

Antimikrobiyal Direncin Kontrolünde Aşıların Rolü

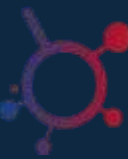
Solunum Yolu İnfeksiyonları ve Aşılama:
İnfluenza ve Pnömonokok

H. Selçuk Özger

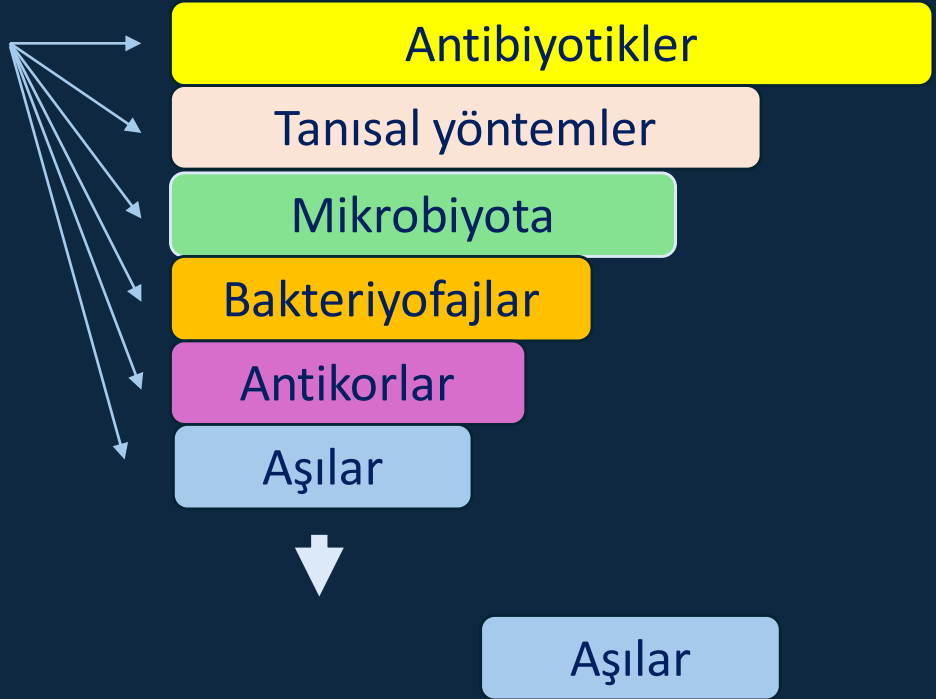
KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ · KUISCID

hozger@ku.edu.tr



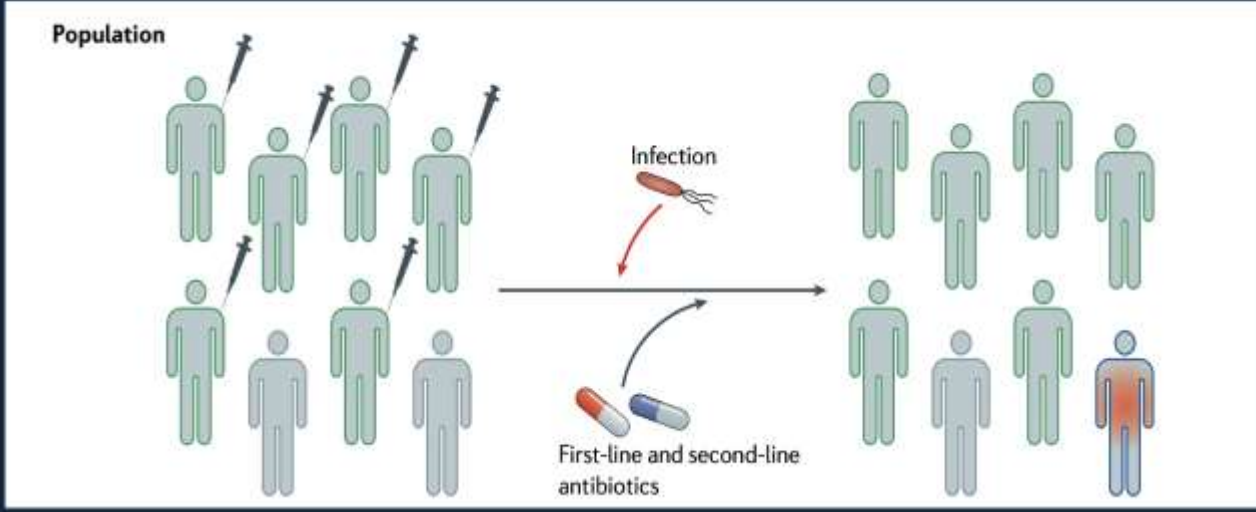
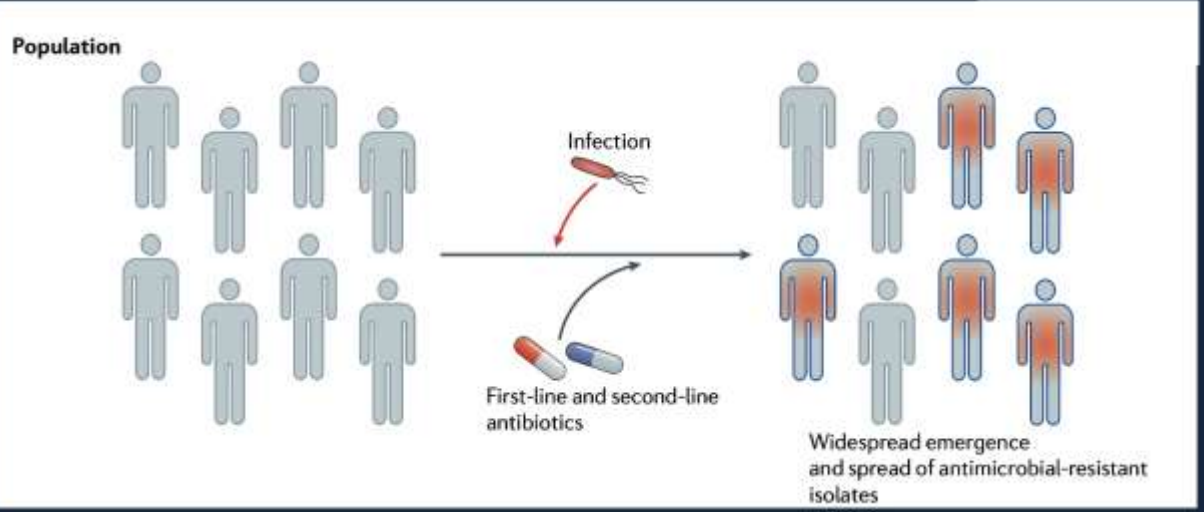


Antimikrobiyal direnle (AMD) mcadelede alternatif stratejiler

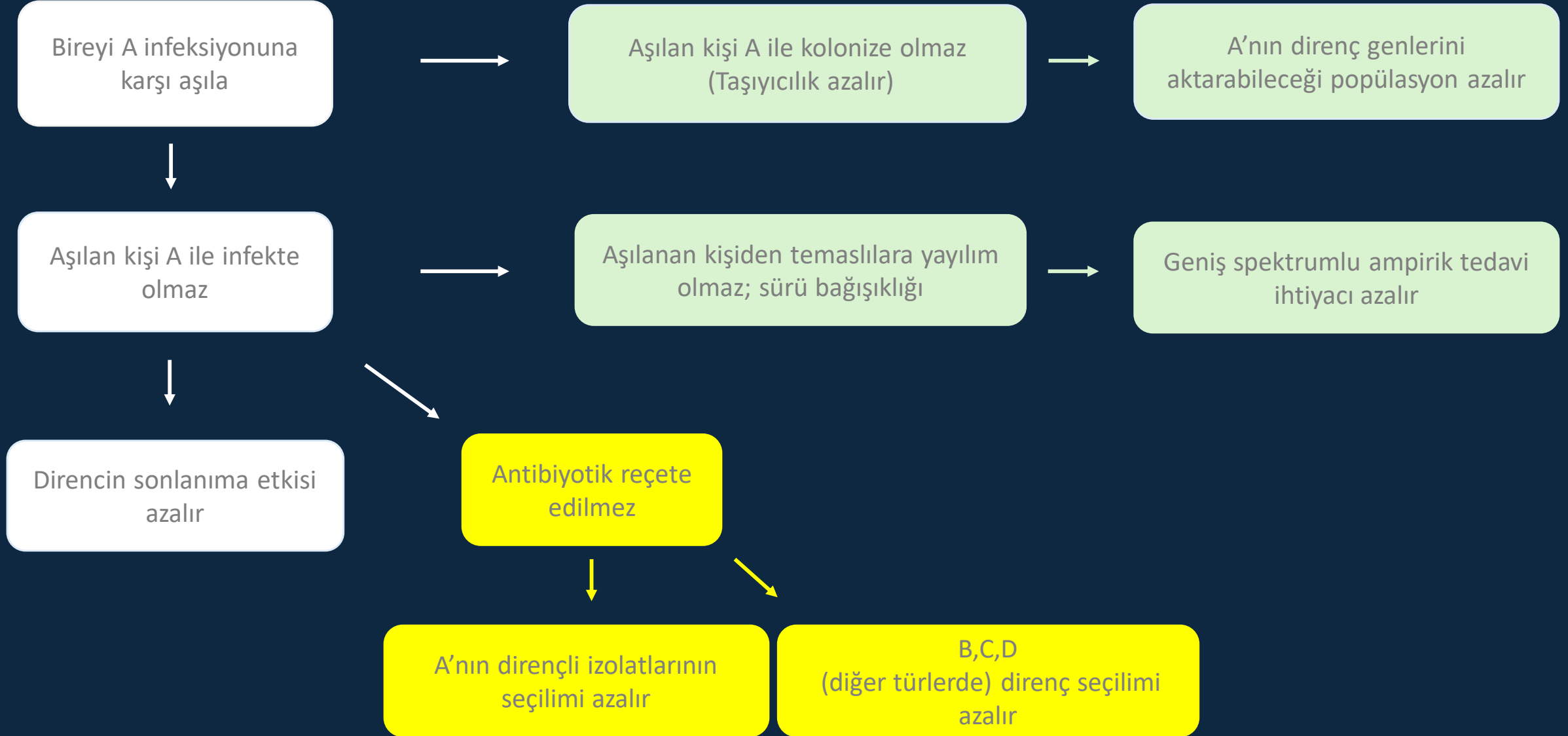
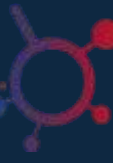


Antibiyotikler

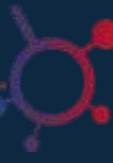
Aşılar



Aşıların Antimikrobiyal Direnç (AMD) Gelişimine Etkileri



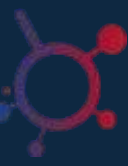
Aşıların Antimikrobiyal Dirençte 'Bireysel' ve 'Toplumsal' Etkileri



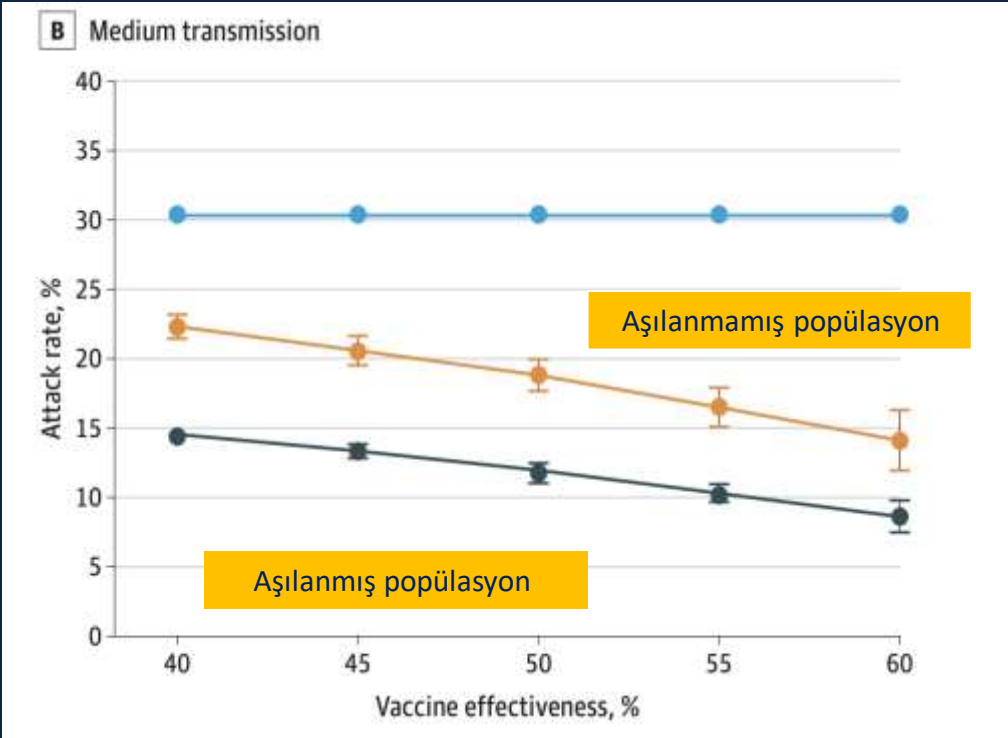
Aşı Etkisi



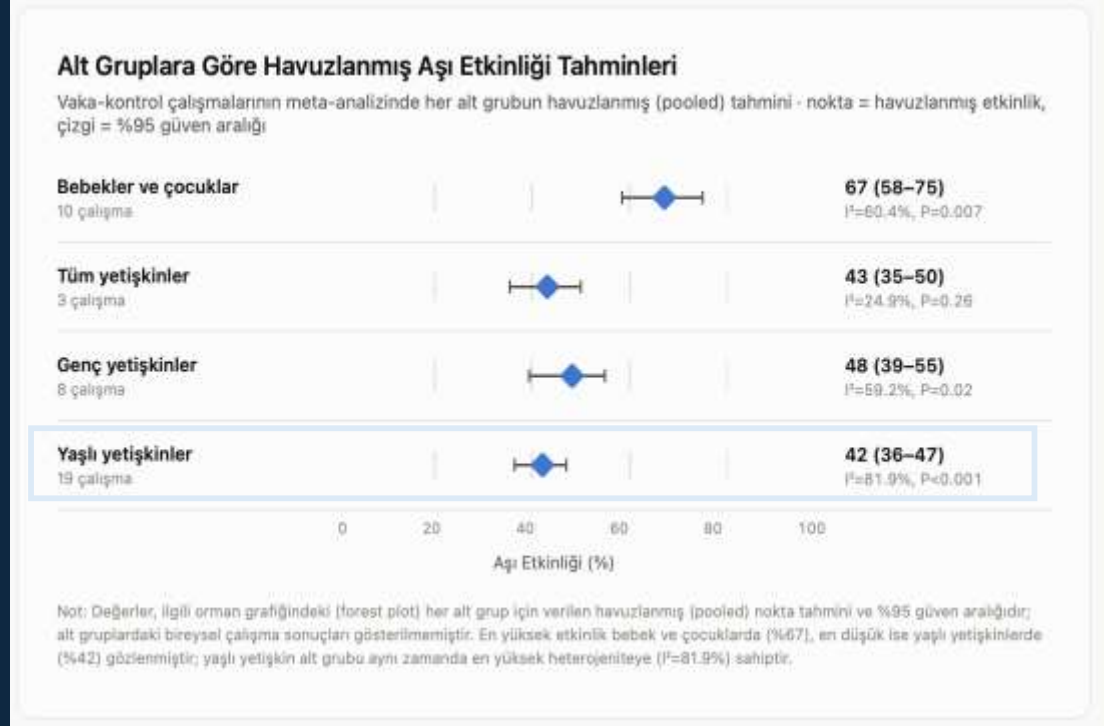
İnfluenza Aşılarının AMD etkisi: Hastalık Yükü



