جایگزینی سروتایپی پنوموکوک پس از واکسیناسیون همگانی PCV: ضرورت‌های پایش در برنامه ایمن‌سازی کشوری ایران

علی اکبر ولایتی[۱]، محمد بنی فضل[۲]، مینو محرز[۳]، آمیتیس رمضانی[۴،۵]*

۱-بیمارستان مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲-انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور
۳-دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴-بخش تحقیقات بالینی انستیتو پاستور ایران
۵-انجمن علمی متخصصین بیماری های عفونی و گرمسیری ایران
*نویسنده مسئول : آمیتیس رمضانی
نشانی برای مکاتبه: ramezaniamitis@gmail.com
دریافت مقاله: پاییز ۱۴۰۴
پذیرش برای چاپ: زمستان۱۴۰۴

چکیده

زمینه: *واکسن‌های کونژوگه پنوموکوکی (Pneumococcal Conjugate Vaccines; PCVs) سروتایپ‌های مشخصی از Streptococcus pneumoniae را هدف قرار می‌دهند. کاهش کلونیزاسیون نازوفارنکس و بیماری ناشی از سروتایپ‌های واکسنی می‌تواند با افزایش نسبی یا مطلق سروتایپ‌های غیرواکسنی همراه شود؛ پدیده‌ای که جایگزینی سروتایپی نامیده می‌شود. از آنجا که واکسن PCV از سال ۱۴۰۳ وارد برنامه ایمن‌سازی کشوری ایران شده است، بررسی شواهد مربوط به تغییرات اپیدمیولوژیک سروتایپ‌ها و تبیین الزامات پایش آن‌ها برای ارزیابی اثربخشی برنامه واکسیناسیون اهمیت ویژه‌ای دارد. مطالعه حاضر با هدف مرور شواهد جهانی درباره جایگزینی سروتایپی پس از اجرای برنامه‌های واکسیناسیون همگانی و تبیین اولویت‌های پایش در ایران انجام شد.*

یافته‌ها: *شواهد بین‌المللی نشان می‌دهند که استفاده همگانی از PCVs موجب کاهش قابل‌توجه بیماری‌های پنوموکوکی ناشی از سروتایپ‌های واکسنی شده است. بااین‌حال، میزان و پیامدهای جایگزینی سروتایپی در کشورهای مختلف متفاوت بوده است. در برخی کشورها، افزایش بیماری ناشی از سروتایپ‌های غیرواکسنی بخشی از کاهش حاصل از واکسیناسیون را تعدیل کرده است؛ هرچند این روند از نظر شدت و اهمیت بالینی یکسان نبوده است. داده‌های موجود از ایران عمدتاً به دوره پیش از اجرای واکسیناسیون همگانی مربوط هستند و می‌توانند مبنایی برای ارزیابی تغییرات آتی در توزیع سروتایپ‌ها فراهم نمایند.*

نتیجه‌گیری: *ارزیابی اثربخشی و پیامدهای بلندمدت برنامه واکسیناسیون پنوموکوکی در ایران مستلزم ایجاد و تقویت نظام پایش مستمر سروتایپ‌ها در موارد بیماری پنوموکوکی تهاجمی و کلونیزاسیون نازوفارنکس است. ثبت دقیق وضعیت واکسیناسیون، استفاده از روش‌های مولکولی با قدرت تفکیک بالا، از جمله توالی‌یابی کل ژنوم، و پایش هم‌زمان الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌توانند شواهد لازم را برای ارزیابی اثر برنامه و تصمیم‌گیری درباره ترکیب واکسن‌های آینده فراهم کنند.*

کلیدواژه‌ها: *Streptococcus pneumoniae ، جایگزینی سروتایپی، واکسن کونژوگه پنوموکوکی، پایش، ایران.*

مقدمه

Streptococcusسترپتوکوکوس پنومونیه از علل اصلی پنومونی، مننژیت و باکتریمی در کودکان به شمار می‌رود و با گسترش واکسن‌های کونژوگه، بار بیماری ناشی از آن در جهان به‌طور محسوسی کاهش یافته است (۱). این باکتری از اجزای فلور طبیعی نازوفارنکس است؛ کلونیزاسیون نازوفارنکس مرحله پیش‌نیاز بیماری و منشأ انتقال باکتری در جامعه محسوب می‌شود و کودکان مخزن اصلی آن هستند (۲).

بیش از ۹۰ سروتایپ استرپتوکوکوس پنومونیه شناسایی شده است؛ با این حال، بخش عمده بیماری های تهاجمی به تعداد

محدودی از آن‌ها نسبت داده می‌شود (۳). واکسن‌های کونژوگه نیز تنها سروتایپ‌های هدف خود را پوشش می‌دهند: PCV10 و PCV13 به‌ترتیب ۱۰ و ۱۳ سروتایپ را در بر می‌گیرند (3) و نسل‌های جدیدتر، PCV15 و PCV20، ظرفیت بالاتری دارند (4,5) (جدول ۱). از این رو واکسیناسیون همگانی، فشار انتخابی را بر ترکیب سروتایپ‌های در گردش تغییر می‌دهد.

جدول ۱. ترکیب سروتایپی واکسن‌های کونژوگه پنوموکوک

واکسن	سروتایپ‌ها	منبع
PCV10	۱, ٤, ٥, ٢٣F, ١٩F, ١٨C, ١٤, ٩V, ٧F, ٦B	(3)
PCV13	سروتایپ‌های PCV10 به‌علاوه ٣, ٦A و ١٩A	(3)
PCV15	سروتایپ‌های PCV13 به‌علاوه ٢٢F و ٣٣F	(4)
PCV20	سروتایپ‌های PCV15 به‌علاوه ٨, ١٢F, ١١A, ١٠A و ١٥B	(5)

