

T.C
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

129628

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİK
SAPTANMAYAN VE SAPTANAN TEKRARLAYAN
SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA
PNEUMOKOK POLİSAKKARİT ANTİKOR CEVABININ
ARAŞTIRILMASI**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fügen ERSOY

129628

Uzmanlık Tezi

Dr. Yaşar KANDUR

KÜLTÜRÜN ENFANZİ

Ankara 2003

Bu çalışmanın yapılmasında büyük yardımlarını gördüğüm başta hocalarım sayın Profesör Dr. Fügen ERSOY ve Profesör Dr. Özden SANAL olmak üzere tüm Pediatri İmmunoloji Ünitesi çalışanlarına , fedakarlıktan kaçınmayan .ileme saygılarımla şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Kandur Y., Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu ve immün yetmezlik tanısı alan hastalarda pnömokok serotiplerine karşı antikor cevabının araştırılması .Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2003.

Solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların başında Streptococcus pneumoniae gelmektedir. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu etyolojisi araştırılan ve zemininde hümorale immün yetmezlik saptanan hastalarda pnömokok serotiplerine karşı antikor oluşumunun bozuk olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle takip edilen beş ayrı immunolojik hastalık grubuna dahil hastaların pnömokok aşısı cevaplarını değerlendirmek ve bu değerlendirmenin sonuçlarını sağlıklı bireylerde bakılan pnömokok aşısı cevabı sonuçlarıyla karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmada, Haziran 1991 ve Ocak 2002 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Pediatrik İmmunoloji Ünitesinde tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle primer immün yetmezlik hastalığı yönünden araştırılan, unkonjuge pnömokok aşısı öncesi ve sonrası pnömokok antikor cevabı bakılmış olan iki yaş üzerindeki 105 hasta, dosya kayıtları esas alınarak değerlendirildi. Hastalar beş ayrı grupta incelendi: 1. gruptaki 25 hasta Selektif IgA eksikliği, 2. gruptaki 18 hasta yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), 3. gruptaki 16 hasta Ig G2 eksikliği, 4. gruptaki 14 hasta hipogammaglobulinemi ve 5. gruptaki 32 hasta primer immün yetmezlik bulunmayan tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu tanılarını almıştı. Kontrol grubu olarak, ünitemizde Haziran 1997 ve Ekim 1997 tarihleri arasında, tekrarlayan enfeksiyon hikayesi olmayan, 5-15 yaş arası sağlıklı 40 çocuk ile bu çocuklarda aynı metod ve aynı antijenlerle bakılan unkonjuge pnömokok aşısı cevabına yönelik sonuçlar kullanılmıştır.

CVID, IgG2 eksikliği ve hipogammaglobulinemi tanılı hasta gruplarında pnömokok aşısı sonrası her bir serotipe pozitif antikor cevabı alınan hastaların oranları ile aşısı sonrası serotiplere karşı antikor titre geometrik ortalamaları, kontrol grubunun değerlerinden anlamlı oranda düşük bulundu. İmmunolojik bir hastalık düşünülmeyen (immunoglobulin değerleri normal sınırlarda) ancak tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan hasta grubunda da aşısı sonrası tüm serotiplere karşı antikor titre geometrik ortalamaları, kontrol grubunun değerlerinden anlamlı oranda düşük bulundu. Selektif IgA eksikliği tanılı grupta pnömokok aşısı sonrası serotiplere antikor cevabı pozitif olan hastaların oranları, kontrol grubundaki değerlerden anlamlı olarak farklı değilken, aşısı sonrası tüm serotiplere karşı antikor titre geometrik ortalamaları, kontrol grubu değerlerinden anlamlı oranda düşük bulundu.

Literatürde Selektif IgA eksikliği tanısı almış, Ig G2 düzeyleri normal olan hastalarda saptanan pnömokok aşısı cevabı eksikliğinin, hangi immunolojik mekanizmalarla meydana geldiğine dair kesin bir bilgiye rastlanmadı.

CVID ve Ig G2 eksikliği tanılı hasta gruplarında saptanan pnömokok aşısı cevabı eksikliği önceki çalışmalarda da gösterilmişti.

Hipogammaglobulinemi (4.grup) ile tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu tanılarını altındaki (5.grup) gruplarda saptanan pnömokok polisakkarid aşısı cevap eksikliği, bu hastalarda ileriki yaşlarda gelişebilecek hümorale immün yetmezlik yönünden uyarıcı olmalıdır.

Çalışmamızda hasta gruplarında elde edilen polisakkarit pnömokok aşısı cevabındaki anlamlı düşüklük, bu hastalarda daha iyi cevap elde edilen konjuge pnömokok aşısının kullanılmasının uygun olacağını göstermektedir. Polisakkarit antikor cevapsızlığı

saptanan hastalarda konjuge aşı kullanılarak ortaya çıkan cevaplarının karşılaştırılması, cevap alınamayan ve özellikle sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda intravenöz immunoglobulin profilaksisinin yapılması doğru bir yaklaşım olacaktır.

Anahtar kelimeler: Polisakkarid pnömokok aşılması, antipolisakkarid antikor, solunum sistemi enfeksiyonu, immün yetmezlik.



ABSTRACT

Kandur Y., Preimmunization and postimmunization pneumococcal antibody titers in children with immunodeficiency and recurrent respiratory tract infections. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Paediatrics. Ankara, 2003.

Streptococcus pneumoniae is one of the most prevalent microbiological agent in cases of respiratory tract infections. Patients with recurrent respiratory tract infections and humoral immunodeficiencies are known to have an abnormal antibody response to pneumococcal polysaccharides. The aim of this study is to find out the antibody response of five group of patients classified according to the immunological defect with recurrent respiratory infections, followed between 1991 and 2002 at the Paediatric Immunology Unit. According to the criteria of World Health Organization (WHO) about immunodeficiencies the patients were grouped as Selective IgA deficiency, IgG2 deficiency, Common variable Immune deficiency (CVID), hypogammaglobulinemia and a fifth group of patients who have not definite immunodeficiency. Twenty five of the patients were diagnosed as Selective IgA deficiency, 18 CVID, 16 IgG2 deficiency, 14 hypogammaglobulinemia and 32 of the patients had not a definite immunodeficiency. The antibody response to six serotypes (3,6,14,19,23,51) was measured in each group before and after pneumococcal immunization. Findings of pneumococcal antibody titers of 40 healthy children, followed between June 1997 and October 1997, were used for comparison.

The proportion of the patients having positive postimmunization titers to the six serotypes in CVID, IgG2 deficiency and hypogammaglobulinemia groups were found statistically lower than that in control group. In contrast there was no difference statistically between the values of IgA deficient group and the control group. The geometric mean values of postimmunization antibody titers of patients to six serotypes of the groups of selective Ig A deficiency, CVID, Ig G2 deficiency, hypogammaglobulinemia and indefinite immunodeficiency were found significantly lower than that the control group.

The defective antibody response founded in patients of selective IgA deficiency having normal IgG2 levels, could be explained by the way of that there is different immunological mechanism causing this low response.

The results of the patients of Ig G2 deficiency and CVID were similar to results of the former researches in literature.

The defective antibody response founded in patients of the groups with hypogammaglobulinemia(4.group) and indefinite immunodeficiency(5.group), implant us that these patients can have a specific polysaccharide antibody response deficiency and they should be followed because of likelihood of getting a definite immunodeficiency.

In such these patients who have defective polysaccharide pneumococcal antibody response, conjugate vaccine can be used. In case of defective antibody response to conjugate vaccines IVIG treatment option can be discussed.

Key Words: Polysaccharide pneumococcal immunization, antipolysaccharide antibody, respiratory tract infection, immune deficiency..

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
TABLolar	vi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	
1 . S. PNEUMONİAE' nin ÖZELLİKLERİ	3
1. S.PNEUMONİA SEROTİPLERİ:	5
2. KONAK SAVUNMASI:	11
3. PNÖMOKOK AŞILARI	15
1. Kapsüler polisakkarid aşılar	15
2. Konjuge pnömokok aşısı:	17
3. Gelecek açısından pnömokok aşı formülleri	18
HASTALAR VE YÖNTEM	19
BULGULAR	22
TARTIŞMA	46
SONUÇLAR	56
KAYNAKLAR	59
EK-1:WHO'nın Humoral immün yetmezlik kriterleri	

KISALTMALAR

AÖ	Aşı öncesi
AS	Aşı sonrası
C3	Complement 3
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CVID	Common variable immune deficiency
CbpA	Choline-binding protein A
FDA	Food and Drug Administration
GMT	Geometric mean antibody titer
HIV	Human immunodeficiency virus
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
MHC	Major Histocompatibility Complex
NK	Natural Killer
Psp A	Pneumococcus surface protein A
Sps A	S.Pneumoniae secretory immunoglobulin A
SEM	Standart error of mean
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
TI	T-independent
WHO	World Health Organization

TABLÖLAR

Tablo		Sayfa
1.1	Pnömozok Serotipleri için Amerikan ve Danimarka Numaralandırma sistemi	9
1.2	Çeşitli ölkelerdeki çocukluk yaş grubundaki serotip Prevalansı	10
1.3	6 yaş altı ve 6 yaş üstü çocuklarda invazif S.pneumoniae serotiplerin dağılımı	11
2.1	Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ve cinsiyet dağılımı	24
2.2	Hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubundaki antikor pozitifliği ile yaş arasındaki ilişki	24
2.3	Selektif İmmunoglobulin A eksikliği tanısı ile izlenen hastaların aşı öncesi ve sonrası serotip antikor titreleri	25
2.4	Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) tanısı ile izlenen hastaların aşı öncesi ve sonrası serotip antikor titreleri	26
2.5	Ig G2 eksikliği tanısı ile izlenen hastaların aşı öncesi ve sonrası serotip antikor titreleri.	27
2.6	Hipogamaglobulinemi tanısı ile izlenen hastaların aşı öncesi ve sonrası serotip antikor titreleri	28
2.7	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile izlenen hastaların aşı öncesi ve sonrası serotip antikor titreleri	29
2.8	Sağlıklı kontrollerin pnömozok serotiplerine karşı aşı öncesi ve sonrası.... antikor düzeyleri	30
2.9	Gruplardaki pozitif antikor cevabı alınan serotiplerin dağılımı- kontrol ile karşılaştırılması	33

2.10	Hasta gruplarının , sağlıklı kontrol grubu ile , 3 ve 3 den fazla	33
	antijene antikor cevabı veren hasta sayısı oranları yönünden karşılaştırılması	
2.11	Selektif IgA eksikliği tanı grubu (1.Grup) ile kontrol grubunun	36
	pnömokok serotiplerine karşı pozitif antikor cevabı oranlarının karşılaştırılması.	
2.12	Yaygın değişken immün temezlik (CVID) tanı grubu (2.Grup) ile kontrol	36
	grubunun pnömokok serotiplerine karşı pozitif antikor cevabı oranlarının karşılaştırılması.	
2.13	IgG2 eksikliği tanı grubu (3.Grup) ile kontrol grubunun	37
	pnömokok serotiplerine karşı pozitif antikor cevabı oranlarının karşılaştırılması.	
2.14	Hipogammaglobulinemi tanı grubu (4.Grup) ile kontrol grubunun	37
	pnömokok serotiplerine karşı pozitif antikor cevabı oranlarının karşılaştırılması.	
2.15	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu tanı grubu (5.Grup) ile kontrol	38
	grubunun pnömokok serotiplerine karşı pozitif antikor cevabı oranlarının karşılaştırılması	
2.16	Hasta gruplarında ve kontrol grubunun, serotiplere karşı aşı öncesi ve	40
	aşı sonrası antikor titrelerinin geometrik ortalama değerleri	
2.17	Hasta (1.Grup) ve kontrol grubunun , serotiplere karşı aşı öncesi ve aşı	41
	sonrası antikor titrelerinin geometrik ortalama değerlerinin karşılaştırılması	
2.18	Hasta (2.Grup) ve kontrol grubunun , serotiplere karşı aşı öncesi ve aşı	42
	sonrası antikor titrelerinin geometrik ortalama değerlerinin karşılaştırılması	
2.19	Hasta (3.Grup) ve kontrol grubunun , serotiplere karşı aşı öncesi ve aşı	43
	sonrası antikor titrelerinin geometrik ortalama değerlerinin karşılaştırılması	
2.20	Hasta (4.Grup) ve kontrol grubunun , serotiplere karşı aşı öncesi ve aşı	44
	sonrası antikor titrelerinin geometrik ortalama değerlerinin karşılaştırılması	
2.21	Hasta (5.Grup) ve kontrol grubunun , serotiplere karşı aşı öncesi ve aşı	45
	sonrası antikor titrelerinin geometrik ortalama değerlerinin karşılaştırılması	
RESİM-1	S.Pneumoniae'nın yapısı	4
GRAFİK -1	Hasta gruplarının , sağlıklı kontrol grubu ile , 3 ve 3 den fazla antijene	34
	antikor cevabı veren hasta sayısı yüzdelerinin karşılaştırılması	

GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae çocukluk yaş grubunda ve yetişkinlerde tüm dünyada endemik hastalık oluşturan bir patojendir. Üst solunum yollarında kolonize olan S.pneumoniae, üst solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra menenjit, bakteriyemi ve pnömoni gibi invazif enfeksiyonlara da neden olur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda S.Pneumoniae'nın neden olduğu 3 000 menenjit, 50 000 bakteriyemi, 500 000 pnömoni, 7 milyon otit vakası görüldüğü bildirilmiştir. 1-23 ay yaş grubundaki bebeklerde en sık menenjit etkeni olduğu gösterilmiştir (1,2). Batı toplumlarında pnömokok pnömonisi insidansı % 0.1-0.5 olarak rapor edilmiş olup, gelişmekte olan ülkelerde pnömokok pnömonisinden ölümlerin sayısının yılda bir milyon kadar olduğu tahmin edilmektedir (3).

Yaşamın ilk yıllarında S.Pneumoniae ve H. Influenzae gibi kapsüllü bakterilerin polisakkarid yapılarına karşı antikor gelişimi, protein yapılara göre daha zayıftır. Çoğu polisakkarid antijene ve polisakkarid aşılara karşı 18-24 aya kadar yeterli antikor cevabı gelişmez. Kapsüllü bakterilere karşı konak defansında, antikapsüller antikor, kompleman ve fagositer hücrelerin varlığı önem taşımaktadır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar polisakkarid antijenlerin timusdan bağımsız (T-independent) tip-2 (TI-2) antijenler olduğunu, T lenfositlerinin antikor yanıtı için gerekli olmadığını ancak yanıtın derecesini etkilediğini göstermiştir. TI-2 antijenler hafıza (memory) yanıtı meydana getirmezler .

S.Pneumoniae enfeksiyonlarına karşı savunmada hücresel ve humoral mekanizmalar birlikte rol alırlar. Pnömonokok pnömoneide, bakterinin alveolar makrofaj ve nötrofiller tarafından etkin şekilde fagosite edilip hücre içinde yok edilmesi için antikor ve komplemanın opsonizasyonuna ihtiyacı vardır (4). Bu nedenle, konjenital immüoglobulin ve kompleman komponent eksikliği, pnömokok enfeksiyonu riskini artırır. Bakteri polisakkarid antijeni T-lenfositlerinden bağımsız olarak tip 2 antikor cevabı oluşturmaktadır. Özellikle IgM ile birlikte IgG2 alt sınıfı bu cevaptan sorumludur. Antikor cevabıyla klasik kompleman yolu aktive olarak opsonizasyon ve fagositoz ile bakteri yok edilmektedir.

Genel değişken immün yetmezlik (CVID), Ig G2 ve Ig A eksikliği gibi immüoglobulin izotip yetmezliklerinde, kapsüllü bakterilerle enfeksiyon ya da polisakkarid aşı sonrası yeterli antikor oluşumu gerçekleşmemektedir(5). Bunların yanında immüoglobulinleri normal olup tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonu hastalarda polisakkarid antijenlere karşı antikor yapım eksikliği bulunabilmektedir. Polisakkarit antikor cevabının incelenmesinde polisakkarit aşılarda özellikle de pnömokok aşısı kullanılmaktadır.

Kapsül polisakkarit antijenlerin immünojenitelerine göre tiplendirme yapıldığında, bazı pnömokok serotiplerinin kuvvetli (tip 3,4,9), bazılarının orta (tip 14,19F), bazılarının ise zayıf (tip 6A, 23F) immünojenik olduğu saptanmıştır (6).