İnfluenza aşılmasının hastalık atak hızına
direk ve indirek etki

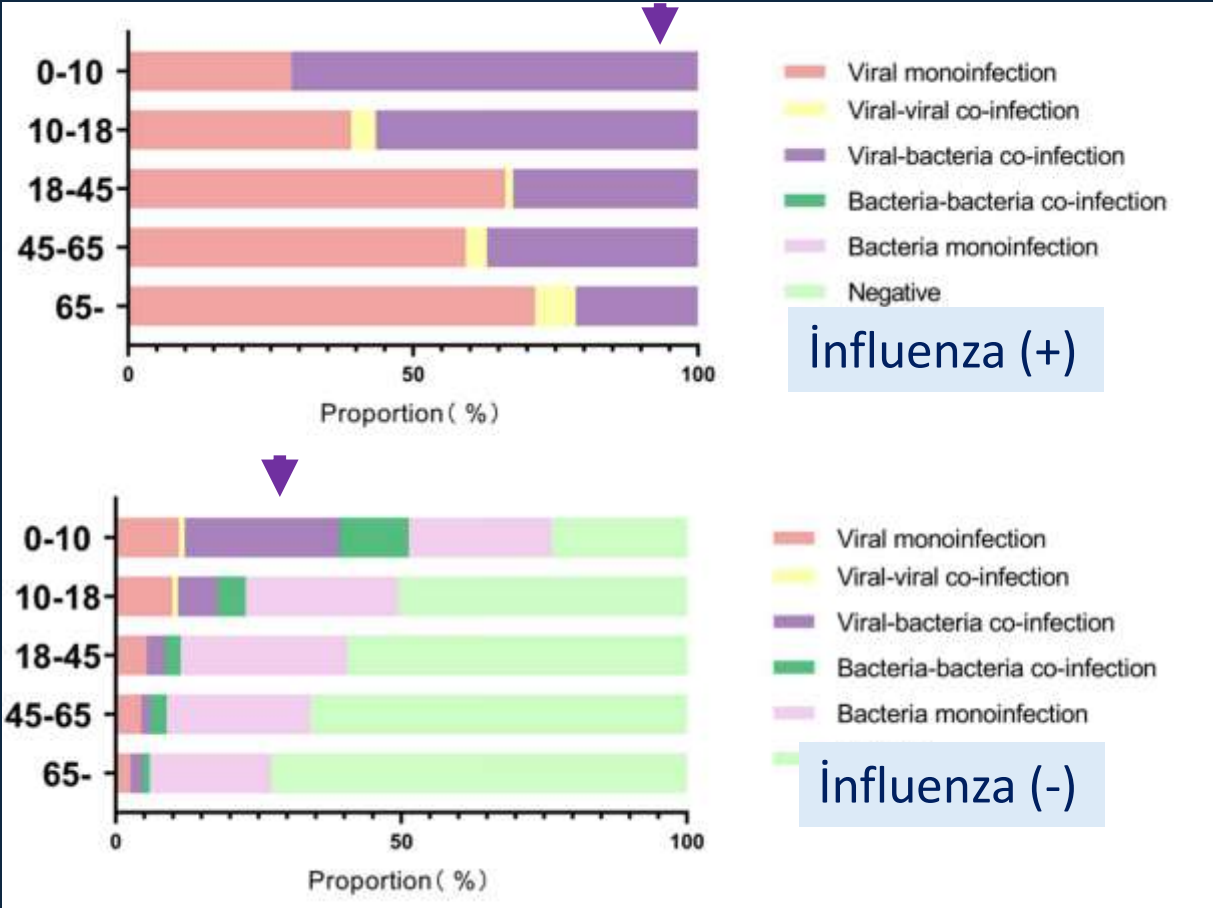


İnfluenza nedeniyle hastaneye yatışa karşı aşı etkililiği



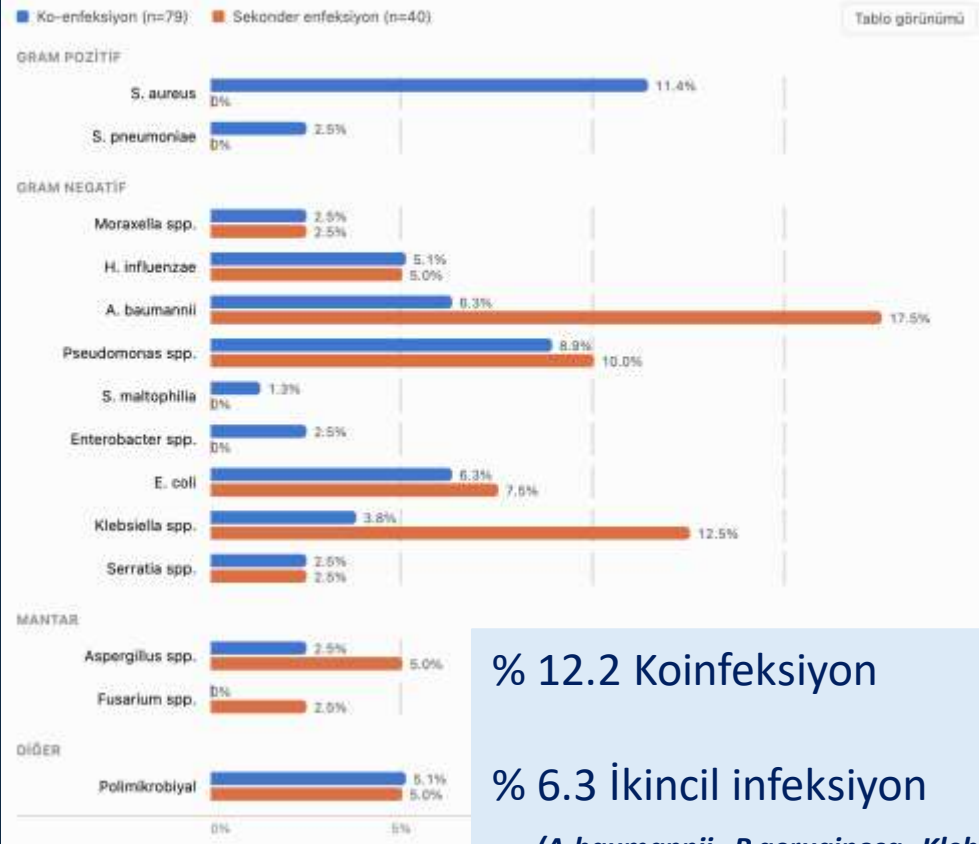
İnfluenza Aşılarının AMD etkisi: Hastalık Yükü

İnfluenza & Bakteriyel koinfeksiyonlar (*S.pneumoniae*,*H.influenzae*)



İnfluenza Hastalarında Ko-enfeksiyon ve Sekonder Enfeksiyon Etkenlerinin Dağılımı

Tablo S5 verilerinden, yalnızca influenza kolonu - yüzdeler her kategorinin kendi paydasına göre (ko-enfeksiyon n=79, sekonder enfeksiyon n=40)

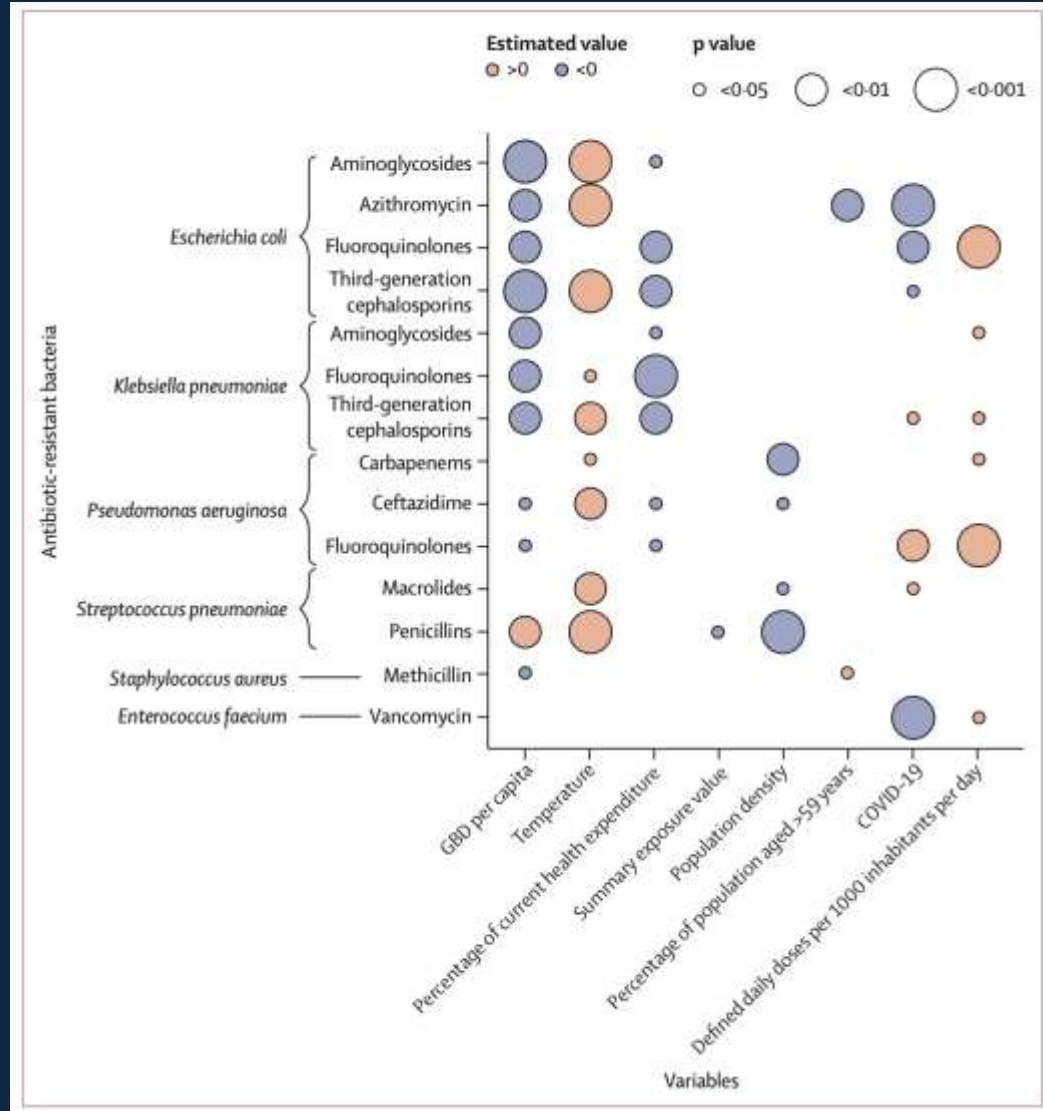


% 12.2 Koinfeksiyon

% 6.3 İkincil infeksiyon

(*A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella spp.*)

Antibiyotik tüketimi ve AMD ilişkisi



Antibiyotik tüketimi AMD (DDD/1000 kişi/gün)

E.coli / FQ-R

Klebsiella spp. / 3CS-R

Klebsiella spp. / KR

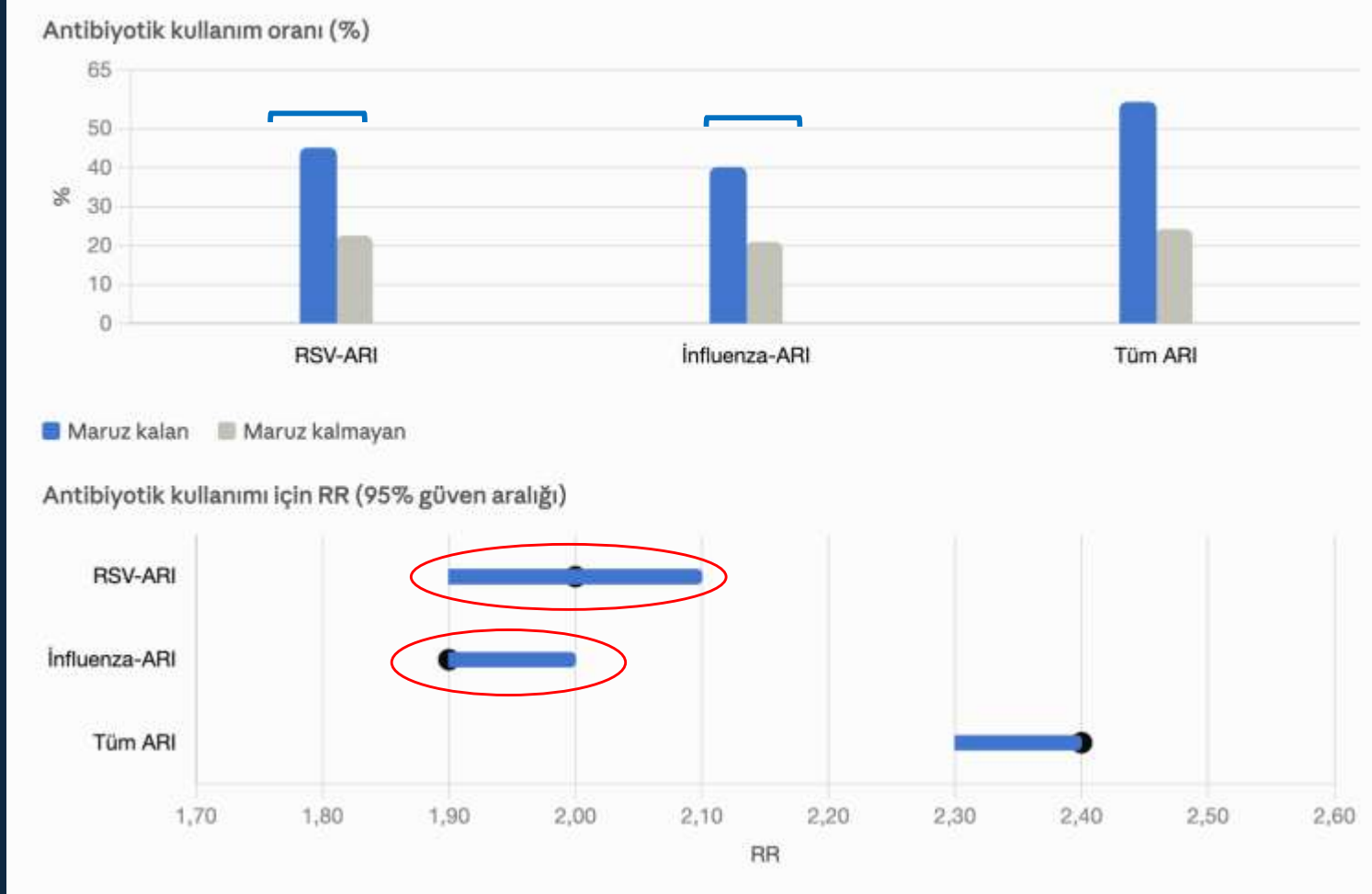
P.aeruginosa / FQ-R

Enterokok / Van-R

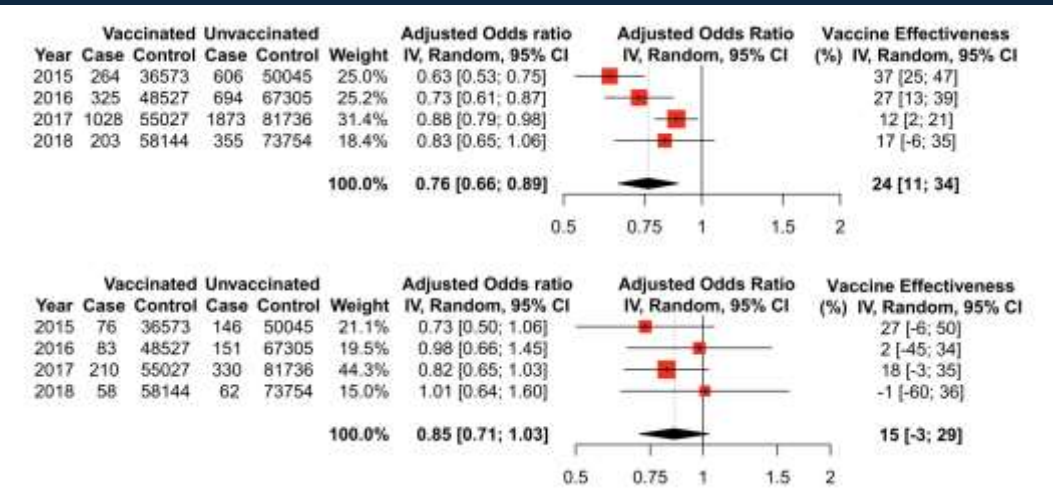
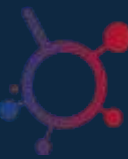
Üst solunum Yolu infeksiyonları ve Antibiyotik tüketimi



