



On Üç Valanlı Pnömonok Aşısı Döneminde İmmünkompetan Bir Çocukta *Streptococcus pneumoniae* Serotip 1'e Bağlı Plevral Ampiyem

Pleural Empyema Due to *Streptococcus pneumoniae* Serotype 1 in an Immunocompetent Child in the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era

Sevgi Yaşar Durmuş¹(ID), Gönül Tanır¹(ID), Nuriye Ünal²(ID), Türkan Aydın Teke¹(ID), Ayşe Kaman¹(ID), Fatma Nur Öz¹(ID)

¹ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

² Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları, Ulusal Moleküler Mikrobiyoloji Araştırma ve Uygulama Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Yaşar Durmuş S, Tanır G, Ünal N, Aydın Teke T, Kaman A, Öz FN. On üç valanlı pnömokok aşısı döneminde immünkompetan bir çocukta *Streptococcus pneumoniae* serotip 1'e bağlı plevral ampiyem. J Pediatr Inf 2020;14(2):90-93.

Öz

Konjuge pnömokok aşılarının geliştirilmesi çocuklarda virülan, aşıya özgül serotiplerin neden olduğu hastalıkların kontrolünde çok başarılı olmuştur. Bununla birlikte pnömokokal konjuge aşılardan yetersizliğine ilişkin, az sayıda bildiri mevcuttur. Burada, 13 valanlı konjuge pnömokok aşısı ile tam aşılanmış ve *Streptococcus pneumoniae* serotip 1'e bağlı sol taraflı plevral ampiyem tanısı alan, 25 aylık, immünkompetan bir erkek çocuk sunulmuştur. Bu olgu ile sistemik ulusal aşılama programlarının varlığına rağmen, invaziv pnömokokal hastalıkta aşı serotipleri dahil, *S. pneumoniae* serotiplerinin belirlenmesi ve izlenmesi için sürveyansın devamının gerektiği vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, plevral ampiyem, *Streptococcus pneumoniae*

Abstract

The development of pneumococcal conjugate vaccines for infants have been highly successful in controlling the disease caused by virulent vaccine-specific serotypes. However, there are a few reports on pneumococcal conjugate vaccine failure. Here, we reported an immunocompetent, 25-month-old boy who is fully vaccinated with 13 valent pneumococcal conjugate vaccine and diagnosed with left sided pleural empyema due to *Streptococcus pneumoniae* serotype 1. In this case, we wanted to emphasize that continued surveillance is necessary to determine and monitor *S. pneumoniae* serotypes in invasive pneumococcal disease including vaccine serotypes, even in the setting of systemic national vaccination program.

Keywords: Child, pleural empyema, *Streptococcus pneumoniae*

Giriş

Streptococcus pneumoniae çocuklarda toplum kökenli pnömoni ve ampiyemin en sık nedenidir (1). İnvaziv pnömokokal hastalık (İPH), kan, beyin omurilik sıvısı veya plevral sıvı gibi normalde steril olan vücut sıvılarından *S. pneumoniae*'nin

izole edilmesi olarak tanımlanmaktadır (2). Konjuge polisakarit-protein pnömokok aşılarının (KPA) geliştirilmesi, süt çocuklarında, virülan, aşıya özgül serotiplerin neden olduğu hastalığın kontrolünde son derecede başarılı olmuştur (3). Serotip 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F'yi içeren yedi valanlı KPA (KPA-7), İPH'nin önlenmesi için ilk kez Amerika Birleşik Devlet-

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Sevgi Yaşar Durmuş

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara-Türkiye

E-mail: drsvgsr@gmail.com

Geliş Tarihi: 09.11.2019

Kabul Tarihi: 05.01.2020

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 04.08.2020

©Telif Hakkı 2020 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği. Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

leri (ABD)'nde 2000 yılında onaylanmıştır. Yedi valanlı KPA'ya ek olarak 1, 5 ve 7F serotiplerini de içeren 10 valanlı KPA 2008 yılında Kanada, Avustralya ve Avrupa'da lisans almıştır. On valanlı KPA serotiplerine 3, 6A ve 19A serotiplerinin de eklendiği 13 valanlı KPA (KPA-13), 2009 yılında Şili ve Avrupa İlaç Kurumu tarafından onaylanmıştır (1-3).