Çalışmamızda kuvvetli, orta ve zayıf immünojenik üç gruptan ikişer antijen seçilerek, tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları olan ve herhangi bir primer immün yetmezlik hastalığı saptanmayan

çocuklarda, immünoglobulin izotip veya IgG subklas eksikliği bulunan hastalarda ve COVID tanısı almış olan çocuklarda antipnömokok polisakkarid yanıtının araştırılması ve antikor yanıtı bozukluğunun bu gruplardaki sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

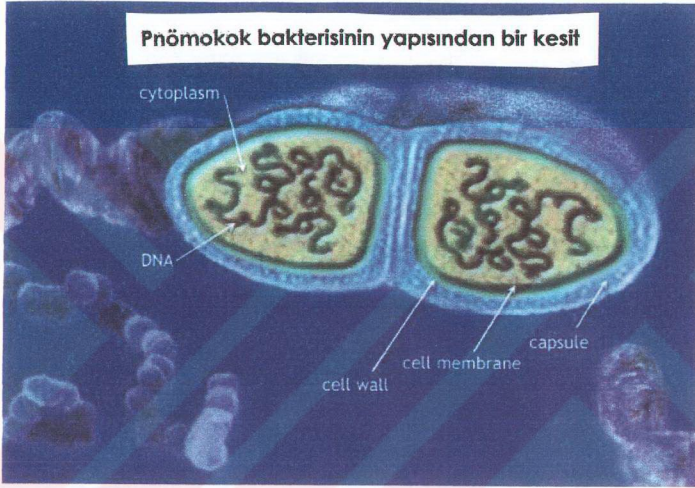
GENEL BİLGİLER

S. PNEUMONIAE' nin ÖZELLİKLERİ :

S.pneumoniae kapsüllü bir gram pozitif bakteridir. Bakterinin dış yüzeyi üç kısımdan oluşur: kapsül, hücre duvarı ve plazma membranı. Bakteri spesifitesini tümüyle polisakkarid yapıdan oluşan bakteri kapsülü sağlar. Bu polisakkarid yapıyı tekrarlayan oligosakkarid ünitelerinden oluşan yüzey polimerler oluşturmaktadır. Bakterinin antijenitesini, bu polisakkarid yapı içindeki 6-7 sakkaridden oluşan epitop yapı sağlamaktadır (7). Hücre duvarı ise inflammatuvar reaksiyondan sorumludur. Bu yapı, peptidoglikan ve teikoik asitten oluşmuştur. (Resim1) Teikoik asitin önemli bir bileşeni peptidoglikan yapıya kovalen olarak bağlanan C-polisakkarididir. C-polisakkaridin kimyasal yapısında glukoz, ribitol fosfat ve fosforilkolin bulunmaktadır. Bu bileşenlerdeki her bir farklılık kapsüler polisakkarid çeşitliliğini sağlamaktadır. Günümüzde 90 kadar kapsüler tip saptanmıştır. Bunlardan son altı tanesi son yıllarda bulunmuştur (8).

Plasma membranı ise sitoplazmayı çevreleyen yapıdır. Bu yapı lipoteikoikasit, lipid ve proteinden oluşmaktadır.

Resim-1 : S.Pneumoniae'nın yapısı (Philips DM.Images in clinical medicine .Sreptococcus pneumoniae .N Engl J Med 1993:329-427)



S.PNEUMONIA SEROTİPLERİ:

Günümüze kadar 90 dolayında pnömokok serotipi tanımlanmıştır. Danimarka numaralandırma sistemi bugün için kullanılan tiplendirmenin temelini oluşturur (tablo 1.1). Bu sistemde kimyasal ve immünolojik olarak bağlantılı olan suşlara rakamlar verilir. Grup içindeki antijenik tipleri ayırmak için ise büyük harfler kullanılır. Örnek olarak ; grup 6 (serotip 6A ve 6B), grup 9 (9A, 9L, 9N, 9V), grup 19 (19A ve 19F). Danimarka sisteminde 1-48 arasında numaralandırılmış toplam 46 serotip vardır; 26 ve 30 numaralı serotipler yoktur (9,10). Amerikan sisteminde ise serotipler kronolojik olarak numaralandırılmıştır. Kapsül polisakkarit antijenlerin immünojenitelerine göre tiplendirme yapıldığında, bazı pnömokok serotiplerinin kuvvetli (tip 3,4,9), bazılarının orta (tip 14,19F), bazılarının ise zayıf (tip 6A, 23F) immünojenik olduğu saptanmıştır (6).

Çocukluk yaş grubunda görülen pnömokok enfeksiyonlarında serotip dağılımı, coğrafik yerleşim, hava ısısı, yaş ve organizmanın kaynağına göre değişmektedir. Tümü değilse bile çoğu serotip insanda önemli enfeksiyonlara yol açmaktadır. Son dönemde yapılan 3 çalışma bu gerçeği göstermektedir. Bu çalışmalardan Belçika'da yapılan bir araştırmada, çalışma grubundaki hastalarda 5619 pnömokok enfeksiyonu saptanmış, bunların 64 ayrı serotipe ait olduğu gösterilmiştir (11). Avrupa ülkelerini kapsayan diğer bir araştırmada ise saptanan invazif pnömokok enfeksiyonlarında bilinen 84 serotipin 77'si tesbit edilmiştir (12). Son olarak bakteriyemi ve menenjit tanısı konmuş hastalarda 6 yeni serotip izole edilmiştir (6).

Yirminci yüzyılın başlarında polisakkarid kapsülün bakteri için en önemli virulans faktörü olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar, saf olarak elde edilen kapsüller polisakkarid laboratuvar hayvanlarına enjekte edildiğinde non-toksik olduğu gösterilmişse de , menenjit geliştirilen fare modellerinde farklı kapsüller polisakkaridlerin farklı enflamatuvar cevaplar yarattığı saptanmıştır. Tip 5 ve Tip 7F'in hafif enflamatuvar cevap, Tip 1'in orta derecede, Tip 14 ve 23 F' in ise ağır derecede enflamatuvar cevap oluşturduğu gösterilmiştir (13). Pnömonok enfeksiyonlarında bakterinin yapısındaki peptidoglikan, C-polisakkaridi, pnömolisin, nöroaminidaz, otolizin, hiyalirunidaz ve yüzey adhezinlerinin toksik tablodan sorumlu olduğu gösterilmiştir (14-16). Bakteri kapsülünün antifagositer etkisi virulans sağlamaktadır. Kapsül kalınlığı bu virulans etkiyi arttırmaktadır (17). Enfekte kişide C-polisakkaride ve pnömolizine karşı antikor oluşursa da ancak C-polisakkaride karşı oluşan antikor koruyucu özellik taşır (15,18). Kapsüller yapının zayıf polisakkarid yapıda olması nedeniyle polisakkaride karşı oluşan immün cevap da T lenfositlerinden bağımsız gelişir. Sonradan aynı polisakkaridle karşılaşıldığında booster etki de gelişmez, bu sebeple antikor cevabı, immün sistemi olgunlaşmamış 2 yaş altı bebeklerde yetersiz kalmaktadır. Özellikle de Ig G2 eksikliğinde bu antikor cevabı rölatif olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak 5 yaş ve sonrasında serotip 6A ,14, 19F ve 23F kapsüller polisakkaridlerine karşı yeterli immün yanıt alındığı bilinmektedir (18,19).

Yapılan çalışmalar sonucunda çocukluk yaş grubunda 6, 14, 19 nolu serotiplerle daha sık karşılaşıldığı, birinci dekattan sonra bu serotiplerinin görülme sıklığının azaldığı, erişkin dönemde 3 ve 8 nolu serotiplerin sıklığının arttığı saptanmıştır (20).

Kaplan ve arkadaşları tarafından (21) 1993 ve 1996 yılları arasında 8 çocuk hastanesinde yapılan araştırmada izole edilen pnömokok serotiplerinin %70'ini 14, 6, 19, ve 23 nolu serotiplerin teşkil ettiği bildirilmiştir. Butler ve arkadaşlarının (22) yürüttüğü bir diğer çalışmada ise 1978 ile 1994 yılları arasında 6 yaş altı çocukların steril vücut sıvılarında en sık olarak izole edilen pnömokok serotipler olarak: tip 14, 6B, 19F bulunmuş; bu serotiplerin saptanan serotiplerin % 50'sini teşkil ettiği görülmüştür. Kan ve beyin omurilik sıvısındaki serotip dağılımı benzer olmakla birlikte, orta kulak sıvısından en sık 3, 19F, 23F serotipleri izole edilmiştir. Bu araştırmalar sonucunda, vakaların %84 'ünün 7 serotipe karşı (14, 6B, 19F, 18C, 23F, 4, 9V) geliştirilen bir aşı ile önlenebileceği konusunda fikir birliğine varılmıştır.

Pnömokoklar, sağlıklı erişkinlerin % 5-10'unda , çocukların ise % 20-40'ında nazofarenkste kolonize olur. Kolonizasyonda kapsülden çok, hücre duvarı yapısının etkili olduğu düşünülmektedir. Hastalığa en sık neden olan serotipler aynı zamanda taşıyıcılarda en sık görülenlerdir(18). Scott ve arkadaşlarının(23) yaptıkları araştırmada serotip 19 ve 20 gibi nasofarenjiyal kolonizasyon prevalansı yüksek olan serotipler Avrupa ve Kuzey Amerikada sık olarak izole edilmekte iken, serotip 1 ve 5 gibi invazif serotiplerin Güney Amerika'da daha sık izole edildiği gösterilmiştir.

Tablo 1.2'de sunulan bir çalışmada hem gelişmekte hem gelişmiş ülkelerde, invazif ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında serotip 14'ün en sık izole olarak edildiği bulunmuştur ; serotip 2,3 ve 4 'ün tüm ülkelerde nadir olarak izole edildiği saptanmıştır (24).

Amerika Birleşik Devletlerin'de "Center for Disease Control and

Prevention (CDC)” tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 6 yaş altı ve 6 yaş üstü hasta çocuklarda izole edilen pnömokok serotip dağılımı tablo 1.3’ de görülmektedir. Tablodan da anlaşılacağı gibi , iki yaş grubunun karşılaştırılmasında, serotip 14, 6B, 19F ve 18C ‘in 6 yaş altı çocuklarda daha sık izole edildiği, yine en sık izole edilen yedi serotipin, 6 yaş altı çocuklarda invazif enfeksiyonların % 80’den, 6 yaş üstü yaş grubundaki çocuklarda ise %50’den sorumlu olduğu bulunmuştur (22,25).

Pnömokok bakterisinin nasofarenks taşıyıcılığı, çocukluk yaş grubunda özellikle de kreş gibi kalabalık ortamlarda yaşayan çocuklarda, siktir. Sık antibiyotik kullanımı, çocukluk yaş grubunda en fazla izole edilen serotipler 6,14,19 ve 23’e karşı direnç gelişimine neden olmuştur. İsrail’de yapılan çalışmalarda, invazif pnömoklara karşı penisillin resistansının 1987’de % 16’dan , 1992’de %36’ya yükseldiği bulunurken, serotip 6,14,19 ve 23’ün seroprevalansının ise %37’den %62’ye çıktığı bulunmuştur (26).

Tablo 1.1: Pnömonokok Serotipleri için Amerikan ve Danimarka Numaralandırma Sistemleri

Amerikan (Serotip)	Danimarka (Serotip)	Amerikan (Serotip)	Danimarka (Serotip)	Amerikan (Serotip)	Danimarka (Serotip)
1	1	28	28	55	18B
2	2	29	29	56	18C
3	3	30	15A	57	19A
4	4	31	31	58	19B
5	5	32	32	59	19C
6	6A	33	9A	60	24B
7	7A	34	10A	61	35C
8	8	35	35	62	35A
9	9N	36	36	63	22A
10	10	37	37	64	23B
11	11	38	41	65	24A
12	12	39	33C	66	35B
13	13	40	33A	67	32A
14	14	41	34	68	9V
15	15	42	33B	69	39
16	16	43	11A	70	33
17	17	44	18A	71	38
18	18F	45	40	72	45
19	19F	46	23A	73	46
20	20	47	35A	74	41A
21	21	48	7B	75	43
22	22	49	9L	76	11B
23	23F	50	7C	77	15C
24	24	51	7F	78	17A
25	25	52	47	79	28A
26	6B	53	11C	80	42
27	27	54	15B	81	44

Tablo 1.2 Çeşitli ülkelerdeki çocukluk yaş grubundaki serotip prevalansı(%)

ÜLKE	1	2	4	5	6	7	9	14	18	19	23
ABD	1	0	7	0.2	17	2	7	27	9	14	7
İspanya	3	1	2	7	17	3	5	3	5	17	15
Belçika	5	0	3	1	8	7	9	29	9	16	5
Danimarka	7	0	2	2	20	7	7	13	17	10	2
Finlandiya	0	0	6	0	18	9	6	22	8	17	7
Avusturya	5	0	9	1	11	2	6	22	12	10	8
İsrael	13	0	3	17	11	5	6	15	7	9	4
Güney Afrika	11	1	4	2	28	3	2	19	4	13	3
Ruanda	22	1	0	15	10	1	1	15	3	4	1
Gambiya	10	0	0	9	15	0	5	32	2	5	0
Mısır	31	2	2	5	8	4	9	7	4	2	1
Pakistan	1	0	0	4	11	0.6	7	1	2	39	4
Meksika	1	3	1	1	18	1	7	9	3	14	21
Brezilya	6	2	3	10	18	2	5	11	11	8	5
Uruguay	6	0	2	15	4	4	11	40	0	0	2

Tablo 1.3: 6 yaş altı ve 6 yaş üstü çocuklarda invazif S.pneumoniae serotiplerin dağılımı (22)

Serotip	1	3	4	6A	6B	7F	8	9N	9V	12F	14	18C	19A	19F	23F	Toplam
6 yaş altı(n=3570)	1	2	7	3	14	1	1	1	6	1	28	8	4	11	7	80
6yaş üstü(n=2322)	4	5	13	3	6	3	4	3	7	6	11	3	3	3	7	55

KONAK SAVUNMASI

Bahsettiğimiz gibi polisakkarid kapsülü önemli bir virülans faktörüdür. Aynı zamanda yüksek immünojenik yapıya sahiptir. Bakterinin hücre duvarı ise dokulardaki inflammatuar reaksiyondan sorumlu olan yapıdır. Bu özelliği ile hücre duvarı inflammatuar reaksiyonda kapsül yapıdan bin kat daha etkindir (27-29).

HücreSEL ve humoral mekanizmalar S .pneumoniae enfeksiyonlarına karşı savunmada birlikte rol alırlar. Pnömokoksik pnömonide, bakterinin alveolar makrofaj ve nötrofiller tarafından etkin şekilde fagosite edilip hücre içinde yok edilmesi için antikor ve komplemanın opsonizasyonuna ihtiyacı vardır (4). Tipe spesifik antikorlar (Ig G ya da Ig M) tarafından klasik yolun aktivasyonu C3b ve majör yıkım ürünü iC3b oluşmasına yol açar. Bu komponentler fagositler üzerindeki reseptörlerle ligand oluştururlar (30,31). Antikor tarafından başlatılan ve kompleman bağımlı opsonizasyon mekanizması, pnömokoka karşı en önemli savunma mekanizmasıdır. Bu nedenle, konjenital immünoglobulin ve kompleman komponent

eksikliği, pnömokok enfeksiyonu riskini arttırır. Alveoldeki inflammatuvar reaksiyon sırasında nötrofil ve makrofajlardan kurtulan pnömokoklar, akciğerin interstisyel dokusuna oradan da bölgesel lenf nodlarına yerleşir; sonrasında duktus torasikusa ve böylece de sistemik dolaşıma geçerek bakteriyemiye yol açar. Pnömokokal bakteriyemide Ig M antikoru, Ig G' ye göre klasik yolun aktivasyonunda daha belirgin rol alır.

Oponinlerin ve karaciğer ile dalaktaki fagositer hücrelerin yardımıyla pnömokokların kandan temizlenmesi sağlanmaktadır. Makrofajlar, opsonize olan bakteriye bağlanmak için, Ig G'nin Fc fragmanı için yüzey reseptörü, kompleman reseptörü CR1 (C3b için) ve CR3 (iC3b için) taşır. Nötrofiller, bakterinin dolaşımdan uzaklaştırılmasında önemli rol oynamazlar. Bu nedenle karaciğer yetmezliği ve dalak yokluğunda pnömokok enfeksiyonuna eğilim artarken, nötropenide bu risk yoktur (32).

Her ne kadar Tipe spesifik Ig G ve Ig M antikoru, pnömokok bakterisinin opsonizasyonu için gerekli ise de Ig A 'nin böyle bir etkisi bilinmemektedir. Hipogamaglobulinemisi olan hastanın hem pnömokok hem de H.İnfluenza enfeksiyonuna eğilimi artarken, izole Ig A eksikliği olanlarda bu durum söz konusu değildir (32).

Antikor ve kompleman dışındaki humoral faktörlerden biri olan C-reaktif proteini, bazı pnömokok serotiplerine karşı immünitete rol oynamaktadır. C-reaktif proteini fosfokoline bağlandığı zaman kompleman aktivasyonuna yol açar.

Antikapsüler antikor oluşumu, enfeksiyonla, kolonizasyonla ve aşılama ile indüklenebilir. Tipe özgü antikapsüler antikor oluşumu

yanında enfeksiyon döneminde bakteri hücre duvarına karşı da antikor oluşumu gerçekleşir. Her ne kadar, hücre duvarına yönelik antikorların kompleman sistemini uyardıkları deney hayvanlarında gösterildiyse de, bu antikorlarla opsonize pnömokokların nötrofiller tarafından fagosite edilmediği görülmüştür (33). Yine de farelerde pnömokok hücre duvarına karşı gelişen antikorların da (antikapsüler antikorlara göre daha zayıf) pnömokok suşlarına karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (34,35) Ayrıca farelerde bir proteaz sensitif pnömokok antijeni olan pnömokok yüzey protein A'ya (Psp A) karşı antikor oluşumu bazı pnömokok suşlarına karşı koruma sağlamaktadır (36). Diğer membran antijenlerine (F polisakkarit veya Forssman antijen) karşı olan antikorlar yeterli koruma sağlamamaktadır (37).

Doğal pnömokok enfeksiyonu sonrası kanda tip-spesifik antikorlar tesbit edilebilmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda serotip 3, 24 ve 18C'ye karşı aşı öncesi Ig M ve Ig G2 cinsinden antikor daha fazla görülmekte iken ; IgG1, Ig G3, Ig G4 ve Ig A cinsine de rastlanmaktadır. Aşılama sonrası ise Ig G1, Ig G2 ve Ig A cevabı güçlenmektedir (38). Bir başka çalışmada Ig G1 ve Ig G3 ile Ig G2 karşılaştırıldığında yetişkin sağlıklı insanlarda aşı sonrası serotip spesifik Ig G2 düzeyinde belirgin bir artış gözlenmiştir (39).

Dolayısıyla selektif Ig G2 subgrup eksikliği pnömokok enfeksiyonlarına eğilimi arttırmaktadır. Ancak subgrup eksikliği olmadan da pnömokok polisakkaritlerine karşı antikor oluşumu defektif olabilmektedir (40).