Danimarka kohort, ≥ 18 yaş, 2011-2022, 1:3 eşleştirme, n= 762 443



İnfluenza Aşılarının AMD etkisi: Antibiyotik kullanımı



İnfluenza Aşılarının Antibiyotik Tüketimine Etkisi

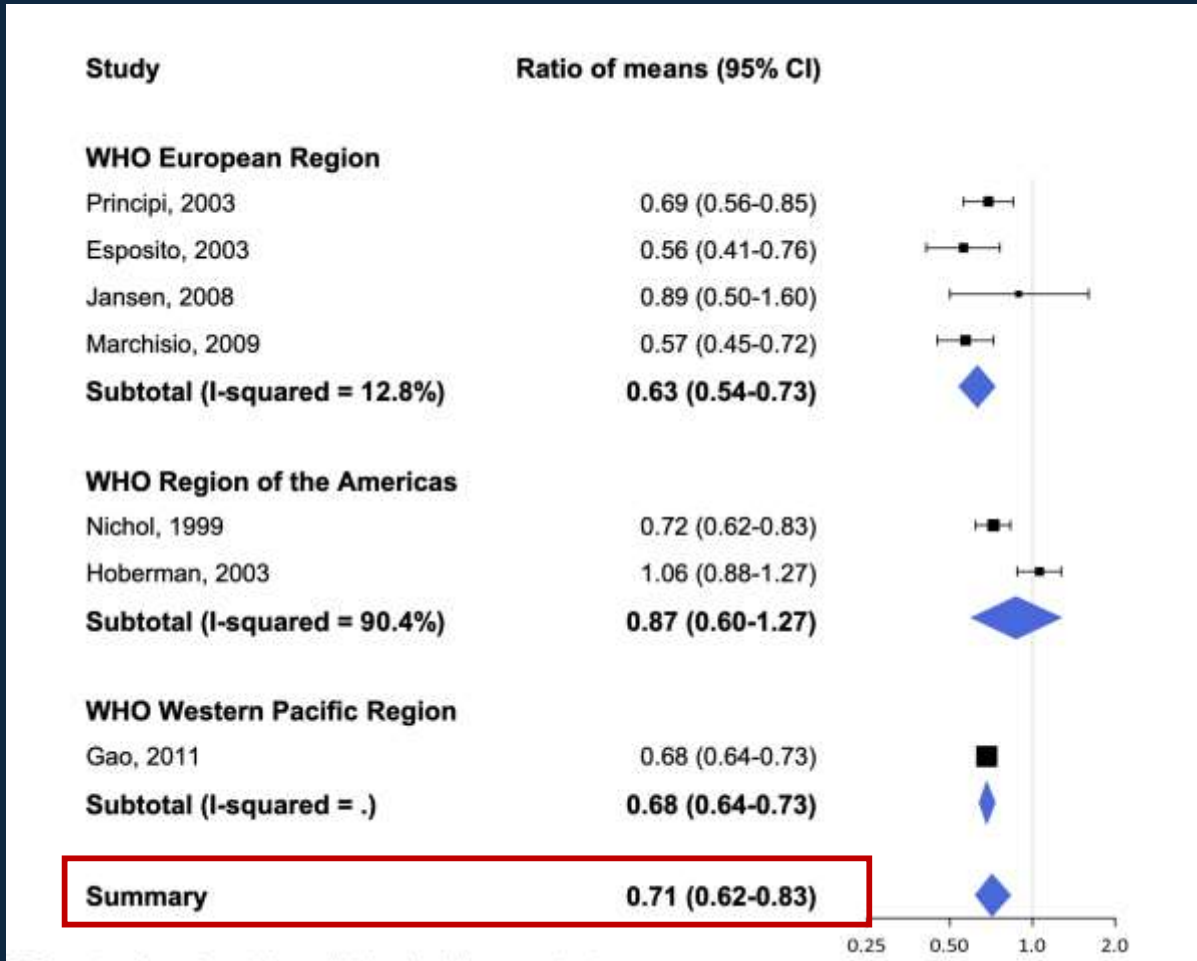
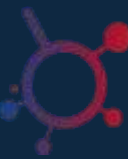
İnfluenza AE-Tüm erişkinler
%15 (% 95GA, %-3 - %29)

İnfluenza AE-65 yaş altı erişkinler
%23 (%95GA, %3 - %38)

İnfluenza AE- Komorbiditesi olmayanlar
%22 (%95GA, %1 - %39)

İnfluenza Aşılarının AMD etkisi: Dolaylı Etki

İnfluenza aşılması ile antibiyotik kullanımına etkisi

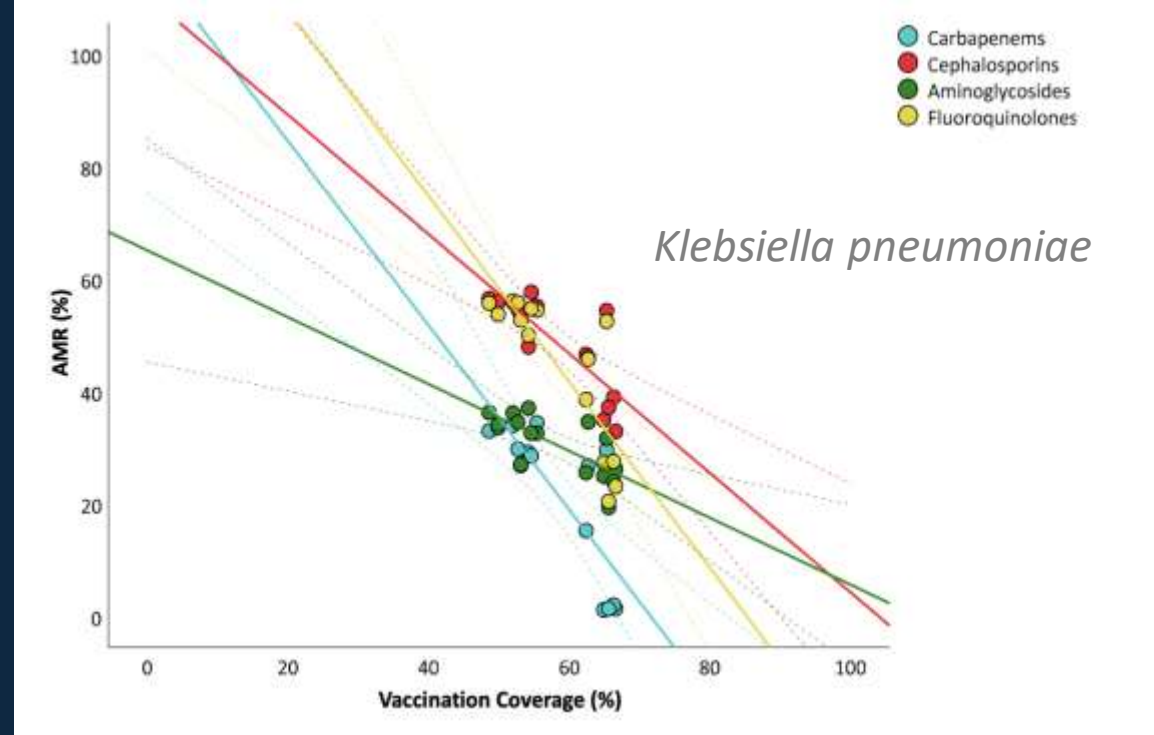
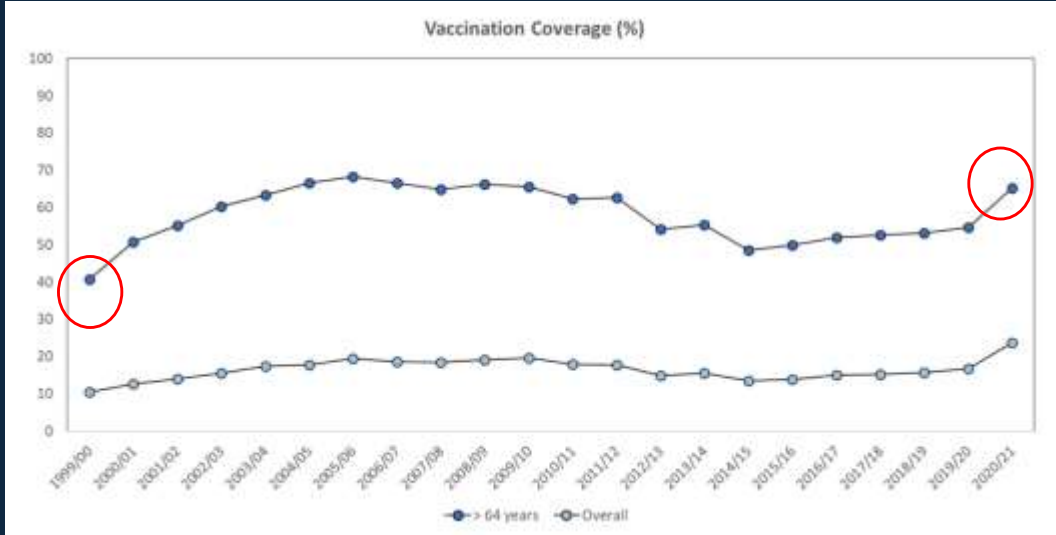


Antibiyotik kullanımında azalma

OR 0,71 (% 95 GA: 0,62-0,83)

Antibiyotik direncine etkisi?

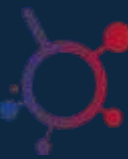
İnfluenza Aşılarının AMD etkisi: Dirençli mikroorganizma yükü



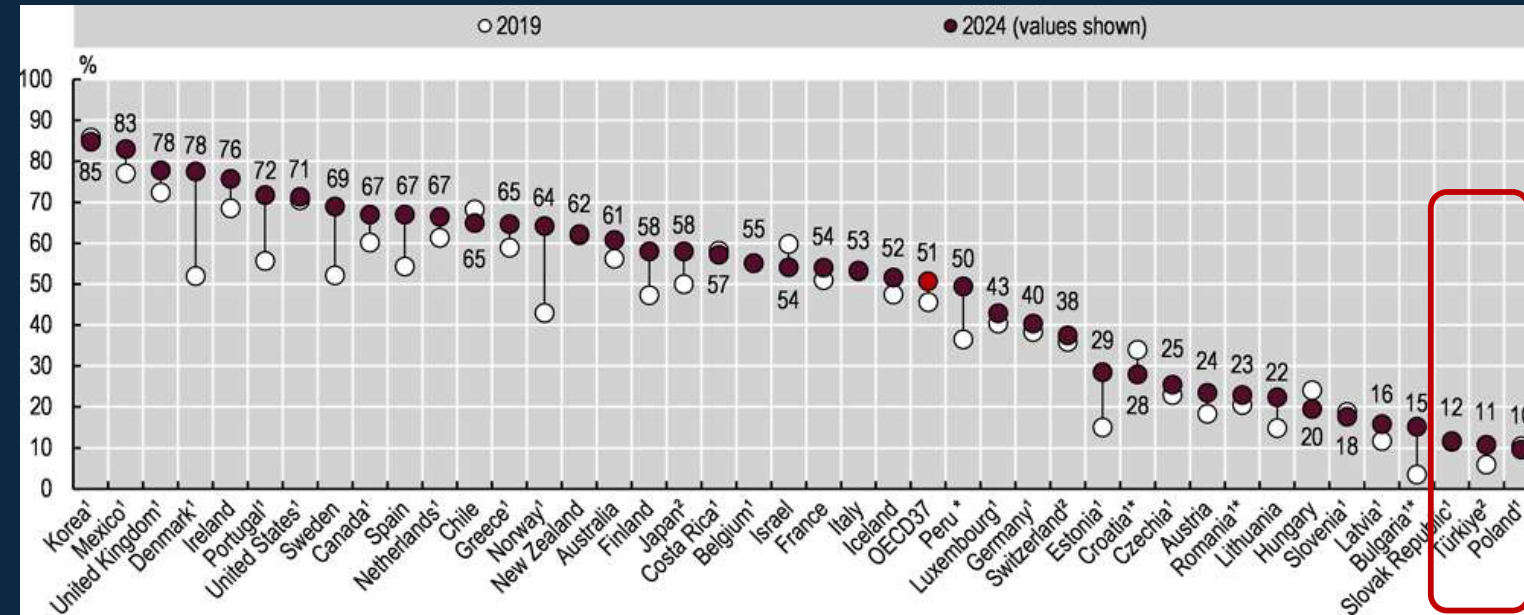
Nedensellik ?

- İkincil bakteriyel infeksiyonların önlenmesi
- Antibiyotik reçeteleme sıklığının azalması

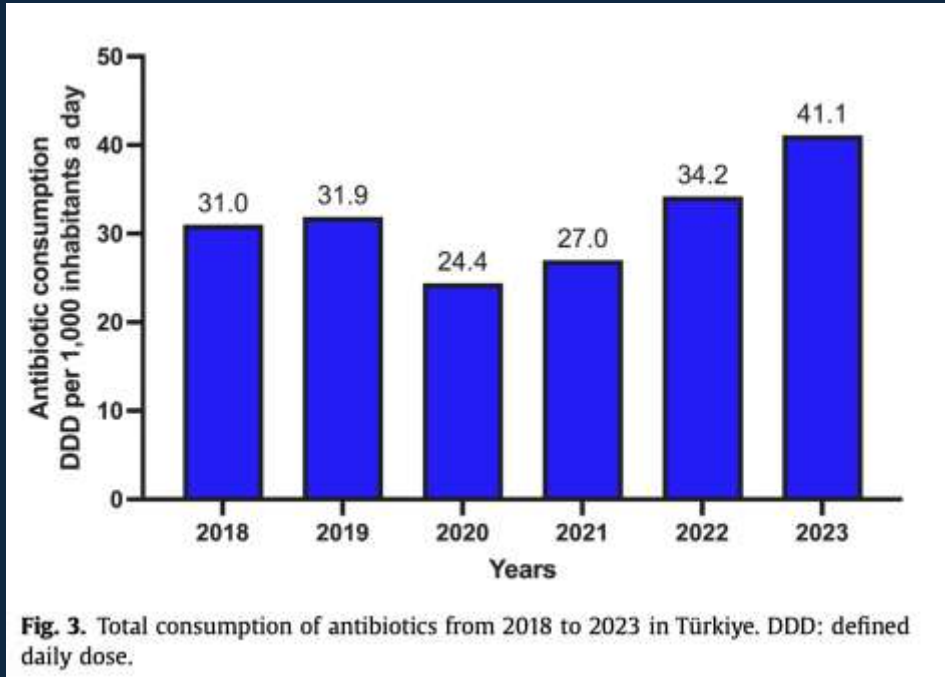
İnfluenza Aşılarının AMD etkisi: Türkiye



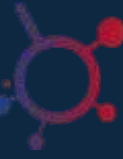
65 Yaş ve üzeri influenza aşılanma sıklıkları, 2019-2024



