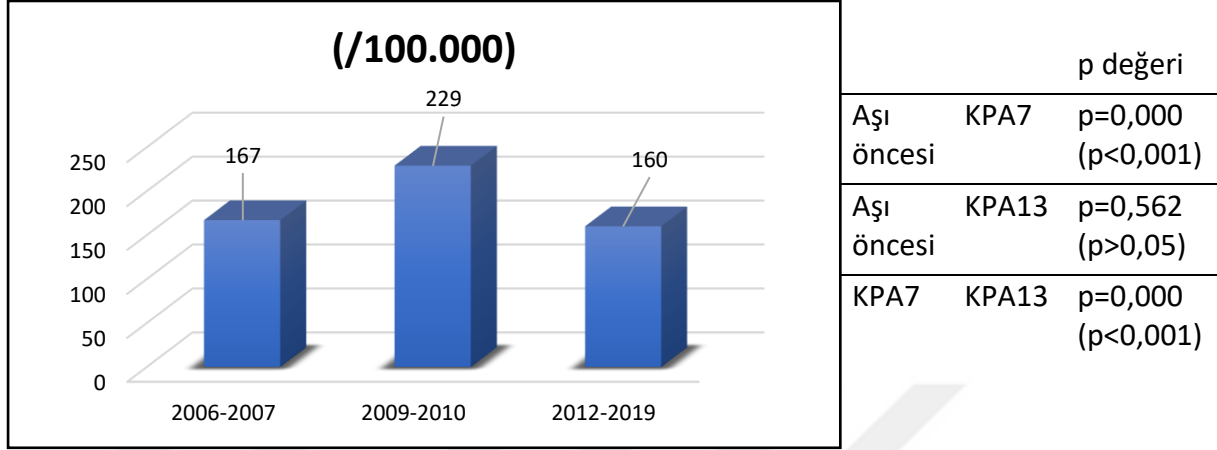
		p değeri
Aşı öncesi	KPA7	p=0,000 (p<0,001)
Aşı öncesi	KPA13	p=0,001 (p<0,01)
KPA7	KPA13	p=0,043 (p<0,05)

Şekil 6.6. Tüm yaş gruplarında aşı dönemlerine göre ampiyem hastalık yükü

6.3.2. İki Yaş ve Altındaki Hastalarda Aşı Öncesi (2006-2007 Yılları), KPA7 (2009-2010 Yılları) ve KPA13 (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması

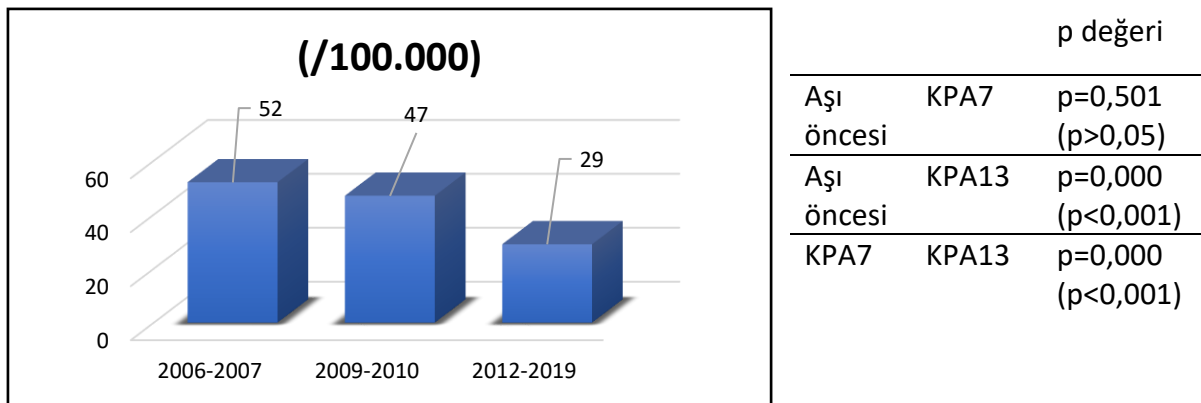
İki yaş ve altındaki hastalardaki, aşı öncesi (2006-2007 yılları), KPA7 (2009-2010 yılları) ve KPA13 (2012-2019 yılları) dönemlerinde tüm nedenli pnömoni hastalık yükü karşılaştırıldı. Aşı öncesi ve KPA7 dönemleri karşılaştırıldığında 0-24 ay yaş grubunda KPA7 aşısı sonrasında

tüm nedenli pnömoni hastalık yükünde artış saptandı. Aşı öncesi ve KPA13 dönemleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak, KPA13 döneminde KPA7 dönemine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükünde belirgin azalma görüldü ($p<0,001$) (Şekil 6. 7).



Şekil 6.7. İki yaş ve altındaki hastalarda aşı dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü

İki yaş ve altındaki hastalardaki, aşı öncesi (2006-2007 yılları), KPA7 (2009-2010 yılları) ve KPA13 (2012-2019 yılları) dönemlerinde bakteriyel pnömoni hastalık yükü karşılaştırıldığında; aşı öncesi dönem ile KPA7 dönemi arasında anlamlı fark saptanmazken, KPA13 döneminde bakteriyel pnömoni hastalık yükü hem aşı öncesi döneme hem de KPA7 dönemine kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,001$). (Şekil 6. 8).



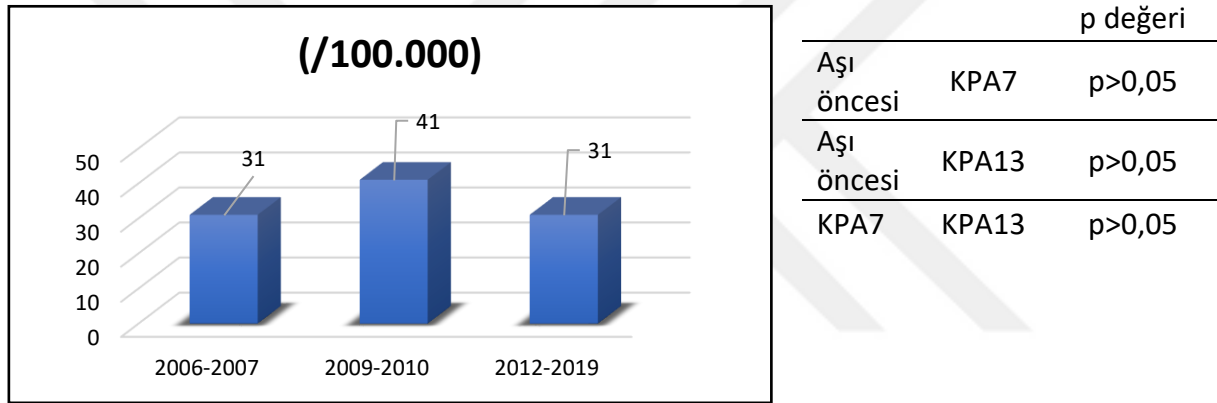
Şekil 6.8. İki yaş ve altındaki hastalarda aşı dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükü

İki yaş ve altındaki hastalardaki, aşı öncesi (2006-2007 yılları), KPA7 (2009-2010 yılları) ve KPA13 (2012-2019 yılları) dönemlerinde ampiyem yükü karşılaştırıldığında ise, her 3

dönemde de toplam vaka sayılarının az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her 3 dönemde de ampiyem hastalık yükü 1/100.000 idi).

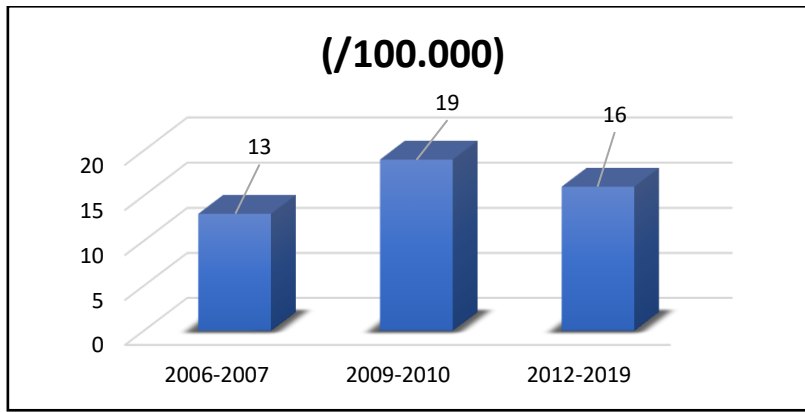
6.3.3. İki-Beş Yaş Arasındaki Hastalarda Aşı Öncesi (2006-2007 Yılları), KPA7 (2009-2010 Yılları) ve KPA13 (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması

İki-beş yaş arasındaki hastalardaki, aşı öncesi (2006-2007 yılları), KPA7 (2009-2010 yılları) ve KPA13 (2012-2019 yılları) dönemlerinde tüm nedenli pnömoni hastalık yükü karşılaştırıldı ve aşı öncesi, KPA7 ve KPA13 dönemlerinde tüm nedenli pnömoni hastalık yükü açısından KPA13 döneminde KPA7 dönemine göre azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 6. 9).