Türkiye'de ise, KPA-7, 2008 yılında, ulusal bağışıklama programına dahil edilmiş ve 2011 yılında yerini KPA-13 almıştır (1). 2015 yılının sonuna doğru, üç doz KPA-13 ile aşılana Türk çocuklarının oranının %97 olduğu bildirilmiştir (4). Daha geniş koruma ve kıyaslanabilir güvenilirliği ile KPA-13'ün hastalık önlemede KPA-7 kadar immünojenik olduğu ortaya konulmuştur (3). Ancak son yıllarda, KPA-13 ile tam aşılama çocuklarda KPA-13 serotiplerinin sebep olduğu birkaç ampiyem olgusu bildirilmiştir (5). Burada KPA-13 ile tam aşılama bir çocukta *S. pneumoniae* serotip 1'in neden olduğu toplum kökenli plevral ampiyem olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Önceden sağlıklı 25 aylık erkek hasta üç gündür süren ateş ve yeni başlangıçlı nefes darlığı yakınmalarıyla hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde özellik yoktu. Hasta dört doz KPA-13 ile aşılanmıştı. Fizik muayenesinde ateş (37.8°C), huzursuzluk, taşikardi (kalp atım hızı 184 atım/dakika), takipne (50 nefes/dakika), interkostal ve subkostal çekilmeler ve sol hemitoraksta solunum seslerinde azalma saptandı. Hastanın oksijen saturasyonu, ilave oksijen olmadan %92 idi. Laboratuvar incelemesinde: Hb 11.6 g/dL, beyaz küre 4950/mm³ (nötrofil %50, lenfosit %42, monosit %8), platelet sayısı 317.000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 80 mm/saat ve C-reaktif protein (CRP) 270 mg/L idi. Akciğer grafisinde, sol akciğer üst lob tabanında ve alt lob süperiorunda konsolidasyonlar izlendi (Resim 1). Toraks ultrasonunda, solda 14 mm kalınlığında plevral efüzyon saptandı. Tanısal torasentez yapıldı ve pürülan vasıfta sıvı aspire edildi. Plevral sıvının analizinde %94 nötrofil içeren bol lökositöz mevcuttu, pH 6.9, glukoz 5 mg/dL ve



Resim 1. Akciğer grafisinde görünen sol akciğer üst lobu tabanında ve süperior alt lobda konsolidasyonlar.

Tablo 1. Plevral sıvıdan izole edilen *Streptococcus pneumoniae*'nin antibiyotik duyarlılık sonuçları

Antibiyotik	Duyarlılık
Penisilin	Dirençli
Vankomisin	Duyarlı
Klindamisin	Duyarlı
Seftriakson	Duyarlı
Trimetoprim/sülfametoksazol	Duyarlı
Meropenem	Duyarlı