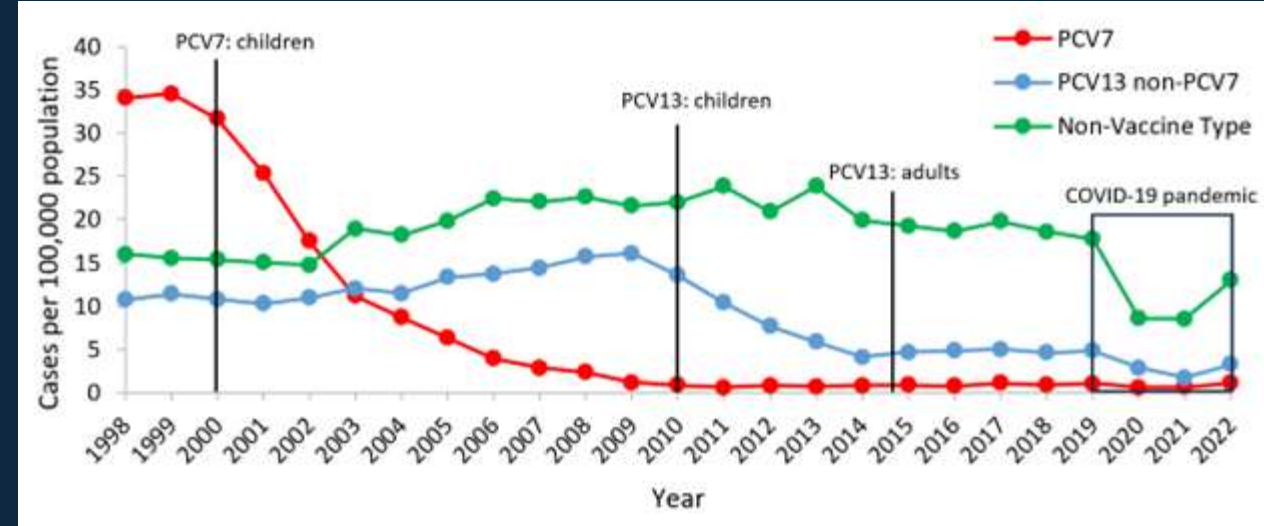
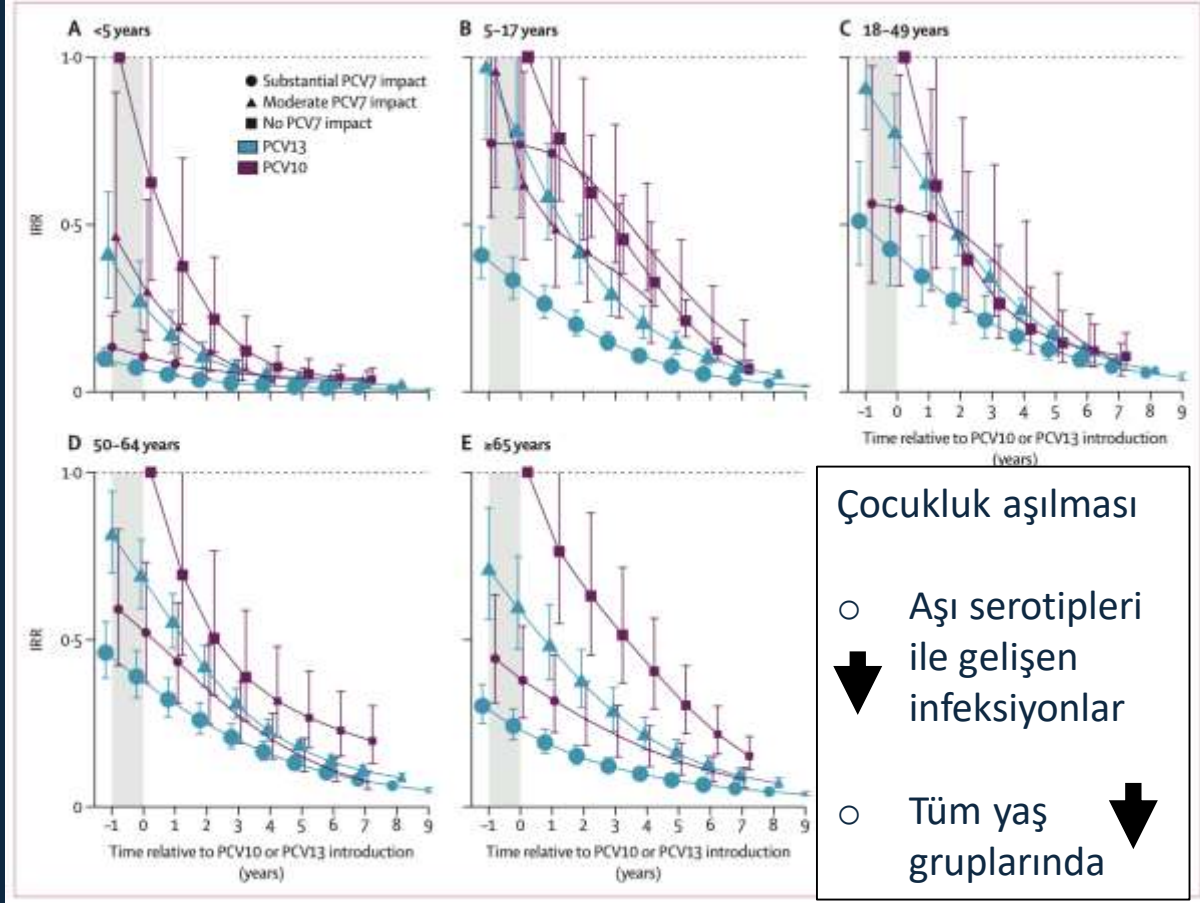
Türkiye, Antibiyotik tüketimi-DDD/1000 kişi/gün



Pnömonokok Aşılarının AMD Etkisi: Hastalık Yükü



Pnömonokok aşılmasının (KPA7, KPA10 ve KPA13) hastalık yüküne etkisi



Pnömonok Aşılarının AMD Etkisi: Antimikrobiyal direnç

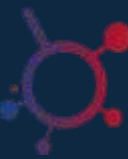
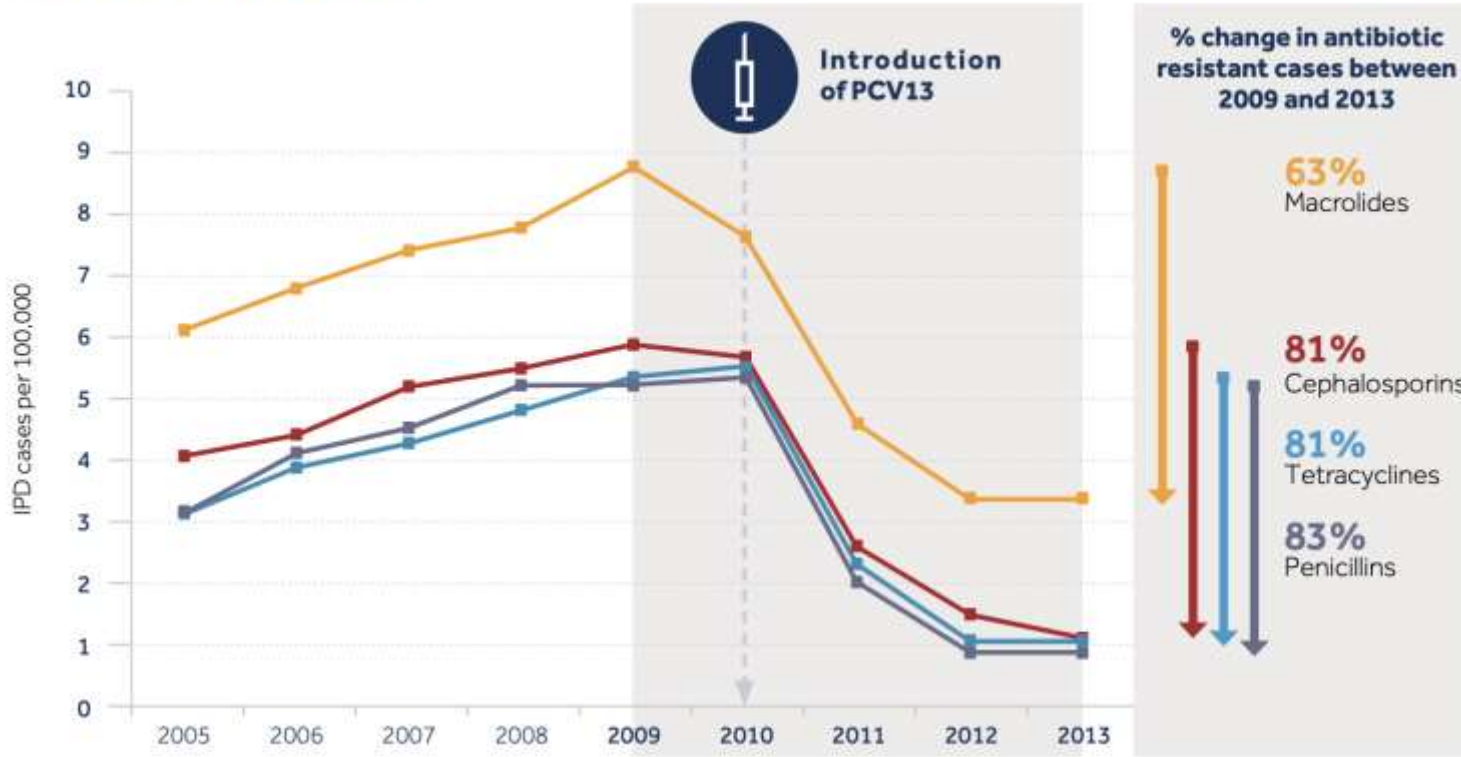
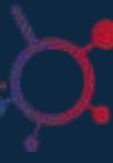


Fig. 3. Impact of pneumococcal vaccine on rates of drug-resistant invasive pneumococcal disease (IPD) in the United States of America^{a, b}



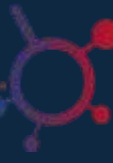
- Antibiyotiğe dirençli klonları taşıyan aşı serotiplerinin taşıyıcılığının ve dolaşımının azalması
- Antibiyotiğe dirençli klonları taşıyan serotipler ile ilişkili infeksiyonların azalması

Kalıcı bir etki?



ABD çocukları, 219 merkez, 7605 izolat, dirençli izolat oranı (%), 2011–2020

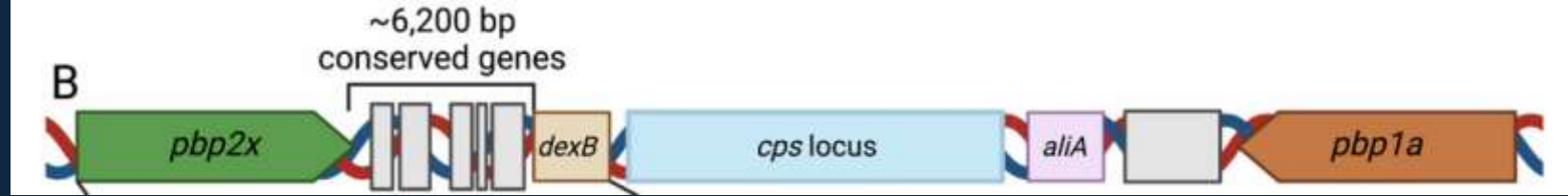
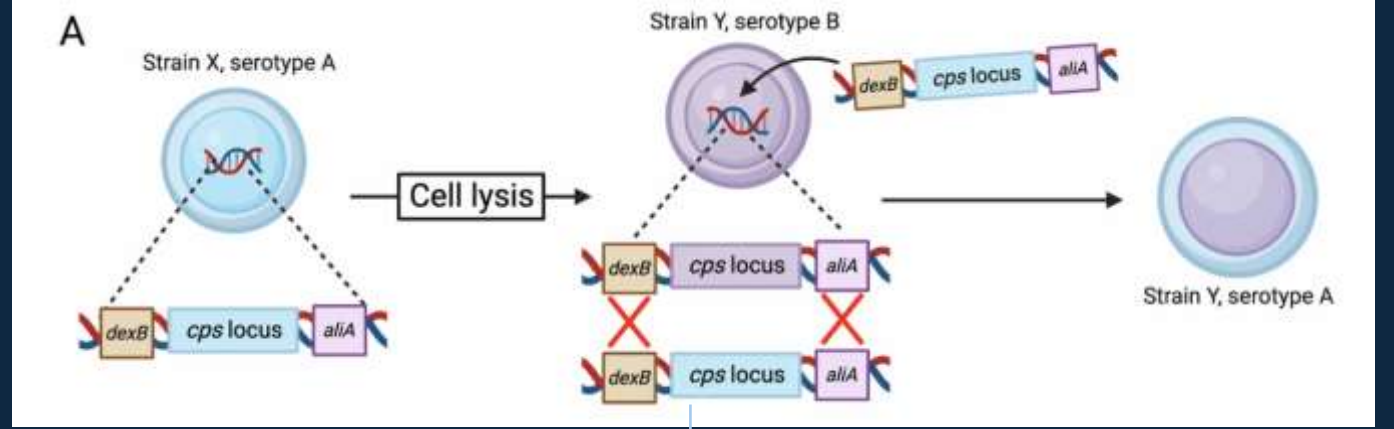




Aşı ve antibiyotiklerden kaçış: Genetik mekanizmalar

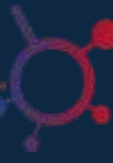


Stres altında kompetans sistemlerini etkinleştirip eksojen DNA alımını (transformasyon, konjugasyon, (hareketli genetik elementler) transdüksiyon (bakteriyofaj)) artırır.



pbp genlerinin kapsül lokusuna olan yakınlığı penisilin direncinin serotip değişimi ile aktarılmasını kolaylaştırır.

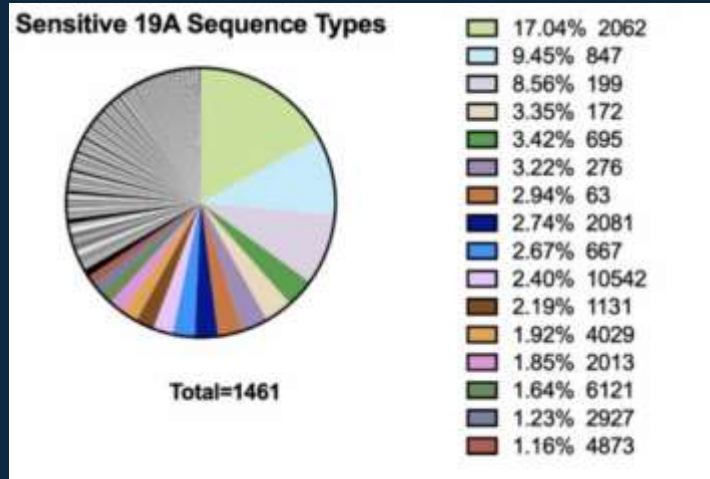
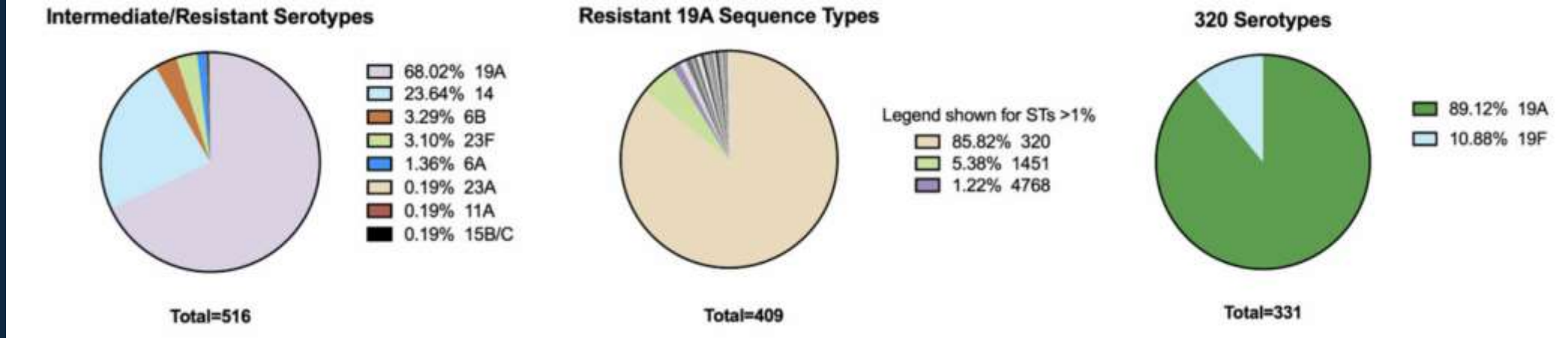
(Penisilin R: *pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x* , TMP-R: *folA*)