Şekil 6.9. İki-beş yaş arasındaki hastalarda aşı dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü

İki-beş yaş arasındaki hastalardaki, aşı öncesi (2006-2007 yılları), KPA7 (2009-2010 yılları) ve KPA13 (2012-2019 yılları) dönemlerinde bakteriyel pnömoni hastalık yükü karşılaştırıldı, KPA7 ve KPA13 aşısı sonrası bakteriyel pnömoni hastalık yükünde anlamlı azalma saptanmamıştır (Şekil 6. 10).



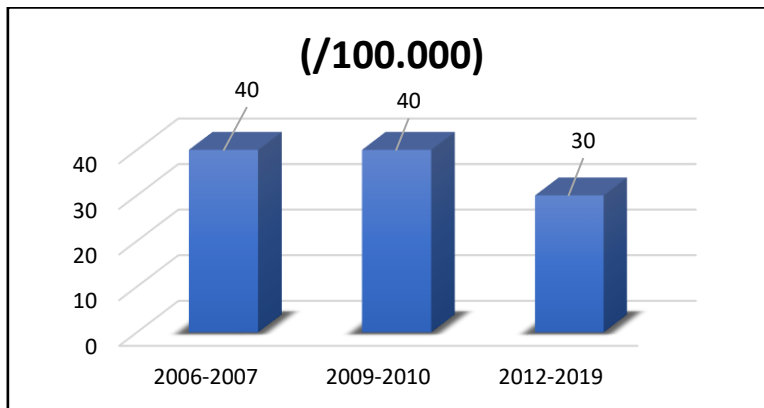
p değeri		
Aşı öncesi	KPA7	p>0,05
Aşı öncesi	KPA13	p>0,05
KPA7	KPA13	p>0,05

Şekil 6.10. İki-beş yaş arasındaki hastalarda aşı dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükü

İki-beş yaş arasındaki hastalardaki, aşı öncesi (2006-2007 yılları), KPA7 (2009-2010 yılları) ve KPA13 (2012-2019 yılları) dönemlerinde ampiyem yükü karşılaştırıldığında ise, her 3 dönemde de toplam vaka sayılarının az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (aşı öncesi ve KPA7 döneminde ampiyem hastalık yükü 1/100.000 iken, KPA13 döneminde 2/100.000 idi).

6.3.4. Beş Yaşından Büyük Hastalarda Aşı Öncesi (2006-2007 Yılları), KPA7 (2009-2010 Yılları) ve KPA13 (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması

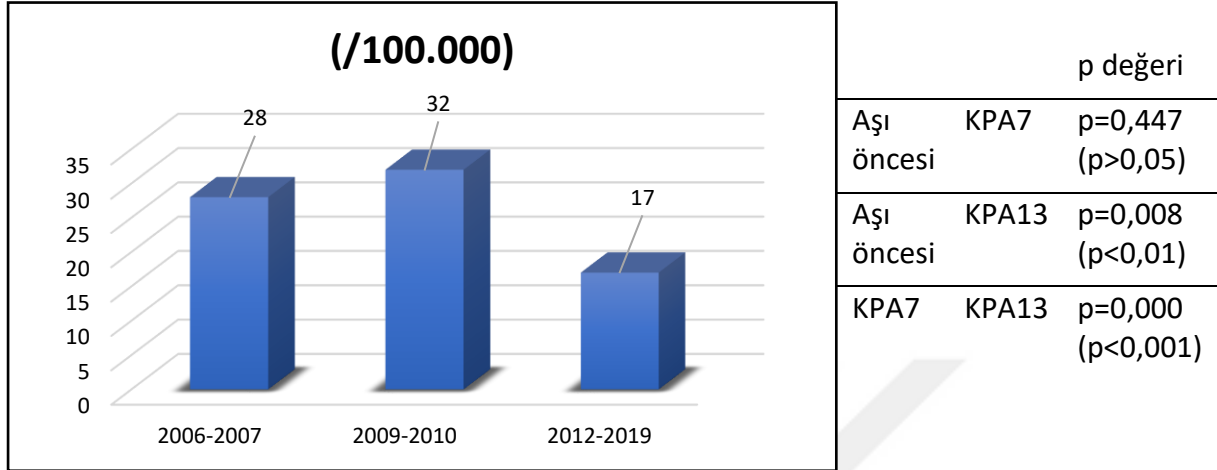
KPA13 dönemi, aşı öncesi ve KPA7 dönemi ile karşılaştırıldığında, tüm nedenli pnömoni hastalık yükünün 5 yaşından büyük çocuklarda KPA13 aşısı sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,01$), ancak aşı öncesi ve KPA7 dönemleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 6. 11).



p değeri		
Aşı öncesi	KPA7	p= 0,750 (p>0,05)
Aşı öncesi	KPA13	p= 0,051 (p=0,05)
KPA7	KPA13	p= 0,009 (p<0,01)

Şekil 6.11. Beş yaşından büyük hastalarda aşı dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü

KPA13 dönemi, aşı öncesi ve KPA7 dönemi ile karşılaştırıldığında, bakteriyel pnömoni hastalık yükünde 5 yaşından büyük çocuklarda KPA13 aşısı sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,001$), ama aşı öncesi ve KPA7 dönemleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 6. 12).



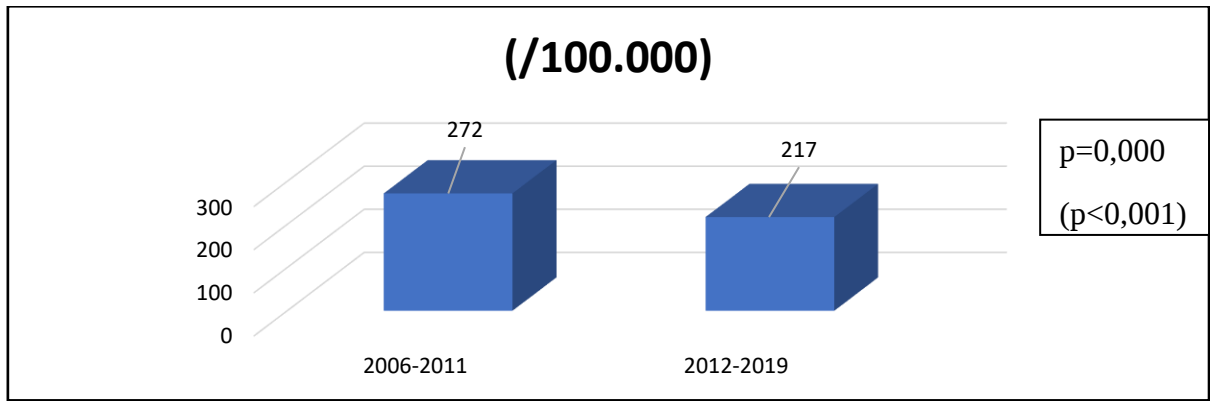
Şekil 6.12. Beş yaşından büyük hastalarda aşı dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükü

Beş yaşından büyük hastalardaki, aşı öncesi (2006-2007 yılları), KPA7 (2009-2010 yılları) ve KPA13 (2012-2019 yılları) dönemlerinde ampiyem yükü karşılaştırıldığında ise, aşı öncesi döneme göre hem KPA7 döneminde hem de KPA13 döneminde hastalık yükü azalsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Aşı öncesi dönemde ampiyem hastalık yükü 7/100.000, KPA7 döneminde 1/100.000 iken, KPA13 döneminde 2/100.000 idi.