پیش از ورود واکسن به برنامه ایمن‌سازی کشوری، یک مطالعه هزینه‌اثربخشی در ایران نشان داد که افزودن واکسن کونژوگه پنوموکوکی ۱۳ ظرفیتی (PCV۱۳) به برنامه ایمن‌سازی کودکان زیر پنج سال مقرون‌به‌صرفه است (۶). واکسن پنوموکوک در مرداد سال ۱۴۰۳ (۲۰۲۴) به برنامه ایمن‌سازی کشوری ایران افزوده شد (۷) و بر اساس گزارش‌های موجود، در سنین ۲، ۴ و ۱۲ ماهگی تجویز می‌شود (۸)؛ الگویی شامل دو دوز اولیه و یک دوز یادآور (۱+۲). با آغاز اجرای این برنامه، بررسی تغییرات احتمالی در توزیع سروتایپ‌های پنوموکوک در گردش و شناسایی سازوکارهای لازم برای پایش مستمر این تغییرات اهمیت ویژه‌ای یافته است. بر این اساس، مقاله حاضر با هدف مرور شواهد جهانی درباره جایگزینی سروتایپی پس از اجرای برنامه‌های واکسیناسیون همگانی و تبیین الزامات و اولویت‌های پایش آن در ایران تدوین شده است.

مفهوم جایگزینی سروتایپی

واکسن‌های کونژوگه پنوموکوکی (PCVs)، ایمنی اختصاصی علیه پلی‌ساکاریدهای کپسولی سروتایپ‌های هدف ایجاد می‌کنند. این واکسن‌ها علاوه بر ایجاد حفاظت مستقیم در کودکان واکسینه‌شده، با کاهش کلونیزاسیون نازوفارنکس توسط سروتایپ‌های واکسنی، انتقال آن‌ها را در جامعه کاهش می‌دهند و از این طریق، موجب حفاظت غیرمستقیم از افراد غیر واکسینه نیز می‌شوند (۹،۱۰). با توجه به ماهیت رقابتی محیط نازوفارنکس، کاهش سروتایپ‌های واکسنی می‌تواند فرصت بیشتری برای استقرار و کلونیزاسیون سروتایپ‌های غیرواکسنی (NVTs) فراهم نماید. افزایش کلونیزاسیون یا بیماری ناشی از این سروتایپ‌ها پس از اجرای برنامه واکسیناسیون، جایگزینی سروتایپی نامیده می‌شود (۱۱،۱۲). در سطح کلونیزاسیون، افزایش سروتایپ‌های غیرواکسنی معمولاً بخش قابل‌توجهی از کاهش کلونیزاسیون ناشی از سروتایپ‌های واکسنی را جبران می‌کند (۱۲،۱۳). بااین‌حال، پیامدهای این پدیده بر بار بیماری به میزان تهاجم‌پذیری سروتایپ‌های جایگزین و شرایط اپیدمیولوژیک هر منطقه و عوامل متعددی بستگی دارد (۱۴). نخست، سروتایپ‌های پنوموکوک از نظر توانایی ایجاد بیماری تهاجمی با یکدیگر تفاوت دارند و این تفاوت‌ها در طول زمان و در مناطق جغرافیایی مختلف تا حدی پایدار هستند (۱۵). بنابراین، افزایش کلونیزاسیون با سروتایپی با تهاجم‌پذیری پایین ممکن است تأثیر محدودی بر بار بیماری داشته باشد؛ درحالی‌که

گسترش سروتایپی با تهاجم‌پذیری بالا می‌تواند بخشی از دستاوردهای واکسیناسیون را خنثی نماید (۱۴). دوم، توزیع سروتایپ‌های در گردش پیش از اجرای برنامه واکسیناسیون و دامنه پوشش سروتایپی واکسن، در تعیین سروتایپ‌هایی که احتمال بیشتری برای جایگزینی سروتایپ‌های واکسنی دارند، نقش مهمی ایفا می‌کنند (۱۲،۱۶). سوم، ساختار سنی جمعیت نیز بر الگوی مشاهده‌شده جایگزینی تأثیرگذار است؛ برای مثال، در انگلستان، جایگزینی سروتایپی عمدتاً در بزرگسالان مشاهده شده است (۱۷).

جایگزینی سروتایپی باید از پدیده سوئیچ کپسولی (Capsular switching) متمایز شود. در سوئیچ کپسولی، یک سویه پنوموکوک در اثر نوترکیبی ژنتیکی، سروتایپ کپسولی خود را تغییر می‌دهد؛ فرایندی که می‌تواند به فرار از ایمنی ناشی از واکسن کمک نماید (۱۸،۱۹). گسترش سروتایپ غیرواکسنی ^{7}C در انگلستان، مرتبط با گسترش کلون $ST177$ و ارتباط ژنتیکی آن با سروتایپ واکسنی ^{19}F، نمونه‌ای از این پدیده به شمار می‌رود (۲۰). شناسایی چنین رویدادهایی صرفاً با استفاده از روش‌های متداول سروتایپینگ امکان‌پذیر نیست و به روش‌های مولکولی با قدرت تفکیک بالاتر، مانند توالی‌یابی کل ژنوم، نیاز دارد.

شواهد جهانی

در ایالات متحده، پس از معرفی PCV7، بروز بیماری ناشی از سروتایپ‌های غیر PCV7 افزایش یافت و سروتایپ ^{19}A نقش برجسته‌ای در این میان داشت (10,21). افزایش ^{19}A با افزایش سویه‌های مقاوم همراه بود؛ با این حال، برنامه PCV7 در مجموع موجب کاهش بیماری ناشی از سویه‌های مقاوم به دارو شد (22). پس از جایگزینی PCV7 با PCV13، کاهش بیماری ناشی از سروتایپ‌های افزوده‌شده، از جمله ^{19}A، و اثر غیرمستقیم در بزرگسالان گزارش گردید (23).