Bakteri polisakkarid antijeni T-lenfositlerinden bağımsız olarak tip 2 antikor cevabı oluşturmaktadır. Özellikle IgM ile

birlikte IgG2 alt sınıfı bu cevaptan sorumludur. Antikor cevabıyla klasik kompleman yolu aktive olarak opsonizasyon ve fagositoz ile bakteri yok edilmektedir. T-hücre cevabının olmaması hafıza cevabının gelişmemesine neden olmaktadır. Polisakkaridlerin, Major Histocompatibility Complex-Class2 (MHC-class2)'ye bağlanamamalarından dolayı, T-hücre cevabının gelişmediği düşünülmektedir (5,40-43).

Tekrarlayan ağır bakteriyel enfeksiyon tanısı alan ve serum immünoglobulin düzeyleri, kompleman sistemi, fagositer sistem fonksiyonları, T hücre sayısı ve fonksiyonları normal olan çocukların %5-15 'inde polisakkarit antijenlerine antikor cevabının izole eksikliği bildirilmiştir (39,44,45). Bu klinik tablo "antipolisakkarit antikor yetersizliği" olarak adlandırılmış olup, bir immün yetmezlik formu olarak değerlendirilmektedir. Antipolisakkarit antikor yetersizliği şüphesi olan vakalarda tanısız amaçlı olarak da polisakkarit aşılar kullanılmaktadır. Ancak halen, pnömokok aşısı cevabında pozitif cevap kriteri kesin olarak belirlenememiştir.

Çeşitli çalışmalarda, her bir serotipe karşı aşısı sonrası koruyucu minimal antikor düzeyinin tespitine gidilmiştir. Serotipler tek tek incelendiğinde çalışma grupları arasında yaş ve aşısı öncesi antikor düzeyinden bağımsız olarak aşısı sonrası antikor düzeylerinde farklı sonuçlar alınmıştır. Vakaların çoğunda aşısı sonrası antikor titresi 500 ng/ml üzerinde olmakla birlikte, aşısı öncesi de 500 ng/ml ve üzeri değerler saptanmıştır. Hem aşısı sonrası antikor titresindeki değerlerdeki geniş farklılık hem de aşısı öncesi ile aşısı sonrasındaki antikor titre değerlerinde ki bazı benzer sonuçlar, aşısı sonrası koruyucu minimal antikor titre değerlerinin tanımlanmasını güçleştirmektedir. Sanders ve

arkadaşları(46) ise tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda pozitif kriteri olarak kontrollerin aşısı sonrası titre değerlerinin %20 (20Ü/ml)'si ve aşısı sonrası öncesine göre en az 2 kat artış değerlendirilmiştir.

PNÖMOKOK AŞILARI (47)

İkinci Dünya Savaşını izleyen yıllarda, pnömokok pnömonisi tedavisinde penisilin kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu sayede fatalite oranı % 30' dan % 5'e inmiştir (48). Ancak 1960 ortasından sonra penisilline dirençli pnömokok suşları ortaya çıkmıştır. ABD 'deki 13 hastanede ve 12 ülkeyi kapsayan bir araştırmada izole edilen pnömokokların % 6.6' sının penisiline dirençli olduğu bulunmuştur(49). Bazı hastanelerde bu oranın % 20'ye ulaştığı görülmüştür (50). Bu sonuçlar Pnömokok enfeksiyonları konusunda daha etkin önlemler alınması gereğini doğurmuştur. Bu önlemlerden en önemlisi de pnömokok aşısıdır. Günümüzde iki tip Pnömokok aşısı kullanılmaktadır. Kapsüler polisakkarid aşılar ve protein-polisakkarid konjuge aşılar. Konjuge aşılar üzerinde klinik araştırmalar sürmektedir. Bir heptavalan konjuge aşısı bazı ülkelerde lisanslı olarak kullanıma sürülmüştür.

Kapsüler polisakkarid aşılar:

İlk olarak 1911' de bulunan kapsüler polisakkarid aşısı zaman içinde geliştirilmiş ve 1992'de de FDA onayı ile kullanıma giren 23 valan aşısı ortaya çıkmıştır. Bu aşısı 23 farklı purifiye kapsüler polisakkarid

Antijen içermektedir (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F,18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ve 33F). Bu antijenler aynı zamanda invazif pnömokok suşlarının % 90'nını kapsamaktadır.

23 valan aşısı 0,5 ml olarak, tek dozluk intramüsküler veya subkutan kullanıma uygun şekilde sunulmuştur. İntravenöz veya intradermal kullanım önerilmemektedir.

Pnömokok aşısının kimlere yapılacağı konusunda hemen hemen bir görüş birliği oluşmuş durumdadır (51). Gelişmiş ülkelerde konjuge pnömokok aşısı rutin aşılama şemasına girmekle birlikte özellikle pnömokok aşısının yapılması önerilen bireyler:

- 1.Kronik kardiyovasküler ve akciğer hastalığı, diabetes mellitus siroz veya alkolizmi olan bireyler,
2. 65 yaş üzerindeki sağlıklı kişiler,
3. Pnömokoksik hastalık riskinin fazla olduğu immün yetmezlikli kişiler (fonksiyonel veya anatomik aspleni, Hodgkin hastalığı, lenfoma, multiple myelom, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, organ transplantasyonu yapılmış hastalar, semptomatik veya asemptomatik HIV(+) kişiler)
4. Çocukluk yaş grubunda; 2 yaşından büyük orak hücreli anemi, nefrotik sendrom tanısı almış hastalar, aspleni, serebospinal sıvı kaçağı olan risk grubundaki hastalar ; 2 yaş altında ise asemptomatik veya semptomatik HIV(+) hastalardır.

Polisakkarid antijene antikor cevabı T hücre cevabından bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Bu nedenle 2 yaş altı süt çocuğu döneminde, bağıışıklık sistemi immatür olduğundan polisakkarid aşuların etkinliği yetersiz olmaktadır. Genel olarak aşuya karşı spesifik

antikor cevabı 2-3 hafta içinde ortalama aşı öncesine göre 2 kat artış şeklinde olmaktadır (52). Erişkin yaş grubu ile çocukluk yaş grubu arasında aşı cevabı sonrasında eşit antikor titreleri elde edilmişse de, erişkin yaş grubunda aşı sonrası antikorların fonksiyonel aktivitesi (opsonofagositoz ve/veya avidite) daha düşük bulunmuştur (53). Bundan dolayı erişkin yaş grubunda, pnömokok antikor titre değerleri yeterli düzeyde olsa bile koruyucu niteliğinin olmadığı ileri sürülmüştür (54). Polisakkarid antijeni, B-hafıza hücrelerini stimule etmediği için rapel doz, önceden oluşmuş antikor cevabı üzerinde arttırıcı etkiye sahip değildir. Bununla birlikte nefrotik sendrom ve aspleni nedeniyle izlenen vakalarda fatal pnömokok sepsis riskinin fazla olması ve genellikle düşük antikor titresini nedeniyle ilk aşılardan 5 yıl sonra aşılamanın tekrarı önerilmektedir (55).

Konjuge pnömokok aşısı:

Pnömokok enfeksiyonunun sık görüldüğü ve polisakkarid antijenlere cevabın iyi olmadığı iki yaş altında etkili bir pnömokok aşısına ihtiyaç duyulmaktadır. Polisakkarid-protein konjuge aşılar antikor cevabı ile birlikte immünolojik hafızanın oluşumunu da uyarmaktadır. Protein antijenlerine karşı oluşan immün cevapta T-hücreleri de rol almaktadır, bu sayede pnömokok polisakkarid yapının protein antijenler ile birleşimi sonunda T-helper hücreleri uyarılabilmekte; bu uyarı ile B-hücreleri antikor oluşturan plazma hücrelerine ya da hafıza hücrelerine dönüşebilmektedir.

Belirli serogrupları içeren protein-polisakkarit konjuge aşılar elde edilebilmektedir. Kapsüller polisakkarit antijeni taşıyıcı

proteinlerle kovalen olarak bağlanarak, immünolojik özellikleri artmaktadır.

Bugün için 7 serotipi ihtiva eden (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) konjuge aşı bazı ülkelerde lisanslı olarak kullanıma sürülmüş ve rutin aşı şemasına dahil edilmiştir. Bu aşının, invazif pnömokok enfeksiyonu oluşturan serotiplerin %50-80 'ine karşı koruyucu olduğu kabul edilmektedir. Aynı zamanda bu konjuge aşının, 6 yaş altı çocuklarda bakteriyeminin %86'sını menenjitlerin %83'nü, ve otit vakalarının %65'ini, potansiyel olarak önleyebildiği gösterilmiştir. Dokuz serotipli aşıda ek olarak 1 ve 5 nolu serotipler, 11-valan aşıda ise ek olarak 3 ve 7V nolu serotipler bulunmaktadır. Bu yeni aşılar ile birlikte %70-90 oranında koruyuculuk sağlanabilmiştir (56). Kullanılan taşıyıcı proteinler arasında tetanoz toksoidi, difteri toxoidi, CRM197 proteini ve meningokok dış membran proteini sayılabilir.

Oluşturulan konjuge aşılarda immünojenitesi birçok faktör tarafından etkilenir. Kullanılan spesifik protein taşıyıcının cinsi, aşı öncesi dönemde bu protein taşıyıcıya karşı immünite varlığı, karbonhidrat antijenin oligo veya polisakkarit olması, aşısındaki karbonhidrat ve protein oranı bu faktörler arasında sayılabilir.

Gelecek açısından pnömokok aşı formülleri

Fareler üzerinde yapılan deneylerde IL-12 enjeksiyonunun, Ig G2a ,Ig G3 düzeylerini, kompleman fiksasyon ve opsonizasyonu artırarak polisakkarid pnömokok aşı cevabında artış sağladığı gösterilmiştir (57). IL-12 sitokinini T-hücrelerini ve Naturel Killer

(NK) hücrelerini uyardığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar bize IL-12'nin pnömokok aşısının etkinliğini artırmada adjuvan olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak IL-12' nin bu etkisini yansıtmayan çalışmalar da mevcuttur (58).

Son 10 yıldır yapılan çalışmalarda tüm pnömokok serotiplerinde ortak bulunan bir protein antijeni olan PspA(Pnömokokkal surface proteini A) üzerinde durulmuştur. Farelerle yapılan deneylerde Pnömokokkal yüzey proteini A' nın (PspA) yüksek immünjeniteye sahip olduğu saptanmıştır (59-61). Üzerinde çalışılan diğer protein aşı preparatları ise şunlardır : PsaA (pneumococcal surface adhesin A), CbpA (choline-binding protein A) ve Sps A(S.Pneumoniae secretory immünoglobulin A binding protein).

Ancak bu aşuların insanlar üzerinde etkisi henüz yeterli derecede deneylerle test edilmediğinden dolayı klinikteki etkinliği şu aşamada bilinmemektedir.

Sonuç olarak pnömokok aşı cevabı ağırlıklı olarak Ig G2 bağımlı bir cevaptır. Ig G2 iki yaş altı çocukluk yaş grubunda yeterli düzeyde oluşmaz. 2 yaş sonrası dönemde ise düşük Ig G2 düzeyi, azalmış polisakkarit antijen cevabına yol açar (62-66)

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmada Haziran 1991 ve Ocak 2002 tarihleri arasında , Hacettepe Üniversitesi Pediatrik İmmunoloji Ünitesinde tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu ve/veya alt solunum yolu enfeksiyonları

nedeniyle primer immün yetmezlik hastalığı yönünden araştırılan, pnömokok aşı öncesi ve sonrası pnömokok antikor cevabı bakılmış olan 2 yaş üzerindeki 105 hasta, dosya kayıtlarından değerlendirildi. Yılda en az altı kez otit ve/veya sinusit veya üç kez pnömoni hikayesi olması tekrarlayan enfeksiyon kriteri olarak değerlendirilmiştir (67). Bu 105 hastanın, yapılan immünolojik incelemeleri (serum Ig düzeyleri ,izohemaglutinin titreleri, polio antikor yanıtları, IgG alt grup tayinleri) sonunda Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) primer immün yetmezlik kriterlerine(68) göre 25'i selektif IgA eksikliği (IgA <7 mg/dl), 16'sı serum Ig A düzeyleri normal olan IgG2 eksikliği, 18'i yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) tanısı almıştır. Ondört hastada serum Ig G ve/veya IgM değerleri normal değerın 2 SD altında olan bir hipogamaglobulinemi saptanmıştır. Bir diğer hasta grubu ise tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları olan ancak tetkiklerinde herhangi bir primer immün yetmezlik hastalığı saptanmayan 32 hasta oluşturmuştur. Kontrol grubu olarak, Ünitimizde Haziran 1997 ve Ekim 1997 tarihleri arasında, 5-15 yaş arası sağlıklı (tekrarlayan enfeksiyon hikayesi olmayan) 40 çocukda yapılan çalışmanın sonuçları alınmıştır (69).

Hastalar, aşı öncesi serum alındıktan sonra , her bir serotipten 25µL içeren Pneumo23(Pasteur Merieux Lyon –France) ile aşılandılar. Aşı sonrası gelişebilecek yan etkiler açısından aileler bilgilendirildiler. Dört hafta sonra, aşı sonrası antikor tayini için serum alınarak daha önceki serum ile birlikte çalışma yapılana kadar –30 °C' de saklandı.

Altı pnömokok serotipine (3, 6B, 51, 14, 19F, 23F) karşı aşı öncesi ve sonrası antikor düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

(ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Seçilen serotiplerin ikisi kuvvetli (3, 51), ikisi orta (14, 19F), ikisi ise zayıf (6, 23F) immünojenik etkiye sahipti . Serumlar duplike olarak ve her bir hastanın tüm antikorları aynı deneyde tayin edildi. 1250 µg/ml konsantrasyondaki kapsül polisakkarit antijen solüsyonundan (American Type Culture Collection ATCC, Rockville, Md-Institute Merieux Aşı Sanayi AŞ tarafından hediye edilmiştir.) 0.1 ml alınarak 9.9 ml karbonat-bikarbonat buffer ile karıştırılıp 12.5µg/ml konsantrasyonuna ulaşıldı. Daha sonra plaklar kapsül polisakkarit antijenle 100µL/kuyucuk olacak şekilde kaplanıp üç gün +4 C'de bekletildi. Bekleme sonrası plaklar yıkama solusyonu (fosfat buffer+%0.05 Tween20) ile dört kez yıkandı ve kurutuldu. Pnömonok kapsül antijenleri pnömonok hücre duvar antijenleri (species-specific pneumococcal common cell wall polysaccharide, CWPS) ihtiva edebileceğinden, bu antikorları adsorbe etmek için hasta serumları 50µg/ml CWPS (C-polysaccharide purified Statens Serum Inst. Denmark) ile bir gün inkübe edildikten sonra kullanıldı. Serumlar PBS-T(fosfat buffer saline) + %1 BSA (bovin serum albumin) ile 1/40 ve 1/80 dilüsyonlarda sulandırılarak plaklara 80µL/kuyucuk olacak şekilde duplike olarak konuldu. Her plakta beş çocuk serumu (aşı öncesi ve sonrası) çalışıldı. Gönüllülerin aşılınıp dört hafta sonra serumlarının alınması ile oluşturulmuş standart pooled serum (U.S.Pneumococcal Reference Serum FDA CBER, Bethesda) dilüsyonları 1/80-1/1510 arasında dokuz dilüsyonda kullanıldı. Serum kaplı plak iki saat oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra yıkama buffer ile dört kez yıkandı ve kurutuldu. Kurutulan plaklar üzerine biotin konjuge antihuman Ig G, 1/2000 konsantrasyonda 80µL/well şeklinde eklendi. Yine oda

sıcaklığında iki saat beklenip dört kez yıkandı ve kurutuldu. PBS-T +%1 BSA ile hazırlanmış 1/1000 dilüsyondaki streptovidin peroksidaz plaklara konarak bir saat oda sıcaklığında bekletilip dört kez yıkandı ve kurutuldu. 20 ml 0.1M sitrik asit ve 20 ml 0.2 M Na₂HPO₄ karışımından 80 µL/kuyucuk plaklara ilave edildi . İlave sonrası on dakika süre ile karanlıkta plaklar bekletildi ve 4 N H₂SO₄ 40 µL/ kuyucuk eklenerek reaksiyon durduruldu. Adsorbans spektrofotometrede (Shimadzu, Japan) 492 nm'de okunarak standartlara göre grafik çizildi..Kontrol serumlarındaki antikor konsantrasyonları, referans serumlarındaki her serotip için antikor konsantrasyonu 100 Ü/ml kabul edilerek Ü/ml olarak belirlendi ve hasta serumlarındaki antikor konsantrasyonları bu değer oranlanarak saptandı.

Bir kapsüler polisakkaride pozitif cevap için Ünitimizde daha önce sağlıklı çocuklarda yapılan çalışmada elde edilen sonuçlara göre 10 Ü/ml 'nin üstündeki antikor düzeyleri pozitif polisakkarid antikor cevabı olarak alındı.

İstatiksel analizlerde "İki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi" "Fisher kesin ki kare testi" ve "Pearson Korelasyon Analizi" kullanıldı.