6.4. KPA13 Öncesi (2006-2010 Yılları) ve KPA13 Sonrası (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması

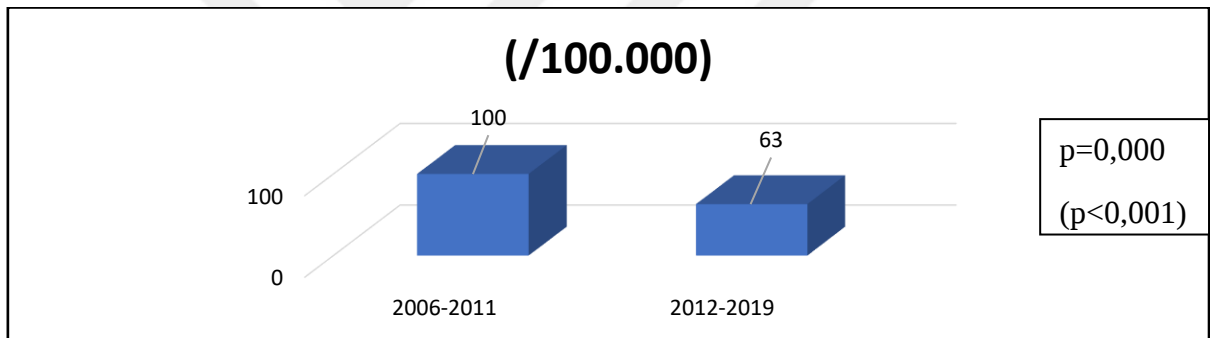
6.4.1. Tüm Yaş Gruplarında KPA13 Öncesi (2006-2010 Yılları) ve KPA13 Sonrası (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması

KPA13 aşısı sonrasındaki dönemde tüm yaş gruplarında tüm nedenli pnömoniye bağlı hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı ($p<0,001$) (Şekil 6. 13).



Şekil 6.13. Tüm yaş gruplarında KPA13 öncesi ve sonrası dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü

KPA13 aşısı sonrasındaki dönemde tüm yaş gruplarında bakteriyel pnömoniye bağlı hastalık yükünün KPA13 öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($p<0,001$). (Şekil 6. 14).

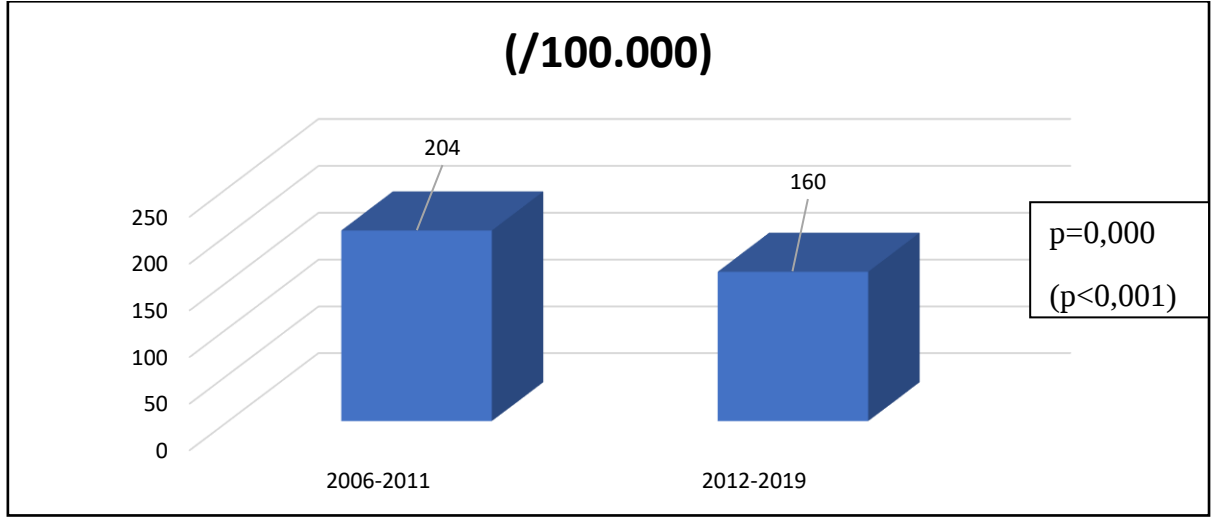


Şekil 6.14. Tüm yaş gruplarında KPA13 öncesi ve sonrası dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükü

Tüm yaş gruplarındaki hastalarda, KPA13 aşısı öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında ise ampiyem hastalık yükü açısından anlamlı fark saptanmadı (KPA13 aşısı öncesi dönemde ampiyem hastalık yükü 2/100.000 iken aşı sonrası dönemde 4/100.000 olarak bulundu).

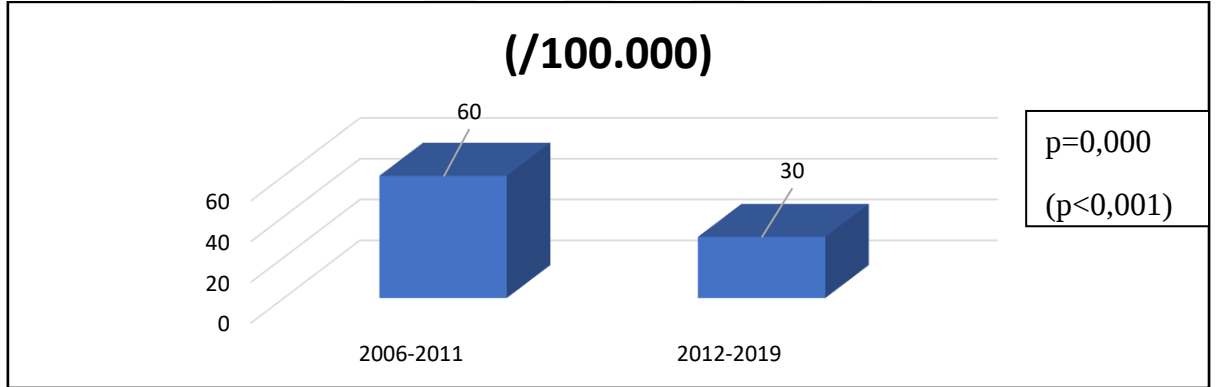
6.4.2. İki Yaş ve Altındaki Hastalarda KPA13 Öncesi (2006-2010 Yılları) ve KPA13 Sonrası (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması

İki yaş ve altındaki çocuklarda, KPA13 sonrası dönemde tüm nedenli pnömonilere bağlı hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0,001$) (Şekil 6. 15).



Şekil 6.15. İki yaş ve altındaki hastalarda aşı dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü

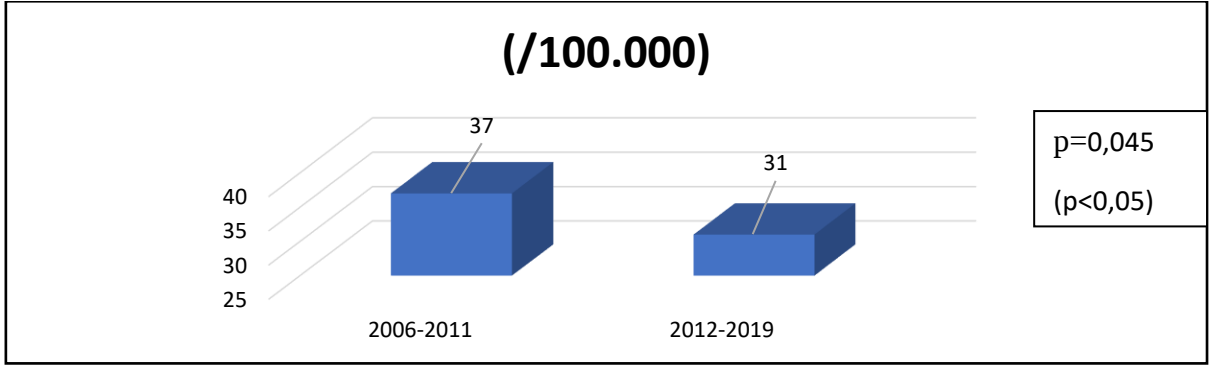
KPA13 aşısı sonrası dönemde bakteriyel pnömoni tanısı ile hastaneye yatışı yapılan 0-2 yaş arası çocuklarda, aşı öncesi döneme göre anlamlı azalma saptandı ($p<0,001$) (Şekil 6. 16).



Şekil 6.16. İki yaş ve altındaki hastalarda aşı dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükü

6.4.3. İki-beş yaş arası hastalarda KPA13 Öncesi (2006-2010 Yılları) ve KPA13 Sonrası (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması

KPA13 sonrasında tüm nedenli pnömoniye bağlı hastaneye yatışı yapılan 24-60 ay arası hastalarda, aşı öncesi döneme göre belirgin azalma saptandı ($p<0,05$) (Şekil 6.17).



