

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU OLAN
ÇOCUKLARDA PNÖMOKOK AŞI CEVAP İLE HAFIZA B
HÜCRE VE MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gökhan ÇAY**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet KILIÇ**

**ELAZIĞ
2018**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet KILIÇ _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında bana yol gösteren, bilgi ve tecrübesi ile eğitimime büyük katkıda bulunan, sabrı ve hoşgörüsü nedeniyle kendisine minnettar olduğum değerli tez hocam Prof. Dr. Mehmet KILIÇ' a,

Tüm bilgi birikimlerini hiçbir karşılık beklemeden benimle paylaşan ve beni evlatları kabul eden başta Prof. Dr. Erdal YILMAZ olmak üzere tüm saygı değer hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen Merkez Laboratuvar Koordinatörü Prof. Dr. Zülal AŞCI TORAMAN ve İmmünoloji A.D. 'deki değerli hocam Prof. Dr. Handan AKBULUT' a, tez istatistiklerinin yapılmasında yardımlarından dolayı Tıbbi Biyoloji A.D' deki değerli hocam Doç. Dr. Ebru ÖNALAN'a,

Dünyaya gelmeme vesile olan ve insanlara hizmet etmenin kutsallığını kendilerinden öğrendiğim, tüm yaşamım boyunca bana her türlü destek olan, fedakarlıkta bulunan sevgili annem, babam başta olmak üzere ÇAY ve YAŞAR ailesinin tüm bireylerine, zorlu eğitim sürecinde her zaman yanımda olan, beni hiç yalnız bırakmayan, ona yaşatmak zorunda kaldığım sıkıntılardan dolayı gösterdiği sabır için hayatımın anlamı olan eşim Mevra ÇAY'a teşekkür ederim. İyisiyle kötüsüyle sıkıntılarımı sıkıntıları sayan, sıkıntılarını da sıkıntım saydığım tüm doktor arkadaşlarıma, onlar olmadan insanlara hizmetin kesinlikle mümkün olmayacağı sağlık personeli ve diğer çalışan arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkür ederim...

ÖZET

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada pediyatrik hastalarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olur. Gelişmiş ülkelerde, bir yaştan altındaki çocukların % 25'ini ve 1-4 yaşındaki çocukların % 18'ini etkiler. Spesifik antikor eksikliği (SAD); solunum yolunun tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarında 2 yaştan üzerindeki çocuklarda aranması gereken geçici bir primer B hücre immun yetmezliğidir. Mannoza bağlayıcı lektin (MBL) opsonizasyon ve kompleman aktivasyonu aracılığı ile doğal immuniteye katkıda bulunmaktadır. MBL eksikliği bazı enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda geçici bir primer immun yetmezlik olan spesifik antikor eksikliği, mannoza bağlayıcı lektin (MBL) ve hafıza B hücre (CD27) düzeyinin araştırılması planlandı.

Çalışmaya 2-17 yaş arası 50 tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan çocuk ve 50 sağlıklı kontrol grubu katılmıştır. Çalışma grubunun tamamına, kontrol grubunda ise 5 olguya pnömokok aşısı yapılmıştır. Aşı öncesinde ve aşılamadan 4 hafta sonra serum pnömokok IgG düzeyi bakılmıştır. Ayrıca çalışma grubunda hafıza B hücre (CD27) ve hem çalışma hem de kontrol grubunda mannoza bağlayıcı lektin (MBL) düzeyi ölçülmüştür. Aşı öncesi pnömokok IgG, aşı sonrası pnömokok IgG, CD27 ve MBL düzeyleri çalışma ve kontrol grupları arasında ve kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Çalışma grubunun aşı öncesi ve aşı sonrası serum pnömokok IgG düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmiştir. Çalışma grubunda 50 hastanın 4 (%8)'ünde aşı öncesi ve aşı sonrası serum pnömokok IgG düzeyleri arasındaki fark $<1,3\text{mU/ml}$ saptanmıştır. Çalışma grubunda SAD saptanan dört olgu MBL düzeyleri açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. CD27 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde ortalama CD27 düzeyi $\%17,0 \pm 8,1$ olarak saptanmış olup, çalışma grubundaki tüm olgular ile arasında anlamlı farklılık izlenmiştir.