KPA7 sonrası direnç: 19A

Dirençli 19A: ST320

ST320: 19A ve 19F var

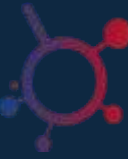


*Duyarlı 19A izolatları
Farklı ST*

Serotip 19A – Yüksek genomik çeşitlilik

ST320'nin klonal başarısı

KPA7 etkisi

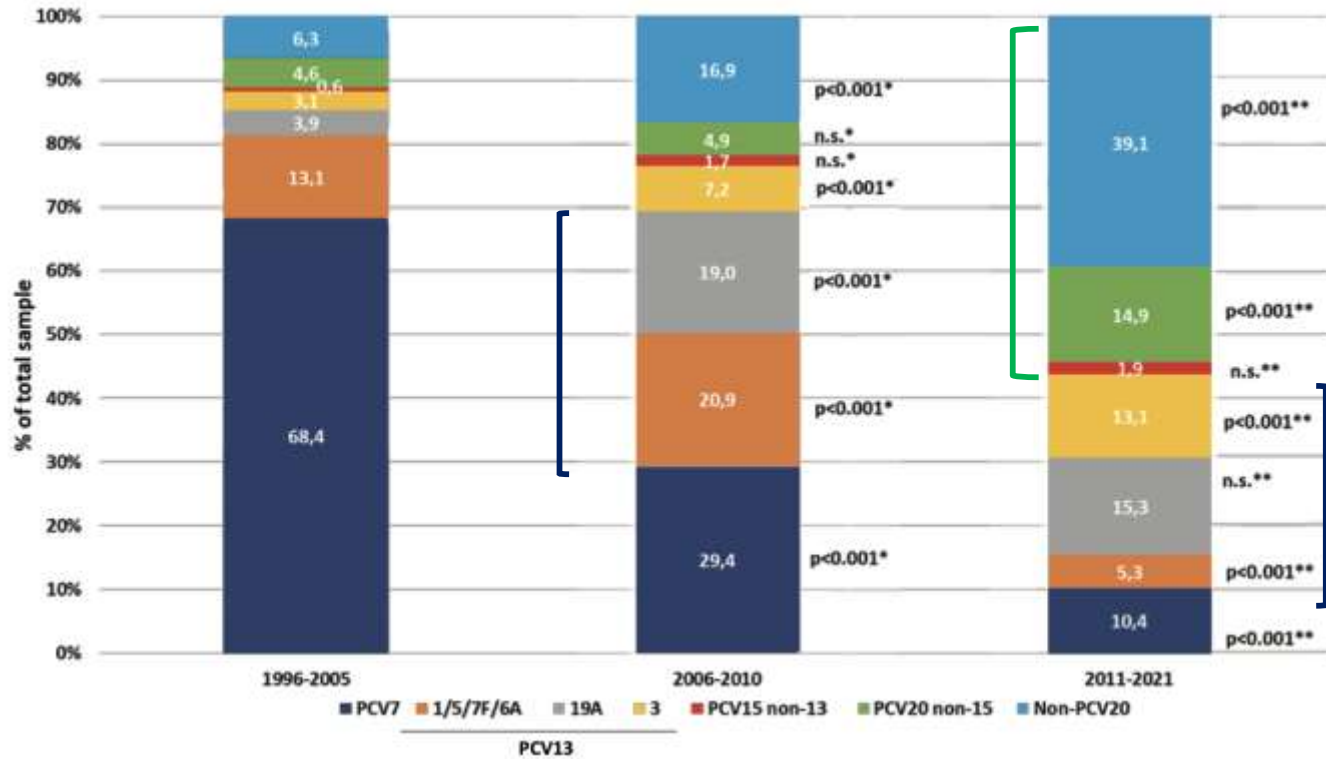


Yunanistan İPH, non-İPH surveyans

KPA öncesi

KPA7 sonrası

KPA13 sonrası



Çoklu ilaç direnç oranları

- KPA13 öncesi dönemdeki % 12,9 seviyesinden KPA 13 sonrası dönemde %24,8'e yükseldi



MDR serotipi	PCV öncesi	PCV7 sonrası	PCV13 sonrası
19F	%57,6	%40,4	%19,3
19A	%2,1	%34,6	%47,1
23F	%15,3	%3,8	%3,8
11A	0	—	%2,9



Aşı ve antibiyotiklerden kaçış: **Fizyolojik mekanizmalar**

○ Kapsül değişimi (Capsule switching)

❖ Kapsül değişimi metabolik altyapının izin verdiği ölçüde gerçekleşen kısıtlı bir süreçtir.

‘Benzer biyokimyasal bileşime ve cps lokusu gen homolojisi’

❖ Aşıya bağlı metabolik kayma-Metabolik alt yapı genlerinin de rekombinasyonla aktarımı

❖ Aksesuar genlerin stabilizasyonu - Farklı kapsül üretimi için gereken ortak genomik yapı

❖ Mobil genomik aktarımlar (ortak havuz)

mefA/mel (makrolid efluks), *tetM* (tetrasiklin) ve *ermB* (23S rRNA metilaz) direnç genleri

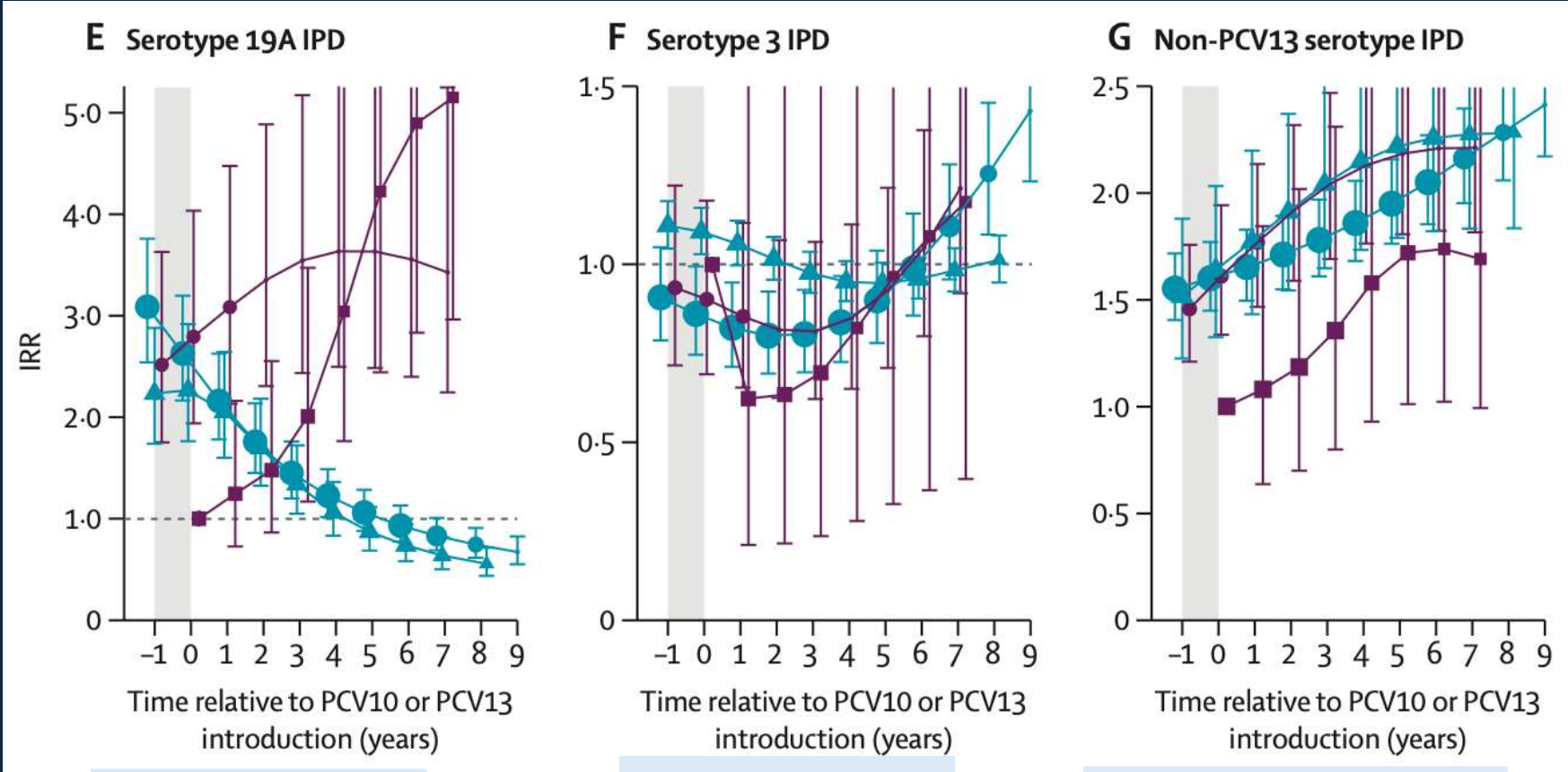
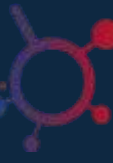


Aşı ve antibiyotiklerden kaçış: **Fizyolojik mekanizmalar**

- Serotip replasmanı (Capsule replacement) - Konak patojen etkileşimleri

❖ Pnömonokal uyum (Fitness) (Kapsül kalınlığı – Yük) - Taşıyıcılık/İnvazif hastalık/ serotip değişimlerinde belirleyici

- ❖ Aşı etkisi aşı dışı serotiplerde artış
 - Kaynak için rekabetin azalması (Ekolojik etki)
 - Çapraz immünitinin ortadan kalkması (İmmünolojik etki)



Serotip 19A:
KPA 13



serotip3:
KPA13

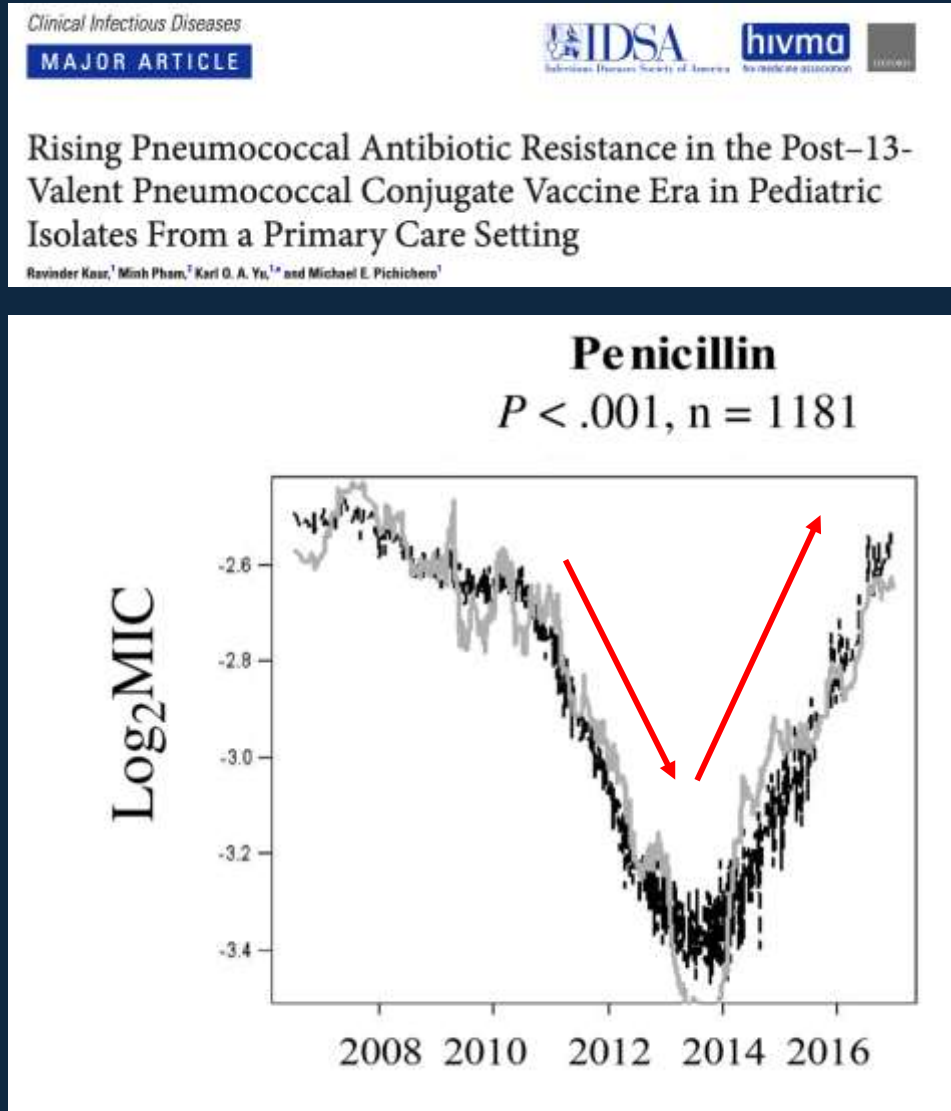
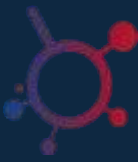


Aşı dışı serotipler



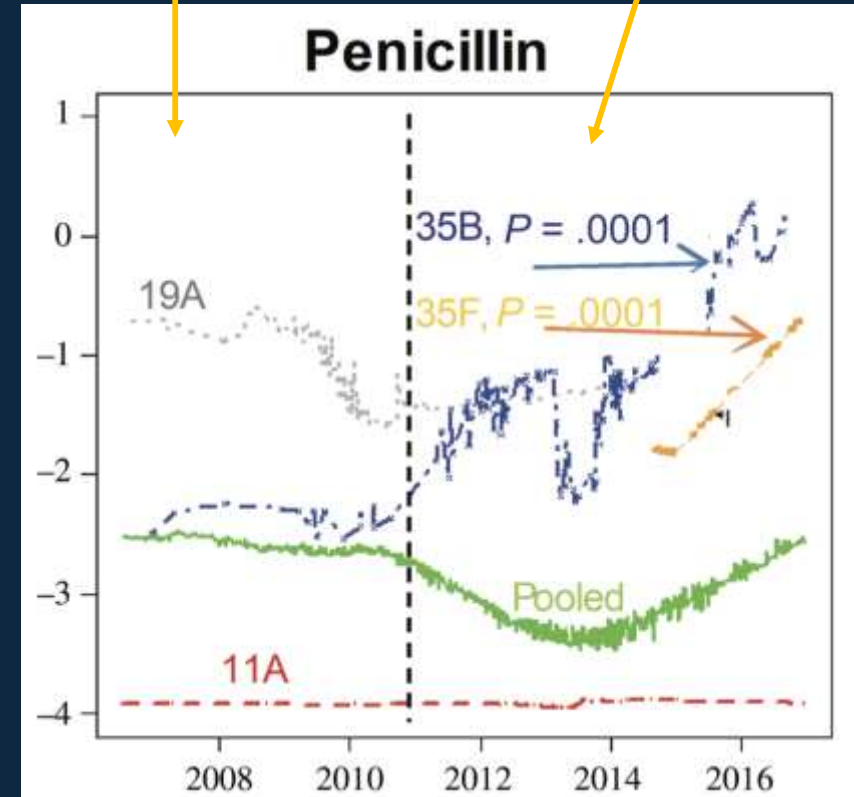
Aşı dışı serotipler ile aşı tipi serotipler arasında artan etkileşim - **Direnç?**

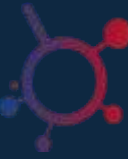
Pnömokokal Aşılarının AMD etkisi:



Aşı serotipleri: 19A

Aşı dışı serotipler
35B, 35F





J Antimicrob Chemother 2026; 81: dkaf414
https://doi.org/10.1093/jac/dkaf414 Advance Access publication 20 November 2025

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 56 years

Post-pandemic trends in *Streptococcus pneumoniae* serotype epidemiology and antibiotic susceptibility in adults with invasive and non-invasive pneumococcal disease in the USA (2022–2023)

Mekki F. Bensaci^{1*}, Karri A. Bauer¹, Kenneth Klinker¹, Jason Cota¹, Rodrigo E. Mendes² and Kristen Feemster¹

Table 3. Susceptibility profile of *S. pneumoniae* by vaccine types and PCV20- and PCV21-unique serotypes

Antimicrobial agent	PCV7 %S	PCV20 %S	PCV21 %S	NVT %S	PCV20-non PCV21 %S	PCV21-non PCV20 %S	35B %S	9N %S	23A %S	15A %S	20 %S	16F %S	31 %S	23B %S
Amoxicillin/clavulanate	94.4	94.9	96.5	97.6	96.0	98.2	95.5	100.0	94.7	100	100.0	100.0	100.0	100.0
Azithromycin	88.9	63.3	53.7	58.3	92.0	49.5	12.1	71.7	52.6	5.7	76.9	100.0	90.9	75.9
Ceftaroline	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Ceftriaxone	100	99.4	98.8	100	100.0	98.5	97.0	100.0	94.7	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Clindamycin	92.6	87.0	83.9	86.9	94.7	83.3	98.5	93.5	63.2	22.9	96.2	100.0	100.0	100.0
Doxycycline	92.6	77.5	76.9	79.8	82.7	77.8	97.0	93.5	57.9	8.6	80.8	100.0	90.9	100.0
Levofloxacin	100.0	99.7	99.2	98.8	100.0	98.9	98.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	90.9	96.6
Linezolid	100	100	100	100	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Meropenem	94.4	90.8	81.2	96.4	96.0	74.2	6.1	100.0	94.7	80.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Penicillin	92.6	80.7	65.3	73.8	81.3	52	3.0	91.3	52.6	14.3	96.2	89.5	90.9	65.5
Tetracycline	90.7	77.5	76.9	79.8	82.7	77.8	97.0	93.5	57.9	8.6	80.8	100.0	90.9	100.0
Vancomycin	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

○ Aşı 'DIŞI' serotiplerde yüksek antimikrobiyal direnç



Belirleyici sadece AŞI mı?



