Kayseri Yöresinde En Fazla İnvaziv Hastalık Etkeni Olan Pnömokok Serogrupları#

Duygu EŞEL*, Bülent SÜMERKAN*

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

ÖZET

Bu çalışmada, bölgemizde invaziv hastalık etkeni olarak izole edilen pnömokoklardaki serogruplarla, polisakkarid ve konjuge aşıların içerdiği serogrupların karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ocak 1998-Ocak 2000 tarihleri arasında 31'i beyin omurilik sıvısı (BOS), 28'i kan ve 10'u plevral maiden izole edilen 69 *Streptococcus pneumoniae* suşu çalışmaya alınmıştır. Serotiplendirme Pneumotest (Statens Seruminstitute, Danimarka) ile yapılmıştır. Altı (%8) suşun serogrubu belirlenemezken, kalan 63 suşun sırasıyla serogrup 19, 1, 6, 23, 3, 15, 14 ve 7'ye ait olduğu bulunmuştur. Aşılarla yapılan karşılaştırma sonrasında 23-valanlı polisakkarid aşı ile 7-valanlı, 9-valanlı ve 11-valanlı konjuge aşıların sırasıyla suşların %91, %68, %81 ve %87'sini kapsadığı belirlenmiştir. Bu çalışma, bazı serogrupları içermemesine rağmen bütün pnömokok aşıların yöremizdeki invaziv pnömokok infeksiyonlarının çoğunu önlemede yeterli olacağını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Streptococcus pneumoniae*, İnvaziv pnömokok infeksiyonları, Pnömokok aşıları

SUMMARY

Pneumococcal Serogroups Causing the Most of the Invasive Diseases in Kayseri

The aim of this study was to compare the serogroups causing invasive pneumococcal disease (IPD) with those represented in both currently available polysaccharide vaccine and conjugate vaccine formulations. We evaluated 69 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from 31 children and 38 adults in Erciyes University Hospital in the period from January 1998 to January 2000. The strains were isolated from cerebrospinal fluid (n= 31), blood (n= 28), and pleural fluid (n= 10). Serotyping was performed using Pneumotest (Statens Seruminstitute, Denmark). Serogroups of 6 (8%) strains could not be defined. The remaining 63 strains belonged to serogroup 19, 1, 6, 23, 3, 15, 14, and 7 by order of decreasing frequency. Serogroups in the 23-valent polysaccharide vaccine, 7-valent, 9-valent, and 11-valent conjugate vaccine formulations covered 91%, 68%, 81%, and 87% of IPD strains in our region respectively. Although some of the serogroups not found in these vaccine formulations are important causes of disease, each formulation can prevent a substantial number of IPD cases in this region.

Key Words: *Streptococcus pneumoniae*, Invasive pneumococcal disease, Pneumococcal vaccine

Bu çalışma, "11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (1-4 Nisan 2001, İstanbul)"de poster olarak sunulmuştur.

Streptococcus pneumoniae toplum kaynaklı pnömoni, akut otitis media, sinüzit ve menenjit gibi birçok hastalığın önemli etkenlerinden biridir. Birçok etkili antibiyotiğe ve aşıya rağmen pnömokok infeksiyonlarının morbidite ve mortalitesi yüksektir[1,2]. *S. pneumoniae*, özellikle spesifik risk gruplarında yüksek oranda invaziv hastalığa yol açmaktadır. Çevre, genetik yapı ve immünite ile ilgili bazı faktörler invaziv hastalık gelişimine yatkınlık sağlamaktadır. Bunlar arasında yaş, antikor, kompleman düzeyi ve dalak fonksiyon bozukluğu önemli yer tutmaktadır[3]. HIV-1 ile infekte hastalarda invaziv hastalık oranı yüksektir[3,4].

Pnömokoklarda polisakkarid kapsül yapısına göre 90 farklı serotip olmakla birlikte, invaziv hastalık etkeni olan suşların tüm dünyada birkaç serogrupla sınırlı olduğu bilinmektedir[5]. İnvaziv hastalığa yol açan, nazofarenkste kolonize olabilen ve antibiyotiklere dirençli suşların serotip dağılımı yaş, coğrafi bölge ve sosyoekonomik düzey ile yakından ilgilidir[6,7].

Bugün kullanımda olan polisakkarid aşı, erişkinlerdeki pnömokok hastalıklarına karşı klinik olarak etkilidir, ancak 2 yaş altındaki çocuklar ve immünsüprese hastalarda yeterince koruyucu değildir[8,9]. Bu nedenle, polisakkaridlerin taşıyıcı proteinlere bağlanmasıyla elde edilen yeni konjuge aşılar geliştirilmektedir[10].