Daha geniş hasta grupları ile yapılacak gelecek çalışmalar, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda, altta yatan immun yetmezliklerin saptanmasını ve bu hastalarda önleyici ve/veya tedavi edici müdahaleleri anlamamıza yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu, spesifik antikor eksikliği, mannoz bağlayıcı lektin, hafıza B hücre



ABSTRACT

ASSESSMENT OF PNEUMOCOCCAL VACCINE RESPONSE, MEMORY B-CELL AND MANNOSE-BINDING LECTIN LEVELS IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Recurrent respiratory tract infections are the leading causes of morbidity and mortality in pediatric patients worldwide. In the developed countries, it affects 25% of children aged below 1 year and 18% of children aged 1 to 4 years. Specific antibody deficiency (SAD) is a transient primary B-cell immunodeficiency which should be searched in children aged ≥ 2 years who suffer from recurrent bacterial infections of the respiratory tract. Mannose-binding lectin (MBL) contributes to innate immunity through opsonization and complement activation. In previous reports, MBL deficiency has been associated with several infectious and autoimmune disorders. The aim of the present study was to investigate the presence of specific antibody deficiency as the cause of transient primary immunodeficiency, and MBL and memory B-cell (CD27) levels in childrens with recurrent respiratory infections.

The study included a total of 50 children with recurrent respiratory infections and 50 healthy controls subjects aged 2 to 17 years. All patients in the study group and five subjects in the control group received pneumococcal vaccine. Serum pneumococcal immunoglobulin G (IgG) levels were measured before and four weeks after the vaccination. In addition, memory B-cell (CD27) levels were measured in the study group, and MBL levels were evaluated both in the study and the control groups. Pneumococcal IgG levels before the vaccination, and pneumococcal IgG, CD27, and MBL levels after the vaccination were compared with each other and between the study and control groups. A significant difference was observed in serum pneumococcal IgG levels of the study group before and after the vaccination. The difference in serum pneumococcal IgG levels of 4 of 50 patients (8%) before and after the vaccination in the study group was <1.3 mU/mL. Four patients with SAD in the study group were compared with those in the control group, and no significant difference was found in the MBL levels. The mean CD27 level was found to be 17.0 ± 8.1 , indicating a significant difference compared to the all of the patients in study group.

In conclusion, further large-scale studies are required to elucidate the underlying immunodeficiency patterns in children with recurrent respiratory tract infections and contribute to our understanding of preventive and/or therapeutic interventions in this patient population.

Keywords: Recurrent respiratory tract infections, specific antibody deficiency, mannose-binding lectin, memory B-cells.



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Çocuklarda Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları	2
1.1.1. Akut Nazofarenjit	3
1.1.2. Akut Tonsillofarenjit	3
1.1.3. Akut Otitis Media	5
1.1.4. Akut Rinosinüzit	6
1.2. Çocuklarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	7
1.2.1. Krup Sendromları	7
1.2.2. Akut Bronşiolit	8
1.2.3. Pnömoni	9
1.3. Çocuklarda Tekrarlayan Solunum Yolu Enfeksiyonları	9
1.3.1. Tekrarlayan Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri	11
1.3.1.1. Gündüz kreş bakımı	12
1.3.1.2. Kapalı alan kirliliği ve iklim	13
1.3.1.3. Hava kirliliği	13
1.3.1.4. Fiziksel ve Psikolojik Stres	13
1.3.1.5. Atopik Hastalıklarda Pozitif Aile Öyküsü	13
1.3.1.6. Atopi	14
1.3.2. Tekrarlayan Solunum Yolu Enfeksiyonlarının İmmünolojisi	14
1.3.3. Tekrarlayan Solunum Yolu Enfeksiyonlu Çocuğa Tanısal Yaklaşım	17
1.3.4. Tekrarlayan Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Tedavisi ve Önlenmesi	18