در انگلستان و ولز، طی چهار سال پس از معرفی PCV^{13}، بیماری پنوموکوکی تهاجمی ناشی از سروتایپ‌های تحت پوشش واکسن به‌طور چشمگیری کاهش یافت؛ بااین‌حال، بخشی از این کاهش با افزایش بیماری ناشی از سروتایپ‌های غیرواکسنی همراه بود (۲۴). داده‌های بلندمدت‌تر نشان دادند که بروز بیماری تهاجمی ناشی از سروتایپ‌های خارج از پوشش PCV^{13}، در مقایسه با دوره پیش از معرفی PCV^{7}، تقریباً دو برابر شده است. تا سال‌های ۲۰۱۶–۲۰۱۷، سروتایپ‌های ۸، ^{12}F و ^{9}N در مجموع بیش از ۴۰ درصد موارد بیماری ناشی از سروتایپ‌های غیرواکسنی را تشکیل می‌دادند. بخش عمده این افزایش در بزرگسالان مشاهده شد، درحالی‌که بروز بیماری در کودکان زیر پنج سال نسبتاً ثابت باقی ماند (۱۷).

تجربه استرالیا از نظر بررسی تغییرات اپیدمیولوژیک بیماری پنوموکوکی پس از معرفی واکسن‌های کونژوگه اهمیت دارد. پس از ورود PCV^{7}، کاهش بیماری ناشی از سروتایپ‌های واکسنی با افزایش بیماری ناشی از سروتایپ‌های غیرواکسن ، از جمله سروتایپ ^{19}A، همراه بود (۲۵). پایش طولانی‌مدت پس از معرفی برنامه متوالی PCV^{7} و PCV^{13} نیز نشان داد که با کاهش بیماری ناشی از سروتایپ‌های تحت پوشش واکسن، بیماری ناشی از برخی سروتایپ‌های خارج از پوشش PCV^{13} افزایش یافت (۲۶). این یافته‌ها نشان می‌دهند که کاهش بیماری ناشی از سروتایپ‌های واکسنی لزوماً به کاهش متناسب بار کلی بیماری پنوموکوکی منجر نمی‌شود و پایش مستمر سروتایپ‌ها پیش و پس از اجرای برنامه واکسیناسیون برای شناسایی و ارزیابی جایگزینی سروتایپی ضروری است.

در سطح کلونیزاسیون نیز مشاهدات مشابهی گزارش شده است؛ برای نمونه در کیلیفی (کنیا)، پس از معرفی PCV^{10} حمل سروتایپ‌های واکسنی کاهش و حمل NVT افزایش یافت (۱۳). تحلیل تجمیعی داده‌های چندین مرکز مراقبتی نیز نشان داد که کاهش بیماری ناشی از سروتایپ‌های واکسنی با درجاتی از افزایش بیماری ناشی از NVT همراه است و میزان این افزایش بین مناطق متفاوت است (۲۷). میزان اثربخشی واکسن‌های کونژوگه پنوموکوکی در برابر سروتایپ‌های مختلف یکسان نیست؛ برای مثال، اثربخشی PCV^{13} علیه سروتایپ ۳ در مقایسه با بسیاری از سروتایپ‌های

دیگر کمتر گزارش شده است (۲۸). همچنین، الگوی سروتایپ‌های باقی‌مانده و تغییرات توزیع آن‌ها پس از واکسیناسیون، تحت تأثیر نوع واکسن، ترکیب سروتایپ‌های در گردش و برنامه زمان‌بندی تجویز واکسن در هر کشور قرار دارد (۱۶). خلاصه این شواهد در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲. خلاصه شواهد جایگزینی سروتایپی در برخی کشورها و مناطق

کشور /منطقه	واکسن و برنامه	یافته اصلی	منبع
ایالات متحده	PCV7 و سپس PCV13	افزایش بیماری ناشی از NVT (به‌ویژه ۱۹A) پس از PCV7؛ کاهش ۱۹A و اثر غیرمستقیم بر بزرگسالان پس از PCV13	(21,23)
انگلستان و ولز	PCV13 (پس از PCV7)	کاهش بیماری ناشی از سروتایپ‌های واکسنی؛ افزایش حدود دو برابری بیماری ناشی از NVT (۸, ۱۲F و ۹N)، عمدتاً در بزرگسالان	(17,24)
استرالیا	PCV7 و سپس PCV13	پس از PCV۷، کاهش بیماری ناشی از سروتایپ‌های واکسنی و افزایش سروتایپ‌های غیرواکسن، به‌ویژه ۱۹A؛ پس از معرفی PCV۱۳، بیماری ناشی از ۱۹A کاهش یافت، اما بیماری ناشی از سروتایپ‌های خارج از PCV۱۳ افزایش پیدا کرد.	(25,26)
کیلیفی (کنیا)	PCV10	کاهش حمل سروتایپ‌های واکسنی و افزایش حمل NVT	(13)
تحلیل تجمیعی چندمرکزی	انواع PCV	افزایش بیماری ناشی از NVT با دامنه متغیر بین مناطق	(27)

ملاحظات کلیدی در تفسیر روندهای تغییر سروتایپی

تفسیر دقیق تغییرات سروتایپی پنوموکوک پیچیده‌تر از آن است که در نگاه نخست به نظر می‌رسد. نخست، بروز بیماری تهاجمی پنوموکوکی حتی پیش از اجرای برنامه‌های واکسیناسیون نیز ممکن است دستخوش نوسان‌های زمانی شود. ازاین‌رو، بدون وجود داده‌های پایه کافی و قابل‌مقایسه، تفکیک تغییرات طبیعی روند بیماری از اثرات ناشی از واکسیناسیون دشوار خواهد بود (۱۴). دوم، همه‌گیری کووید-۱۹ در بسیاری از کشورها موجب تغییرات قابل‌توجهی در بروز بیماری‌های تهاجمی پنوموکوکی شد (۲۹). بنابراین، روندهای مشاهده‌شده در سال‌های پس از همه‌گیری ممکن است تحت تأثیر عواملی مستقل از واکسیناسیون نیز قرار گرفته باشند. این موضوع در ارزیابی اثرات برنامه واکسیناسیون پنوموکوک در ایران، که پس از همه‌گیری کووید-۱۹ آغاز شده است، اهمیت ویژه‌ای دارد.