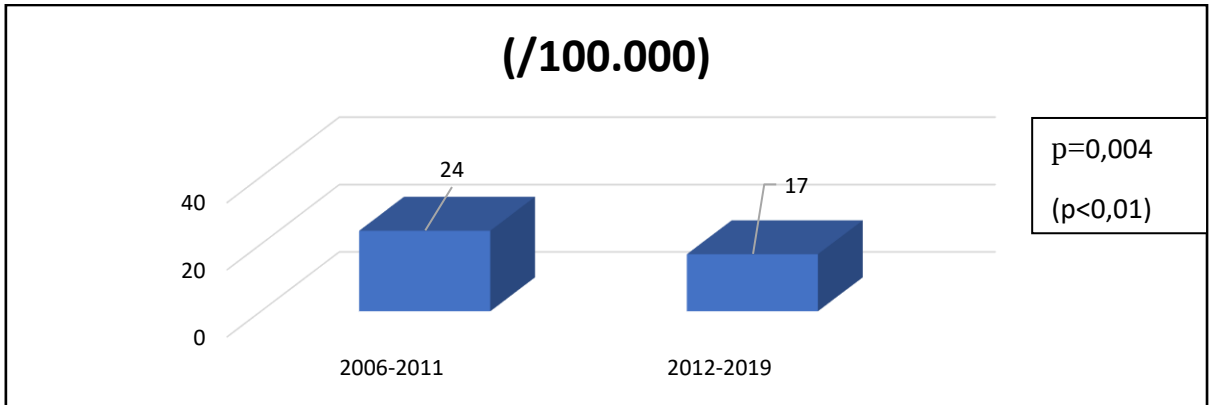
Şekil 6.17. İki ve beş yaş arası hastalarda aşı dönemlerine göre tüm nedenli pnömoni hastalık yükü

KPA13 sonrasında bakteriyel pnömoni ve ampiyem nedeni ile hastaneye yatırılıp yapılan 24-60 ay arası hastalarda belirgin fark saptanmadı. KPA13 öncesi dönemde ve sonrasında bakteriyel pnömoni hastalık yükü 16/100.000 iken, KPA13 öncesi dönemde ampiyem hastalık yükü 1/100.000, sonrası dönemde ise 2/100.000 olarak bulundu.

6.4.4. Beş Yaşından Büyük Hastalarda KPA13 Öncesi (2006-2010 Yılları) ve KPA13 Sonrası (2012-2019 Yılları) Dönemlerinin Hastalık Yükü Açısından Karşılaştırması

Tüm nedenli pnömonilere bağlı hastaneye yatırılıp yapılan 60 aydan büyük çocuklarda KPA13 öncesi ve sonrasındaki dönemlerde anlamlı fark saptanmadı. KPA13 aşısı öncesi dönemde tüm nedenli pnömoni hasta yükü 31/100.000 iken, aşı sonrası dönemde 26/100.000 olarak bulundu.

KPA13 aşısı sonrasında bakteriyel pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılıp yapılan 60 aydan büyük çocuklarda, KPA13 öncesine göre anlamlı azalma saptandı ($p<0,01$) (Şekil 6.18).



Şekil 6.18. Beş yaşından büyük hastalarda aşı dönemlerine göre bakteriyel pnömoni hastalık yükü

KPA13 sonrasında ampiyem nedeni ile hastaneye yatırışı yapılan beş yaşından büyük hastalarda belirgin fark saptanmadı. KPA13 öncesi dönemde KPA13 öncesi dönemde ampiyem hastalık yükü 1/100.000, sonrası dönemde ise 2/100.000 olarak bulundu.

Ampiyem nedeni ile hastaneye yatırışı yapılan ve plevral efüzyon örneğinden bakteri kültürü ve/veya PZR ile *S. Pneumonia* izole edilen hastaların özellikleri (yaş, cinsiyet, izolasyon yer/yöntem, serotip, antibiyotik duyarlılığı, aşı durumu) Tablo 6.5’de gösterilmiştir. *S. Pneumonia* izole edilen 11 hastanın 4’ünde etken bakteri kültürü ile, 7’sinde ise PZR ile gösterilmiştir. Üç hastadan izole edilen serotipler(3, 5) KPA13 aşı kapsamındadır. Antibiyotik duyarlılığı çalışan vakaların hepsinde *S. Pneumonia* penisilin ve seftriakson duyarlı olarak gösterilmiştir. PZR ile etkenin gösterildiği vakalarda serotip ve antibiyotik duyarlılığı çalışılmamıştır.

Tablo 6.5. İzole edilen pnömokokların serotipleri ve antibiyotik duyarlılıkları

Yaş (ay)	Cinsiyet	İzole Edilen Yer	Serotip	Antibiyotik Duyarlılığı	Aşı Durumu
5 yaş 5 aylık	erkek	plevra sıvısı Kx	çalışılmadı	çalışılmadı	Bilinmiyor
11,5 aylık	kız	plevra sıvısı Kx	11	pen:D seftriakson:D	3 doz PCV13
3 yaş 3 aylık	erkek	plevra sıvısı Kx	Çalışılmadı	çalışılmadı	4 doz PCV13
3 aylık	kız	kan Kx	5	çalışılmadı	1 doz PCV13
3 yaş 3 aylık	erkek	plevra sıvısı PCR	çalışılmadı	Çalışılmadı	4 doz PCV13
4 yaş 8 aylık	kız	plevra sıvısı PCR	çalışılmadı	çalışılmadı	4 doz PCV13
3 yşş	erkek	plevra sıvısı PCR	çalışılmadı	çalışılmadı	4 doz PCV13
4 yaş 3 aylık	kız	plevra sıvısı PCR	çalışılmadı	çalışılmadı	4 doz PCV13
2 yaş 2 aylık	erkek	plevra sıvısı PCR	çalışılmadı	çalışılmadı	4 doz PCV13
2 yaş 4 aylık	erkek	plevra sıvısı PCR	çalışılmadı	çalışılmadı	4 doz PCV13
2 yaş 4 aylık	erkek	plevra sıvısı Kx	3	pen: <0,016 D seftriakson: <0,016 D	4 doz PCV13
4 yaş 2 aylık	erkek	plevra sıvısı Kx	3	pen: 0,016 D seftriakson: 0,006 D	4 doz PCV13
3 yaş	erkek	plevra sıvısı PCR	çalışılmadı	çalışılmadı	4 doz PCV13
1 yaş 8 aylık	kız	bos-kan Kx	çalışılmadı	pen: 1 D seftriakson: 0,19 D	4 doz PCV13
20 ay	kız	kan Kx	çalışılmadı	pen: 0,032 D seftriakson: 0,047 D	4 doz PCV13

*pen: penisilin, sef: seftriakson

7. TARTIŞMA

S. pneumoniae bakteriyel menenjit, sepsis, bakteriyemi ve bakteriyeminin eşlik ettiği pnömoni gibi ölümcül, invaziv (yayılmacı) hastalıklara neden olan gram pozitif bir diplokoktur. İnvaziv hastalıklar dışında pnömoni başta olmak üzere akut otitis media ve akut sinüzitin en sık bakteriyel etkeni *S. pneumoniae*'dir. Tüm dünyada çocuklarda ciddi enfeksiyon hastalıklarına neden olarak ölümlere yol açan önemli bir etkidir. Dünya Sağlık Örgütü 2005 raporlarına göre aşı ile korunabilir hastalıklar arasında yer alan pnömokok pnömonisi yılda 1 milyon 600 bin ölümle birinci sırayı almakta ve bu ölümlerin yaklaşık 1 milyon kadarı 5 yaş altı çocuklarda görülmektedir (1). Yine DSÖ'nün 2015 yılındaki raporuna göre 5 yaş altındaki çocuklarda yıllık enfeksiyon kaynaklı ölümün ilk sıradaki nedeni yıllık 920 bin ölüme neden olan pnömonidir. Pnömoni nedenli ölümlerin %99'undan fazlası az ve orta gelirli ülkelerin yer aldığı Afrika ve Güney Asya'da görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 yılı verilerine göre, tüm dünyada 5 yaş altı çocuk ölümlerinin 1/3'ünden pnömoni sorumludur (2).

Pnömokok enfeksiyonlarını önlemek üzere 2000 yılında kullanıma sunulan KPA7 ülkemizde Kasım 2008'de ulusal çocuk aşılama takvimine dahil edilmiştir. Ülkemiz de dahil olmak üzere dünyanın farklı ülkelerinden elde edilen çalışmaların sonuçlarına göre rutin aşı takvimine KPA7'nin eklenmesi sonrasında bu aşının kapsamına giren serotipler başta olmak üzere invaziv pnömokok hastalığı ve pnömokok pnömonisi insidansının önemli oranlarda azaldığı saptanmıştır. Öte yandan KPA7'nin uzun süre kullanımından sonra başta 19A serotipi olmak üzere KPA7'de yer almayan serotiplere bağlı enfeksiyonlarda bir artış görülmesi üzerine birçok ülkede KPA13 uygulamasına geçilmiştir. Ülkemizde ise Nisan 2011'de ulusal aşı takviminde değişikliğe gidilerek KPA7 yerine KPA13 aşı takvimimize eklenmiştir. 2019 yılında ise 3+1 (2, 4, 6 ve 12. ay) biçimindeki KPA13 uygulaması ülkemizde aşı ile korunulabilir hastalıkların epidemiyolojik değerlendirmeleri, bilimsel veriler ve Sağlık Bakanlığı Bağışıklama Danışma Kurulu'nun önerileri çerçevesinde yeniden düzenlenmiş ve KPA13 uygulamasına, aşılama kapsayıcılığının yüksek düzeyde sürdürülmesi durumunda aşının etkililiğinin yeterli olduğu gösterildiğinden çocukluk dönemi aşılama takvimi içerisinde 2., 4. ve 12. aylarda olmak üzere, 2+1 şemasıyla uygulanmasına karar verilmiştir (3).