BULGULAR

Hastalar WHO 'nun Primer immün yetmezlik hastalık kriterlerine(68) göre tanı almış olup 5 ayrı grupta incelendi. 1. gruptaki 25 hasta Selektif IgA eksikliği, 2. gruptaki 18 hasta yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), 3. gruptaki 16 hasta Ig G2 eksikliği, 4. gruptaki 14 hasta hipogamaglobulinemi ve 5.

gruptaki 32 hasta primer immün yetmezlik bulunmayan tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu tanılarını almıştı. Kontrol grubu olarak ünitemizde Haziran 1997 ve Ekim 1997 tarihleri arasında, 5-15 yaş arası sağlıklı (tekrarlayan enfeksiyon hikayesi olmayan) 40 çocuk ile bu çocuklarda aynı metod ve aynı antijenlerle bakılan pnömokok aşı cevabına yönelik sonuçlar kullanıldı.(69)

Her 5 gruptaki hastaların ve sağlıklı kontrol grubundaki çocukların yaş dağılımı incelediğinde 1. gruptaki hastaların median değeri 5 yaş (2-11 yaş arası), 2. gruptaki hastaların 8 yaş (3-14 yaş arası), 3. gruptaki hastaların 6 yaş (2-11 yaş arası), 4. gruptaki hastaların 5 yaş (3-8 yaş arası) ve 5. gruptaki hastaların ise 5.5 yaş (2-13 arası) ve sağlıklı kontrol grubundaki çocukların median değeri 10 (5-15 arası) olarak bulundu. Gruplardaki hastaların yaşa göre dağılımında 5 yaş altında 1.grupta 11 hasta (%44), 2.grupta 2 hasta (%11), 3.grupta 8 hasta (%50), 4.grupta 8 hasta (%57), 5.grupta 14 hastanın (%44) bulunduğu görüldü (Tablo 2.1).

Beş gruptaki hastaların cinsiyet dağılımı şu şekilde idi: 1. grupta 18 erkek 7 kız, 2. grupta 17 erkek 1 kız , 3. grupta 8 erkek 8 kız, 4. grupta 11 erkek 3 kız, 5. grupta 17 erkek 15 kız. Tüm hastaların 71 'si erkek (%68), 34 'i kız (%32) hastaydı. Grupların cinsiyet dağılımlarını değerlendirdiğimizde selektif IgA eksikliği, CVID ve hipogamaglobulinemi tanılı gruplarda erkek hakimiyeti belirgin idi. (Tablo 2.1).

Tablo 2.1

Hasta ve kontrol grubunda ki bireylerin yaş ve cinsiyet dağılımı

	<i>Grup1</i>	<i>Grup2</i>	<i>Grup3</i>	<i>Grup4</i>	<i>Grup5</i>	<i>Kontrol</i>
Sayı	25	18	16	14	32	40
Median	5(2-11)	8(3-14)	6(2-11)	5(3-8)	5.5(2-13)	10(5-15)
Yaş değeri-yaş aralığı						
Erkek/kız oranı	18/7	17/1	8/8	11/3	17/15	-
5 yaş altında hasta sayısı	11(%44)	2(%11)	8(%50)	8(%57)	14(%44)	-
5 ve 5 yaş üstünde hasta sayısı	14(%56)	16(%89)	8(%50)	6(%43)	18(%56)	40(%100)

Hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin yaşları ile aşı sonrası antijen pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildi. Tüm hasta gruplarında (5 grupta) yaş ile aşı sonrası antikor cevabı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubunda ise yaş ile aşı sonrası antijen pozitifliği arasında pozitif yönde anlamlı zayıf ilişki saptandı (Tablo 2.2).

Tablo 2.2

Hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubundaki antikor pozitifliği ile yaş arasındaki ilişki

<i>Grup</i>	<i>Korrelasyon katsayısı</i>	<i>İstatistik</i>
1.Grup	R=0.123	p>0.05 pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki
2.Grup	R=0.056	p>0.05 pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki
3.Grup	R=0.027	p>0.05 pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki
4.Grup	R=0.271	p>0.05 pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki
5.grup	R=0.293	p>0.05 pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki
Sağlıklı (>5 yaş) Kontrol grubu	R=0.485	P<0.05 pozitif yönde zayıf ve önemli ilişki

Tablo 2.3 - 2.7, 'de hasta gruplarının Tablo 2.8 'de sağlıklı kontrol grubunun altı serotipe karşı aşı öncesi ve aşı sonrası antipolisakkarid antikor cevapları ile gruplarda her serotipe karşı aşı cevabı pozitif olan hasta sayısı ve yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 2.3 -1.Grup: Selektif İmmünoglobulin A eksikliği tanısı ile izlenen hasta grubu:

VAKA NO	Cinsiyet	YAŞ	ZAMAN	Tip3	Tip6B	Tip14	Tip19F	Tip23F	Tip51	Pozitif cevap sayısı*
1	E	3	AÖ	10	3	4	4	4	6	2
2	K	5	AS	10(+)	3(-)	3(-)	4(-)	4(-)	16(+)	2
3	E	6	AÖ	2	10	7	12	8	11	5
4	K	3	AS	20(+)	11(+)	6(-)	77(+)	15(+)	59(+)	2
5	E	5	AÖ	10	3	3	3	3	3	2
6	K	2	AS	12(+)	3(-)	7(-)	2(-)	2(-)	48(+)	2
7	E	3	AÖ	8	4	4	8	4	4	2
8	K	7	AS	14(+)	8(-)	7(-)	9(-)	6(-)	12(+)	5
9	E	10	AÖ	11	7	5	3	100	6	5
10	K	2	AS	12(+)	8(-)	71(+)	13(+)	200(+)	32(+)	3
11	E	8	AÖ	9	1	1	1	2	1	3
12	K	7	AS	16(+)	1(-)	6(-)	20(+)	2(-)	6(+)	4
13	E	3	AÖ	11	9	9	1	5	5	2
14	K	7	AS	25(+)	10(+)	9(-)	8(-)	33(+)	15(+)	2
15	E	10	AÖ	3	2	7	2	2	1	3
16	K	7	AS	3(-)	10(+)	7(-)	9(-)	3(-)	38(+)	2
17	E	8	AÖ	12	4	2	4	5	12	3
18	K	2	AS	12(+)	6(-)	38(+)	5(-)	5(-)	75(+)	1
19	E	8	AÖ	8	5	4	5	3	1	1
20	K	7	AS	9(-)	6(-)	5(-)	4(-)	3(-)	15(+)	3
21	E	8	AÖ	6	6	3	7	5	7	3
22	K	7	AS	20(+)	6(-)	4(-)	15(+)	8(-)	13(+)	5
23	E	7	AÖ	13	5	6	5	5	7	2
24	K	5	AS	16(+)	10(+)	100(+)	22(+)	6(-)	57(+)	2
25	E	3	AÖ	10	3	3	3	3	3	2
26	K	3	AS	12(+)	3(-)	7(-)	8(-)	2(-)	48(+)	3
27	E	3	AÖ	14	4	9	2	4	1	3
28	K	7	AS	18(+)	8(-)	22(+)	5(-)	45(+)	2(-)	4
29	E	7	AÖ	13	5	6	5	5	7	1
30	K	2	AS	16(+)	10(+)	100(+)	8(-)	8(-)	57(+)	1
31	E	2	AÖ	7	4	5	4	8	3	1
32	K	3	AS	9(-)	5(-)	5(-)	8(-)	30(+)	5(-)	1
33	E	3	AÖ	3	4	4	4	5	8	1
34	K	3	AS	5(-)	4(-)	5(-)	7(-)	5(-)	30(+)	1
35	E	3	AÖ	1	1	1	1	1	2	1
36	K	4	AS	2(-)	1(-)	1(-)	9(-)	1(-)	40(+)	6
37	E	4	AÖ	55	16	20	18	17	16	6
38	K	7	AS	70(+)	20(+)	24(+)	23(+)	100(+)	58(+)	5
39	E	7	AÖ	1	8	12	13	9	9	5
40	K	11	AS	8(-)	14(+)	34(+)	15(+)	12(+)	15(+)	2
41	E	11	AÖ	9	4	23	3	1	2	

22	E	2	AS AÖ	8(-) 12	6(-) 4	100(+) 7	2(-) 10	1(-) 50	2(-) 8	1
23	E	11	AS AÖ	24(+) 19	7(-) 4	9(-) 3	12(+) 2	50(+) 17	40(+) 21	4
24	E	7	AS AÖ	24(+) 33	5(-) 4	53(+) 9	6(-) 5	100(+) 8	60(+) 1	4
25	E	E	AS E	40(+) 9 21(+)	6(-) 2 3(-)	12(+) 2 2(-)	12(+) 3 4(-)	12(+) 5 7(-)	49(+) 4 7(-)	5 1
Toplam pozitiflik				18 (%72)	7 (%28)	10 (%40)	9 (%36)	10 (%40)	21 (%84)	

* Pozitif antikor cevabı alınan antijen sayısı
AÖ:Aşı öncesi
AS:Aşı sonrası

Tablo 2.4–2.grup ,Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) tanısı ile izlenen hasta grubu

AKA NO	Cinsiyet	YAŞ	ZAMAN	Tip3	Tip6B	Tip14	Tip19F	Tip23F	Tip51	Pozitif Cevap sayısı*
	E	5	AÖ	5	3	2	3	3	2	
	E	10	AS	21(+)	12(+)	8(+)	11(+)	9(-)	15(+)	5
	E	7	AÖ	1	1	1	1	1	1	
	E	7	AS	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	0
	E	8	AÖ	1	1	1	1	1	1	
	E	8	AS	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	0
	E	8	AÖ	9	1	1	1	3	1	
	E	8	AS	11(+)	1(-)	1(-)	1(-)	4(-)	1(-)	1
	E	9	AÖ	9	1	1	1	3	1	
	E	5	AS	11(+)	1(-)	1(-)	4(-)	1(-)	1(-)	1
	E	5	AÖ	3	2	1	1	1	4	
	E	5	AS	4(-)	2(-)	3(-)	2(-)	1(-)	10(+)	1
	E	5	AÖ	5	2	4	3	2	3	
	E	14	AS	3(-)	1(-)	2(-)	2(-)	2(-)	5(-)	0
	E	14	AÖ	1	1	1	1	1	1	
	E	11	AS	7(-)	1(-)	61(+)	1(-)	11(+)	42(+)	3
	E	11	AÖ	10	2	1	1	1	1	
	E	6	AS	11(+)	2(-)	1(-)	1(-)	1(-)	4(-)	1
0	E	6	AÖ	1	1	1	1	1	1	
1	E	6	AS	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	0
2	E	8	AÖ	2	2	1	1	1	1	
3	E	8	AS	16(+)	5(-)	3(-)	5(-)	12(+)	10(+)	3
4	E	8	AÖ	3	1	1	2	1	2	
5	E	3	AS	3(-)	1(-)	1(-)	2(-)	1(-)	2(-)	0
6	E	3	AÖ	4	1	1	1	1	6	
7	E	4	AS	9(-)	1(-)	6(-)	1(-)	1(-)	7(-)	0
8	E	4	AÖ	2	3	2	1	2	2	
9	E	4	AS	4(-)	3(-)	7(-)	4(-)	4(-)	5(-)	0
0	K	8	AÖ	3	1	2	1	1	1	
1	E	10	AS	12(+)	1(-)	3(-)	2(-)	1(-)	27(+)	2
2	E	10	AÖ	2	1	1	1	1	1	
3	E	14	AS	2(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	0
4	E	14	AÖ	1	1	1	1	1	1	
5	E	5	AS	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	0
6	E	5	AÖ	3	2	1	1	1	1	
7	E	5	AS	8(-)	2(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	0

Toplam pozitiflik				6 (%33)	1 (%5.5)	2 (%11)	1 (%5.5)	2 (%11)	5 (%28)	
--------------------------	--	--	--	--------------------	---------------------	--------------------	---------------------	--------------------	--------------------	--

* Pozitif antikor cevabı alınan antijen sayısı

Tablo 2.5- 3.grup : Ig G2 EKSİKLİĞİ tanısı ile izlenen hasta grubu

KA NO	Cinsiyet	YAŞ	ZAMAN	Tip3	Tip6B	Tip14	Tip19F	Tip23F	Tip51	Pozitif Cevap sayısı*
K		7	AÖ	7	2	2	2	2	5	
			AS	9(-)	2(-)	5(-)	5(-)	8(-)	8(-)	0
K		3	AÖ	1	1	2	1	1	1	
			AS	4(-)	16(+)	2(-)	25(+)	14(+)	10(+)	4
E		3	AÖ	15	2	8	2	2	2	
			AS	18(+)	2(-)	23(+)	5(-)	15(+)	11(+)	4
K		4	AÖ	7	1	3	1	3	1	
			AS	9(-)	1(-)	4(-)	2(-)	8(-)	16(+)	1
E		8	AÖ	5	2	3	55	9	3	
			AS	8(-)	4(-)	31(+)	100(+)	13(+)	15(+)	4
K		10	AÖ	5	2	3	2	3	2	
			AS	8(-)	3(-)	4(-)	3(-)	4(-)	20(+)	1
K		10	AÖ	4	1	97	2	12	3	
			AS	12(+)	3(-)	97(+)	10(+)	15(+)	30(+)	5
K		6	AÖ	3	1	1	1	1	2	
			AS	3(-)	1(-)	2(-)	1(-)	1(-)	2(-)	0
E		2	AÖ	3	4	2	4	3	2	
			AS	4(-)	6(-)	3(-)	5(-)	5(-)	20(+)	1
E		2	AÖ	3	4	2	4	3	2	
			AS	4(-)	6(-)	3(-)	5(-)	5(-)	20(+)	1
K		3	AÖ	8	4	5	4	6	3	
			AS	8(-)	6(-)	27(+)	4(-)	7(-)	86(+)	2
E		6	AÖ	4	2	2	2	2	2	
			AS	6(-)	4(-)	2(-)	3(-)	2(-)	2(-)	0
E		4	AÖ	5	2	1	1	2	6	
			AS	11(+)	4(-)	1(-)	5(-)	2(-)	27(+)	2
K		11	AÖ	8	2	2	2	1	3	
			AS	9(-)	4(-)	4(-)	4(-)	3(-)	8(-)	0
E		8	AÖ	7	1	12	1	1	3	
			AS	8(-)	1(-)	35(+)	1(-)	2(-)	14(+)	2
E		3	AÖ	4	2	2	3	3	1	
			AS	7(-)	3(-)	3(-)	3(-)	4(-)	4(-)	0
Toplam pozitiflik				3 (%19)	1 (%6)	5 (%31)	3 (%19)	4 (%25)	11 (%69)	

* Pozitif antikor cevabı alınan antijen sayısı

Tablo 2.6- 4.grup HIPOGAMAGLOBULİNEMİ tanısı ile izlenen hasta grubu

VAKA NO	Cinsiyet	YAŞ	ZAMAN	Tip3	Tip6B	Tip14	Tip19F	Tip23F	Tip51	Pozitif Cevap sayısı*
1	K	8	AÖ AS	5 17(+)	2 4(-)	3 10(+)	2 6(-)	4 7(-)	3 24(+)	3
2	E	3	AÖ AS	1 4(-)	14 32(+)	1 1(-)	3 3(-)	3 3(-)	1 2(-)	1
3	E	4	AÖ AS	2 2(-)	1 1(-)	1 1(-)	1 1(-)	1 1(-)	1 1(-)	0
4	E	3	AÖ AS	4 13(+)	1 1(-)	1 1(-)	1 1(-)	1 1(-)	1 2(-)	1
5	E	4	AÖ AS	1 1(-)	1 1(-)	1 1(-)	1 3(-)	1 1(-)	1 4(-)	0
6	K	4	AÖ AS	2 6(-)	1 1(-)	1 1(-)	1 3(-)	1 2(-)	2 53(+)	1
7	E	8	AÖ AS	1 1(-)	1 2(-)	1 1(-)	3 52(+)	2 3(-)	1 6(-)	1
8	E	3	AÖ AS	4 7(-)	2 7(-)	2 7(-)	2 2(-)	1 3(-)	3 8(-)	0
9	E	6	AÖ AS	2 8(-)	3 3(-)	2 3(-)	3 3(-)	3 3(-)	2 10(+)	1
10	E	5	AÖ AS	16 30(+)	8 13(+)	7 8(-)	10 13(+)	15 57(+)	3 100(+)	5
11	E	5	AÖ AS	8 29(+)	2 4(-)	1 2(-)	2 4(-)	1 73(+)	11 19(+)	3
12	E	5	AÖ AS	2 2(-)	1 1(-)	1 1(-)	1 13(+)	1 1(-)	1 1(-)	1
13	E	4	AÖ AS	1 10(+)	1 4(-)	7 16(+)	1 1(-)	2 23(+)	1 30(+)	4
14	K	4	AÖ AS	14 21(+)	2 2(-)	4 4(-)	1 5(-)	3 5(-)	2 100(+)	2
Toplam pozitif lik				6 (%43)	2 (%14)	2 (%14)	3 (%21)	3 (%21)	7 (%50)	

* Pozitif antikor cevabı alınan antijen sayısı

Tablo 2.7 -5.grup : Tekrarlayan ÜSYE veya Akciğer enfeksiyonu tanısı ile izlenen hasta grubu