Aşı dışı serotipler $\longleftrightarrow$ Aşı serotipleri

Duyarlı ve dirençli pnömokok suşları

Kolonizasyon çeşitliliği ile antibiyotik direnci arasında
ters ilişki

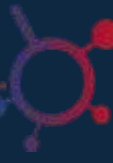
Antibiyotik baskısı

Duyarlıların eliminasyonu ile dirençlilerin seçilimi

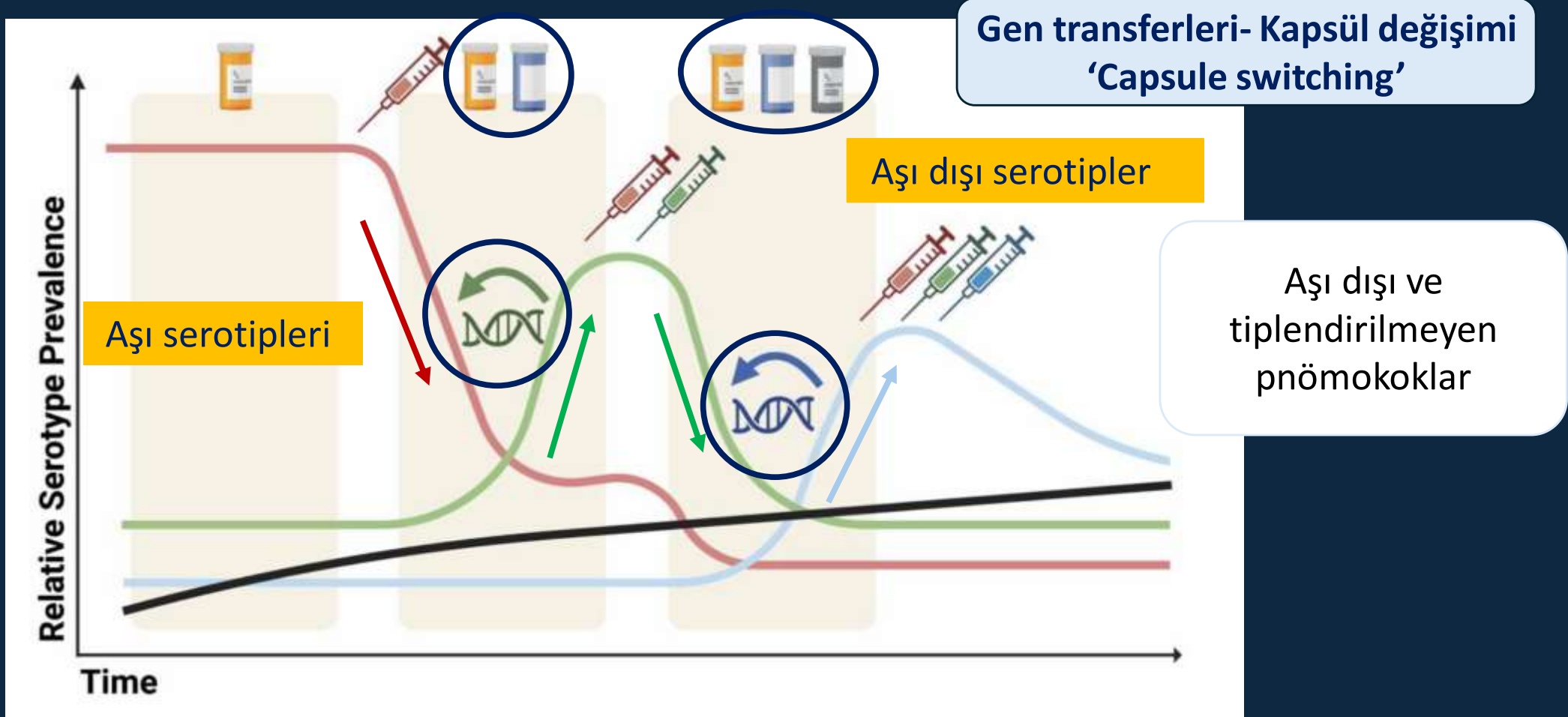


Metabolik avantaja sahip suşlar

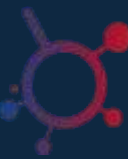
(Rekabetçi ortamlarda kapsül değişimini sağlayan genetik
repertuvara sahip suşlar)



Aşı ve Antibiyotik Baskısının AMD etkisi



Pnömonok Aşılarının AMD Etkisi: Antibiyotik Tüketimi



Emergence of a multidrug-resistant and virulent *Streptococcus pneumoniae* lineage mediates serotype replacement after PCV13: an international whole-genome sequencing study

Stephanie W Lo, Kate Mellor, Robert Cohen, Alba Redin Alonso, Sophie Belman, Narender Kumar, Paulina A Hawkins, Rebecca A Gladstone, Anne von Gottberg, Balaji Veeraraghavan, K L Ravikumar, Rama Kandasamy, Sir Andrew J Pollard, Samir K Saha, Godfrey Bigogo, Martin Antania, Brenda Kwambana-Adams, Shaper Mirza, Sadia Shakoar, Imran Nisar, Jennifer E Cornick, Deborah Lehmann, Rebecca L Ford, Betuel Sigauque, Paul Turner, Jennifer Maisi, Stephen K Obaro, Ron Dagan, Idrissa Diawara, Anna Skoczyska, Hui Wang, Philip E Carter, Keith P Klugman, Gail Rodgers, Robert F Breiman, Lesley McGee, Stephen D Bentley*, Carmen Muñoz-Almagro*, Emmanuelle Varon*, The Global Pneumococcal Sequencing Consortium†



D Antibiotic resistance profile

● Resistant ● Intermediate ● Susceptible

	Penicillin	Cefotaxime	Chloramphenicol	Co-trimoxazole	Erythromycin	Tetracycline
GPSC5	●	●	●	●	●	●
GPSC6	●	●	●	●	●	●
GPSC10	●	●	●	●	●	●
GPSC16	●	●	●	●	●	●
GPSC18	●	●	●	●	●	●
GPSC44	●	●	●	●	●	●

GPSC10 ise çoklu ilaç dirençli

GPSC10 yüksek invazivlik potansiyeli

17 farklı serotip :3, 6A, 6C, 7B, 10A, 11A, 13, 14, 15B, 15C, 17F, 19A, 19F, 23A, 23B, 23F, 24F



Danimarka: **Baskın Soy GPSC6** — penisilin ve eritromisine duyarlı

Penisilin ve makrolid tüketimi düşük

Fransa-Lübnan-İspanya: : **Baskın Soy GPSC10** — penisilin, eritromisine ve tetrasikline dirençli

1,8-2,2 kat penisilin ve 1,8-2,0 kat makrolid tüketimi yüksek

Japonya: **Baskın Soy GPSC106** — Eritromisine dirençli, penisiline duyarlı

En yüksek makrolid tüketimi, en düşük penisilin tüketimi

Aşı ve antibiyotik seçici baskıları birlikte aşı sonrası popülasyon yapısını şekillendiriyor

Sonraki dalgayı öngörmek mümkün mü?

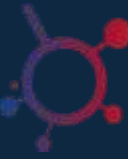


Hangi serotipin boşluğu dolduracağını ve beraberinde hangi direnci getireceğini **aşırı tasarlarken hesaplamak !**

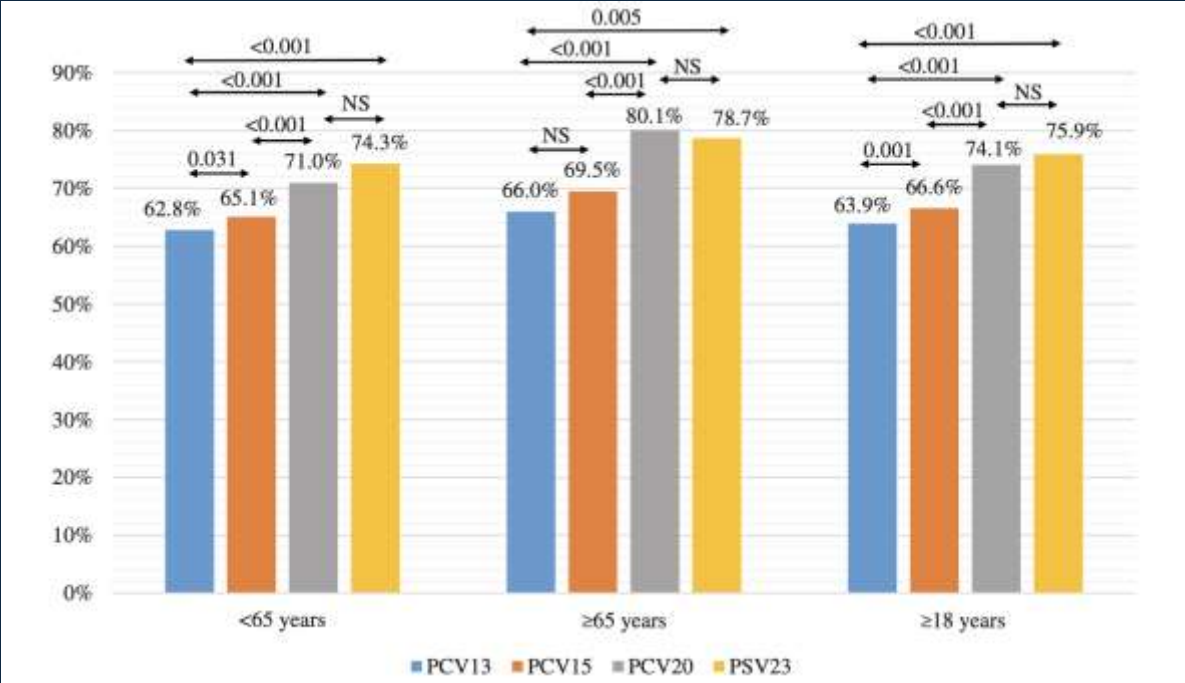


Aşının AMD etkisi direncin nasıl taşındığına göre değişiyor

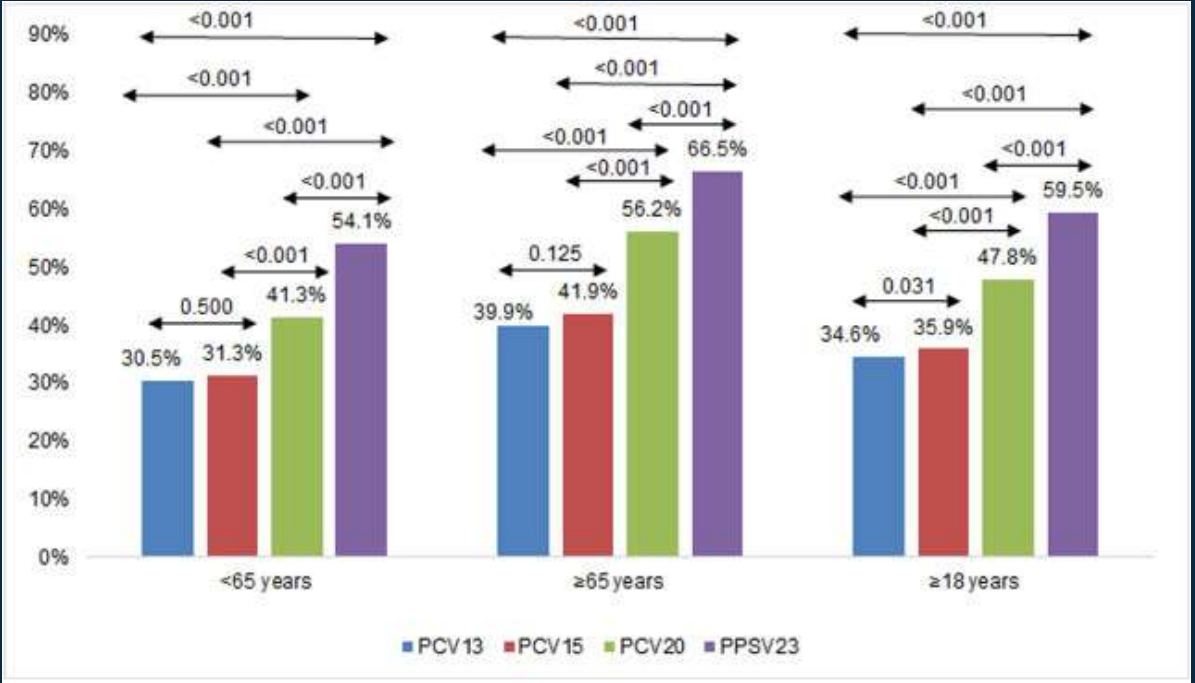
Beta-laktam	Mozaik pbp1a, pbp2b, pbp2x	cps lokusuna komşu, kapsülle aynı lokusta rekombinasyon	Belirgin, PCV7/13 ile dirençli İPH düşüşü
Makrolid	ermB + mefE/mef	Tn2010 mobil elementi, ST320 klonu, kapsül değişimiyle kaçış	Belirgin, PCV13 ile azalma, aşı dışı serotiplerde sürüyor
Tetrasiklin	tet(M), mozaik tet(M/S)	Tn916, türler arası transfer · pnömokokta seyrek	Sınırlı, yerel yayılım (Güney Afrika)
Florokinolon	parC / gyrA nokta mutasyonları, efluks pompaları	Kromozomal, kademeli, klonal genişleme yok, transfer %0–11	Etkisiz, direnç %1–2
Ko-trimoksazol	DHPS ve DHFR mutasyonları	Kromozomal, klona bağlı değil	Yok, direnç yüksek ve yaygın kalmaya devam ediyor



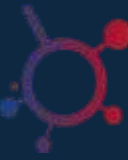
2015-2018, Türkiye- BAL, ve steril sıvılar, n=410
En sık saptanan serotipler; 3, 19F, 1



2019-2025, Türkiye- BAL ve steril sıvılar, n=462
En sık saptanan serotipler: 3, 9N, 19F