1.4. Pnömonokok Aşıları	21
1.4.1. Polisakkarid Pnömonokok Aşısı (PPV-23)	23
1.5. Spesifik Antikor Eksikliği	24
1.5.1. Spesifik Antikor Yanıtının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi	25
1.5.2. Spesifik Antikor Eksikliği Olan Hastalarda Klinik	27
1.5.3. Spesifik Antikor Eksikliği Yönetimi	28
1.5.3.1. Bağışıklama	28
1.5.3.2. Antibiyotik Profilaksisi	30
1.5.3.3. IgG Replasman Tedavisi	30
1.6. Lenfositler	31
1.6.1. B Lenfositler	32
1.6.2. B Lenfoid Hücrelerin Farklılaşması	32
1.6.2.1. Antijenden Bağımsız B Hücre Farklılaşması	32
1.6.2.2. Antijen Bağımlı B Hücre Farklılaşması	33
1.6.2.2.1. Th Bağımsız B Hücre Aktivasyonu	33
1.6.2.2.2. Th Bağımlı Germinal Merkez Reaksiyonu	34
1.6.3. Hafıza B Hücreleri	35
1.7. Kompleman Sistemi	37
1.7.1. Klasik Kompleman Yolu	38
1.7.2. Alternatif Kompleman Yolu	39
1.7.3. Lektin Yolu	40
2. GEREÇ VE YÖNTEM	43
2.1. İstatistiksel yöntemler	46
3. BULGULAR	47
4. TARTIŞMA	60
5. KAYNAKLAR	78
6. EKLER	90
7. ÖZGEÇMİŞ	99

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Çocuklarda Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Başlıca Risk Faktörleri	12
Tablo 2.	Primer İmmün Yetmezliğin 10 Uyarıcı İşareti (JMF)	15
Tablo 3.	Primer İmmün Yetmezliklerin Sınıflandırılması	15
Tablo 4.	Tekrarlayan Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda İmmün Sistem Defektleri	16
Tablo 5.	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklar için tanı algoritmasında değerlendirilmesi gereken parametreler	18
Tablo 6.	İnvaziv pnömokok enfeksiyon gelişmesi yönünden yüksek riskli kişiler	22
Tablo 7.	İnvaziv pnömokok enfeksiyon gelişmesi yönünden orta derecede riskli kişiler	23
Tablo 8.	Olguların demografik özellikleri	47
Tablo 9.	Grupların beyaz küre, ANS, ALS, AES değerleri	49
Tablo 10.	Grupların enfeksiyon sıklığının, iv antibiyotik kullanımı, adenoid hipertrofi semptomları ve operasyon (adenoidektomi, tonsillektomi, kulak tüpü takılması) varlığının değerlendirilmesi	50
Tablo 11.	Çalışma grubunda olguların aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG değerleri	51
Tablo 12.	Çalışma grubunda aşı öncesi ve aşı sonrası, kontrol grubunda aşı öncesi pnömokok IgG düzeylerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi	52
Tablo 13.	SAD saptanan 4 olgunun ve çalışma grubu ile kontrol grubunda cinsiyetler arasında aşı öncesi, aşı sonrası pnömokok IgG, MBL, CD27 düzeylerinin değerlendirilmesi	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	B hücreler tarafından antijenin tanınması, çoğalması ve farklılaşması	37
Şekil 2.	Kompleman aktivasyon yolu	39
Şekil 3.	Çalışma grubunda kız ve erkek cinsiyet arasında aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG düzeylerinin grafiksel gösterimi	52
Şekil 4.	Gruplar arasında MBL düzeylerinin grafiksel gösterimi	53
Şekil 5.	Çalışma grubunda CD27 (%) düzeyinin cinsiyete göre grafiksel gösterimi	54
Şekil 6.	SAD saptanan 4 olgunun aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG düzeylerinin grafiksel gösterimi	55
Şekil 7.	SAD saptanan 4 olgunun MBL düzeylerinin grafiksel gösterimi	56
Şekil 8.	SAD saptanan 4 olgunun CD27 (%) düzeylerinin grafiksel gösterimi	56