Konjuge pnömokok aşısının aşı serotipleri tarafından oluşturulan bakteriyel pnömoni haricinde toplum kökenli pnömoniden (çoğunlukla pnömokok dışı mikroorganizmalar, sıklıkla virüsler tarafından oluşturulur) de koruyucu özelliği vardır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KPA'nın kullanıma girmesiyle tüm yaşlarda invaziv pnömokok hastalığı sıklığı %47 oranında, 5 yaş

altı çocuklarda ise %88 oranında azaldığı tespit edilmiştir (1). Konjuge pnömokok aşısının kullanıma girmesinden sonra invaziv pnömokok hastalığı insidansında belirgin azalmaların yanı sıra tüm nedenli pnömoni, bakteriyel pnömoni, ampiyem ve pnömokoka bağlı olduğu teyit edilmiş pnömoni sıklığında da azalmalar olduğu saptanmıştır.

Konjuge pnömokok aşılarının dünyada ve ülkemizde invaziv hastalık ve sağlıklı çocuklarda pnömokok taşıyıcılığı üzerine etkisini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen, bu aşılardan tüm nedenli pnömoniler, bakteriyel pnömoni ve ampiyem üzerine etkisini gösteren dünyada sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Türkiye’de ise bu konuda şu ana kadar yayınlanmış sadece bir çalışma bulunmaktadır ve bu araştırmada yalnızca KPA13 aşısını kapsayan yıllar çalışılmıştır (10).

Bizim araştırmamızın amacı KPA7 ve KPA13’ün ülkemizde rutin çocukluk çağı aşı takvimine alınmasından sonraki yıllarda 0-18 yaş arası çocuklarda tüm nedenli pnömoniler, bakteriyel pnömoni ve ampiyem hastalık yüklerindeki değişimin incelenmesi olup, bu bağlamda ülkemizde şimdiye kadar yapılan en kapsamlı çalışma olması amaçlanmaktadır.

7.1. Aşı Sonrası Tüm Nedenli Pnömoni Hastalık Yükü

Altı randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, KPA’nın 2 yaş altı çocuklarda radyolojik olarak tanımlanan tüm nedenli pnömoni insidansını %27, klinik olarak tanımlanan tüm nedenli pnömoni insidansını %6 oranında azalttığı gösterilmiştir (69). ABD’de KPA13 rutin aşılamaya programına alındıktan sonraki 2 yılda çocuk hastalarda tüm nedenli pnömoniler nedeniyle hastane yatışlarında 2 yaş altındaki hastalarda %21, 2-4 yaş arasındaki hastalarda %17 oranında azalma görülmüştür (78). Kanada’da konjuge pnömokok aşısı ulusal aşı programına alındıktan sonra yapılan farklı bir çalışmada, çocuk yaş grubunda aşı sonrası dönemde tüm nedenli pnömonilerde %13 oranına bir azalma görülmüştür (5). Türkiye’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 gösterilmiştir (10). Kolombiya’da KPA7 ve KPA10 ulusal aşılamaya programına alındıktan sonraki yıllarda yapılan bir çalışmada, 2 yaş altındaki çocuklarda tüm nedenli pnömoni insidansında azalma saptanmış olup, farklı şehirlerde azalma oranları, %66, %40,6 ve %15 olarak bildirilmiştir (80). Afrika’da yapılan bir çalışmada KPA13 sonrasında sırasıyla 0-5 yaş, 0-2 yaş ve 0-4 yaş arası yaş grubunda tüm nedenli toplum kökenli pnömoni insidansında %49, %24 ve %50 oranında azalma saptanmıştır (86). Arjantin’de yapılan başka bir çalışmada, KPA13 sonrası dönemde tüm nedenli toplum kökenli pnömoni insidansında %51 oranında azalma

saptanmıştır (7). Yine ABD’de yapılan bir çalışmada 2 yaş altı grupta KPA7 öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında tüm nedenli pnömoniye bağlı yıllık hastane yatışında 550/100.000 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (18). 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 gösterilmiştir (8).

Bizim çalışmamızda ise; hastaneye yatışı yapılan 0-18 yaş grubunda, 2006-2007 (aşı öncesi), 2009-2010 (KPA7) ve 2012-2019 (KPA13) dönemlerinde tüm nedenli pnömoni tanısıyla hastaneye yatışlar karşılaştırıldı. Aşı öncesi ve KPA13 dönemleri arasında anlamlı bir fark saptanmazken, KPA7 döneminde aşı öncesi döneme göre tüm nedenli pnömoni yatışlarında artış ($p<0,001$) ve KPA13 döneminde ise KPA7 dönemine göre anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,001$). Hastaneye yatışı yapılan 0-24 ay yaş grubunda, aşı öncesi ile KPA7 dönemleri karşılaştırıldığında KPA7 sonrasında tüm nedenli pnömoniye bağlı hastaneye yatış insidansında artış saptandı. Bunun nedeni KPA7 döneminde 0-24 yaş grubunda daha fazla sayıda hastanın hastaneye başvurmuş olması olabilir. Aşı öncesi ve KPA13 yılları arasında ise anlamlı fark saptanmadı. KPA13 döneminde KPA7 dönemine göre tüm nedenli pnömoniye bağlı hastaneye yatış insidansında belirgin azalma görüldü ($p<0,001$). Hastaneye yatışı yapılan 24-60 ay yaş grubunda, aşı öncesi, KPA7 ve KPA13 dönemlerinde polikliniğe başvuran hastalar arasında tüm nedenli pnömoni nedeniyle hastane yatış oranları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastaneye yatışı yapılan 60 aydan büyük yaş grubunda, KPA13 dönemi; aşı öncesi ve KPA7 dönemi ile karşılaştırıldığında, tüm nedenli pnömonilere bağlı yatışı yapılan 60 aydan büyük çocuklarda KPA13 aşısı sonrasında anlamlı düzeyde azalma görüldü (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,01$).

Aynı hasta popülasyonunda KPA13 öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında ise; tüm yaş gruplarında, 0-24 ay arası grupta ve 24-60 arası grupta KPA13 aşısı sonrasındaki dönemde tüm nedenli pnömoniye bağlı hastane yatış oranlarında anlamlı düzeyde azalma saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p>0,001$ ve $p<0,05$). Ancak, 60 aydan büyük çocuklarda KPA13 öncesi ve sonrasındaki dönemler karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Bulgular literatürdeki daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermekle birlikte, KPA13’ün tüm yaş gruplarında tüm nedenli pnömonilere bağlı hastaneye yatışları azalttığı görülmektedir. Ancak, KPA7 döneminde aşı öncesi döneme göre tüm yaş gruplarında tüm nedenli pnömoni insidansında artış saptanmasının nedeni KPA7 döneminin çok kısa süreli (2 yıl) bir dönem olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. 7-bileşenli konjuge pnömokok

aşısının ABD’de ulusal aşılama programına girmesinden sonra yapılan bazı çalışmalarda komplike pnömokokal pnömoni vakalarında artış olduğu gösterilmekle birlikte tüm nedenli pnömoni vakalarında benzer bir artış görülen çalışma yoktur (72,74,75,87,88). Ancak, ABD’de KPA7 dönemi yaklaşık 10 yılı kapsayan bir dönemdir.