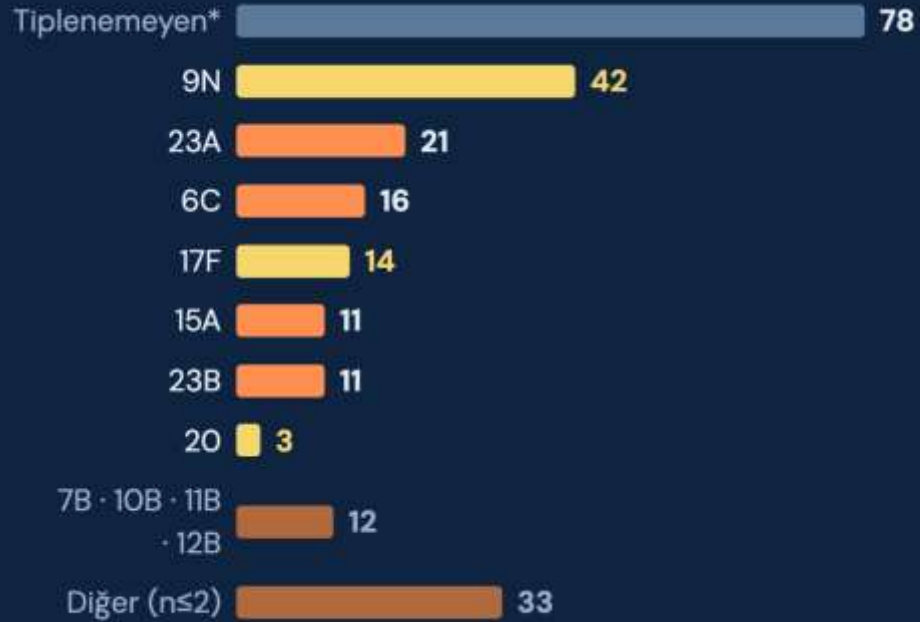


Aşı dışı serotiplerle gelişen infeksiyonlarda artış



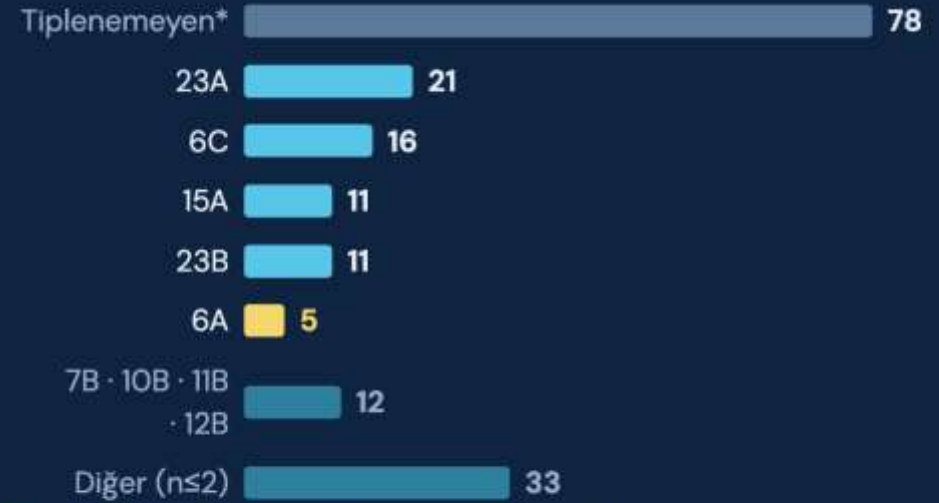
Türkiye, erişkin pnömokok izolatlar , 27 merkez, 2019–2025, N=462

PCV20 dışı — 241 izolat (%52,2)



Sarı: PPSV23'ün kapsadığı serotipler (toplam 59 izolat)

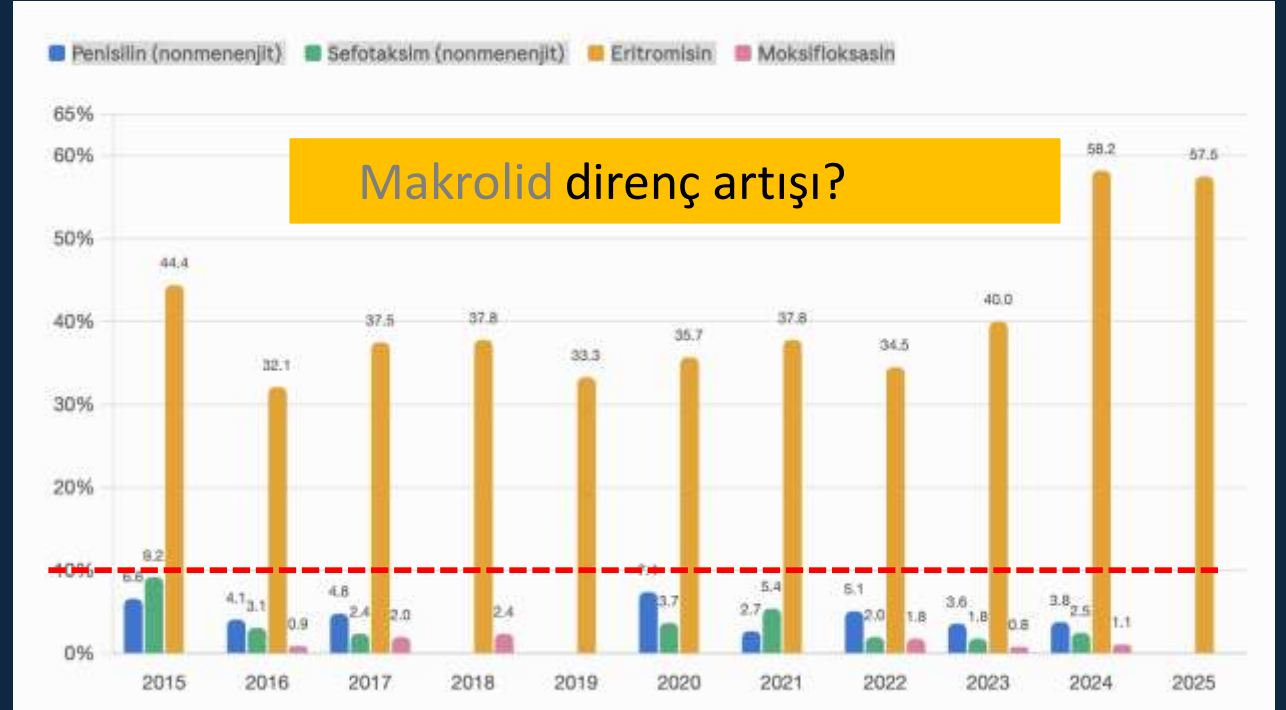
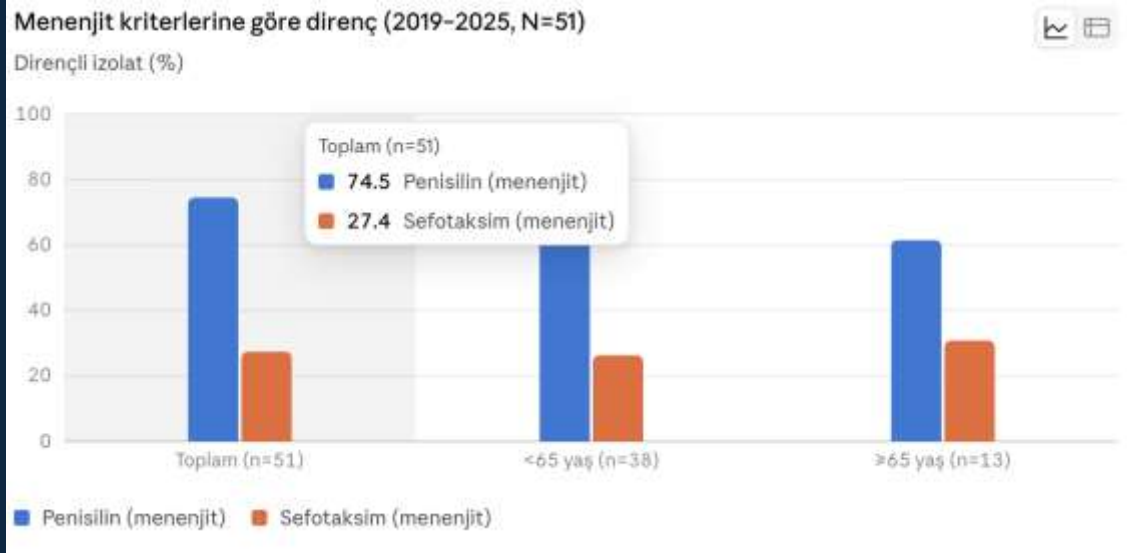
PPSV23 dışı — 187 izolat (%40,5)



Sarı: PCV20'nin kapsadığı serotip (5 izolat)



Türkiye’de İPH ve non-İPH izolatlarında antibiyotik dirençleri





- Serotip sürveyans, genomik sürveyans ve direnç sürveyans verileri
- Taşıyıcılık dinamikleri (Hem IPH hem de replasman serotipleri için kaynak), invazivlik potansiyeli
- Antibiyotik kullanım verileri
- Global-bölgesel veriler- Lokal veriler (Aşı kapsayıcılığı-sürveyans sistem farklılıkları)
- Yaş, İmmünsupresyon vb . özellikler

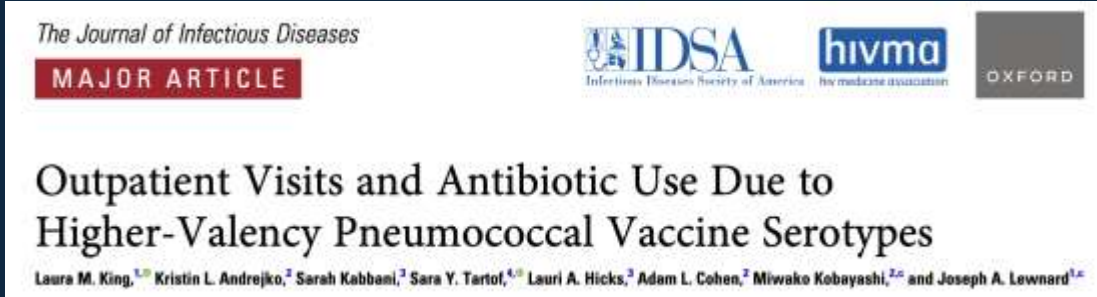


Pnömonok aşılması

İnfeksiyonların önlenmesi

Antibiyotik kullanımı

AMD



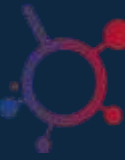
5 Yaş altı AOM, Sinüzit, pnömoni

KPA20'nin kapsadığı ek serotipler her 1000 çocukta yıllık

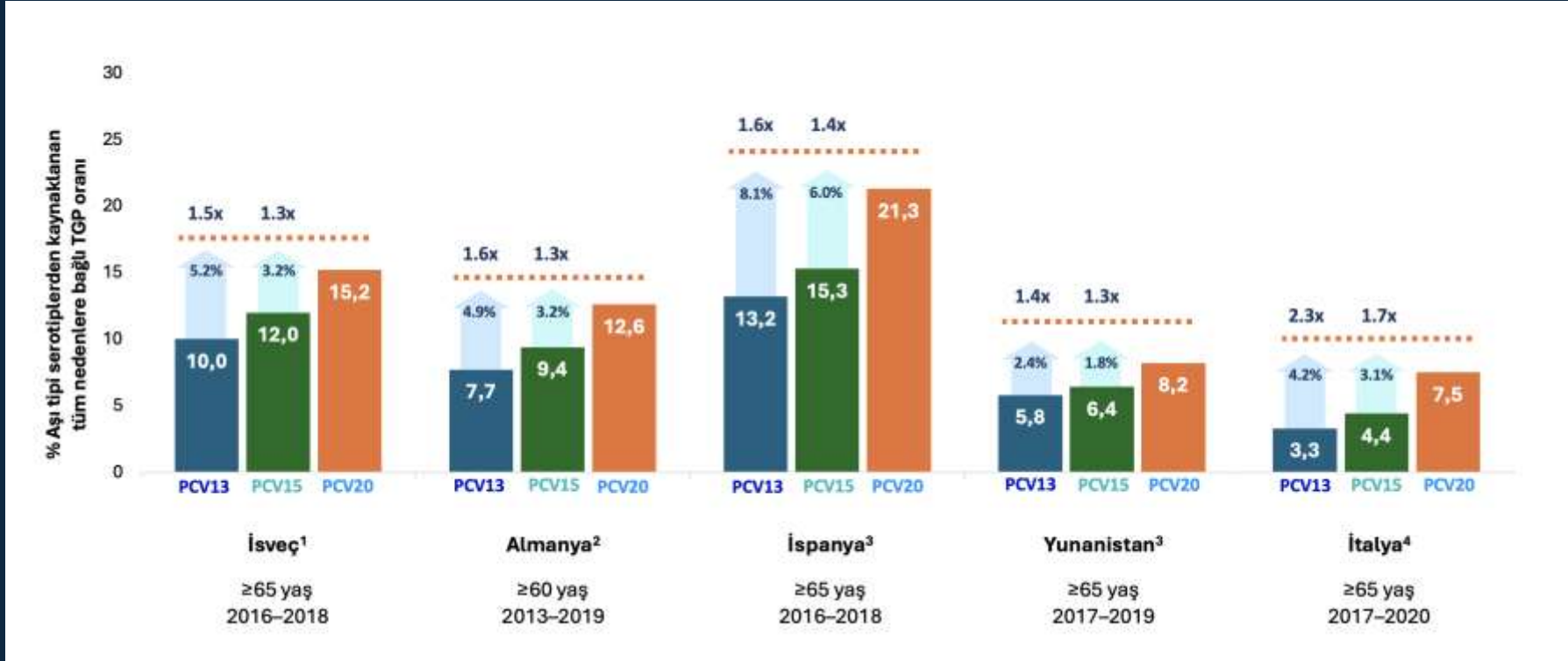
- 15,0% (%95 GA: 11,2–20,4) muayene
- 13,2% (%95 GA: 9,9–18,0) antibiyotik reçetesi



Antibiyotik direncine etkisi?



Aşı serotipleri ile ilişkili pnömokokal pnömonilerin tüm nedenlere bağlı TGP'ye oranı



Geniş serotip kapsamı aşılama ile daha fazla TGP önleyebiliriz

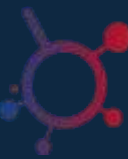


Antibiyotik direncine etkisi?

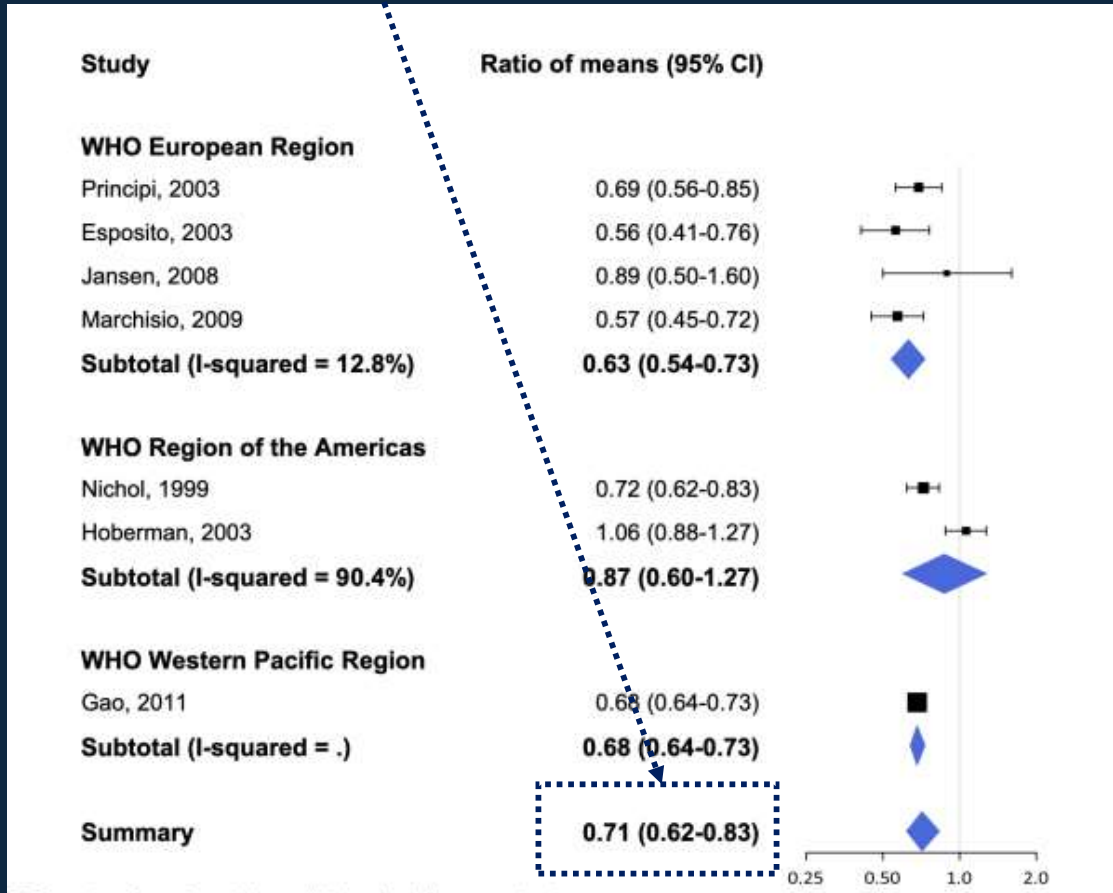
Antibiyotik tüketiminde azalma ?