VAKA NO	Cinsiyet	YAŞ	ZAMAN	Tip3	Tip6B	Tip14	Tip19F	Tip23F	Tip51	Pozitif cevap sayısı*
1	E	2	AÖ	5	3	3	2	2	2	
			AS	12(+)	4(-)	2(-)	18(+)	1(-)	9(-)	2
2	K	5	AÖ	3	5	2	9	7	3	
			AS	25(+)	8(-)	25(+)	80(+)	8(-)	35(+)	4
3	E	3	AÖ	10	5	7	7	6	3	
			AS	11(+)	7(-)	7(-)	7(-)	8(-)	9(-)	1
4	E	8	AÖ	6	3	112	9	2	3	
			AS	9(-)	4(-)	145(+)	100(+)	8(-)	7(-)	2
5	E	9	AÖ	5	2	4	2	1	6	
			AS	21(+)	2(-)	14(+)	6(-)	1(-)	14(+)	3
6	K	2	AÖ	9	2	7	1	1	12	
			AS	15(+)	1(-)	1(-)	2(-)	2(-)	75(+)	2
7	K	7	AÖ	14	2	2	2	2	4	
			AS	17(+)	2(-)	23(+)	2(-)	2(-)	25(+)	3
8	E	3	AÖ	2	1	1	1	1	1	
			AS	8(-)	1(-)	1(-)	1(-)	8(-)	2(-)	0
9	E	3	AÖ	4	4	1	2	1	3	
			AS	8(-)	4(-)	2(-)	38(+)	8(-)	38(+)	2
10	K	10	AÖ	5	14	5	7	4	3	
			AS	6(-)	60(+)	5(-)	8(-)	6(-)	15(+)	2
11	E	5	AÖ	15	13	13	12	9	45	
			AS	40(+)	17(+)	15(+)	14(+)	30(+)	100(+)	6
12	K	3	AÖ	7	3	3	2	1	6	
			AS	12(+)	6(-)	5(-)	4(-)	3(-)	100(+)	2
13	K	4	AÖ	14	5	1	13	9	7	
			AS	18(+)	6(-)	2(-)	41(+)	16(+)	32(+)	4
14	K	5	AÖ	48	11	23	16	15	5	
			AS	50(+)	16(+)	38(+)	22(+)	25(+)	7(-)	5
15	K	4	AÖ	11	5	4	2	8	2	
			AS	21(+)	15(+)	9(-)	20(+)	75(+)	2(-)	4
16	E	4	AÖ	6	3	4	2	3	3	
			AS	10(+)	3(-)	4(-)	4(-)	3(-)	70(+)	2
17	K	5	AÖ	12	3	21	5	24	5	
			AS	12(+)	4(-)	38(+)	7(-)	100(+)	12(+)	4
18	E	9	AÖ	28	13	12	10	11	11	
			AS	29(+)	16(+)	21(+)	14(+)	14(+)	48(+)	6
19	E	6	AÖ	70	100	40	100	58	18	
			AS	70(+)	100(+)	43(+)	100(+)	100(+)	23(+)	6
20	K	8	AÖ	100	31	17	100	100	95	
			AS	100(+)	34(+)	100+	100(+)	100(+)	98(+)	6
21	K	4	AÖ	14	1	3	21	2	3	
			AS	41(+)	2(-)	5(-)	13(+)	4(-)	39(+)	3
22	E	7	AÖ	18	5	1	5	3	8	
			AS	24(+)	7(-)	1(-)	7(-)	4(-)	45(+)	2
23	E	4	AÖ	19	11	10	14	7	5	
			AS	20(+)	12(+)	11(+)	15(+)	7(-)	25(+)	5
24	E	9	AÖ	9	4	2	2	3	9	
			AS	10(+)	5(-)	50(+)	2(-)	41(+)	70(+)	4
25	E	4	AÖ	19	11	10	14	7	5	
			AS	20(+)	12(+)	11(+)	15(+)	7(-)	25(+)	5
26	K	5	AÖ	6	9	8	11	14	9	
			AS	13(+)	19(+)	14(+)	16(+)	19(+)	26(+)	6
27	K	4	AÖ	10	8	1	3	3	3	
			AS	15(+)	41(+)	1(-)	4(-)	4(-)	5(-)	2

8	E	6	AÖ	9	6	4	4	8	23	
			AS	15(+)	8(-)	6(-)	6(-)	16(+)	33(+)	3
9	E	4	AÖ	19	6	4	1	2	2	
			AS	19(+)	6(-)	6(-)	2(-)	3(-)	24(+)	2
0	E	7	AÖ	11	5	9	5	3	7	
			AS	15(+)	7(-)	35(+)	6(-)	5(-)	31(+)	3
1	K	5	AÖ	17	5	8	16	10	5	
			AS	31(+)	7(-)	9(-)	20(+)	12(+)	100(+)	4
2	K	13	AÖ	19	4	4	21	3	40	
			AS	20(+)	4(-)	100(+)	26(+)	3(-)	100(+)	4
Toplam pozitiflik				28	11	16	17	12	25	
				(%87.5)	(%34)	(%50)	(%53)	(%37.5)	(%78)	

* Pozitif antikor cevabı alınan antijen sayısı

Tablo 2.8-Kontrol grubu : Sağlıklı kontrollerin pnömokok serotiplerine karşı aşı öncesi ve sonrası antikor düzeyleri

Vaka no	YAŞ	Zaman	Tip3	Tip6B	Tip14	Tip19F	Tip23F	Tip5I	Pozitif cevap sayısı*
1	9	AÖ	9	4	3	5	5	13	
		AS	11(+)	8(-)	37(+)	20(+)	8(-)	75(+)	4
2	14	AÖ	9	2	9	3	3	10	
		AS	13(+)	6(-)	37(+)	14(+)	8(-)	100(+)	4
3	8	AÖ	28	3	12	1	8	28	
		AS	30(+)	4(-)	24(+)	3(-)	30(+)	48(+)	4
4	11	AÖ	72	11	3	6	2	14	
		AS	75(+)	13(+)	4(-)	9(-)	4(-)	65(+)	3
5	11	AÖ	9	1	2	1	1	1	
		AS	9(-)	1(-)	23(+)	1(-)	27(+)	32(+)	3
6	9	AÖ	42	20	1	40	11	38	
		AS	51(+)	39(+)	31(+)	43(+)	75(+)	65(+)	6
7	14	AÖ	10	6	13	3	3	4	
		AS	11(+)	8(-)	45(+)	15(+)	11(+)	6(-)	4
8	8	AÖ	27	24	2	2	4	12	
		AS	40(+)	37(+)	30(+)	3(-)	75(+)	32(+)	5
9	10	AÖ	15	2	2	7	10	35	
		AS	31(+)	3(-)	6(-)	8(-)	28(+)	37(+)	3
10	10	AÖ	47	14	1	8	9	28	
		AS	48(+)	18(+)	7(-)	20(+)	12(+)	37(+)	5
11	11	AÖ	8	3	13	2	5	4	
		AS	10(+)	28(+)	30(+)	6(-)	8(-)	26(+)	4
12	6	AÖ	16	8	2	3	3	100	
		AS	20(+)	14(+)	6(-)	3(-)	10(+)	100(+)	4
13	8	AÖ	8	3	3	2	1	1	
		AS	9(-)	4(-)	45(+)	4(-)	22(+)	4(-)	2
14	6	AÖ	21	4	2	2	1	4	
		AS	32(+)	7(-)	3(-)	2(-)	1(-)	4(-)	1
15	5	AÖ	4	7	3	1	1	4	
		AS	8(-)	8(-)	7(-)	2(-)	3(-)	32(+)	1
16	10	AÖ	36	2	2	2	1	3	
		AS	42(+)	2(-)	16(+)	2(-)	2(-)	40(+)	3
17	10	AÖ	16	3	2	4	5	12	

18	14	AS	18(+)	4(-)	16(+)	5(-)	12(+)	75(+)	4
		AÖ	49	72	4	45	16	62	
		AS	60(+)	100(+)	6(-)	100(+)	31(+)	65(+)	5
19	12	AÖ	2	1	2	1	1	1	
		AS	70(+)	5(-)	5(-)	40(+)	43(+)	72(+)	4
20	10	AÖ	2	1	1	1	1	1	
		AS	33(+)	32(+)	4(-)	20(+)	20(+)	41(+)	5
21	15	AÖ	24	16	3	8	5	22	
		AS	32(+)	20(+)	39(+)	50(+)	100(+)	36(+)	6
22	13	AÖ	30	13	9	7	5	21	
		AS	40(+)	21(+)	100(+)	100(+)	100(+)	55(+)	6
23	12	AÖ	6	20	5	58	42	12	
		AS	100(+)	100(+)	100(+)	100(+)	100(+)	100(+)	6
24	6	AÖ	1	5	5	2	5	2	
		AS	2(-)	7(-)	18(+)	24(+)	7(-)	44(+)	3
25	9	AÖ	1	3	4	2	4	11	
		AS	2(-)	4(-)	5(-)	19(+)	30(+)	30(+)	3
26	8	AÖ	6	1	10	1	41	7	
		AS	11(+)	2(-)	20(+)	21(+)	42(+)	11(+)	5
27	7	AÖ	25	1	4	4	4	5	
		AS	36(+)	1(-)	4(-)	24(+)	4(-)	26(+)	3
28	14	AÖ	7	4	3	3	5	3	
		AS	16(+)	9(-)	100(+)	30(+)	15(+)	70(+)	5
29	8	AÖ	4	1	3	1	4	7	
		AS	5(-)	1(-)	24(+)	31(+)	5(-)	40(+)	3
30	5	AÖ	20	8	17	3	9	17	
		AS	22(+)	10(+)	42(+)	5(-)	41(+)	36(+)	5
31	10	AÖ	18	12	45	35	25	25	
		AS	22(+)	26(+)	45(+)	50(+)	50(+)	25(+)	6
32	6	AÖ	8	30	3	3	8	5	
		AS	14(+)	100(+)	5(-)	8(-)	20(+)	25(+)	4
33	15	AÖ	100	62	7	50	57	72	
		AS	100(+)	75(+)	75(+)	100(+)	57(+)	75(+)	6
34	10	AÖ	1	1	1	2	2	1	
		AS	100(+)	2(-)	9(-)	3(-)	57(+)	39(+)	3
35	12	AÖ	6	5	3	1	4	3	
		AS	8(-)	5(-)	40(+)	47(+)	12(+)	22(+)	4
36	11	AÖ	3	4	6	2	3	3	
		AS	20(+)	14(+)	7(-)	10(+)	55(+)	67(+)	5
37	10	AÖ	100	100	3	40	65	37	
		AS	100(+)	100(+)	4(-)	41(+)	68(+)	37(+)	5
38	5	AÖ	8	2	1	2	2	11	
		AS	29(+)	4(-)	2(-)	4(-)	72(+)	19(+)	3
39	10	AÖ	70	11	9	55	6	47	
		AS	75(+)	14(+)	75(+)	67(+)	15(+)	50(+)	6
40	7	AÖ	22	6	100	4	5	11	
		AS	30(+)	8(-)	100(+)	19(+)	13(+)	75(+)	5
Toplam pozitif hastalar			33 (%82.5)	18 (%45)	24 (%60)	24 (%60)	30 (%75)	37 (%92.5)	

* Pozitif antikor cevabı alınan antijen sayısı

Gruplardaki pozitif cevap alınan serotiplerin dağılımı

Tablo 2.9 'de hasta grupları ve kontrol grubunda pozitif cevap alınan serotiplerin dağılımı toplu şekilde verilmiştir.

Bu sonuçlara göre, Selektif IgA eksikliği olan 1. Gruptaki 13 hastada 3 ve daha fazla antijene 12 hastada ise tek veya iki serotipe pozitif cevap alındı, cevapsız hasta yoktu.

CVID tanısı alan hastaların olduğu 2.grupta sadece bir hastada 4 serotipe, 2 hastada 3 serotipe, bir hastada iki serotipe, 4 hastada ise tek serotipe cevap alınırken 10 hastada (%56) hiçbir antijene cevap yoktu.

IgG2 eksikliği olan 3.grupta, 1 hasta 5 serotipe, 3 hasta 4 serotipe, 7 hasta 1 veya 2 serotipe cevap vermiş, 5 hasta (%31) hiçbir antijene cevap vermemiştir.

Hipogamaglobulinemi nedeniyle takip edilen 4.gruptaki hastaların 4'ünde 3 ve daha fazla serotipe pozitif cevap mevcut, 7 hasta 1 veya 2 serotipe, serotipe cevap vermiş, 3 hastada (%23) ise serotiplerin hiçbirine cevap alınamamıştır.

Tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonu olan 5.gruptaki hastaların 20 'sinde 3 ve daha fazla serotipe, 11'inde 1 veya 2 serotipe pozitif cevap alındı. Bir hasta (%3) ise hiçbir antijene cevap vermedi.

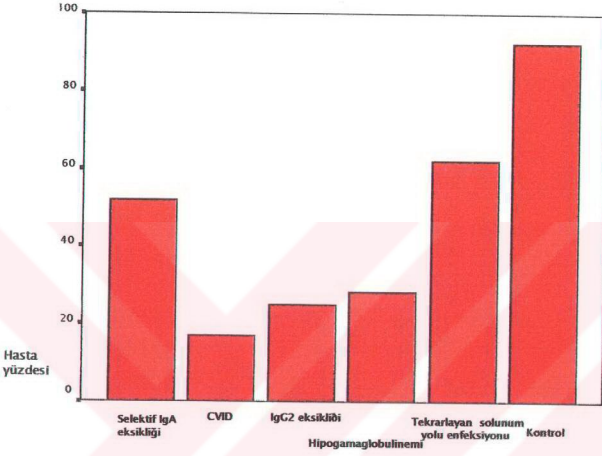
Tablo 2.9**Gruplardaki pozitif antikor cevabı alınan serotiplerin dağılımı- kontrol ile karşılaştırılması**

GRUP	Hiçbir serotipe cevap yok	Tek serotipe cevap	İki serotipe cevap	Üç serotipe cevap	Dört serotipe cevap	Beş serotipe cevap	Altı serotipe cevap
-Selektif IgA eksikliği	-	6(%24) p<0.05	6(%24) p<0.05	3(%12) p>0.05	4(%16) p>0.05	5(%20) p>0.05	1(%4) p>0.05
-COVID	10(%56) p<0.05	4(%22) p<0.05	1(%5.5) p>0.05	2(%11) p>0.05	1(%5.5) p>0.05	-	-
-IgG2 eksikliği	5(%31) p<0.05	4(%25) p<0.05	3(%18.75) p<0.05	-	3(%18.75) p>0.05	1(%6.25) p>0.05	-
-Hipogamma-globulin	3(%21) p<0.05	6(%42) p<0.05	1(%14) p<0.05	2(%14) p>0.05	1(%7) p>0.05	1(%7) p>0.05	-
-Grup	1(%3) p<0.05	1(%3) p>0.05	10(%31) p<0.05	5(%15.5) p>0.05	7(%22) p>0.05	3(%9) p>0.05	5(%15.5) p>0.05
Kontrol	-	2(%5)	1(%2.5)	10(%25)	10(%25)	10(%25)	7(%17.5)

Tablo 2.10 .Hasta gruplarının , sağlıklı kontrol grubu ile , 3 ve 3 den fazla antijene antikor cevabı veren hasta sayısı oranları yönünden karşılaştırılması

Grup	Grup 1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5	Kontrol
3 ve>3 fazla antijene cevap	13	3	4	4	18	37
Yüzde	%52	%17	%25	%28.5	%62.5	%92.5
İstatistik(Kontrol ile karşılaştırıldığında)	Anlamlı düşük p<0.05	Anlamlı düşük p<0.05	Anlamlı düşük p<0.05	Anlamlı düşük p<0.05	Anlamlı düşük p<0.05	Anlamlı düşük p<0.05

Grafik-1 : Hasta gruplarının, sağlıklı kontrol grubu ile , 3 ve 3 den fazla antijene antikor cevabı veren hasta sayısı yüzdelерinin karşılaştırılması



Gruplardaki polisakkarid antikor cevabı pozitiflik yüzdeleri

Hasta gruplarındaki pozitif pnömokok aşı cevabı yüzdeleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.

Selektif Ig A eksikliği tanılı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubun pozitif polisakkarid antikor cevap yüzdeleri karşılaştırıldığında (Tablo 2.11) ; zayıf immünojen olan serotip 23'e karşı pozitif aşı cevabı oranı kontrol grubu oranından anlamlı olarak düşük iken, diğer 5 serotipe karşı pozitif antikor cevabı oranları sağlıklı kontrol grubundaki oranlarla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı.

Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), Ig G2 eksikliği ve hipogamaglobulinemi tanılı hasta gruplarında her 6 serotipe karşı pozitif antikor cevabı oranları sağlıklı kontrol grubundaki oranlara göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 2.12 - 2.14).

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu tanılı (5.grup) hasta grubunda zayıf immünojen olan serotip 23'e karşı pozitif polisakkarid antikor cevabı olan hasta yüzdesi sağlıklı kontrol grubundan anlamlı oranda düşük bulunmasına karşın diğer 5 serotipe karşı pozitif cevap veren hasta yüzdeleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2.15).

Tablo 2.11

Selektif IgA eksikliği tanı grubu (1.Grup) ile kontrol grubunun altı pnömokok serotipine karşı pozitif antikör cevabı oranlarının karşılaştırılması.

<i>Serotip</i>	<i>Hasta sayısı (1.Grup)</i>	<i>Hasta % (1.Grup)</i>	<i>Kontrol birey sayısı</i>	<i>Kontrol (%)</i>	<i>İstatistiksel Fark</i>
3(K)	18	72	33	82.5	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
6B(Z)	7	28	18	45	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
14(O)	10	40	24	60	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
19F(O)	9	36	24	60	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
23F(Z)	10	40	30	75	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
51(K)	21	84	37	92.5	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05

K=kuvvetli immünojen
O=orta immünojen
Z=zayıf immünojen

Tablo 2.12

Yaygın değişken immün temizlik (CVİD) tanı grubu (2.Grup) ile kontrol grubunun altı pnömokok serotipine karşı pozitif antikör cevabı oranlarının karşılaştırılması.

<i>Serotip</i>	<i>Hasta sayısı (2.Grup)</i>	<i>Hasta % (2.Grup)</i>	<i>Kontrol birey sayısı</i>	<i>Kontrol (%)</i>	<i>İstatistiksel Fark</i>
3(K)	6	33	33	82.5	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
6B(Z)	1	5.5	18	45	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
14(O)	2	11	24	60	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
19F(O)	1	5.5	24	60	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
23F(Z)	2	11	30	75	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
51(K)	5	28	37	92.5	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05

Tablo 2.13

IgG2 eksikliği tanı grubu(3.Grup) ile kontrol grubunun altı pnömokok serotipine karşı pozitif antikor cevabı oranlarının karşılaştırılması.