7.2. Aşı Sonrası Bakteriyel Pnömoni Hastalık Yüğü

7-bileşenli konjuge pnömokok aşısının ABD’de ulusal aşılama programına girmesinden sonra yapılan bazı çalışmalar komplike pnömokokal pnömoni vakalarında artış olduğunu göstermiştir (72,74,75,87,88). Ancak, sonrasında KPA13’ün ulusal aşı takvimine girmesiyle bu oran, tüm serotiplere bağlı pnömoni insidansında azalma ile sonuçlanmıştır (6). Yine Güney Kore’de yapılan 117 merkez ve 329 bin 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 gösterilmiştir (9). İzlanda’da yapılan 51 bin çocuğun uzun süreli izlemine dayanan bir çalışmada, KPA10 sonrasında toplum kaynaklı pnömokok pnömonisinin %20 azaldığı gösterilmiştir (79). Güney Kore’de yapılan ve %98’i aşıli toplamda 990 bin çocuğun alındığı bir çalışmada, KPA10 ve KPA13’ün pnömokoka bağlı pnömoni insidansını %60 oranında azalttığı gösterilmiştir (82). Ekvador’da yapılan bir çalışmada konjuge pnömokok aşıları sonrası pnömokok nedenli pnömoni nedeni ile hastane yatışında 1 yaş altı grupta %27 ve 5 yaş altı grupta %33 azalma saptanmıştır (83).

Bizim çalışmamızda ise; tüm yaş gruplarında, aşı öncesi, KPA7 ve KPA13 döneminde polikliniğe başvuran hastalar arasında bakteriyel pnömoni nedeniyle hastane yatış oranları karşılaştırıldı. Aşı öncesi ve KPA7 dönemi arasında bakteriyel pnömoni nedeni ile hastane yatış oranlarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak, KPA13 döneminde bakteriyel pnömoni hastalık yükü hem aşı öncesi hem de KPA7 dönemine göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (her iki dönem karşılaştırması için $p<0,001$). Hastaneye yatışı yapılan 0-24 ay arası çocuklarda, KPA7 ve KPA13 sonrası dönemde, aşı öncesi döneme göre bakteriyel pnömoni nedeni ile hastaneye yatış oranlarında anlamlı azalma tespit edildi ($p<0,001$). Bakteriyel pnömoni nedeni ile hastaneye yatışı yapılan 24-60 ay arası çocuklarda, KPA13 döneminde KPA7 dönemine göre anlamlı düzeyde azalma saptanmakla birlikte ($p<0,05$), aşı öncesi döneme göre belirgin azalma saptanmamıştır. Yine 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 nedeni KPA7 döneminin çok kısa süreli (2 yıl) bir dönem olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Aynı hasta popülasyonunda KPA13 öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında ise; KPA13 sonrasındaki dönemde tüm yaş gruplarında, 0-24 ay arası grupta ve 60 aydan büyük çocuklarda bakteriyel pnömoni hastalık yükü aşı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p>0,001$ ve $p>0,001$). Ancak, KPA13 sonrasında bakteriyel pnömoni nedeni ile hastaneye yatışı yapılan 24-60 ay arası hastalarda belirgin fark saptanmadı. Bunun nedeni 24-60 ay arası çocuklarda bakteriyel pnömoniye sebep olan pnömokok suşlarının KPA13'ün kapsayıcılığı dışında kalmış olabilir.

Bulgular literatürdeki daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. KPA7'nin bakteriyel pnömoniden koruyucu etkisi çelişkili olmakla birlikte, KPA13 sonrasında tüm yaş gruplarında bakteriyel pnömoni ile yatış insidansında azalma görülmüştür.

7.3. Aşı Sonrası Ampiyem Hastalık Yükü

2011-2014 yılları arasında ABD'de yapılan bir çalışmada, hastaneye yatırılan 119 invaziv pnömokok hastalığı vakasından 42'sinde KPA13 içeriğinde bulunan serotipler izole edilmiştir. KPA13'ün kapsamında olan serotip 3 ve 19A, 2011-2014 yılları arasında hastaneye yatırılan invaziv pnömokok hastalığı vakalarının yarısından sorumlu tutulmuştur (77). Yine ABD'de yapılan bir çalışmada KPA7 sonrası serotip değişimi nedeni ile ampiyem yükünde görülen artış, KPA13 sonrası gerilemiş olarak bulunmuştur (78). ABD'de yapılan başka bir çalışmada, KPA13 sonrasında ampiyem insidansı 2 yaş altı grupta %50, 2-4 yaş arası grupta %46, 5-17 yaş arası grupta %37 oranında azaldığı gösterilmiştir (78). Arjantin'de yapılan başka bir çalışmada, KPA13 sonrası dönemde tüm nedenli ampiyem insidansında %39 ve pnömokok nedenli ampiyem insidansında %67,8 oranında azalma saptanmıştır (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, 18 yaş altı grupta KPA7 öncesi ampiyem insidansı %2,1 iken, KPA7 sonrası dönemde %3,6 olarak saptanmıştır. KPA13 rutin kullanıma girdikten sonra ise %2 olarak hesaplanarak KPA7 öncesi dönemdeki insidansa geri dönülmüştür (84). Avustralya'da yapılan başka bir çalışmada 1-4 yaş arası grupta KPA7 sonrasındaki dönemde ampiyem insidansında anlamlı artış saptanmıştır (85).

Bizim çalışmamızda ise; tüm yaş gurubunda, aşı öncesi dönemde ampiyem hastalık yükü hem KPA7 hem de KPA13 dönemine göre daha düşük bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,01$). Aşı öncesi ve KPA7 dönemini kapsayan yılların (2 yıl) KPA13 dönemi yıllarından (8 yıl) daha az olması istatistiksel bir yanılığa neden olmuş olabilir. Ancak, KPA7 ve KPA13 dönemleri karşılaştırıldığında KPA13 sonrasında ampiyem nedeni ile hastaneye yatışlarda anlamlı düzeyde azalma tespit edildi ($p<0,05$). Öte yandan, 0-24 ay arası, 24-60 ay arası ve 60 aydan

büyük çocuklarda ampiyem nedeni ile yatışlarda ise sayının az olması nedeni ile anlamlı fark saptanmadı.

Aynı hasta popülasyonunda KPA13 öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında ise; tüm yaş grubunda, 0-24 ay arası, 24-60 ay arası ve 60 aydan büyük çocuklarda ampiyem nedeni ile yatışlarda ise sayının az olması nedeni ile anlamlı fark saptanmadı. Ampiyem insidansı açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede sayı yetersizliği nedeni ile anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Sonuç olarak, KPA7'nin tüm yaş gruplarında, tüm nedenli pnömoni ve bakteriyel pnömoni insidansını nasıl etkilediği çelişkili olmakla birlikte, KPA13'ün tüm yaş gruplarında, hem aşı öncesi döneme göre hem de KPA7 dönemine göre kıyaslandığında tüm nedenli pnömoni ve bakteriyel pnömoni insidansını azalttığı görülmektedir. Şekil 6. 1 ve şekil 6. 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 vardır. Bakteriyel pnömoni tanısı her ne kadar laboratuvar bulguları ve grafi ile desteklenerek konulsa da klinik ve subjektif bir tanıdır. Bakteriyel pnömoni ile ilgili yapılan çalışmalarda daha objektif kriterler kullanıldığı ileriye dönük çalışmalar ile duyarlılık ve özgüllük artacaktır. Ayrıca, çalışmamızda 2006 yılı öncesine dair tüm nedenli poliklinik başvurularının bilinmemesi aşı öncesi dönemi sadece 2 yıl olarak kısıtlamakta ve istatistiksel çalışmanın duyarlılığını azaltmaktadır. Tüm polikliniklere tüm nedenli başvuru yapan hastaların (örneklem, toplumun) 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 grubunun sadece bizim hastanemize başvuran hastalardan oluşturulmuş olması nedeni ile ülke genelindeki durumu yansıtmayacağı bilinmelidir.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Tüm nedenli pnömoniler için tüm yaş gruplarında (0-18 yıl), KPA13 döneminde (2012-2019 yılları) KPA7 dönemine (2009-2010 yılları) göre hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma saptandı ($p<0,001$).
2. Tüm nedenli pnömoniler için 0-24 ay yaş grubunda, KPA13 döneminde (2012-2019 yılları) KPA7 dönemine (2009-2010 yılları) göre hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0,001$).
3. Tüm nedenli pnömoniler için 60 aydan büyük çocuklarda KPA13 döneminde (2012-2019 yılları) aşı öncesi dönem (2006-2007 yılları) ve KPA7 dönemine (2009-2010 yılları) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma görüldü (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,01$).
4. Tüm yaş gruplarında (0-18 yıl), KPA13 döneminde (2012-2019 yılları) KPA13 öncesi dönemle (2006-2010 yılları) karşılaştırıldığında tüm nedenli pnömoniler için hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı ($p<0,001$).
5. 0-24 ay arası çocuklarda, KPA13 döneminde (2012-2019 yılları) KPA13 öncesi dönemle (2006-2010 yılları) karşılaştırıldığında tüm nedenli pnömoniler için hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi ($p<0,001$).
6. 24-60 ay arası çocuklarda, KPA13 döneminde (2012-2019 yılları) KPA13 öncesi dönemle (2006-2010 yılları) karşılaştırıldığında tüm nedenli pnömoniler için hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit saptandı ($p<0,05$).
7. Bakteriyel pnömoni için tüm yaş gruplarında (0-18 yıl), KPA13 döneminde (2012-2019 yılları) aşı öncesi dönem (2006-2007 yılları) ve KPA7 dönemine (2009-2010 yılları) göre hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma saptandı ($p<0,001$).
8. Bakteriyel pnömoni için 0-24 ay arası çocuklarda, KPA7 dönemi (2009-2010 yılları) ile KPA13 döneminde (2012-2019 yılları) aşı öncesi döneme (2006-2007 yılları) göre hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma saptandı ($p<0,001$).
9. Bakteriyel pnömoni için 24-60 ay arası çocuklarda, KPA13 döneminde (2012-2019 yılları) KPA7 dönemine (2009-2010 yılları) göre hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma saptandı ($p<0,05$).