Bu çalışmada, çeşitli pnömokok aşılarının bölgemizdeki invaziv hastalıklara karşı koruyuculuk oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

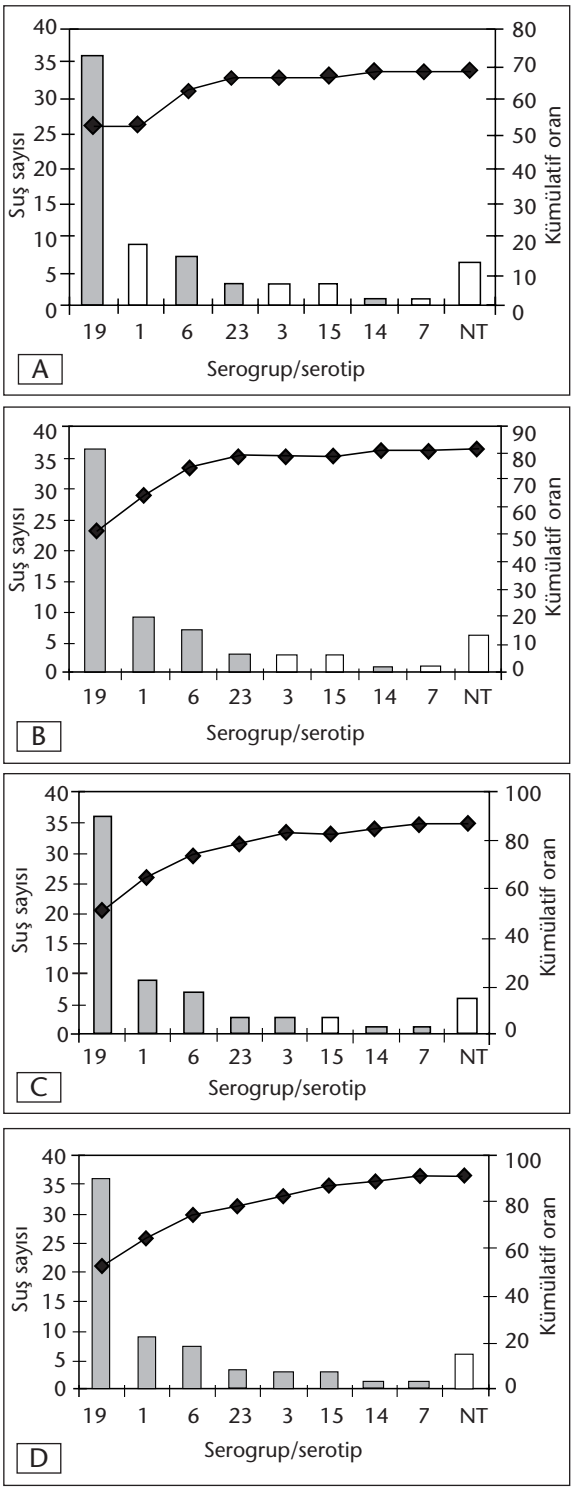
MATERYAL ve METOD

Ocak 1998-Ocak 2000 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda 31'i çocuk, 38'i erişkin hastaya ait klinik örneklerden izole edilen 69 *S. pneumoniae* suşu çalışmaya alınmıştır. Suşların 31'i beyin omurilik sıvısı (BOS), 28'i kan, 10'u ise plevra sıvısından izole edilmiştir. Suşların tanımlanmasında koyun kanlı agardaki koloni morfolojisi, Gram boyanma özelliği, optokin duyarlılığı ve safrada erime testlerinden yararlanılmıştır[11].

Serotiplendirme Pneumotest (Statens Seruminstitute, Danimarka) ile Quellung reaksiyonu yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Kayseri yöresindeki invaziv hastalıklardan sorumlu pnömokokların serogrup/serotipleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Suşların 6 (%8)'sının serogrubu Pneumotest ile belirlenememiştir. Kayseri'de en fazla görülen serogrup, serogrup 19'dur. Şekil 1'de de



Şekil 1. Kayseri yöresindeki invaziv hastalıklardan sorumlu pnömokokların serogrup/serotipleri. Siyah sütunlar 7-valanlı (A), 9-valanlı (B), 11-valanlı (C) ve 23-valanlı (D) aşılarda bulunan serogrupları, beyaz sütunlar ise bu aşılarda bulunmayan serogrupları göstermektedir. Çizgi, aşılarda mevcut olan serogrupların kümülatif oranlarını göstermektedir. NT: Serotiplendirilemeyen.

görüldüğü gibi 7-valanlı (A), 9-valanlı (B), 11-valanlı (C) konjuge aşılar ve 23-valanlı polisakkarid aşı (D)'daki serogruplar, yöremizdeki invaziv hastalıklardan izole edilen pnömokokların sırasıyla %68, %81, %87 ve %91'ini kapsamaktadır.