KISALTMALAR LİSTESİ

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
AES	: Absolü eozinofil sayısı
ALS	: Absolü lenfosit sayısı
ANS	: Absolü nötrofil sayısı
AÖ	: Aşı öncesi
AS	: Aşı sonrası
AOM	: Akut otitis media
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BCL	: B cell lenphoma
BCR	: B Hücre Reseptörü
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
C3	: Kompleman 3
CD	: Cluster of diferantiation (Hücrelerin yüzeylerinde eksprese edilen belirleyicileri)
CVID	: Common variable immunodeficiency
ELISA	: Enzyme Linked Immünosorbent Assay
Fc	: İmmunglobülinlerin efektör hücrelere bağlandığı bölge
FDA	: Food and Drug administration
FDRC	: Follicular Dendritic Reticuler Cell
GAS	: Grup A streptokok
GER	: Gastroözofagial Reflü
GM	: Germinal matriks
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterleukine
IRAK	: İnterlökin reseptör ilişkili kinaz
IRF4	: İnterferon regulatory factor 4
IVIG	: İntravenoz İmmünoglobulin G
JMF	: Jeffrey Modell Vakfı

kDa	: Kilo dalton
KF	: Kistik Fibrozis
KPA	: Konjuge pnömokok aşısı
KTb	: Karbonhidrat tanımlayıcı bölge
MBL	: Mannoza bağlayıcı lektin
MHC	: Major Histocompatibility
MZ	: Marjinal zon
NK	: Doğal öldürücü hücreler (Natural Killer)
ÖMD	: Özofagus mide duodenum grafisi
PCV	: Konjuge pnömokok aşısı
PiY	: Primer immün yetmezlik
PPV	: Polisakkarit pnömokok aşısı
RRI	: Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu
RSV	: Respiratuar Sinsitiyal Virüs
SAD	: Spesifik antikor eksikliği
SP-A	: Sürfaktan protein A
SP-D	: Sürfaktan protein D
TCR	: T hücre Reseptörü
TdT	: Terminal deoksiniükleotidil transferaz
Tfh	: T foliküler helper
Th	: T helper
TLR	: Toll-benzeri reseptörler Cells
TNF	: Tümör nekrozis faktör
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
X-HIGM	: X bağlantılı hiper IgM sendromu

1. GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada pediyatrik hastalarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olur. Gelişmiş ülkelerde, bir yaşın altındaki çocukların % 25'ini ve 1-4 yaşındaki çocukların % 18'ini etkiler. Solunum yolu enfeksiyonları genellikle virüsler tarafından tetiklenir. Ancak bakteriyel enfeksiyonlar da yaygın olarak görülür (1).

Solunum yolu enfeksiyonlarının çoğunluğu üst solunum yollarını etkiler. Soğuk algınlığı, tonsillit, farenjit, larenjit, rinosinüzit ve otitis media olarak ortaya çıkar. Üst solunum yollarını ilgilendiren enfeksiyonlar kendini sınırlayıcıdır ve bu nedenle yönetimi kolay iken, alt solunum dokusunun enfeksiyonları (trakeit, bronşiyolit / bronşit ve pnömoni) hastaneye yatırma ve/veya ölümle sonuçlanabilecek ciddi sonuçlar doğurabilir (2). Çocuklar, bağışıklık sistemlerinin nispeten olgunlaşmamış olması nedeniyle özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına duyarlıdır. Genetik faktörler ve/veya çevresel faktörler bazı popülasyonları enfeksiyona karşı daha savunmasız hale getirir.