<i>Serotip</i>	<i>Hasta sayısı (3.Grup)</i>	<i>Hasta % (3.Grup)</i>	<i>Kontrol birey sayısı</i>	<i>Kontrol (%)</i>	<i>İstatistiksel Fark</i>
3(K)	3	19	33	82.5	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
6B(Z)	1	6	18	45	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
14(O)	5	31	24	60	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
19F(O)	3	19	24	60	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
23F(Z)	4	25	30	75	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
51(K)	11	69	37	92.5	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05

Tablo 2.14

Hipogamaglobulinemi tanı grubu (4.Grup) ile kontrol grubunun altı pnömokok serotipine karşı pozitif antikor cevabı oranlarının karşılaştırılması.

<i>Serotip</i>	<i>Hasta sayısı (4.Grup)</i>	<i>Hasta % (4.Grup)</i>	<i>Kontrol birey sayısı</i>	<i>Kontrol (%)</i>	<i>İstatistiksel Fark</i>
3(K)	6	43	33	82.5	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
6B(Z)	2	14	18	45	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
14(O)	2	14	24	60	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
19F(O)	3	21	24	60	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
23F(Z)	3	21	30	75	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
51(K)	7	50	37	92.5	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05

Tablo 2.15

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu tanı grubu (5.Grup) ile kontrol grubunun altı pnömokok serotipine karşı pozitif antikor cevabı oranlarının karşılaştırılması.

<i>Serotip</i>	<i>Hasta sayısı (5.Grup)</i>	<i>Hasta % (5.Grup)</i>	<i>Kontrol birey sayısı</i>	<i>Kontrol (%)</i>	<i>İstatistiksel fark</i>
3(K)	28	87.5	33	82.5	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
6B(Z)	11	34	18	45	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
14(O)	16	50	24	60	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
19F(O)	17	53	24	60	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
23F(Z)	12	37.5	30	75	İstatiksel olarak anlamlı düşük P<0.05
51(K)	25	78	37	92.5	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05

Gruplardaki polisakkarid antikor cevabı titrelerinin geometrik ortalamaları

Her beş hasta grubu ve kontrol grubundaki aşı öncesi ve sonrası antipolisakkarid antikor düzeylerinin geometrik ortalamaları Tablo 2.16’de verilmiştir. Kontrol grubunda tüm serotiplere karşı aşı sonrası antikor düzeylerinin geometrik ortalaması, 10 Ü/ml’ nin üzerinde bulundu. Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID-2.grup), Ig G2 eksikliği (3.grup), hipogamaglobulinemi (4.grup) tanılı gruplarda her altı serotipe karşı aşı sonrası antikor cevabı düzeylerinin geometrik ortalamaları ise 10 Ü/ml’nin altında bulundu . Selektif İg A eksikliği tanılı hasta grubunda kuvvetli immünojen olan serotip 3, 51 ve serotip 14’e karşı aşı sonrası antikor cevabı geometrik ortalamaları 10 Ü/ml üzerinde iken diğer serotiplere(6, 19, 23) karşı antikor düzeyi geometrik ortalamaları 10 Ü/ml’nin altında bulundu. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları olan 5.grupta ise kuvvetli immünojenlere (tip3, 51) ve orta immünojenlere (tip 14, 19) karşı aşı sonrası antikor düzeyi geometrik ortalamaları 10 Ü/ml ‘nin üstünde iken zayıf immünojen olan serotip 6 ve 23’e karşı aşı sonrası antikor cevabı geometrik ortalamaları 10 Ü/ml ‘nin altında bulundu.

CVID tanılı hasta grubu dışındaki 4 grupta ve sağlıklı kontrol grubunda antipolisakkarid antikor tayininde kullanılan 6 serotipten en yüksek geometrik ortalama serotip 51’e karşı elde edildi. CVID tanılı hasta grubunda ise aşı sonrası en yüksek geometrik ortalama değeri serotip 3 ‘de elde edildi (4.56 Ü/ml).

Her 6 serotip içinde en düşük aşı sonrası antikor titresi geometrik ortalama değerleri CVID tanılı grupta (2.grup) elde edildi.

Tablo 2.16

Hasta gruplarında ve kontrol grubunun, serotiplere karşı aşı öncesi ve aşı sonrası antikor titrelerinin geometrik ortalama değerleri

Serotip	Grup1 GMT+/- SEM	Grup2 GMT+/- SEM	Grup3 GMT+/- SEM	Grup4 GMT+/- SEM	Grup5 GMT+/- SEM	Grup6 GMT+/- SEM
3 AÖ	8.09+/-2.23	2.61+/-0.69	4.77+/-0.81	2.85+/-1.30	11.44+/-3.58	11.97+/-3.98
3 AS	12.75+/-2.75	4.71+/-1.35	7.24+/-0.93	6.45 +/-2.66	18.35+/-3.45	23.35+/-4.61
6 AÖ	4.07+/-0.64	1.32+/-0.17	1.83+/-0.27	1.85+/-0.99	5.38+/-3.09	5.41+/-3.26
6 AS	5.67+/-0.85	1.56+/-0.63	3.15+/-0.90	2.92+/-2.22	7.38+/-3.57	10.88+/-4.74
14AÖ	4.79+/-1.07	1.17+/-0.10	5.90+/-3.26	1.74+/-0.58	4.87+/-3.58	3.99+/-2.64
14AS	11.82+/-6.58	2.25+/-3.29	6.18+/-6.19	2.40+/-1.22	10.43+/-5.90	17.08+/-4.76
19AÖ	3.87+0.84	1.17+/-0.16	2.31+/-3.32	1.73+/-0.63	5.94+/-4.16	4.04+/-2.69
19AS	8.65+/-2.94	1.70+/-0.59	4.75+/-6.08	3.87+/-3.55	11.10+/-5.24	13.75+/-4.69
23AÖ	5.52+/-4.18	1.30+/-0.18	2.51+/-0.77	1.87+/-0.98	4.70+/-3.44	4.83+/-2.38
23AS	9.16+/-9.12	1.80+/-0.87	5.05+/-124	4.21+/-6.13	8.83+/-5.28	19.40+/-465
51AÖ	4.14+/-1.00	1.42+/-0.32	2.26+/-034	1.74+/-0.70	5.98+/-3.24	8.66+/-3.40
51AS	22.67+/-4.36	3.32+/-2.58	9.08+/-4.96	9.59+/-9.26	25.07+/-5.75	36.98+/-4.06

GEM: Antikor titrelerin geometrik ortalama değeri
SEM:Standart deviasyon ortalama değeri

Hasta ve kontrol gruplarının polisakkarid cevap geometrik ortalamalarının karşılaştırılması

Tüm hasta gruplarının 6 serotipe karşı aşı sonrası antikor düzeylerinin geometrik ortalamaları kontrol grubun geometrik ortalamalarından istatikselsel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ($P<0.05$). (Tablo 2.17 - 2.21). Dikkat cekici bir nokta 5.grupta

her serotipe karşı aşı öncesi antikor cevabı geometrik ortalamalarının, kontrol grubuna göre farklı olmamasına karşın aşı sonrası antikor cevabı geometrik ortalamalarının kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük bulunmasıdır (Tablo 2.21).

Tablo 2.17

Hasta (1.Grup) ve kontrol grubunun , serotiplere karşı aşı öncesi ve aşı sonrası antikor titrelerinin geometrik ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Serotip	1.GRUP	Kontrol	İstatistik
3 AÖ	8.09+/-2.23	11.97+/-3.98	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
3AS	12.75+/-2.75	23.35+/-4.61	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
6AÖ	4.07+/-0.64	5.41+/-3.26	İstatiksel olarak anlamlı düşük p <0.05
6AS	5.67+/-0.85	10.88+/-4.74	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
14AÖ	4.79+/-1.07	3.99+/-2.64	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
14AS	11.82+/-6.58	17.08+/-4.76	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
19AÖ	3.87+0.84	4.04+/-2.69	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
19AS	8.65+/-2.94	13.75+/-4.69	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
23AÖ	5.52+/-4.18	4.83+/-2.38	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
23AS	9.16+/-9.12	19.40+/-4.65	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
51AÖ	4.14+/-1.00	8.66+/-3.40	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
51AS	22.67+/-4.36	36.98+/-4.06	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05

Tablo 2.18

Hasta (2.Grup) ve kontrol grubunun , serotiplere karşı aşı öncesi ve aşı sonrası antikor titrelerinin geometrik ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Serotip	2.GRUP	Kontrol	İstatistik
3 AÖ	2.61+/-0.69	11.97+/-3.98	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
3AS	4.71+/-1.35	23.35+/-4.61	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
6AÖ	1.32+/-0.17	5.41+/-3.26	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
6AS	1.56+/-0.63	10.88+/-4.74	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
14AÖ	1.17+/-0.10	3.99+/-2.64	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
14AS	2.25+/-3.29	17.08+/-4.76	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
19AÖ	1.17+/-0.16	4.04+/-2.69	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
19AS	1.70+/-0.59	13.75+/-4.69	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
23AÖ	1.30+/-0.18	4.83+/-2.38	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
23AS	1.80+/-0.87	19.40+/-4.65	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
51AÖ	1.42+/-0.32	8.66+/-3.40	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
51AS	3.32+/-2.58	36.98+/-4.06	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05

Tablo 2.19

Hasta (3.Grup) ve kontrol grubunun , serotiplere karşı aşı öncesi ve aşı sonrası antikor titrelerinin geometrik ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Serotip	3.GRUP	Kontrol	İstatistik
3 AÖ	4.77+/-0.81	11.97+/-3.98	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
3AS	7.24+/-0.93	23.35+/-4.61	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
6AÖ	1.83+/-0.27	5.41+/-3.26	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
6AS	3.15+/-0.90	10.88+/-4.74	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
14AÖ	5.90+/-3.26	3.99+/-2.64	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
14AS	6.18+/-6.19	17.08+/-4.76	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
19AÖ	2.31+/-3.32	4.04+/-2.69	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
19AS	4.75+/-6.08	13.75+/-4.69	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
23AÖ	2.51+/-0.77	4.83+/-2.38	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
23AS	5.05+/-1.24	19.40+/-4.65	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
51AÖ	2.26+/-0.34	8.66+/-3.40	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
51AS	12.10+/-4.96	36.98+/-4.06	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05

Tablo 2.20

Hasta (4.Grup) ve kontrol grubunun , serotiplere karşı aşı öncesi ve aşı sonrası antikor titrelerinin geometrik ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Serotip	4.GRUP	Kontrol	İstatistik
3 AÖ	2.85+/-1.30	11.97+/-3.98	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
3AS	6.45 +/-2.66	23.35+/-4.61	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
6AÖ	1.85+/-0.99	5.41+/-3.26	İstatiksel olarak anlamlı düşük <0.05
6AS	2.92+/-2.22	10.88+/-4.74	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
14AÖ	1.74+/-0.58	3.99+/-2.64	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
14AS	2.40+/-1.22	17.08+/-4.76	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
19AÖ	1.73+/-0.63	4.04+/-2.69	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
19AS	3.87+/-3.55	13.75+/-4.69	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
23AÖ	1.87+/-0.98	4.83+/-2.38	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
23AS	4.21+/-6.13	19.40+/-4.65	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
51AÖ	1.74+/-0.70	8.66+/-3.40	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
51AS	9.59+/-9.26	36.98+/-4.06	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05

Tablo 2.21

Hasta (5.Grup) ve kontrol grubunun, serotiplere karşı aşı öncesi ve aşı sonrası antikor titrelerinin geometrik ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Serotip	5.GRUP	Kontrol	İstatistik
3 AÖ	11.44+/-3.58	11.97+/-3.98	İstatiksel olarak anlamlı değil p>0.05
3AS	18.35+/-3.45	23.35+/-4.61	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
6AÖ	5.38+/-3.09	5.41+/-3.26	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
6AS	7.38+/-3.57	10.88+/-4.74	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
14AÖ	4.87+/-3.58	3.99+/-2.64	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
14AS	10.43+/-5.90	17.08+/-4.76	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
19AÖ	5.94+/-4.16	4.04+/-2.69	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
19AS	11.10+/-5.24	13.75+/-4.69	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
23AÖ	4.70+/-3.44	4.83+/-2.38	İstatiksel olarak anlamlı değil P>0.05
23AS	8.83+/-5.28	19.40+/-4.65	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
51AÖ	5.98+/-3.24	8.66+/-3.40	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05
51AS	25.07+/-5.75	36.98+/-4.06	İstatiksel olarak anlamlı düşük p<0.05

TARTIŞMA

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmunoloji Ünitesinde 1991-2002 yılları arasında tekrarlayan üst ve /veya alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle primer immün yetmezlik hastalığı yönünden araştırılmış olan ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Primer immün yetmezlik tanı kriterlerine (68) göre tanı alan ve takipte olan 105 hasta, dosya kayıtlarından incelendi. Hastalar tanılarına göre beş gruba ayrıldı: Selektif IgA eksikliği tanısı almış 25 hasta 1. grubu, Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) tanısı almış 18 hasta 2. grubu, IgG2 subklas eksikliği tanısı almış 16 hasta 3. grubu, hipogamaglobulinemi tanısı almış 14 hasta 4. grubu ve primer immün yetmezlik saptanmayıp tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile izlenen 32 hasta ise 5. grubu oluşturdu. Karşılaştırılacak sağlıklı kontrol grubu olarak 1998 yılında Ünitimizde gerçekleştirilen "5-15 yaş arası sağlıklı çocuklarda pnömokok serotiplerine karşı antikor cevabının araştırılması" konulu tez (69) çalışmasındaki sağlıklı bireylerin sonuçları değerlendirmeye alındı.

Antipolisakkarid antikor düzeyi tayininde şu anda ELISA ve Radio Immuno Assay (RIA) tercih edilen yöntemlerdir. ELISA yöntemi, antikor cevabını daha detaylı olarak karakterize etmesi, hassas ve uygulanmasının kolay olması, radyoaktif işaretli antijen gerektirmemesi ve daha ucuza mal olması nedeniyle serotip antikor düzeylerinin tayininde tercih edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda antipolisakkarid antikor cevabının değerlendirilmesinde farklı görüşler ileri sürülmüş olup, koruyucu

veya pozitif antikor cevabı için minimal değerin halen kesinlik kazanmamasına karşın 200-300 ng/ml/antikor düzeyinin erişkin dönemde invazif enfeksiyonlara karşı korunmada yeterli olduğu bildirilmiştir (70). Sanders (46) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu pozitif cevap 20Ü/ml olarak kabul edilmiştir. Daha önce sağlıklı kontrollerde yapılan çalışma sonuçlarına göre 10 Ü/ml 'nin üzeri pozitif cevap olarak belirlenmiş olup (69) , çalışmamızda da pnömokok aşısı sonrası pozitif cevap düzeyi olarak 10 Ü/ml ve üstü değerler alınmıştır.

Aşısı sonrası Ig M yapısında antipolisakkarid antikor düzeyi ilk hafta, Ig G yapısında antikor düzeyi ise 4. haftada maksimuma ulaşmaktadır (71). Dolayısıyla aşısından sonraki 2-4 haftalık dönemde alınan serum örneklerinde yüksek Ig G düzeyleri tespit edilebilmektedir. Bu nedenle ünitemizde takip edilen hastalardan serum örnekleri, aşısından 4 hafta sonra alınmıştır.

Çalışmamıza alınan hasta grupları arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımını incelendiğinde Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) tanısı almış hasta grubu dikkati çekmektedir. Bu grubu diğerlerinden ayıran en önemli özellik 5 ve 5 yaş üstü dönemindeki hasta sayısı oranının diğer gruplardaki bu yaş dönemindeki hasta oranından fazla olmasıdır. Bu grup içinde 18 hastadan 16 'sı 5 ve 5 yaşından büyük olarak saptanmıştır. Yine bu grupta median yaş 8 olarak bulunmuştur. CVID'in tanı yaşı, genellikle erken çocukluk (1-5 yaş) ve adölesan – erken erişkin (16-20 yaş) olmak üzere iki dönemde olmaktadır. CVID tanısı yaşının daha çok geç dönemlere rastladığı bilindiğinden bulunan sonuç literatür bilgisine uymaktadır (72). CVID hasta

grubundaki cinsiyet dağılımını da diğer gruplardan belirgin derecede ayrılmaktaydı ve grupta 17 erkek hastaya karşın 1 kız hasta mevcut idi. Ancak CVID 'in, kız ve erkek hastaları eşit düzeyde etkilediği bilinmektedir (73). Bulduğumuz sonuçtan çıkarabileceğimiz yorum ise kız hastalarda hastalığın bulgularının geç dönemde ortaya çıktığı şeklinde veya bu hastalık grubunun içinde X-linked bir grup mevcut olabilir; ancak bu sonuç rastlantı da olabilir. Bu konuda Llobet ve Bertansın (74) yaptıkları bir çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmada CVID tanılı çocuk hastaların median yaşı 8.5 yaş, erkek /kız oranı ise 16/5 bulunmuştur. Bu sonuçlar da CVID tanılı hasta grubumuzdaki yaş (median yaş 8) ve cinsiyet oranlarımızla (erkek/kız =17/1) benzerlik göstermektedir.