TARTIŞMA

Nazofarengeal kolonizasyona, infeksiyona yol açan ya da antibiyotik direnci gösteren kapsüler serotipler yaş, coğrafi bölge ve sosyoekonomik duruma göre değişmektedir[7,12]. Risk faktörlerinin azaltılabilmesi ve invaziv infeksiyon oluşturan pnömokoklara karşı etkili aşıların hazırlanabilmesi için değişik coğrafi bölgelerdeki veya toplumlardaki baskın serotiplerin belirlenmesi gereklidir.

Pnömokokların oluşturduğu 7000 invaziv infeksiyon epizodunun incelendiği çok merkezli bir çalışmada, Avrupa ve Kuzey Amerika'da serogrup 19 ve 23 yaygın iken, Güney Amerika'da daha çok serogrup 1 ve 5'in invaziv hastalık oluşturduğu gözlenmiştir[13].

Türkiye'de serotiplendirme konusunda sınırlı sayıda araştırma vardır. Bunlarda dirençli suşların sıklıkla serogrup 6, 9, 19 ve 23'e ait olduğu gösterilmiştir[14-16]. Çalışmamızda, serotiplendirilemeyen suş oranı yaklaşık %8'dir. Buna göre bugün kullanılmakta olan 23-valanlı polisakkarid aşıdaki serotiplerin, yöremizde invaziv infeksiyonlardan izole edilen suşların %91'ini kapsadığı söylenebilir. Türkiye de dahil olmak üzere tüm dünyadaki çalışmalarda, 23-valanlı aşının yeterliliği konusunda benzer sonuçlar elde edilmiştir[15-19]. Bununla birlikte bu aşının bağışıklık yanıtı oluşturma etkisi özellikle bebekler ve immünyetmezlikli hastalarda tartışmalıdır[9]. Normal erişkin popülasyonda bile bu 23-valanlı polisakkarid aşının koruyuculuğu %50-70'tir ve ilk yılın sonunda antikor düzeyinde belirgin azalma gözlenmektedir[20]. Kapsüler polisakkarid aşısının zayıf immünojen olması nedeniyle daha immünojen olduğu bilinen ve kapsüler polisakkaridin direkt olarak taşıyıcı bir proteine bağlanmasıyla elde edilen konjuge aşılar gündeme gelmiştir[10,21,22]. Polisakkarid protein taşıyıcı birlikteliği, polisakkaride T-bağımlı protein antijenlerinin tipik antijenik özelliğini kazandırmakta ve böylece T-hücre cevabı artmaktadır[10].

Konjuge aşılarda kullanılacak antijenlerin seçiminde, toplumda yaygın olan, en sık invaziv infeksiyon oluşturan ve antibiyotiklere dirençli serotiplerin tercih edilmesi gerekir. Bu amaçla, 1978-1994 yılları arasında "Centers for Disease Control and Prevention" tarafından 6 yaş altı çocuklar üzerinde yürütülen bir pnömokok sürveyans programında elde edilen suşlar serotiplendirilmiş ve serotip 14, 6B, 19F, 18C, 23F, 4 ve 9V'nin suşların %78'ini oluşturduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada, bu serotipleri içeren bir konjuge pnömokok aşısının bakteremilerin %86'sını, menenjitlerin %83'ünü ve orta kulak infeksiyonlarının %65'ini önleyebileceği iddia edilmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 7-valanlı konjuge aşı yeterlidir[23].