سوم، روش مورد استفاده برای تعیین سروتایپ می‌تواند بر نتایج و تفسیر تغییرات مشاهده‌شده تأثیر بگذارد. روش Quellung، مبتنی بر واکنش آنتی‌ژن–آنتی‌بادی با استفاده از آنتی‌سرم‌های اختصاصی و مشاهده میکروسکوپی، از روش‌های مرجع سروتایپینگ پنوموکوک محسوب می‌شود (۳۰). در مقابل، برخی روش‌های مبتنی بر واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) تنها قادر به شناسایی مجموعه محدودی از سروتایپ‌ها هستند؛ برای مثال، آزمون real-time PCR متوالی پیمنتا ۲۱ سروتایپ را پوشش می‌دهد (۳۱) و در نتیجه ممکن است قادر به شناسایی برخی سروتایپ‌های جایگزین یا نوظهور نباشد. در مقابل، توالی‌یابی کل ژنوم (WGS) علاوه بر فراهم‌کردن امکان تعیین دقیق سروتایپ، اطلاعات ارزشمندی درباره ساختار ژنتیکی و lineage باکتریایی نیز ارائه می‌دهد (۳۲، ۳۳). بنابراین، استفاده از روش‌های متفاوت در دوره‌های پیش و پس از واکسیناسیون ممکن است به تفاوت‌های ظاهری در توزیع سروتایپ‌ها منجر شود که لزوماً بازتاب‌دهنده تغییرات واقعی اپیدمیولوژیک نیستند. در نتیجه، استانداردسازی روش‌های آزمایشگاهی و استفاده از رویکردهای یکسان و قابل مقایسه در پایش طولی سروتایپ‌ها، برای ارزیابی معتبر روندهای جایگزینی سروتایپی ضروری است.

سروتایپ‌های پنوموکوک و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی

ارتباط میان سروتایپ‌های پنوموکوک و مقاومت آنتی‌بیوتیکی، یکی از دلایل مهم ضرورت پایش تغییرات سروتایپی پس از واکسیناسیون است. تجربه ایالات متحده نشان داده است که برخی سروتایپ‌های جایگزین، از جمله سروتایپ ۱۹A، می‌توانند با مقاومت آنتی‌بیوتیکی مرتبط باشند (۲۲). در ایران نیز مقاومت پنوموکوک به آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند کوتریموکسازول، پنی‌سیلین و اریترومایسین قابل‌توجه گزارش شده است (۳۴).

بر این اساس، پایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی باید در کنار تعیین سروتایپ انجام شود و نتایج به تفکیک سروتایپ گزارش شوند. چنین رویکردی امکان بررسی این موضوع را فراهم می‌کند که آیا تغییر در ترکیب سروتایپ‌های در گردش پس از اجرای برنامه واکسیناسیون با افزایش یا کاهش مقاومت آنتی‌بیوتیکی همراه است یا خیر. افزون بر این، داده‌های ژنومی می‌توانند با فراهم‌کردن امکان بررسی هم‌زمان سروتایپ، دودمان ژنتیکی(genetic lineage) باکتری و تعیین‌کننده‌های ژنتیکی مقاومت، به درک دقیق‌تر ارتباط میان این عوامل کمک نمایند (۳۳).

واکسن‌های با ظرفیت پوشش سروتایپی بالاتر و ملاحظات سیاست‌گذاری

توسعه واکسن‌های کونژوگه پنوموکوکی با ظرفیت پوشش سروتایپی بالاتر، یکی از راهبردهای مقابله با چالش جایگزینی سروتایپی پس از واکسیناسیون همگانی است. واکسن PCV۱۵، علاوه بر سروتایپ‌های موجود در PCV۱۳، دو سروتایپ ۲۲F و ۳۳F را نیز پوشش می‌دهد (۴). واکسن PCV۲۰ نیز هفت سروتایپ اضافی شامل ۸، ۱۱A، ۱۰A، ۲۲F، ۱۵B، ۱۲F و ۳۳F را در مقایسه با PCV۱۳ هدف قرار می‌دهد (۵). اهمیت این موضوع از آن جهت است که سروتیپ‌های ۸ و ۱۲F از جمله سروتایپ‌هایی هستند که پس از معرفی واکسن‌های کونژوگه در انگلستان افزایش یافته‌اند (جدول ۱). همچنین، سروتیپ‌های ۳، ۶A و ۱۹A در ترکیب PCV۱۰ وجود ندارند و از PCV۱۳ به بعد تحت پوشش قرار می‌گیرند (۳). بنابراین، نوع واکسن مورد استفاده در برنامه ایمن‌سازی ایران می‌تواند بر الگوی سروتیپی بیماری و میزان بروز بیماری ناشی از سروتیپ‌های تحت پوشش و خارج از پوشش واکسن تأثیر بگذارد.

سازمان جهانی بهداشت در سپتامبر ۲۰۲۵ بیانیه خود را درباره واکسن‌های کونژوگه پنوموکوکی به‌روزرسانی کرد و بر

ضرورت پایش دقیق پوشش و اثربخشی واکسن، به‌ویژه در برنامه‌های ایمن‌سازی با تعداد دوز کمتر، تأکید ورزید (۳۵). در بیانیه سال ۲۰۱۹ نیز برنامه‌های واکسیناسیون سه دوزی بدون دوز یادآور (۳+۰) و دو دوزی همراه با یک دوز یادآور (۱+۲) به‌عنوان گزینه‌های قابل استفاده مطرح شده بودند (۳). بر این اساس، تصمیم‌گیری درباره تغییر نوع واکسن یا بازنگری در زمان‌بندی دوزهای واکسیناسیون در ایران باید بر شواهد اپیدمیولوژیک بومی، به‌ویژه داده‌های مربوط به توزیع سروتایپی پنوموکوک، روند تغییرات سروتایپی پس از ورود واکسن به برنامه ایمن‌سازی و بار بیماری ناشی از سروتایپ‌های خارج از پوشش واکسن، استوار باشد. تقویت نظام پایش مولکولی و سروتایپی، در کنار ارزیابی مستمر اثربخشی برنامه واکسیناسیون، می‌تواند شواهد لازم را برای انتخاب واکسن مناسب و بهینه‌سازی راهبرد ایمن‌سازی در کشور فراهم نماید.