laktat dehidrogenaz 10.631 U/L saptandı. Plevral sıvının Gram boyamasında mikroorganizma görülmedi. Ampirik olarak intravenöz seftriakson (100 mg/kg/gün), vankomisin (60 mg/kg/gün) ve klindamisin (40 mg/kg/gün) başlandı. Hastaneye yatışın ikinci gününde, sol taraflı kapalı tüp torakostomi drenajı yapıldı. Daha sonra, yetersiz drenaj ve septasyon varlığı nedeniyle intraplevral doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ile fibrinolitik tedavi uygulanmaya başlandı. Altı doz t-PA sonrasında toplam 1100 mL sıvı boşaltıldı ve plevral kateter çıkartıldı. Hastanın kan kültürü negatif sonuçlandı. Plevral sıvı kültüründe, penisiline dirençli, seftriaksona duyarlı *S. pneumoniae* üredi. Antibiyogram Tablo 1'de gösterilmiştir. Vankomisin ve klindamisin tedavisine son verildi. Daha sonra, Statens Serum Enstitüsü'nün (Kopenhag, Danimarka) piyasada mevcut olan antiserumu kullanılarak kapsül şişme yöntemi (Quellung reaksiyonu) ile izolat serotip 1 olarak tanımlandı. Hastanın izleminde klinik ve ultrason bulguları giderek iyileşti. On dört gün hastanede yattıktan sonra hasta oral sefuroksim aksetil tedavisi ile taburcu edildi. Toplam antibiyotik tedavi süresi dört haftaya tamamlandı. Mutlak nötrofil ve lenfosit sayısı, kantitatif serum immünglobulin düzeyleri (IgG, IgM, IgA, IgE), lenfosit alt tiplerinin analizi ve total kompleman yolak taraması dahil immünolojik değerlendirmelerinde patolojik bulgulara rastlanmadı. Hasta insan immünyetmezlik virüsü (HIV) negatif idi. Toplam antipnökokal antikor titresi 27 mg/L (15-270) olarak bulundu.

Tartışma

Parapnömonik plevral ampiyem (PPA) ciddi bir hastalık olup sıklıkla yüksek morbidite ile ilişkilidir. Plevral ampiyem için tavsiye edilen toplam tedavi süresi 2-4 hafta parenteral tedavinin ardından oral tedavi ve kapalı tüp torakostomidir. Bizim olgumuzda, antibiyotik tedavisine dört hafta devam edildi ve plevral sıvı kapalı tüp torakostomi ile boşaltıldı. *S. pneumoniae* halen toplum kökenli PPA'nın en sık nedenidir ve KPA'lar, İPH'nin görülmesini önlemek amacıyla geliştirilmiştir (6).

Son yıllarda Türkiye'den yapılmış çok merkezli bir çalışmada aşılama durumlarına bakılmaksızın ampiyemli 156 çocuk-

ta *S. pneumoniae* serotipleri tespit edilmiştir. Yüz elli altı hastanın 53 (%34)'ünde *S. pneumoniae* polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle saptanmış ve 33'ünde serotipler belirlenmiştir. Bu çalışmada en yaygın bulunan pnömokokal serotipler KPA-10 ve KPA-13'ün kapsamında olan 1 ve 5'tir (1). ABD'de sekiz çocuk hastanesinde KPA-13'ün pnömokok pnömonisi üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada, veriler KPA-13'ün kullanılmasından önce ve sonraki dört yılda karşılaştırılmıştır. Pnömonokokal pnömoni sebebiyle hastaneye yatış oranında KPA-13 sonrasında ABD'de %50'den fazla düşüş olduğu bulunmuştur. Ayrıca, serotip 19A ve serotip 1 kaynaklı hastaneye yatış oranında ciddi derecede azalma saptanırken serotip 3 kaynaklı hastaneye yatışlarda herhangi bir düşüş saptanmamıştır (7). On üç valanlı KPA'nın, İPH'ye karşı doğrudan ve dolaylı etkilerini araştıran birkaç çalışma bulunmaktadır. İngiltere ve Galler'den bir çalışmada KPA-13'ün kullanıma girmesinin üzerinden dört yıl geçtikten sonra İPH üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Genel İPH insidansının, sekiz yıllık KPA-7 ve KPA-13 toplam aşılama periyodu ile birlikte, %50'den fazla azaldığı bildirilmiştir. Yazarlar KPA-7 ile oluşan toplum bağışıklığının devam ettiğini ve KPA-13'ün kapsadığı ek serotiplerle benzer dolaylı korumanın gerçekleştiği sonucuna varmışlardır (8). İspanya'da yapılan bir diğer çalışmada, KPA-13'ün çocuklarda İPH üzerinde doğrudan, dolaylı ve toplam etkileri araştırılmıştır. Nüfusa dayalı, 120.980 çocuğun dahil edildiği bu kohort çalışmasında 206 İPH olgusu saptanmıştır. Aşı öncesi dönemde aşılanmamış çocuklarla kıyaslandığında 2011-2014 aşılama süresi içinde hem aşılanmış hem de aşılanmamış çocuklarda toplam İPH görülme sıklığının eşit derecede azaldığı bulunmuştur. Bir veya daha fazla KPA-13 dozunun aşı serotiplerine karşı doğrudan etkisi %95 olarak bulunmuştur (9). Almanya'da ulus çapında gerçekleştirilen sürveyans çalışmasında 2010-2017 yılları arasında PPA'nın bakteriyel etyolojisi tespit edilmiştir. Yaşına uygun KPA-13 aşılı, PPA/plevral efüzyonlu 26 olgunun 19'unda serotip 3'e bağlı olduğu bildirilmiştir.