10. Tüm yaş gruplarında (0-18 yıl), KPA13 döneminde (2012-2019 yılları) KPA13 öncesi dönemle (2006-2010 yılları) karşılaştırıldığında bakteriyel pnömoni için hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı ($p<0,001$).
11. 0-24 ay arası çocuklarda, KPA13 döneminde (2012-2019 yılları) KPA13 öncesi dönemle (2006-2010 yılları) karşılaştırıldığında bakteriyel pnömoni için hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı ($p<0,001$).
12. 60 aydan büyük çocuklarda, KPA13 döneminde (2012-2019 yılları) KPA13 öncesi dönemle (2006-2010 yılları) karşılaştırıldığında bakteriyel pnömoni için hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı ($p<0,001$).
13. Tüm yaş gruplarında KPA7 dönemi (2009-2010 yılları) ve KPA13 dönemi (2012-2019 yılları) karşılaştırıldığında KPA13 döneminde ampiyem hastalık yükünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi ($p<0,05$).
14. Çalışmanın geriye dönük türde tanımlayıcı bir araştırma olması ve tek merkez verilerini yansıtması nedeniyle çeşitli kısıtlılıkları mevcuttu. Serotip değişimi nedeniyle dinamik bir süreç olan pnömoni başta olmak üzere pnömokok enfeksiyonlarının ülkemiz genelinde takibinin yapılabilmesi ve KPA'ların koruyuculuk oranlarının izlenebilmesi için çok merkezli ileriye dönük çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. No authors listed. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. World health organization, Annual subscription. 2007; 82: 93-104.
2. Robert MK, Nathan JB. Community-acquired pneumonia. In: Robert MK, Nathan JB ve ark. Nelson Textbook of Pediatrics 21th Edition. Canada: Elsevier Inc., 2020: 2266.
3. TC Sağlık Bakanlığı KPA13 aşı uygulama kuralları. Erişim adresi: <https://aksarayism.saglik.gov.tr/Eklenti/69616/0/2019-kpa-13-asi-uygulama-kurallari.pdf>
4. Özdemir H, Yıldız C, Nar ÖS, Erkol H, Karbuz A, Aldemir KB ve ark. The effects of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on Turkish children with invasive pneumococcal disease: a single center experience. Archivos Argentinos de Pediatría. 2017; 115: 316-22.
5. 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. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2008; 27: 963-8.
6. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, ve ark. Pneumococcal pneumonia requiring hospitalization in us children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. Clinical Infectious Diseases. 2017; 64: 1699-704.
7. López EL, Glatstein E, Ezcurra GC, Iacono M, Teplitz E, Garnero AV, ve ark. 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. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2018; 7: 30-5.
8. Lindstrand A, Bennet R, Galanis I, Blennow M, Ask LS, Dennison SH ve ark. Sinusitis and pneumonia hospitalization after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2014; 134: 1528-36.
9. 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 Journal of Pediatrics. 2018; 61: 291-300.
10. 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. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2020; 16: 2504-8.

11. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M ve ark. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children. *Thorax*; 2011; 66 : 1-23.
12. Pelton SI, Hammerschlag MR. Overcoming current obstacles in the management of bacterial community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Clinical Pediatrics*.2005; 44):1-17.
13. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Leinonen M. Serologically indicated pneumococcal pneumonia in children: A population-based study in primary care settings. *Acta Pathologica Microbiologica and Immunologica et Scandinavica*. 2003; 111: 945-50.
14. Avery OT, Macleod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types : Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *Journal of Experimental Medicine*. 1944; 79: 137-58.
15. Tettelin H, Nelson KE, Paulsen IT, Eisen JA, Read TD, Peterson S ve ark. Complete genome sequence of a virulent isolate of *Streptococcus pneumoniae*. *Science*. 2001; 293: 498-506.
16. McAllister DA, Liu L, Shi T, Chu Y, Reed C, Burrows J ve ark. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2019; 7: 47-57.
17. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, vd. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *Recommendation Reports Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2009; 58: 1-52.
18. 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. *Recommendation Reports Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2014; 63: 995-8.
19. Kassebaum N, Kyu HH, Zoeckler L, Olsen HE, Thomas K ve ark. Child and adolescent health from 1990 to 2015: Findings from the global burden of diseases, injuries, and risk factors 2015 study. *JAMA Pediatrics*. 2017; 171: 573-92.
20. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C ve ark. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372: 835-45.
21. Mollerach M, López R, García E. Characterization of the *galU* gene of *Streptococcus pneumoniae* encoding a uridine diphosphoglucose pyrophosphorylase: A gene essential for capsular polysaccharide biosynthesis. *Journal of Experimental Medicine*. 1998; 188: 2047-56.

22. McCullers JA, Rehlg JE. Lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: Characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002; 186: 341-50.
23. McCullers JA, Bartmess KC. Role of neuraminidase in lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003; 187: 1000-9.
24. Cundell DR, Gerard NP, Gerard C, Idanpaan-Heikkila I, Tuomanen EI. *Streptococcus pneumoniae* anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor. *Nature*. 1995; 377: 435-8.
25. Weiser JN, Pan N, McGowan KL, Musher D, Martin A, Richards J. Phosphorylcholine on the lipopolysaccharide of *Haemophilus influenzae* contributes to persistence in the respiratory tract and sensitivity to serum killing mediated by C-reactive protein. *Journal of Experimental Medicine*. 1998; 187: 631-40.
26. Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA Pediatrics*. 1998; 279: 308-13.
27. Shah SS, Bradley JS. Pediatric community-acquired pneumonia. In: Cherry JD, Harrison G, Kaplan SL ve ark. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 8th ed, Philadelphia: Elsevier, 2018: 208.
28. Mani CS. Acute pneumonia and its complications. In: Long SS, Prober CG, Fischer M ve ark. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018: 238.
29. Nolan VG, Arnold SR, Bramley AM, Ampofo K, Williams DJ, Grijalva CG ve ark. Etiology and impact of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018; 218: 179-88.
30. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N, Begliatti E, Marchisio P ve ark. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002; 35: 1345-52.
31. Robert MK, Nathan JB. Community-acquired pneumonia. In: Robert MK, Nathan JB ve ark. *Nelson Textbook of Pediatrics* 21th Edition. Canada: Elsevier Inc., 2020: 8956, 8957.
32. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M ve ark. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *American Journal of Epidemiology*. 1993; 137: 977-88.
33. Green GM, Carolin D. The depressant effect of cigarette smoke on the in vitro antibacterial activity of alveolar macrophages. *The New England Journal of Medicine*. 1967; 276: 421-7.
34. MacGregor RR. Alcohol and immune defense. *JAMA Pediatrics*. 1986; 256: 1474-9.
35. Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, Bachur RG. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Academic Emergency Medicine*. 2007; 14: 243-9.

36. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: Empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Annals of Emergency Medicine*. 1999; 33: 166-73.
37. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does this child have pneumonia? The rational clinical examination systematic review. *JAMA pediatrics*. 2017; 318: 462-71.
38. Bradley JS. Management of community-acquired pediatric pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance and conjugate vaccines. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*. 2002; 21: 613-614.
39. Dean P, Florin TA. Factors associated with pneumonia severity in children: A systematic review. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*. 2018; 7: 323-34.
40. Gaisie G, Dominguez R, Young LW. Comparison of AP supine vs PA upright methods of chest roentgenography in infants and young children. *Journal of the National Medical Association*. 1984; 76: 171-5.
41. Zar HJ, Andronikou S, Nicol MP. Advances in the diagnosis of pneumonia in children. *BMJ*. 2017; 358: 2739.
42. Tsou P-Y, Chen KP, Wang Y-H, Fishe J, Gillon J, Lee C-C ve ark. Diagnostic accuracy of lung ultrasound performed by novice versus advanced sonographers for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*. 2019; 26: 1074-88.
43. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: A meta-analysis of 1230 children. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*. 2008; 27: 95-9.
44. Stockmann C, Ampofo K, Killpack J, Williams DJ, Edwards KM, Grijalva CG ve ark. Procalcitonin accurately identifies hospitalized children with low risk of bacterial community-acquired pneumonia. *Journal of Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018; 7: 46-53.
45. Boyer KM. Nonbacterial pneumonia. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL ve ark. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2009: 289.
46. Myers AL, Hall M, Williams DJ, Auger K, Tieder JS, Statile A ve ark. Prevalence of bacteremia in hospitalized pediatric patients with community-acquired pneumonia. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*. 2013; 32: 736-40.
47. Neuman MI, Hall M, Lipsett SC, Hersh AL, Williams DJ, Gerber JS ve ark. Utility of blood culture among children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatrics*. 2017; 140.
48. Fritz CQ, Edwards KM, Self WH, Grijalva CG, Zhu Y, Arnold SR ve ark. Prevalence, risk factors, and outcomes of bacteremic pneumonia in children. *Pediatrics*. 2019; 144.
49. Müller Premru M, Beović B, Pokorn M, Cvitković Špik V. Serotypes and genotypes of invasive pneumococci in the central part of Slovenia. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2015; 127: 691-5.

50. De Schutter I, Vergison A, Tuerlinckx D, Raes M, Smet J, Smeesters PR ve ark. Pneumococcal aetiology and serotype distribution in paediatric community-acquired pneumonia. PLoS ONE. 2014; 9: 89013.
51. Selva L, Benmessaoud R, Lanasa M, Jroundi I, Moraleda C, Acacio S ve ark. Detection of streptococcus pneumoniae and haemophilus influenzae type b by real-time pcr from dried blood spot samples among children with pneumonia: A useful approach for developing countries. PLoS ONE. 2013; 8: 76970.
52. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD ve ark. Respiratory viral detection in children and adults: Comparing asymptomatic controls and patients with community-acquired pneumonia. The Journal of Infectious Diseases. 2016; 213: 584-91.
53. Esposito S, Zampiero A, Terranova L, Ierardi V, Ascolese B, Daleno C ve ark. Pneumococcal bacterial load colonization as a marker of mixed infection in children with alveolar community-acquired pneumonia and respiratory syncytial virus or rhinovirus infection. The Pediatric Infectious Diseases Journal. 2013; 32: 1199-204.
54. Richer SM, Smedema ML, Durkin MM, Herman KM, Hage CA, Fuller D ve ark. Improved diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by combining antigen and antibody detection. Clinical Infectious Diseases. 2016; 62: 896-902.
55. Vuori-Holopainen E, Salo E, Saxén H, Hedman K, Hyypiä T, Lahdenperä R ve ark. Etiological diagnosis of childhood pneumonia by use of transthoracic needle aspiration and modern microbiological methods. Clinical Infectious Diseases. 2002; 34: 583-90.
56. Kornecki A, Shemie SD. Open lung biopsy in children with respiratory failure. Critical Care Medicine. 2001; 29: 1247-50.
57. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM ve ark. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. The Journal of Infectious Diseases. 2010; 201: 32-41.
58. Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Doern GV. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the United States. Antimicrobial Agents Chemotherapy. 2014; 58: 6484-9.
59. John SB, Carrie LB, Samir SS, Brian A, Edward RC, Christopher H ve ark. Community-acquired pneumonia in infants and children. Clinical Infectious Diseases. 2011; 53: 25–76.
60. Sawicki GS, Lu FL, Valim C, Cleveland RH, Colin AA. Necrotising pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children. The European Respiratory Journal. 2008; 31: 1285-91.
61. Groskin SA, Panicek DM, Ewing DK, Rivera F, Math K, Teixeira J ve ark. Bacterial lung abscess: A review of the radiographic and clinical features of 50 cases. Journal of Thoracic Imaging. 1991; 6: 62-7.

62. Kunyoshi V, Cataneo DC, Cataneo AJM. Complicated pneumonias with empyema and/or pneumatocele in children. *Pediatric Surgery International*. 2006; 22: 186-90.
63. Don M, Valerio G, Korppi M, Canciani M. Hyponatremia in pediatric community-acquired pneumonia. *Pediatric Nephrology*. 2008; 23: 2247-53.
64. Robert MK, Nathan JB. Community-acquired pneumonia. In: Robert MK, Nathan JB ve ark. *Nelson Textbook of Pediatrics 21th Edition*. Canada: Elsevier Inc., 2020: 2274.
65. O'Brien KL. Optimizing the use of pneumococcal conjugate vaccine globally. *JAMA*. 2013; 310: 911-3.
66. Prevnar 13. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/prevnar-13>
67. Leinonen M, Säkkinen A, Kalliokoski R, Luotonen J, Timonen M, Mäkelä PH. Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in pre-school age children. *Pediatric Infectious Disease*. 1986; 5: 39-44.
68. O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: Is hyporesponsiveness an issue? *The Lancet Infectious Diseases*. 2007; 7: 597-606.
69. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreño RAN, Nohynek H ve ark. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009; 4: CD004977.
70. Pneumococcal Disease, Surveillance Reporting and Trends, CDC. 2019; Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html>
71. Kent A, Makwana A, Sheppard CL, Collins S, Fry NK, Heath PT ve ark. Invasive pneumococcal disease in UK children <1 year of age in the post-13-valent pneumococcal conjugate vaccine era: What are the risks now? *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 69: 84-90.
72. Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50: 805-13.
73. Lee GE, Lorch SA, Sheffler-Collins S, Kronman MP, Shah SS. National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications. *Pediatrics*. 2010; 126: 204-13.
74. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006; 25: 250-4.
75. Li S-TT, Tancredi DJ. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2010; 125: 26-33.

76. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, Barlow S, Daly J, Korgenski K ve ark. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the Intermountain West: Emergence of nonvaccine serogroups. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 41: 21-9.
77. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ ve ark. Invasive pneumococcal disease in children's hospitals: 2014-2017. *Pediatrics*. 2019; 144.
78. 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014; 2: 387-94.
79. 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: 2707-14.
80. Carrasquilla G, Porras-Ramírez A, Martínez S, DeAntonio R, Devadiga R, Talarico C ve ark. Trends in all-cause pneumonia and otitis media in children aged <2 years following pneumococcal conjugate vaccine introduction in Colombia. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2020; 1-8.
81. Kaboré L, Ouattara S, Sawadogo F, Gervais A, Galetto-Lacour A, Karama R ve ark. 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. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 96: 31-8.
82. 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. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 93: 146-50.
83. Jimbo SR, Toscano CM, Sánchez CX, Vilema OM, Rivas CJ, Ghisays G ve ark. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia hospitalization and mortality in children and elderly in Ecuador: Time series analyses. *Vaccine*. 2020; 38: 7033-9.
84. Wiese AD, Griffin MR, Zhu Y, Mitchel EF, Grijalva CG. Changes in empyema among U.S. children in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Vaccine*. 2016; 34: 6243-9.
85. Strachan RE, Snelling TL, Jaffé A. Increased paediatric hospitalizations for empyema in Australia after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Bulletin of the World Health Organization*. 2013; 91: 167-73.

10. EKLER

Konjuge Pnömonokok Aşılarının (KPA7-KPA13) Çocuklarda Tüm Nedenli Pnömoniler, Bakteriyel Pnömoni ve Ampiyem Hastalık Yüğü Üzerine Etkisinin Araştırılması

HASTA TAKİP FORMU

PROTOKOL NO:

AD/SOYAD:

DOĞUM TARİHİ(YAŞ):

AŞI DURUMU:

TAM AŞILI	2
PARSİYEL AŞILI	1
AŞISIZ	0

AŞI TİPİ

KPA7	7
KPA13	1
	3

TANI

Bakteriyel Pnömoni	1
Viral Pnömoni	2
Atipik Pnömoni	3
Ampiyem	4

YATIŞ SÜRESİ (GÜN)

Servis (GÜN)	
Yoğun Bakım (GÜN)	

PROGNOZ

ŞİFA	1
ÖLÜM	0

İZOLE EDİLEN PNÖMOKOK

VAR	☐	SEROTİP	ANTİBİYOGRAM			
				DUYARLI	ORTA	DİRENÇLİ
YOK	☐		SAM	1	2	3
			SEFTRİAKSON	1	2	3