وضعیت سروتایپ‌ها در ایران پیش از برنامه کشوری

مرور سیستماتیک ۸ مطالعه انجام شده در ایران نشان داد که در موارد بیماری تهاجمی پنوموکوکی، سروتایپ‌های ۲۳F (۱۶/۴ ٪)، ۱۹F (۱۵/۲٪)، ۱۹A (۱۱/۳٪) و B/۶A (۹/۲ ٪) شایع‌ترین هستند و پوشش بالقوه سروتایپی واکسن های PCV10 و PCV13 در بیماران مبتلا به بیماری تهاجمی پنوموکوکی به ترتیب ۶۷/۱٪ و ۷۳/۸٪ برآورد شد؛ در حاملین سالم نیز سروتایپ‌های B, ۱۹F/۶A و ۱۴ در صدر قرار داشتند (36). مرور نظام‌مند دیگری نیز میزان کلونیزاسیون نازوفارنژیال پنوموکوک را حدود ۲۰٪ گزارش کرد. در این مرور، بیشترین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی به‌ترتیب در برابر کوتریموکسازول، پنی‌سیلین و اریترومایسین مشاهده شد. مطالعات منطقه‌ای در ایران، از جمله بررسی سویه‌های پنوموکوک عامل بیماری تهاجمی در کودکان تهران، نیز در راستای تعیین الگوی سروتایپی و بررسی ویژگی‌های اپیدمیولوژیک پنوموکوک انجام شده‌اند (37).

این داده‌ها چند نکته را روشن می‌سازند. نخست، با توجه به پوشش بالقوه سروتایپی ۷۳/۸ درصدی PCV۱۳، حدود یک‌چهارم سروتایپ‌های شناسایی‌شده در موارد بیماری تهاجمی پنوموکوکی پیش از معرفی واکسن، خارج از پوشش این واکسن قرار داشته‌اند (۳۶). این سروتایپ‌ها می‌توانند زمینه‌ای برای بروز و گسترش جایگزینی سروتیپی پس از اجرای برنامه واکسیناسیون فراهم نمایند.دوم، سروتایپ ۱۹A (۱۱/۳٪) تنها در PCV۱۳ و نسل‌های بعدی وجود دارد (۳,۳۶)؛ بنابراین در صورت استفاده از PCV۱۰، سهم این سروتایپ در پایش‌ها اهمیت ویژه می‌یابد. سوم، محدود بودن تعداد مطالعات منتشرشده (۳۶) نشان می‌دهد که تصویر جامعی از وضعیت پایه سروتیپی پنوموکوک در سطح کشور هنوز در دسترس نیست. در مطالعه رمضانی و همکاران (۳۸)، که پیش از ورود واکسن کونژوگه پنوموکوک به برنامه ایمن‌سازی کشوری و در کودکان واکسینه‌نشده انجام شد، سروتایپ‌های ۲۳F (۱۲/۲۶ درصد) ، ۱۹F (۱۰/۸۵ درصد)، ۱۴ (۸/۰۲٪)، ۱۵B (۷/۵۵ درصد) و ۶A (۷/۰۸ درصد) بیشترین فراوانی را در میان سروتایپ‌های شناسایی‌شده داشتند و داده‌ای پایه برای ارزیابی تغییرات آتی فراهم کردند. با توجه به استفاده از PCV۱۰ در برنامه کشوری، پایش سروتایپ‌های خارج از پوشش این واکسن، به‌ویژه ۱۹A و ۱۵B، در کنار بررسی روند سروتایپ‌های تحت پوشش اهمیت دارد. همچنین، فراوانی قابل‌توجه سروتایپ ۱۹A در مطالعات بیماری پنوموکوکی مهاجم (IPD) در ایران، ضرورت بررسی تغییرات آن پس از معرفی واکسن را تقویت می‌کند.

بااین‌حال، به‌دلیل استفاده از PCV۱۳ در بخشی از جمعیت کودکان بصورت موردی پیش از اجرای برنامه کشوری، مقایسه مطالعات باید با در نظر گرفتن وضعیت واکسیناسیون و ویژگی‌های جمعیت‌های مورد بررسی انجام شود. در نهایت، تعیین میزان واقعی جایگزینی سروتیپی و ارتباط آن با مقاومت آنتی‌بیوتیکی مستلزم پایش مستمر و مقایسه داده‌های قابل‌مقایسه پیش و پس از اجرای برنامه واکسیناسیون، با تمرکز بر تغییرات فراوانی و میزان حمل سروتایپ های واکسنی و غیرواکسنی است (۳۶,۳۸).

الزامات پایش پس از آغاز برنامه واکسیناسیون کشوری

ارزیابی جایگزینی سروتیپی پس از معرفی واکسن‌های کونژوگه پنوموکوکی، مستلزم سه مؤلفه اساسی است: وجود داده‌های پایه معتبر پیش از معرفی واکسن، اجرای نظام مراقبت مستمر پس از آغاز برنامه با استفاده از روش‌های استاندارد و قابل‌مقایسه، و تفسیر صحیح روندهای مشاهده‌شده با درنظرگرفتن تغییرات زمانی و تحولات احتمالی در کیفیت و پوشش نظام مراقبت (۱۴). بر این اساس، اقدامات زیر برای پایش مؤثر تغییرات سروتیپی و ارزیابی پیامدهای برنامه واکسیناسیون پیشنهاد می‌شوند.

۱) مراقبت فعال از بیماری تهاجمی پنوموکوکی(IPD)

بیماری تهاجمی پنوموکوکی (IPD) به عفونتی اطلاق می‌شود که در آن *Streptococcus pneumoniae* از یک محل

استریل بدن، مانند خون، مایع مغزی‌نخاعی یا مایع پلور، شناسایی شود. پیشنهاد می‌شود شبکه‌ای از مراکز دیده‌بان (Sentinel) با پراکندگی جغرافیایی مناسب در استان‌های مختلف کشور ایجاد و جمعیت تحت پوشش هر مرکز به‌طور مشخص تعریف شود تا امکان محاسبه میزان بروز بیماری فراهم آید. ثبت اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران، شامل سن، جنس، تظاهرات بالینی، بیماری‌های زمینه‌ای، پیامد بیماری و سابقه واکسیناسیون، و همچنین ارسال سویه‌های پنوموکوک به آزمایشگاه مرجع برای تعیین سروتیپ و بررسی ویژگی‌های میکروبیولوژیک، ضروری است. داده‌های حاصل از مطالعات چندمرکزی در کشورهای مختلف، مبنای مهمی برای تحلیل روندهای اپیدمیولوژیک و تفسیر تغییرات سروتیپی بوده‌اند (۲۷).