Çalışmamızın sonuçlarına göre, 23-valanlı polisakkarid aşı Kayseri yöresinde invaziv infeksiyonlardan izole edilen suşların büyük çoğunluğunu içermesi nedeniyle bu bölge için yeterli bir aşıdır. Ancak 2 yaş altı bebekler ve immünyetmezlikli hastalarda daha güçlü immüncevap oluşturması nedeniyle suşların %87'sini içeren 11-valanlı konjuge aşı tercih edilebilir. Ancak, hiçbir konjuge aşıda serogrup 15 yoktur. Oysa Kayseri yöresinde invaziv infeksiyonların kesin olarak önlenebilmesi için kullanılacak aşının mutlaka serogrup 15'i de içermesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae.* In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995:1811-26.
2. Caputo GM, Appelbaum PC, Liu HH. Infections due to penicillin-resistant pneumococci: Clinical, epidemiologic and microbiologic features. Arch Intern Med 1993;153: 1301-10.
3. Janoff EN, Rubins JB. Invasive pneumococcal disease in the immunocompromised host. In: Tomasz A (ed). *Streptococcus pneumoniae*: Molecular Biology and Mechanisms of Disease. Larchmont: Marry Ann Liebert Inc, 2000:321-41.
4. Redd SC, Rutherford GW 3rd, Sande MA, et al. The role of immunodeficiency virus infection in pneumococcal bacteremia in San Francisco residents. J Infect Dis 1990;162:1012-7.
5. Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol 1995;33:2759-62.
6. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulation and use, part 1. Clin Infect Dis 2000;30:100-21.
7. Boken DJ, Chartrand SA, Moland ES, Goering RV. Colonization with penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in urban and rural child-care centers. Pediatr Infect Dis J 1996;15:667-72.
8. Sisk JE, Moskowitz AJ, Whang W, et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. JAMA 1997;278:1333-9.
9. Siber GR. Pneumococcal disease: Prospects for a new generation of vaccines. Science 1994;265:1385-7.
10. Klein DL, Eskola J. Development and testing of *Streptococcus pneumoniae* conjugate vaccines. Clin Microbiol Infect 1999;5(Suppl 4):17-28.

11. Pratt Rippin K, Pezzlo M. Identification of gram-positive bacteria. In: Isenberg HD (ed). Clinical Microbiology Procedures Handbook (Vol:1). Washington DC: ASM Press, 1992:19-20.
12. Block SI, Harrison JA, Hedrick RD, et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: Risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. Pediatr Infect Dis J 1995;14:751-9.
13. Scott JAG, Hall AJ, Dagan R, et al. Serogroup-specific epidemiology of *Streptococcus pneumoniae:* Associations with age, sex, and geography in 7.000 episodes of invasive disease. Clin Infect Dis 1996;22:973-81.
14. Çavuşoğlu C. Pnömokoklarda antibiyotik direnci. Uzmanlık Tezi. Bornova, İzmir, 1996:22.
15. Kocagöz S, Gür D, Ünal S. Antimicrobial resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates in a Turkish hospital. 8th Europian Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. Poster no: 1175, May 25-28, 1997, Lausanne, Switzerland. Clin Microbiol Infect 1997;3(Suppl 2):289-90.
16. Kanra G, Özalp M, Gür D. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a children's hospital. 8th International Congress on Infectious Disease. Poster no: 57. 017, May 15-18, 1998, Boston, USA.
17. Kouppari G, Zaphiropoulou A, Tsolia M, et al. Serotyping and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric infections in central Greece. Clin Microbiol Infect 1998;4:695-700.
18. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996). J Clin Microbiol 1998;36:3447-54.
19. Inostroza J, Trucco O, Prado V, et al. Capsular serotype and resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in two Chilian cities. Clin Diagn Lab Immunol 1998;5:176-80.
20. Mufson M. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1990:1539-50.
21. Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H, et al. A randomized comparison of three bivalent *Streptococcus pneumoniae* glycoprotein conjugate vaccines in young children: Effect of polysaccharide size and linkage characteristics. Pediatr Infect Dis J 1994;13:368-72.
22. Klein DL. Pneumococcal disease and the role of conjugate vaccines. In: Tomasz A (ed). *Streptococcus pneumoniae*: Molecular Biology and Mechanisms of Disease. 1st ed. Larchmont: Mary Ann Liebert Inc, 2000:467-77.
23. Buttler JC. Epidemiology of pneumococcal serotypes and conjugate vaccine formulations. In: Tomasz A (ed). *Streptococcus pneumoniae:* Molecular Biology and Mechanisms of Disease. 1st ed. Larchmont: Mary Ann Liebert Inc, 2000:479-84.

Yazışma Adresi:

Dr. Duygu EŞEL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı

38039, KAYSERİ

e-mail: desel@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 29.11.2001 Kabul Tarihi: 11.02.2002