On üç valanlı KPA'nın serotip 3'e karşı nispeten düşük etkiye sahip olduğu düşünülmüştür (10). Yunanistan'dan *S. pneumoniae* serotip 3'ün neden olduğu PPA ilişkili KPA-13 başarısızlığı ile ilgili birkaç rapor bildirilmiştir. On üç valanlı KPA'nın kullanılmaya başlanmasına 2-3 yıl sonra baskın serotiplerin 3 ve 19A olduğu bildirilmiş serotip 1 bildirilmemiştir (11). Türkiye ve Fas'tan 2017 yılında bildirilen KPA-13 ile tam aşılanmış hastalarda *S. pneumoniae* serotip 9V ve 19A kaynaklı iki ampiyem olgusu mevcuttur (12,13).

"Aşı başarısızlığı" terimi, konağın ilk veya rapel aşılama sonrası yeterli antikor yanıtını oluşturamaması olarak tanımlanmaktadır. Aşı başarısızlığı konakla ilişkili, aşı ile ilişkili veya aşılama ile ilişkili nedenlerden kaynaklanabilir. Konak ile ilgili

nedenler, immünyetmezlik, aşının bir veya daha fazla antijenik bileşenine karşı yetersiz veya suboptimal immün yanıt, immün yanıtın yaşla ilgili matürasyonu ve immün yanıtın yaşlanması, zayıflamış bağışıklık, aşılama zamanında suboptimal sağlık durumu, diğer enfeksiyöz etkenlere bağlı etkileşim, immünolojik etkileşim ve aşının hedeflediği patojen ile önceden varolan enfeksiyonu içerebilir. Aşı ile ilişkili nedenler, suşların, serotip veya genotiplerin yetersiz kapsanması, antijenik etkileşim ve üretim kaynaklı nedenleri içerebilir. Aşılama ile ilişkili nedenler aşının dahil edilen antijenlere karşı %100 etkinliğinin olmaması, suşların, serotip ve genotiplerin yetersiz kapsanması, antijenik varyantlar veya kaçan mutantlar, antijenik etkileşim veya aynı anda aşı yapılması durumunda aşı-aşı etkileşimi ve üretimle ilgili nedenleri içerebilir. Aşılama yetersizliği kullanım ilişkili veya bağışıklama programı ile ilişkili konulardan kaynaklanabilir (14).

Burada sunulan olgu KPA-13 ile tam aşılanmıştı ve rapel dozdan sonra 12. ayda bir KPA-13 serotipi olan *S. pneumoniae* serotip 1 kaynaklı ampiyem geliştirmişti. Bu nedenle, hasta aşıya immünolojik yanıt oluşturmak için zamanında aşılanmıştı. Ayrıca, hastamızın immünolojik değerlendirmesi normaldi ve antipnömonokokal IgG titresi koruyucu aralıktaydı. Aşının içeriğindeki antijen veya kaçan mutantlara karşı %100 etkin olmadığı belirtildiğinden KPA-13 serotipi kaynaklı İPH oluşumunun aşılama ile ilişkili nedenlerle ilgili olabileceğini düşündük. Ancak, serotipe özgül antikor titrelerini ölçemediğimiz için aşının içeriğindeki antijenlere karşı 100% etkin olmadığını söylemek zordur. Türkiye'de üreticiden hastaya aşı takip sistemi 2015 yılından bu yana yürürlükte (15). Bizim olgumuz 2015 yılında doğmuştur ve bu olgunun aşı ilişkili bir başarısızlık olarak değerlendirilmemesi için aşı takip sisteminin yeterli olup olmadığı bilinmemektedir.