۲) روش‌های آزمایشگاهی استاندارد و با قدرت تفکیک بالا. برای سروتایپینگ روتین کلیه سویه‌ها می‌توان از واکنش Quellung یا Multiplex PCR استفاده کرد (30,31). توالی‌یابی کل ژنوم (WGS) برای زیرگروهی از سویه‌ها (از جمله سویه‌های کودکان واکسینه‌شده، سروتایپ‌های جدید یا غیرمنتظره و سویه‌های مقاوم) این روش هم امکان تعیین دقیق‌تر سروتایپ را فراهم می‌کند (32) و هم به شناسایی lineages ژنتیکی پنوموکوک کمک می نماید. این رویکرد برای شناسایی تغییر سروتیپ ناشی از تغییرات ژنتیکی کپسول یا سوئیچ کپسولی و ردیابی گسترش کلون‌های جدید پنوموکوک ضروری است؛ همان‌گونه که افزایش شیوع سروتایپ 7C در انگلستان اهمیت این موضوع را نشان داد (۱۹,۲۰). همچنین، اجرای برنامه‌های کنترل کیفی خارجی، استانداردسازی روش‌های آزمایشگاهی میان مراکز مختلف و ایجاد و نگهداری بانک سویه‌های پنوموکوک برای تضمین کیفیت داده‌ها و امکان مقایسه نتایج در طول زمان ضروری است.

۳) مطالعات کلونیزاسیون نازوفارنکس. حمل نازوفارنژیال پنوموکوک یکی از شاخص‌های زودهنگام تغییر در ترکیب سروتایپی در جامعه است؛ زیرا تغییر در الگوی کلونیزاسیون می‌تواند پیش‌درآمدی بر تغییرات بعدی در الگوی بیماری‌های پنوموکوکی باشد (۱۲,۱۳). مطالعات مقطعی تکرارشونده، برای مثال در فواصل سال، با استفاده از روش‌های استاندارد نمونه‌گیری و شناسایی پنوموکوک و با تبعیت از دستورالعمل‌های سازمان جهانی بهداشت حائز اهمیت هستند. در این مطالعات، نمونه‌گیری از کودکان سالم در گروه‌های سنی از پیش تعیین‌شده و ثابت صورت گیرد تا امکان مقایسه تغییرات زمانی در میزان حمل و توزیع سروتایپی فراهم شود. همچنین، مقایسه کودکان واکسینه‌شده و غیر واکسینه و تطبیق یافته‌ها با داده‌های پایه پیش از آغاز برنامه واکسیناسیون، برای ارزیابی تغییرات مرتبط با اجرای برنامه و شناسایی نشانه‌های احتمالی جایگزینی سروتیپی اهمیت دارد (39).

۴) ثبت وضعیت واکسیناسیون و برآورد اثربخشی واکسن. برآورد اثربخشی واکسن به تفکیک سروتایپ، با استفاده از روش indirect cohort، مستلزم تعیین سروتایپ سویه‌ها و دسترسی به اطلاعات دقیق وضعیت واکسیناسیون افراد مبتلاست (۴۰). بنابراین، تعداد دوزهای دریافت‌شده، تاریخ تزریق هر دوز و نوع واکسن مصرفی باید از طریق پرونده‌های واکسیناسیون کشوری استخراج و ثبت شوند. همچنین، سروتایپ‌های تحت پوشش واکسن (VT) و سروتایپ‌های خارج از پوشش واکسن (NVT) باید بر اساس ترکیب سروتایپی واکسن مورد استفاده در برنامه ملی ایمن‌سازی، تعریف شوند.

۵) پایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی به تفکیک سروتایپ. پایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی باید هم‌زمان با تعیین سروتایپ انجام شود و نتایج به تفکیک سروتایپ گزارش شوند تا مشخص شود آیا سروتایپ‌هایی که پس از اجرای برنامه واکسیناسیون افزایش می‌یابند، از نظر الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی با سروتایپ‌های پیشین تفاوت دارند و به‌ویژه، آیا با مقاومت بیشتر یا کمتری در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها همراه هستند.(22,34)

۶) پایش در بزرگسالان و سالمندان. از آنجا که بخش عمده جایگزینی سروتایپی در انگلستان در جمعیت بزرگسالان رخ داده (۱۷) و اثرات غیرمستقیم واکسیناسیون کودکان بر الگوی بیماری‌های پنوموکوکی در بزرگسالان نیز مشاهده شده است (۲۳)، پایش تغییرات سروتایپی باید علاوه بر کودکان، بزرگسالان و سالمندان را نیز در برگیرد.

۷) پایش پوشش واکسیناسیون و رعایت زمان‌بندی دوزها. اثربخشی برنامه واکسیناسیون و تفسیر تغییرات الگوی سروتایپی به میزان پوشش واکسیناسیون و دریافت به‌موقع دوزها مطابق برنامه زمان‌بندی‌شده وابسته است. ازاین‌رو، پایش مستمر پوشش واکسیناسیون و میزان پایبندی به زمان‌بندی توصیه‌شده دوزها، برای ارزیابی دقیق اثرات برنامه و تفسیر صحیح روندهای جایگزینی سروتایپی ضروری است.