Selektif IgA eksikliği tanılı grupta (1.Grup) pnömokok aşısı sonrası serotiplere karşı pozitif cevap oranları, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, zayıf immünojen serotip 23'e karşı pozitif cevap alınan hastaların oranı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunurken diğer 5 serotipe alınan cevabın kontrol grubuyla yapılan karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı. En yüksek aşısı sonrası pozitiflik oranları kuvvetli immünojen olan serotip 51'e (%84) ve serotip 3'e (%72) karşı cevaplarda elde edildi. Bu grupta aşısı sonrası serotip 3, 51 ve 14'e karşı gelişen antikor titre geometrik ortalamaları, 10^Ü/ml değerinin üstünde elde edildi. Yani bu grupta elde edilen antikor cevabı geometrik ortalamaları serotiplerin yarısında pozitif düzeyde bulundu. Geometrik ortalamalar karşılaştırıldığında aşısı sonrası 6 serotipe karşı antikor titrelerinin geometrik ortalama değerleri kontrol grubundakilerden anlamlı düşük bulundu. Bu grupta tüm serotiplere cevapsız hasta yoktu. Bir hastada tüm serotiplere

pozitif cevap alındı. Üç ve daha fazla serotipe cevap veren hastaların oranı %52 idi.. Yani hastaların yaklaşık yarısında üç ve daha fazla serotipe cevap alındı. Üç ve daha fazla serotipe cevap veren hastaların oranı kontrol grubunda ki orandan anlamlı olarak düşük bulundu. Tüm bu sonuçlardan, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle izlenen ve Selektif IgA eksikliği saptanan hastalarda pnömokok aşısı cevabının azaldığı sonucu çıkartılabilir. Fakat bilindiği üzere sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren Selektif IgA eksikliği tanılı hastalarda sıklıkla IgG2 eksikliğinin de eşlik ettiği saptanmıştır (75). Ancak hastalarımızda bakılan IgG2 değerlerinin normal sınırlarda bulunması , bu grupta saptanan pnömokok aşısı cevap eksikliğinin, spesifik bir polisakkarid antikor cevapsızlığına bağlı olabileceği gibi bağışıklık sistemindeki başka mekanizmalardaki bozukluklara da işaret etmektedir.

CVID tanılı (2.Grup) hastalarda pnömokok aşısı sonrası herbir serotipe pozitif cevap alınan hastaların oranları kontrol grubundaki oranlardan anlamlı olarak düşük bulundu. En yüksek oranlar serotip 3'e (%33) ve serotip 51'e (%28) alınan cevaplarda elde edildi. Yine bu grupta aşısı sonrası tüm serotiplere karşı antikor titresini geometrik ortalama değerleri 10Ü/ml' nin altında bulundu. Aşısı sonrası altı serotipe karşı antikor titresini geometrik ortalama değerleri kontrol grubundakilerden anlamlı düşük bulundu. On (%56) hastada tüm serotiplere cevapsızlık saptandı. Beş ve altı serotipe cevap veren hasta yoktu. Dört hastada 1 serotipe, bir hastada 2 serotipe, iki hastada 3 serotipe bir hastada ise 4 serotipe cevap alındı. Üç ve daha fazla antijene cevap veren hastaların oranı %17 bulundu. Bu oran kontrol grubunda ki orandan anlamlı düşüktü. CVID tanılı hastalarda

polisakkarid antijenlere zayıf cevap alındığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir (76). Bu çalışmanın sonuçlarından, COVID 'li hastalarda bazı polisakkarid antijenlere, özellikle kuvvetli immünojenik serotiplere, daha iyi cevap alınabileceği söylenebilir.

IgG2 eksikliği tanılı (3.Grup) hasta grubunda pnömokok aşısı sonrası herbir serotipe karşı pozitif cevap saptanan hastaların oranları kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu. Bu grupta en yüksek oranlar serotip 51'e (%37) ve serotip 3'e (%33) alınan cevaplarda elde edildi. Aşısı sonrası tüm serotiplere karşı antikor titre geometrik ortalamaları 10 Ü/ml' nin altında bulundu. Aşısı sonrası altı serotipe cevapta antikor titre geometrik ortalama değerleri kontrol grubundakilerden anlamlı olarak düşük bulundu. Beş hastada (%31) tüm serotiplere cevapsızlık saptandı. Altı serotipe cevap veren hasta yoktu. Üç ve daha fazla antijene cevap veren hastaların oranı ise %25 bulundu. Bu oran kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak düşüktü. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarında çeşitli risk faktörleri söz konusudur. Bozuk humoral immün cevabın, pnömoni sıklığındaki rolü bilinmektedir. Ancak tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları nedenleri arasında immün yetmezlik çok sık olmayan bir nedendir. Winterbauer ve arkadaşları (77), yaptıkları bir çalışmada tekrarlayan akciğer enfeksiyonu tanısı ile izlenen 158 hastadan sadece iki hastada immünoglobulin düşüklüğü saptamışlardır. Bilindiği üzere immünoglobulin düşüklüğü veya bozuk antikor cevabı, özellikle IgG subklas eksikliği, enkapsüle bakteri enfeksiyonu riskini artırmaktadır. Düşük immünoglobulin düzeyi, özellikle de düşük Ig G2 subklas düzeyinin çocukluk ve erişkin yaş grubunda tekrarlayan akciğer enfeksiyonu riskini artırdığı gösterilmiştir (78-80). Serum IgG 2

yapımı 2 yaş civarında belirginleştiği ve bu yaşa kadar olan pnömonilerin H.Influenza ve Pnömonokok'a bağlı olduğunu bilinmektedir. Tekrarlayan pnömoni tanısı almış erişkin hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada, pnömonokok aşısı cevabında belirleyici faktörün serum Ig G2 düzeyi olduğu bulunmuştur (81). Polisakkarid antijenlerine karşı meydana gelen antikorların da IgG2 yapısında olduğu bilinmektedir (44,82). Sonuçlarımız da bu bilgileri kısmen doğrulamaktadır. Ayrıca Ig G2 yetersizliğinde konjuge pnömonokok aşısına cevabın polisakkarid aşısı cevabına göre daha iyi olduğu saptanmıştır (83). Ancak IgG2 düzeyleri normal olan hastalarda da pnömonokok antikor yanıtının düşük bulunması polisakkarid antikor yanıtında diğer immünolojik mekanizmaların da rol aldığını düşündürmektedir.

Hipogamaglobulinemi tanısı alan ve pnömonokok antikor cevap eksikliğinin saptandığı hastalarda pnömonokokal pnömoni gelişim riski yüksek bulunmuştur (84). WHO'nun Primer Immun Yetmezlik tanı(68) kriterleri içinde olmayan ancak Immunoglobulin değerleri standart normal değerlerin altında bulunan hipogamaglobulinemi tanılı hasta grubunda (4.Grup) aşısı sonrası her bir serotipe karşı pozitif cevap saptanan hastaların oranları (serotip 23 dışında) kontrol grubundakilerden anlamlı düşük bulundu. En yüksek cevap oranı grupta da serotip 51'e (%50)ve serotip 3'e (%43) alınan cevaplarda elde edildi. Bu grupta tüm serotiplere karşı aşısı sonrası antikor titre geometrik ortalamaları 10⁵/ml'nin altında bulundu. Aşısı sonrası tüm serotiplere karşı antikor titrelerinin geometrik ortalama değerleri kontrol grubundakilerden anlamlı olarak düşüktü. Üç hastada (%31) tüm serotiplere cevapsızlık saptanırken, altı serotipe de cevap alınan hasta yoktu. Üç ve daha fazla antijene cevap veren hastaların oranı %

28.5 ve kontrol grubundaki orandan anlamlı düşüktü. Saptanan pnömokok aşısı cevabı eksikliğinden dolayı, bu hastaların gelişebilecek primer bir immün yetmezlik, özellikle de CVID, açısından takip edilmeleri gerektiğini düşünmekteyiz.

İmmünolojik bir hastalık düşünülmeyen ve immünoglobulin değerleri normal sınırlarda, ancak tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan hasta grubunda(5.Grup) pnömokok aşısı sonrası her bir serotipe karşı pozitif cevap alınan hastaların oranı da kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı. Zayıf immünojen olan serotip 6 ve 23'e karşı aşısı sonrası antikor titre geometrik ortalamaları 10Ü/ml'nin altında saptanırken diğer serotiplerde bu değer 10 Ü/ml'nin üstünde idi. Bir hastada tüm serotiplere cevapsızlık saptanırken bir hastada (%3) tek antijene , on (%31) hastada ise iki antijene cevap alınabilmiştir. Beş hastada (%15.5) ise tüm serotiplere cevap mevcuttu. Üç ve daha fazla antijene cevap veren hastaların oranı %62.5 olup kontrol grubunda ki oranlardan anlamlı düşük bulundu. Polisakkarid antikor cevapsızlığı saptanan hastalarda ileriki yaşlarda humoral immün yetmezlik gelişebileceği Sanders (46) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ifade edilmiştir. Ancak antipolisakkarid antikor cevapsızlığının hipogamaglobulineminin öncüsü olup olmadığı bilinmemektedir. Bu hastaların yakın takibi bu konuya açıklık getirecektir.

Çalışmamızdaki gruplarda elde edilen serotiplerin immünojeniteleri ile ilgili sonuçlar önceden yapılan çalışmaların sonuçlarıyla paralellik gösteriyordu . Koskela ve arkadaşlarının (85) yaptığı çalışmada pnömokok polisakkarid aşısı sonrası tip 3 ve 18'e karşı kuvvetli, tip 14 ve 19F'e karşı orta derecede, tip 6A ve 23F 'e

zayıf derecede immün yanıt elde edilmiştir. Leinonen ve arkadaşlarının (86) yaptığı çalışmada ise 2 yaş altındaki çocuklarda, daha ileri yaş grubuna göre kuvvetli immünojen serotip 18 ve orta immünojen tip 19'a yanıtın zayıf olmakla birlikte, zayıf immünojen serotip 6A ve 23F 'e yanıtın da çok zayıf olduğu gösterilmiştir.

IgG2 düzeyleri normal olup da polisakkarit cevabının olmayabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Zora ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada serotipe özgü pozitif aşı cevabı olarak iki kriter esas alınmış; birinci kriter; aşı sonrası antikor titrelerinin en az 300 ng antikor-nitrojen/ml seviyesinde olması ikincisi aşı sonrası antikor titrelerinde aşı öncesine göre en az iki kat artış olması. Pozitif aşı cevabı olarak ise bu hastaların verilen serotiplerin en az yarısının yukarıdaki iki kriterden birine uyması şart koşulmuştur. Birinci kritere göre değerlendirildiğinde bu çalışmalarında immünoglobulin düzeyleri normal seviyede olan altı hastadan üçünde , ikinci kritere göre ise altı hastadan dördünde pozitif cevap alınmıştır (6). Ambrosini ve arkadaşları(44) benzer şekilde Ig izotip ve IgG subklas düzeyleri normal bulunan ancak polisakkarid antijen cevabı olmayan hastalar tanımlamıştır. Selektif polisakkarit antikor eksikliği olarak da değerlendirebileceğimiz bu hasta grupları genel olarak 3 ile 6 yaş arası dönemde karşımıza çıkmaktadır. Burada sözkonusu eksiklik muhtemelen humoral immün sistemin geç olgunlaşmasına bağlanmaktadır.(87)

Normal çocuklarda antipolisakkarid antikor cevabı 3 yaş civarında hatta 5 yaş civarında normale erişmektedir. (88-91) Yaş ile pnömokok polisakkarid antikor cevabı arasındaki ilişki Sorensen ve arkadaşlarının

(92) yaptıkları bir çalışmada incelenmiş ve immünoglobulin düzeyleri normal seviyede olup hikayede tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan 7 aylık ile 16 yaş arası hastalarda aşı öncesi ve sonrası pnömokok polisakkarid antikor cevabı pozitifliğinin yaşla doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda kontrol grubu olarak 5 yaş üstündeki sağlıklı çocuklar alınmış ve bu grupta antikor yapımı ile yaş arasında zayıf da olsa benzer bir ilişki saptanmıştır. Ancak hasta gruplarında yaş ile antikor yapımı arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 2.2). Hastalarımız arasında 5 yaş altında çocukların da olmasına rağmen böyle bir ilişkinin saptanmamış olmasından dolayı pnömokok polisakkarid antikor cevaplarının değerlendirilmesi, yaş faktöründen bağımsız olarak yapılabilmektedir.

IgG2 subklas eksikliği, Ig A ile birlikte IgG2 eksikliği, Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), Wiskott-Aldrich sendromu, Ataksi-Telenjiektazi gibi immün yetmezlik hastalıklarında, kapsüllü bakteri ile enfeksiyon veya aşılama sonrası antikor cevabında bozukluk olduğu bulunmuştur (4,93). Bizim sonuçlarımız da daha önceki bu çalışmaların sonuçlarıyla uyumaktadır.

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan pnömokok antijenleri içinde serotip 6, 14, 19 ve 23 'e karşı hasta gruplarında saptanan düşük antikor cevabı, bunların zayıf ve/veya orta derecede immünojen olmalarından dolayı öngörülmekteyken, kuvvetli immünojen serotiplere (serotip 3 ve 51) cevap veren hasta oranlarının ve aşı sonrası bu serotiplere karşı antikor titre geometrik ortalamalarının sağlıklı kontrol grubundaki değerlerden anlamlı düşük bulunması bu gruplardaki (IgG2 eksikliği, CVID ve Hipogamaglobulinemi) pnömokok cevap eksikliğinin ne derecede düşük olduğu göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları olan çocuklarda serum immünoglobulin düzeyleri ve protein yapısındaki antijene karşı antikor cevapları normal olsa bile polisakkarid antijenlere karşı antikor cevapları geçici veya kalıcı özellikte bozuk olabilmektedir. Bu hastaların COVID gelişmesi yönünden takibi gerekmektedir.

Çalışmamızda pnömokok aşısı cevabı sağlıklı bireylerden anlamlı olarak düşük bulunan bu hasta gruplarında daha iyi cevap elde edilen konjuge pnömokok aşısının kullanımı daha uygun olacaktır. Polisakkarit antikor cevapsızlığı olan hastalarda konjuge aşısı kullanılarak cevaplarının karşılaştırılması , cevap alınamayan ve özellikle sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda intravenöz immünoglobulin profilaksisinin yapılması uygun olacaktır.

Sonuçlar

** Çalışmamızdaki gruplar arasında en yüksek median yaş değeri CVID tanılı grupta bulundu.(median değeri:8 yaş)

** Tüm hasta gruplarında yaş ile aşı sonrası antikor cevabı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

** Selektif IgA eksikliği , CVID ve hipogamaglobulinemi tanılı gruplarda erkek hakimiyeti belirgin idi.

** Hasta gruplarının , 3 ve 3 den fazla antijene antikor cevabı pozitif hasta sayısı oranları sağlıklı kontrol grubundaki oranlardan anlamlı olarak düşük bulundu.

** Selektif IgA eksikliği hasta grubunda (1.Grup) serotip 23 hariç çalışmadaki serotiplere karşı pozitif antikor cevabı olan hasta oranları ile kontrol grubundaki değerler arasında anlamlı fark yoktu.

** IgG2 eksikliği, CVID ve Hipogamaglobulinemi tanılı gruplarda her altı serotipe karşı pozitif antikor cevabı olan hasta oranları kontrol grubundaki değerlerden anlamlı olarak düşük bulundu.

** İmmünolojik bir hastalık düşünülmeyen (immünoglobulin değerleri normal sınırlarda) ancak tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan hasta grubunda(5.Grup), serotiplere (serotip 23 hariç) pozitif antikor cevabı olan hasta oranları ile kontrol grubu değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

** IgG2 eksikliği, CVID ve Hipogamaglobulinemi tanılı hasta gruplarında aşı sonrası her altı serotipe karşı antikor titresi geometrik ortalama değerleri 10Ü/ml 'nin altında bulundu.

***** Tüm hasta gruplarında pnömokok aşı sonrası, çalışmadaki her bir serotipe karşı elde edilen antikor titresi geometrik ortalama değerleri kontrol grubundaki değerlerden anlamlı olarak düşük bulundu.**

** IgG2 eksikliğinin eşlik etmediği Selektif IgA eksikliği tanılı grupta bulunan sonuçlar , bu hastalık grubunda saptanan pnömokok polisakkarid antikor cevap eksikliğinin başka immünolojik mekanizmalarla açıklanma ihtiyacını doğurmaktadır. Bu açıdan daha ileri çalışmaların yapılması şarttır.

** Tanımlanmış bir primer immün yetmezlik saptanmayan ancak serum Ig G ve/veya IgM değerleri normal değerlerin 2 SD altında olan bir hipogamaglobulinemi tanılı grupta bulunan pnömokok polisakkarid antikor cevap eksikliği, bu hastaların gelişebilecek primer bir immün yetmezlik, özellikle de CVID, açısından takip edilmeleri gerektiği sonucunu doğurmaktadır.

** Çalışmamızda immünolojik bir hastalık gösterilemeyen ve immünoglobulin değerleri normal sınırlarda, ancak tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan hasta grubunda (5.Grup) bulunan pnömokok polisakkarid antikor cevap eksikliği, yine bu hasta grubunun da gelişebilecek primer bir immün yetmezlik, özellikle de CVID yönünden takibini zorunlu kılmaktadır.

** Çalışmamızda değerlendirmeye alınan pnömokok antijenleri içinde serotip 6, 14, 19 ve 23 'e karşı hasta gruplarında saptanan düşük antikor cevabı sonucu, bunların zayıf ve/veya orta derecede immünojen olmalarından dolayı öngörülmekteyken, kuvvetli immünojen serotiplere (serotip 3 ve 51) cevap veren hasta oranlarının ve aşı sonrası bu serotiplere karşı antikor titre geometrik ortalamalarının sağlıklı kontrol

grubundaki değerlerden anlamlı düşük bulunması bu gruptaki (IgG2 eksikliği, CVID ve Hipogamaglobulinemi) pnömokok cevap eikliğinin ne derecede düşük olduğu göstermektedir.