Hansen KB, et al. Front Public Health. 2023;11:1086648. Grant L, et al. J Infect Dis. Published online September 4, 2023

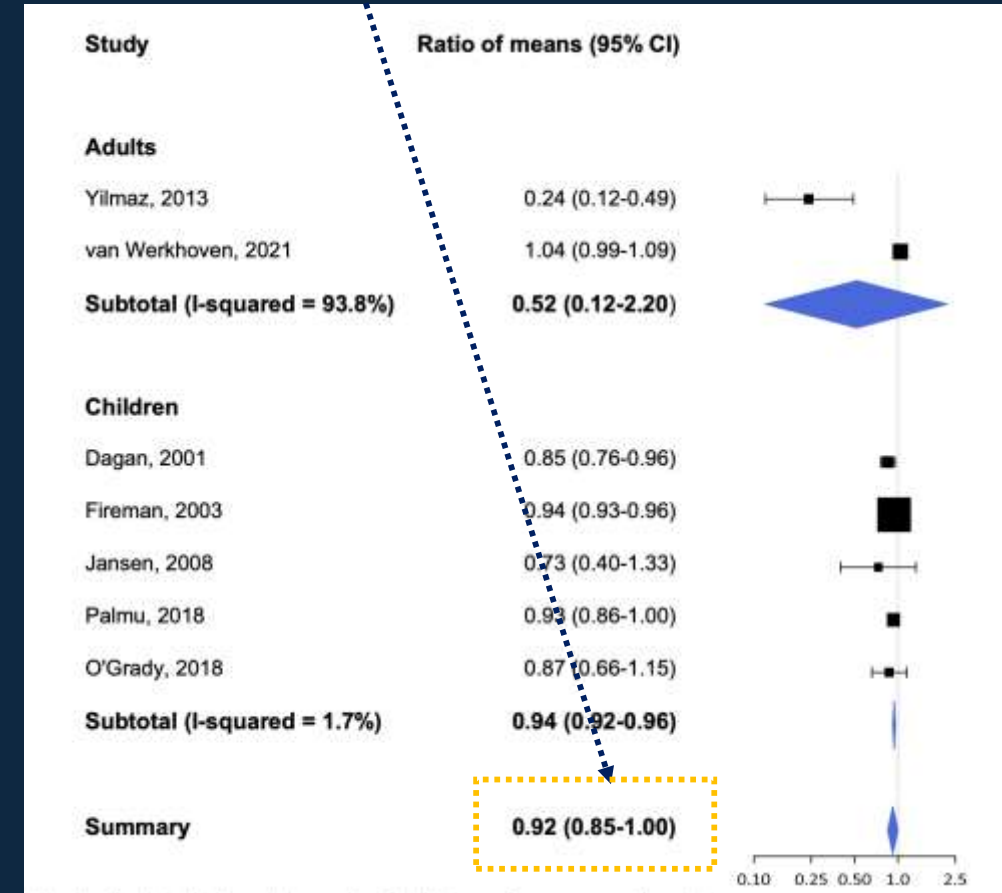
Bahrs C, et al. Eur Respir J. 2022;59(2):2102432. Orsi A, et al. Microorganisms. 2023;11(1):70. C

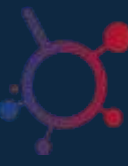


Influenza aşılması-Antibiyotik kullanım

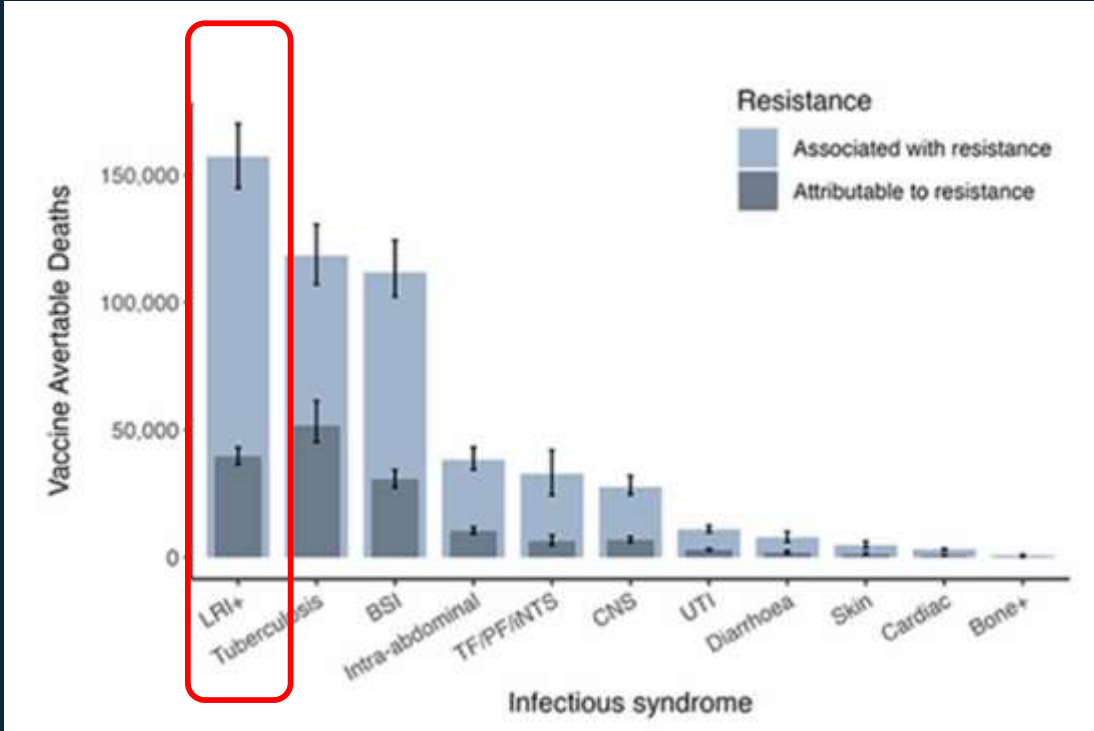
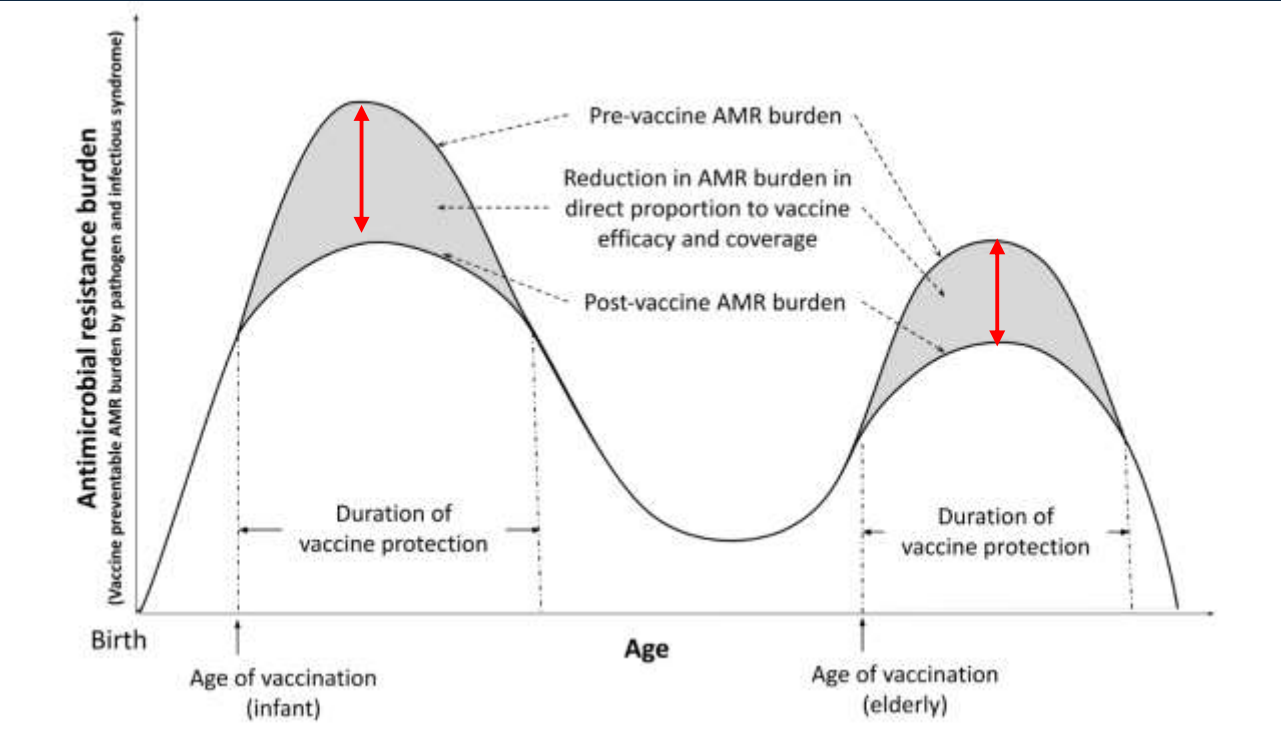


Pnömonokok aşılması-Antibiyotik kullanım





Modelleme Çalışmaları: Mortalite, morbidite ve ekonomik kayıplarda azalma





- Aşı çalışmalarının az bir kısmında AMD bir sonlanım olarak tanımlanmakta ve çoğunlukla ikincil sonlanım olarak değerlendirilmektedir.
- Aşı çalışmaları genellikle güvenlik ve etkinliğe odaklanmakta AMD analizleri çoğunlukla sonradan (post hoc) yapılmaktadır.
- Çalışmalarda çoğunlukla KPA 'lara odaklanılmaktadır.

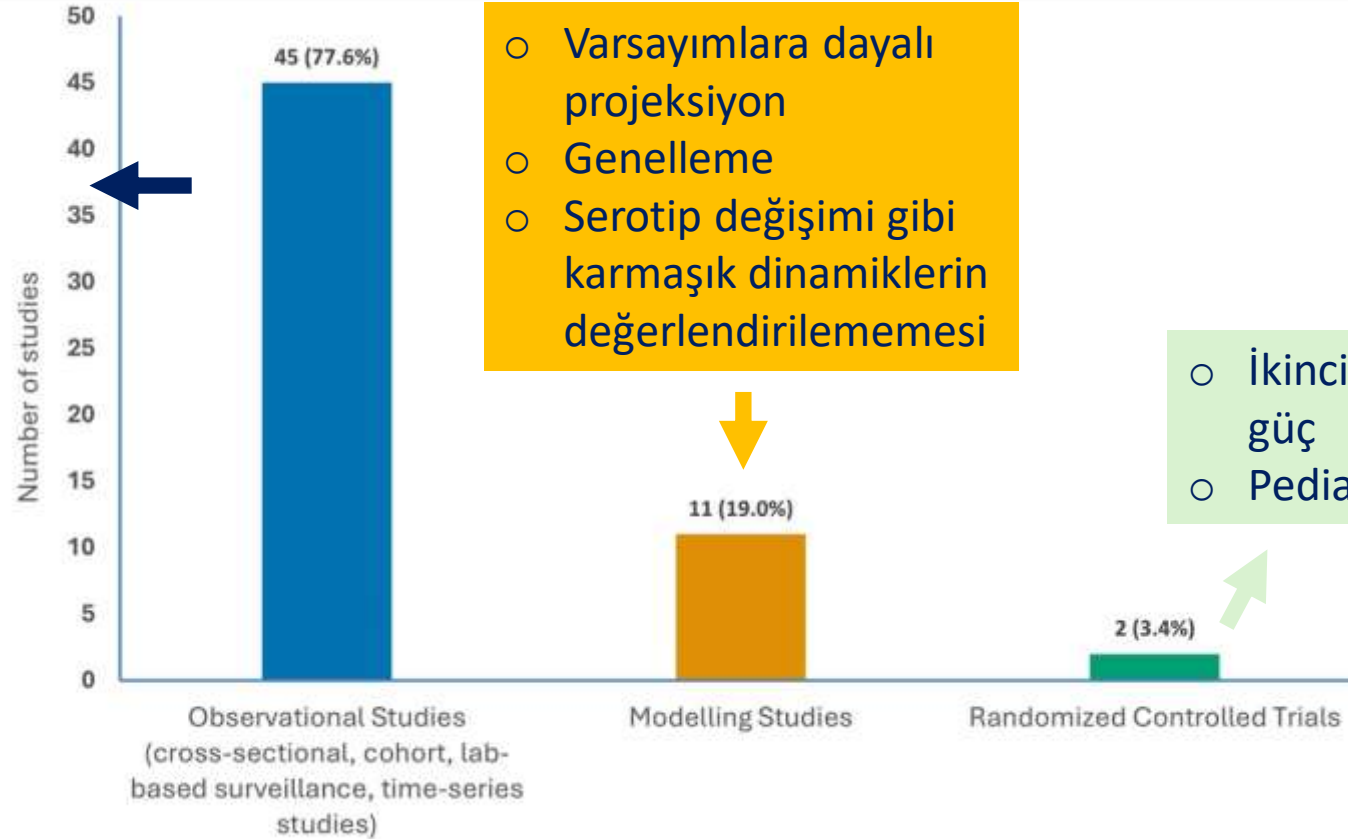


- Tanı yöntemlerinde farklılıklar, izolatların kaybı, suş karakterizasyonunda standart eksikliği ve çok merkezli çalışmalarda veri kalitesi değişken



Düşük-Orta Gelirli ülkelerde 2012-2025, pnömokok çalışmaları, direnç prevalans ölçümü

- Nedensellik, Karıştırıcılar
- Pasif surveyans yanlılığı
Seçim yanlılığı (Hastane-Ağır hasta)
- Bilgi yanlılıkları (Aşı kayıt Eksiklikleri)
- Alt gruplarda istatistiksel güç



- Varsayımlara dayalı projeksiyon
- Genelleme
- Serotip değişimi gibi karmaşık dinamiklerin değerlendirilememesi

- İkincil sonlanım, yetersiz güç
- Pediatrik popülasyon



Aşı çalışması tasarımı	AMD'ye özgü araştırma amaçları	Çalışma tasarımları
Klinik öncesi hayvan çalışmaları	• Aşılama ile antimikrobiyallerin etkinliği arasındaki etkileşim • AMD gelişiminin mekanizmaları	• Laboratuvar deneyleri
Faz 1 ve 2	• AMD yükünü azaltmadaki etki mekanizmaları • Bağırsak mikrobiyom değişimleri • AMD taşıyıcılığındaki değişim	• Tekrarlı örneklemeli prospektif çalışmalar
Faz 3	• Dirençli enfeksiyon insidans değişimleri • Antimikrobiyal kullanım oranlarındaki farklılıklar • Mikrobiyom farklılıkları	• Prospektif kohort çalışmaları • Genotipleme ve filogenetik analiz
Faz 4	• Aşıların dirençli enfeksiyonları azaltmadaki etkisi • Antimikrobiyal kullanım oranlarındaki farklılıklar	• Plasebo kontrollü RKÇ
Randomizasyon içermeyen aşı etkinliği çalışmaları	• Dirençli enfeksiyon insidans değişimleri • Aşının kullanıma girmesinden sonra AMD eğiliminin giriş öncesi düzeylerle karşılaştırılması	• Vaka-kontrol çalışmaları • Aktif sürveyans kullanan prospektif kohort çalışmaları

AMD etki çalışmalarının aşı çalışmalarının temel bir parçası haline getirilmesi gerekli.



Teşekkür ederim.