سند توصیه‌ای سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۲۵ نیز بر اهمیت پایش دقیق پوشش واکسیناسیون و ارزیابی اثرات برنامه‌های ایمن‌سازی تأکید دارد.(35)

۸) **ساختار و حکمرانی داده‌ها**. پیشنهاد می‌شود شبکه‌ای متشکل از آزمایشگاه‌های مرجع و مراکز دیده‌بان، همراه با یک پایگاه داده ملی یکپارچه و سازوکار مشخص گزارش‌دهی سالانه به کمیته مشورتی ملی ایمن‌سازی، ایجاد شود. این کمیته می‌تواند با تعیین معیارها و آستانه‌های از پیش تعریف شده، از جمله افزایش سهم سروتایپ‌های NVT در موارد بیماری تهاجمی پنوموکوکی، چارچوبی برای بازبینی شواهد و ارزیابی ضرورت بازنگری در انتخاب واکسن فراهم سازد. این موضوع با توجه به توسعه واکسن‌های کونژوگه پنوموکوکی با پوشش سروتیپی گسترده‌تر، از جمله PCV۱۵ و PCV۲۰، اهمیت ویژه‌ای دارد (۴،۵).

۹) **افق زمانی پایش**. پایش تغییرات سروتیپی باید دست‌کم طی چند سال ادامه یابد؛ زیرا در انگلستان، افزایش سروتایپ‌های جایگزین، چندین سال پس از معرفی واکسن PCV۱۳ شتاب گرفت (۱۷). ازاین‌رو، اجرای برنامه پایش می‌تواند به‌صورت مرحله‌ای طراحی شود؛ به‌گونه‌ای که در سال‌های نخست، زیرساخت‌های مراقبت اپیدمیولوژیک و ظرفیت آزمایشگاهی تثبیت شوند، سپس مطالعات کلونیزاسیون نازوفارنکس و برآورد اثربخشی واکسن توسعه یابند و در ادامه، روندهای اپیدمیولوژیک و تغییرات الگوی سروتایپی به‌صورت سالانه تحلیل و گزارش شوند. یافته‌های حاصل نیز باید به‌طور مستمر در ارزیابی برنامه واکسیناسیون و بازنگری سیاست‌های پیشگیری و کنترل بیماری‌های پنوموکوکی مورد استفاده قرار گیرند.

اولویت‌های پژوهشی پیشنهادی

با توجه به خلأهای موجود در شواهد اپیدمیولوژیک ایران، تقویت نظام مراقبت دیده‌بان برای پایش تغییرات سروتایپ‌های واکسنی و غیرواکسنی در بیماری تهاجمی پنوموکوکی و کلونیزاسیون نازوفارنکس ضروری است (۱۳،۱۴،۲۷،۳۹). همچنین، ارزیابی اثربخشی سروتایپ‌ویژه واکسن، به‌ویژه علیه سروتایپ‌های۳ و ۱۹A، با بهره‌گیری از روش‌هایی نظیر indirect cohort باید در اولویت قرار گیرد شواهد حاصل از این مطالعات می‌تواند در شناسایی تفاوت‌های احتمالی اثربخشی واکسن علیه سروتایپ‌های مختلف نقش داشته باشد (۲۸،۴۰) . پایش هم‌زمان سروتایپ‌ها، مقاومت آنتی‌بیوتیکی و ویژگی‌های ژنتیکی با استفاده از توالی‌یابی کل ژنوم (WGS) نیز اهمیت دارد (۲۲،۳۳). در نهایت، به‌روزرسانی تحلیل‌های هزینه اثربخشی بر اساس بار بیماری، تغییرات سروتایپی و اثربخشی واکسن می‌تواند تصمیم‌گیری درباره انتخاب واکسن و برنامه زمان‌بندی دوزها را بهبود بخشد (6,35).

محدودیت‌های مقاله

این مقاله از نوع مروری روایی است و بر اساس جست‌وجوی نظام‌مند و پروتکل از پیش تعیین‌شده تدوین نشده است؛ بنابراین، احتمال نادیده ماندن برخی شواهد مرتبط وجود دارد. همچنین، به دلیل محدودیت داده‌های منتشرشده پس از ورود واکسن کونژوگه پنوموکوکی (PCV) به برنامه ایمن‌سازی کشوری ایران، ارزیابی مستقیم تغییرات توزیع سروتایپ‌ها و روند جایگزینی سروتایپی در دوره پس از واکسیناسیون در حال حاضر امکان‌پذیر نیست. ازاین‌رو، تحلیل روندهای احتمالی در ایران عمدتاً بر شواهد حاصل از مطالعات سایر کشورها استوار است و تعمیم این یافته‌ها باید با توجه به تفاوت‌های اپیدمیولوژیک، الگوهای گردش سروتایپ‌ها و ویژگی‌های برنامه واکسیناسیون با احتیاط صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

جایگزینی سروتایپی از پیامدهای قابل‌انتظار واکسیناسیون با واکسن‌های کونژوگه پنوموکوکی است؛ بااین‌حال، میزان بروز و تأثیر آن بر بار بیماری در کشورهای مختلف، متفاوت است. تجربه کشورهایی مانند انگلستان نشان می‌دهد که کاهش بیماری ناشی از سروتایپ‌های واکسنی، لزوماً به حذف کامل بار بیماری پنوموکوکی منجر نمی‌شود و افزایش سهم سروتایپ‌های غیرواکسنی می‌تواند بخشی از دستاوردهای برنامه واکسیناسیون را تعدیل نماید. در ایران، با آغاز برنامه ایمن‌سازی کشوری، داده‌های اپیدمیولوژیک پیش از ورود واکسن، مبنای مهمی برای ارزیابی تغییرات آتی خواهند بود. ازاین‌رو، استقرار نظام پایش مستمر مبتنی بر مراقبت بیماری تهاجمی پنوموکوکی، مطالعات کلونیزاسیون نازوفارنکس، روش‌های دقیق سروتایپینگ و ثبت وضعیت واکسیناسیون، برای ارزیابی اثربخشی برنامه، شناسایی روندهای احتمالی جایگزینی سروتایپی و پشتیبانی از تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد درباره انتخاب واکسن و زمان‌بندی دوزها ضروری است.