***** Polisakkarit antikor cevapsızlığı olan hastalarda konjuge aşı kullanılması; buna rağmen cevap alınamayan ve profilaktik antibiyotik tedavisine vermeyen sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda da intravenöz immünoglobulin profilaksisinin gündeme gelmesi uygun olacaktır.**



KAYNAKLAR:

- 1.) Dagan R, Givon N, Yagupsky P, et al: Effect of a 9—valent pneumococcal vaccine on nasopharyngeal carriage of vaccine type and non-vaccine type *S.pneomoniae* strains among day care center attendees (abstract G-52). In Program and Abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy . San Diego, 1998, p 299.
- 2.) Schuchat A, Robinson K, Wender JD, et al: Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997, 337 / 970 .
- 3.) Shinefield. HR., Black S. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in large scale field trials. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Apr; 19(4), 394-397. .
- 4.) Guckian JC, Christensen GD, Fine DP. The role of opsonins in recovery from experimental pneumococcal pneumoniae . *J Infect Dis* 1980;142, 175-190.
- 5.) Snapper.C., M.Kehry, B.Castle, and J.Mond .1995. Multivalent, but not divalent , antigen receptor cross-linkers synergize with CD40 ligand for induction of Ig synthesis and class switching in normal murine B cells: a redefinition of the TI-2 vs. T cell-dependent antigen dichotomy. *J. Immunol.*154, 1177-1187.
- 6.) Zora JA, Silk HJ, Tinkelman DG. Evaluation of postimmunization pneumococcal titers in children with recurrent infections and normal levels of immunoglobulin. *Ann Allergy* 1993;70; 283-288.
- 7.) Kabat EA. The nature of an antigenic determinant. *J Immunol* 1966; 97; 1-11.
- 8.) Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J.Clin Microbiol* 1995 : 33(10), 2759-2762 .

- 9.) Teele DW. The pneumococcus : its role in infectious disease . In : Feigin RD, Cherry JD (eds) . Textbook of Pediatric Infectious Disease (2nd ed). Philadelphia :WB Saunders Company ;1987: 940-948.
- 10.) Lund E, Munksgaard A, Stewart SM. A new pneumococcus type 47A. Acta Pathol Microbiol Scand 1972;80:497, 2759-6221.
- 11.) Verhaegen J, Glupczynski Y, Verbist L, et al . Capsular types and antibiotic susceptibility of pneumococci isolated from patients in Belgium with serious infections ,1980-1993. Clin Infect Dis 1995 ; 20, 1339-1345.
- 12.) Shapiro ED, Berg AT , Austrian R, et al .The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharides vaccine. N Eng J Med 1991; 325, 1453-1460.
- 13.) Engelhard D, Pomeranz S, Gallily R, et al . Serotype-related differences in inflammatory response to Streptococcus Pneumoniae in experimental meningitis . J Infect Dis 1997; 175, 979-982.
- 14.) Austrian R. Some observations on the pneumococcus and the current status of pneumococcal disease and its prevention .Rev Infect Dis 1981; 3(Suppl), S1-17.
- 15.) Bruyn GAW, Zegers BJM, von Furth R. Mechanism of host defense against infection with Streptococcus pneumoniae .Clin Infect Dis 1992;14, 251-262.
- 16.) Watson DA, Musher DM, Verhoef J. Pneumococcal virulence factors and host immune responses to them. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14, 479-490 .
- 17.) Musher DM, Groover JE, Rowland JM, et al. Antibody to capsular polysaccharides of Streptococcus pneumoniae: prevalence, persistence, and antibody response .Clin Infect Dis 1993 ; 17, 66-73 .
- 18.) Robbins JB, Austrain R, Lee CJ, et al. Considerations for formulating the second generation pneumococcal capsular

polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. *J Infect Dis* 1983;148, 1136-1159.

19.) Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ, et al. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis* 1983;148, 131-137.

20.) Fedson DS, Musher DM, Pneumococcal vaccines. In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr (eds). *Vaccines*, Philadelphia: WB Saunders Company; 1988, 271-299.

21.) Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald E, Tan TQ, Schutze GE, Bradley JS, Givner LB, Kim KS, Yogev R, Barson WJ. Six Year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Feb;21(2), 141-147.

22.) Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States, 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995 April;171(4), 885-889.

23.) Scott JA, Hall AJ, Dagan R, et al. Serogroup-specific epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*: associations with age, sex and geography in 7000 episodes of invasive disease. *Clin Infect Dis* 1996; 22, 973-981.

24.) Greenwood BM, Hassan-King M, Onyemelukwe G, et al. Pneumococcal serotypes in West Africa. *Lancet* 1980; 360.

25.) Sniadack DH, Schwarz B, Lipman H, et al. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia: geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children - implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14, 1503-1510.

- 26.) Dagan R, Yakupsky P, Goldbart A, et al . Increasing prevalence of penicillin-resistant pneumococcal infections in children in southern Israel: implications for future immunization policies .*Pediatr Infect Dis J* 1994 ;13, 782-786.
- 27.) Tuomanen E, Tomasz A, Hengstler B, Zak O. The relative role of bacterial cell wall and capsule in the induction of inflammation in pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1985; 57:151, 535-540.
- 28.) Riesenfeld-Orn I, Wolpe S, Garcia -Bustos JF, Hoffmann MK, Tuomanen E. Production of interleukin-1 but not tumor necrosis factor by human monocytes stimulated with pneumococcal cell surface components . *Infect Immun* 1989 ;57, 1890-1893.
- 29.) Tuomanen E, Liu H, Hengstler B, Zak O, Tomasz A. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall . *J Infect Dis* 1985;151, 859-868.
30.) Winkelstein JA .The role of the complement in the host's defense against *Streptococcus pneumoniae* . *Rev Infect Dis* 1981;3, 289-298.
- 31.) Frank MM. Current concepts : complement in the pathophysiology of human disease .*N Engl J Med* 1987; 316, 1525-1530.
- 32.) Johnston RB. The host response to invasion by *Streptococcus pneumoniae* : protection and the pathogenesis of the tissue damage .*Rev Infect Dis* 1981 ; 3, 282-288.
33.) Brown EJ, Hosea SW, Hammer CH, Burch CG, Frank MM.A quantitative analysis of the interactions of antipneumococcal antibody and complement in experimental pneumococcal bacteremia. *J Clin Invest* 1982 ;69, 85-98.
34.) Perlmutter RM, Hansburg D, Briles DE, Nicolotti RA, Davie JM. Subclass restriction of murine anti-carbohydrate antibodies. *J Immunol* 1978;121, 566-572.

- 35.)** Briles DE, Claflin JL, Schroer K, Forman C. Mouse Ig G3 antibodies are highly protective against infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Nature* 1981;294, 88-90.
- 36.)** Szu SC, Clarke S, Robbins JB. Protection against pneumococcal infection in mice conferred by phosphocholine-binding antibodies :specificity of the phosphocholine binding and relation to several types. *Infect Immun* 1983;39, 993-999.
- 37.)** Au CC, Eisenstein TK. Evaluation of the role of the pneumococcal Forssman antigen in the cross-serotype protection induced by pneumococcal subcellular preparation. *Infect Immun* 1981;31, 169-173.
- 38.)** Sarvas H, Rautonen N, Sipinen S, Makela O. Ig G subclasses of pneumococcal antibodies –effect of allotype G2m. *Scand J Immunol* 1989;29, 229-237.
- 39.)** Rijkers G, Kuis W, Graeff Meeder E, Peeters CCAM, Zegers BJM. Impaired immune response to polysaccharides. *N Engl J Med* 1987; 317, 838.
- 40.)** Harding C. V., R.W.Roof, P.M.Allen, and E.R.Unanue .1991. Effects of pH and polysaccharides on peptide binding to class II major histocompatibility complex molecules. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 88, 2740-2744.
- 41.)** Ishioka G.Y, A.G.Lamont, D.Thompson, N.Bulbow, F.C.A.Gaeta, A.Sette, and H.Grey . 1992 MHC interaction and T cell recognition of carbohydrates and glycopeptides. *J.Immunol.*148:2446-2451.
- 42.)** Mond J.J., A.Lees, and C.M.Snapper .1995. T cell-independent antigens type 2.*Annu.Rev. Immunol.*13:655-692.
- 43.)** Stein, K.E.1992 Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J.Infect.Dis.*165: S49-S52.
- 44.)** Ambrosini DM, Siber GR, Chilmonczyk BA ,et al .An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. *N Engl J Med* 1987;316:790-793.

- 45.) Herrold HG. Management of the patient with Ig G subclass deficiency and/or selective antibody deficiency .Ann Allergy 1993;70, 3-8.
46.) Sanders LAM, Rijkers GT, Kuis W, et al. Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. J Allergy Clin Immunol 1993; 91, 110-119.
- 47.) A.Örtqvist .Pneumococcal vaccination :current and future issues.Eur Respir J 2001;18, 184-195.
- 48.) Hefron R.Pneumoniae :with reference to pneumococcus lobar pneumoniae. Cambridge ,MA: Harvard University Press, 1979.
- 49.) R.F.Breiman, J.C..Butler, F.C.Tenover, J.A.Elliot, R.R.Facklam. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States . J.Am.Med.Assoc 1984 ; 271: 1831.
- 50.) P.L.Welby, D.S.Keller, J.L.Cromien, P.Tebas, G.A.Storch, Resistance to penicillin and non- beta lactam antibiotics of Streptococcus pneumoniae at a childrens hospital . Pediatr.Infect. Dis. J.1994; (13) 281.
- 51.) MMWR, ACIP.Pneumococcal polysaccharide vaccine .1989;10 , 64-76.
- 52.) Musher DM, Luchi MJ, Watson DA, Hamilton R, Baughn RE. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitis :determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorbtion of serum with non-type spesific cell wall polysaccharide .J Infect Dis 1990;161, 728-735.
- 53.) Romero-Steiner S, Musher DM, Cetron MS , et al. Reduction in functional antibody activity against Streptococcus pneumoniae in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity .Clin Infect Dis 1999; 67, 5979-5984.

- 54.)** Anonymous. Prevention of pneumococcal disease. MMWR Morbid Mortal Weekly Rep 1997;46, 1-24.
- 55.)** Mufson MA .Pneumococcal infection. Curr Opin Infect Dis 1994; 7, 178-183.
- 56.)** Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Pardiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestation : implications for conjugate vaccine formulation and use , part II . Clin Infect Dis 2000 ; 30, 122-140.
- 57.)** Buchanan RM, Arulanandam BP, Metzger DW. IL-12 enhances antibody responses to T-independent polysaccharide vaccines in the absence of T and NK cells . J Immunol 1998; 161, 5525-5533.
- 58.)** Hedlund J, Örtqvist A, Langer B, Konradsen HB. Safety and efficacy of s.c. recombinant human interleukin-12 administered with i.m. pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 55-65 years .2nd International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease , Sun City, South Africa , March 19-23. 2000, P21.
- 59.)** Briles DE, Tart RC, Wu HY, Ralph BA, Russel MW, McDaniel LS. Systemic and mucosal protective immunity to pneumococcal surface protein A. Ann NY Acad Sci 1996;797, 118-126.
- 60.)** Wu HY, Nahm MH, Guo Y, Russel MW, Briles DE .Intranasal immunization of mice with PspA (pneumococcal surface protein A) can prevent intranasal carriage, pulmonary infection, and sepsis with Streptococcus pneumoniae . J Infect Dis 1997; 175, 839-846.
- 61.)** Nayak AR, Tinge RC, Mac Daniel LS, Briles DE, Curtis R. A live recombinant avirulent oral Salmonella vaccine expressing pneumococcal surface protein A induces protective responses against Streptococcus pneumoniae . Infect Immun 1998;66, 3744-3751.
- 62.)** Insel RA, Anderson PW. Response to oligosaccharide –protein conjugate vaccine against Hemophilus influenzae b in two patients

with Ig G2 deficiency unresponsive to capsular polysaccharides vaccine . N Eng J Med 1986; 315, 499-503.

63.) Oxelius VA . Chronic infections in a family with hereditary deficiency of Ig G2 and IgG4 . Clin Exp Immunol 1974;17, 19-27.

64.) Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, et al. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigens in children with selective Ig G subclass deficiency . N Eng J Med 1985; 313, 1247-51.

65.) Barret DJ, Ayoub EM. IgG 2 subclass restriction of antibody to pneumococcal polysaccharide .Clin Exp Immunol 1986;63, 127-134.

66.) Siber GR, Schur PH, Aisenberg AC, et al .Correlation between serum Ig G2 concentration and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. N Eng J Med 1980; 303, 178-182.

67.) Hidalgo H, Moore C, Leiva LE, Sorensen RU . Preimmunization and postimmunization pneumococcal antibody titers in children with recurrent infections. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;76: 341-346.

68.) Primary immunodeficiency disease.Report of an IUIS Scientific Committee .International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol 1999 Oct; 118 Suppl 1: 1-28.

69.) Dr.Hamit ÖZYÜREK .5-15 yaş arası sağlıklı çocuklarda pnömokok serotiplerine karşı antikor cevabının araştırılması.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi .Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı .Uzmanlık tezi 1998.

70.) Schiffman G. Pneumococcal vaccine : a tool for the evaluation of the B-cell function of the immune system.Proc Soc Exp Biol Med 1983;174(3), 309-315.

71.) Hosea SW, Burch CG, Brown EJ, Berg RA , Frank MM. Impaired immune response of splenectomised patients to polyvalent pneumococcal vaccine .Lancet 1981;April 11, 804-807.

72.) Hermazewski RA, Webster AD: Primary hypogammaglobulinemia: A survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993; 86, 31-42.

73.) S. Rosen, M.D. Cooper, R.J.P. Wegwood. The Primary Immunodeficiencies. *N Eng J Med* 2002, 431-438.

74.) Llobet MP, Bertran JM. Common variable immunodeficiency in children. *Espanol T. Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30(1), 42-46.

75.) Ekdahl K., Braconier J.H., Svanborg C. Immunoglobulin deficiencies and impaired immune response to polysaccharide antigens in adult patients with recurrent community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1997; 29, 401-407.

76.) Al-Herz W, McGeady SJ. Antibody response in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(2), 244-247.

77.) Winterbauer RH, Bedon GA, Ball WC Jr. Recurrent pneumonias: predisposing illness and clinical patterns in 158 patients. *Ann Intern Med* 1969; 70, 689-700.

78.) Freeland HS, Scott PP. Recurrent pulmonary infections in patients with chronic lymphocytic leukemia and hypogammaglobulinemia. *South Med J* 1986; 79, 1366-1369.

79.) Shackelford PG, Polmar SH, Mayus JL, Johnson WL, Corry JM, Nahm MH. Spectrum of IgG2 subclass deficiency in children with recurrent infections: prospective study. *J Pediatr*, 1986; 108, 647-653.

80.) Oxelius V-A, Laurell A-B, Lindquist B, Golebiowska H, Axelsson U, Björkander J, Hanson LA. IgG subclasses in selective IgA deficiency. Importance of IgG2-IgA deficiency. *N Engl J Med*, 1981; 304, 1476-1477.

81.) Bartmann P, Freihorst J, Seger R, Schmitt M, Wahn U, Wahn V, Jäger H. T-cell dependent and T-cell independent antibody

response to bacterial capsular polysaccharides in patients with IgG2 deficiency. *Immunodeficiency* , 1993; 4, 59-61.

82.) Siber GR, Schur PH, Aisenberg AC, et al. Correlation between serum IgG2 concentration and the antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigens . *N Eng J Med* 1980;303, 178-182.

83.) Bruyn GAW, Zegers BJM, van Furth R. Mechanisms of host defense against infection with *Streptococcus pneumoniae* . *Clin Infect Dis* , 1992; 14, 251-262.

84.) Abrutyn E . Recurrent pneumonia . In: Levison ME, ed. *The pneumonias: clinical approaches to infectious disease of the lower respiratory tract* . Boston : PSG Inc, 1984; 153-166.

85.) Koskela M, Leinonen M, Haiva VM, Timonen M, Makela H. First and second dose antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1986 ; 5, 45-50.

86.) Leinonen M, Sakkinen A, Kalliokoski R, Luotonen J, Timonen M, Makela H. Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in pre-school age children, *Pediatr Infect Dis* 1986; 5, 39-44.

87.) Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. Review. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 581-591.

88.) Bardardottir E, Jonsson S, Jonsdottir I, et al. IgG subclass response and opsonization of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of healthy adults. *Infect Dis J* 1990: 162, 482-488.

89.) Young WJ, Dorner MM, Kunkel HG, Kabat EA. Studies on human antibodies VI .Selective variation in subgroup composition and genetic markers . *J Exp Med* 1968;127, 633-646.

90.) Riesen WF, Sivaro F, Braun DG. Natural infection of man with group A streptococci : restriction in class appearance of polysaccharide – group-specific antibodies . *Scand J Immunol* 1976; 5, 383-390.

91.) Johnston RB Jr, Anderson P, Rosen S, Smith DH. Characterization of human antibody to polyribophosphate, the capsular antigen of Hemophilus influenza type b. Clin Immunopathol 1973; 1, 234-240.

92.) R.U.Sorensen, L.E.Leiva, F.C.Javier, D.M. Sacerdote. Influence of age on the response to Streptococcus pneumoniae vaccine in patients with recurrent infections and normal immunoglobulin concentrations. J.Allergy Clin Immunol .Volume 102, 2215-2221.

93.) Sanal O, Ersoy F, Yel L, Tezcan I, Metin A, Ozyurek H, Gariboglu S, Fikrig S, Berkel AI, Rijkers GT, Zegers BJ. Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. J Clin Immunol 1999 Sep;19(5), 326-334 .

EK-1

Dünya Sağlık Örgütü'nün(WHO) önerdiği humoral immün yetmezlik sınıflaması:

(Primary immunodeficiency disease.Report of an IUIS Scientific Committee .International Union of Immunological Societies.Clin Exp Immunol 1999 Oct; 118 Suppl 1:1-28)

- X'e bağlı agammaglobulinemi
- Otozomal resesif agammaglobulinemi
- Ig ağır zincir gen delesyonu
- k- hafif zinciri eksikliği mutasyonu(Otozomal resesif)
- Selektif Ig eksiklikleri:
 - IgA eksikliği
 - IgG subklas eksikliği
- Yaygın değişken immün yetmezlik(CVID)
- Hiper Ig M sendromu
- Süt çocukluğu döneminin geçici hipogammaglobulinemisi
- Normal ya da yüksek Ig'lerle birlikte antikor yetmezliği

EC YÜKSEKÖĞRETİM ENSTİTÜSÜ
BOKÜ MANTARYON KÜTÜPHANESİ