On üç valanlı KPA ile tam aşılanmış immün sağlam bir çocukta, *S. pneumoniae* serotipinden kaynaklanan plevral ampiyemin gelişebileceği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle, sistemik ulusal bağışıklama programı varlığında bile İPH'de, KPA-13 serotipleri dahil olmak üzere, *S. pneumoniae* serotiplerini saptamak ve izlemek için devamlı sürveyans gereklidir.

Hasta Onamı: Hastanın ebeveynlerinden sözel onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - TAT, AK; Tasarım - SYD, AK; Denetleme - FNO, TAT; Kaynaklar - SYD, GT; Veri toplanması ve/veya işlemesi - SYD, FNO; Analiz ve/veya yorum - NU, GT; Literatür taraması - SYD, GT; Yazıyı yazan - SYD, GT, NU; Eleştirel inceleme - GT, NU.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N, Ozkan S, Sensoy G, Belet N, et al. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes that cause parapneumonic empyema in Turkey. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:972-6. [CrossRef]
2. Dominguez A, Ciruela P, Hernandez S, Garcia-Garcia JJ, Soldevila N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case control study. *PLoS One* 2017;12:e0183191. [CrossRef]
3. Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, Block SL, Schwartz RH, Patterson S, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics* 2010;126:493-505. [CrossRef]
4. <https://www.saglik.gov.tr/TR,12280/saglik-istatistikleri-yilligi-2015-guncellenme-tarihi-14122016-.html> (Accessed on June 9, 2018). [CrossRef]
5. Tanır Basaranoglu S, Karadag Oncel E, Aykaç K, Ozsurekci Y, Cengiz AB, Kara A, et al. Invasive pneumococcal disease: from a tertiary care hospital in the post-vaccine era. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:962-4. [CrossRef]
6. Mani CS. Acute pneumonia and its complications. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2018:238-49. [CrossRef]
7. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, et al. Pneumococcal pneumonia requiring hospitalization in US children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis* 2017;64:1699-704. [CrossRef]
8. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:535-43. [CrossRef]
9. Dominguez A, Ciruela P, Hernandez S, Garcia-Garcia JJ, Soldevila N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case control study. *PLoS One* 2017;12:e0183191. [CrossRef]
10. Liese JG, Schoen C, van der Linden M, Lehmann L, Goettler D, Keller S, et al. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010-2017: a nationwide surveillance study. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:857-64. [CrossRef]
11. Madhi F, Godot C, Bidet P, Bahuaud M, Epaud R, Cohen R. Serotype 3 pneumococcal pleural empyema in an immunocompetent child after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:545-6. [CrossRef]
12. Sütçü M, Aktürk H, Karagözü F, Somer A, Gürler N, Salman N. Empyema due to *Streptococcus pneumoniae* serotype 9V in a child immunized with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. *Balkan Med J* 2017;34:74-7. [CrossRef]
13. Diawara I, Zerouali K, Elmdaghri N, Abid A. A case report of parapneumonic pleural effusion caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in a child immunized with 13-valent conjugate pneumococcal vaccine. *BMC Pediatr* 2017;17:114. [CrossRef]
14. Heininger U, Bachtar NS, Bahri P, Dana A, Dodoo A, Gidudu J, et al. The concept of vaccination failure. *Vaccine* 2012;30:1265-8. [CrossRef]
15. <https://e-saglik.gov.tr/TR,6038/asi-takip-sistemi-ats-bilgilendirme-duyurusu.html> (Accessed on December 9, 2019). [CrossRef]