REFERENCE

1. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. Lancet Glob Health. 2018;6(7):e744-57.
2. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis. 2004;4(3):144-54.
3. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019. Wkly Epidemiol Rec. 2019;94(8):85-104.
4. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Leidner AJ, Campos-Outcalt D, Morgan RL, et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. children: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(37):1174-81.
5. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(4):109-17.
6. Ezoji K, Yaghoubi M, Nojomi M, Mahmoody S, Mohsen-Zahraie S, Moradi-Lakeh M, et al. Cost-effectiveness of introducing the pneumococcal conjugate vaccine for children under 5 years in the Islamic Republic of Iran. East Mediterr Health J. 2019;25(10):686-97.
7. UNICEF Iran. UNICEF brings life-saving vaccines to Iran, reaching 1.5 million children (Internet). Tehran: UNICEF; 2025 Aug 6 (cited 2026 Oct 17). Available from: https://www.unicef.org/iran/en/press-releases/unicef-brings-life-saving-vaccines-iran-reaching-15-million-children
8. Tehran Times. Iran studies applying WHO New Vaccine Introduction Prioritization and Sequencing Toolkit (Internet). Tehran Times; 2026 Jul 13 (cited 2026 Oct 17). Available from: https://www.tehrantimes.com/news/528126
9. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med. 2003;348(18):1737-46.
10. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis. 2010;201(1):32-41.
11. Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from Haemophilus influenzae and prospects for Streptococcus pneumoniae. Emerg Infect Dis. 1999;5(3):336-45.
12. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. Lancet. 2011;378(9807):1962-73.
13. Hammitt LL, Akech DO, Morpeth SC, Karani A, Kihuha N, Nyongesa S, et al. Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae and non-typeable Haemophilus influenzae in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. Lancet Glob Health. 2014;2(7):e397-405.
14. Lewnard JA, Hanage WP. Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement. Lancet Infect Dis. 2019;19(6):e213-20.
15. Brueggemann AB, Peto TEA, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of Streptococcus pneumoniae in children. J Infect Dis. 2004;190(7):1203-11.

16. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae causing invasive disease in children in the post-PCV era: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(5):e0177113.
17. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2018;18(4):441-51.
18. Brueggemann AB, Pai R, Crook DW, Beall B. Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States. PLoS Pathog. 2007;3(11):e168.
19. Golubchik T, Brueggemann AB, Street T, Gertz RE Jr, Spencer CC, Ho T, et al. Pneumococcal genome sequencing tracks a vaccine escape variant formed through a multi-fragment recombination event. Nat Genet. 2012;44(3):352-5.
20. Makwana A, Ladhani SN, Kapatai G, Campion E, Fry NK, Sheppard C. Rapid spread of pneumococcal nonvaccine serotype 7C previously associated with vaccine serotype 19F, England and Wales. Emerg Infect Dis. 2018;24(10):1919-22.
21. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. J Infect Dis. 2007;196(9):1346-54.
22. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med. 2006;354(14):1455-63.
23. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. Lancet Infect Dis. 2015;15(3):301-9.
24. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MPE, 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(5):535-43.
25. Fitzgerald T, Massey PD, Islam F. Changes in invasive pneumococcal disease serotypes in a regional area of Australia following three years of 7vPCV introduction. Western Pac Surveill Response J. 2012;3(2):33-8.
26. Jayasinghe S, Menzies R, Chiu C, Toms C, Blyth CC, Krause V, et al. Long-term impact of a “3 + 0” schedule for 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in Australia, 2002–2014. Clin Infect Dis. 2017;64(2):175-83. doi:10.1093/cid/ciw72
27. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhan MA, Cherian T, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. PLoS Med. 2013;10(9):e1001517.
28. Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive disease caused by serotype 3 in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Clin Infect Dis. 2019;68(12):2135-43.
29. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden MCJ, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Neisseria meningitidis during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. Lancet Digit Health. 2021;3(6):e360-70.
30. Habib M, Porter BD, Satzke C. Capsular serotyping of Streptococcus pneumoniae using the Quellung reaction. J Vis Exp. 2014;(84):e51208.

31. Pimenta FC, Roundtree A, Soysal A, Bakir M, du Plessis M, Wolter N, et al. Sequential triplex real-time PCR assay for detecting 21 pneumococcal capsular serotypes that account for a high global disease burden. J Clin Microbiol. 2013;51(2):647-52.
32. Epping L, van Tonder AJ, Gladstone RA, The Global Pneumococcal Sequencing Consortium, Bentley SD, Page AJ, et al. SeroBA: rapid high-throughput serotyping of Streptococcus pneumoniae from whole genome sequence data. Microb Genom. 2018;4(7):e000186.
33. Gladstone RA, Lo SW, Lees JA, Croucher NJ, van Tonder AJ, Corander J, et al. International genomic definition of pneumococcal lineages, to contextualise disease, antibiotic resistance and vaccine impact. EBioMedicine. 2019;43:338-46.
34. Yousefi M, Mohammadi M, Afshar D, Nazari-Alam A. Evaluation of frequency, drug resistance and serotyping of Streptococcus pneumoniae in Iran: a systematic review. J Babol Univ Med Sci. 2021;23(1):189-98.
35. World Health Organization. WHO position paper: pneumococcal conjugate vaccines in infants and children aged <5 years – September 2025. Wkly Epidemiol Rec. 2025;100(39):411-37.
36. Alizadeh Chamkhaleh M, Esteghamati A, Sayyahfar S, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* among healthy carriers and clinical patients: a systematic review from Iran. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(12):2257-2267. doi:10.1007/s10096-020-03963-z.
37. Houri H, Karimi A, Saee Y, Fallah F, Rahbar M, Tabatabaei SR. Distribution of capsular types and drug resistance patterns of invasive pediatric Streptococcus pneumoniae isolates in Teheran, Iran. Int J Infect Dis. 2017; 57:21-6.
38. Rohani M, Ashrafian F, Sorouri R, et al. Baseline epidemiology study of nasopharyngeal carriage and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in children aged 6-59 months prior to the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Iran. J Infect Public Health. 2026;19(6):103242. doi:10.1016/j.jiph.2026.103242.
39. Satzke C, Turner P, Virolainen-Julkunen A, Adrian PV, Antonio M, Hare KM, et al. Standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae: updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group. Vaccine. 2013;32(1):165-79.
40. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. Lancet Infect Dis. 2014;14(9):839-46.