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklar arasında bağışıklık sistemi ve fonksiyonlarında çeşitli değişiklikler gözlemlenmiştir. Bunlar; doğal öldürücü hücreler üzerindeki Fc gama reseptörü IIIa'nın (CD16) kusurları, interlekin reseptör ilişkili kinaz 4 (IRAK4) defekti, IL-12 üretiminde azalma, genler C-C Kemokin Reseptör Tip 2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2), C-C Kemokin Reseptör Tip 5 (C-C motif chemokine receptor 5, CCR5) ve mannoz bağlayıcı lektin genindeki polimorfizmler, TLR-4 kodlama sekanslarındaki mutasyonlar, alveolar makrofajlar tarafından apoptotik nötrofillerin etkin bir şekilde uzaklaştırılmasında defekt, patolojik fagositoz ve polimorfonükleer hücrelerden reaktif oksijen ara ürünlerinin üretimi, nötrofil kemotaksisinde azalma, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ ve NK hücrelerinin sayısının azalması, lenfositlerin (IL-4 ve IL-10 artması, IFN- β , IL-2 azalması) sitokin üretimindeki değişiklikler, IgM, IgA, IgG alt gruplarının, mannoz bağlayıcı lektin, L-fikolin düşüklüğü, enfeksiyon sonrası spesifik antikorların üretimindeki kusurlardır (3).

Tekrarlayan enfeksiyonlu çocukların çoğu normal bir bağışıklığa sahipken, altta yatan bir primer immün yetmezliğe (PİY) sahip çocuğu tanımak; bu çocukları uygun bir şekilde incelemek ve tedavi etmek; ayrıca normal çocukları gereğinden

fazla incelememek için önemlidir. Primer immün yetmezliğin hızlı ve doğru teşhisi, en uygun tedaviyi yönlendirmeye, prognozu tahmin etmeye ve ailenin genetik danışmanlığını kolaylaştırmaya yardımcı olur (4).

Spesifik antikor eksikliği (SAD); solunum yolunun tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarında 2 yaşın üzerindeki çocuklarda aranması gereken bir primer B hücre immün yetmezliğidir. Spesifik antikor eksikliği, serum IgA, IgM, IgG ve IgG alt grupları normal düzeyde olan olgularda, unkonjuge pnömokok polisakkarid aşısına karşı bozulmuş spesifik IgG cevabı olarak tanımlanır. Genellikle 5 ile 14 aşı serotipine karşı cevap ölçülür. Yetersiz antikor yanıtı; test edilen serotiplerin yarıdan fazlasına karşı, aşı öncesi konsantrasyonun 4 katından daha az yanıt ya da aşı sonrası konsantrasyon $<1,3\mu\text{g/ml}$ 'nin altında olması şeklinde tanımlanır. 2 yaş altında çocuklarda bu immün yetmezliği belirlemek güvenilir değildir. Çünkü bu yaş grubunda polisakkarid antijenlerine cevap fizyolojik olarak bozulmuş olabilir. Spesifik antikor eksikliğinin nispeten yaygın bir primer immün yetmezlik olduğu düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda rekürren solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda geçici bir primer immün yetmezlik olan SAD tablosunda, mannoz bağlayıcı lektin (MBL) düzeyi ve hafıza B hücre (CD27) düzeyinin araştırılması amaçlandı.

1.1. Çocuklarda Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

Üst solunum yolu enfeksiyonları, çocukluk çağının en sık görülen ve doktora en sık başvuru nedeni olan enfeksiyon grubunu oluşturur. Sık hastalanan çocukları olağan enfeksiyonlar geçiren sağlıklı çocuklardan ayırt etmek gerekir. Beş yaşın altındaki normal immün sisteme sahip sağlıklı çocuklar bile 4-9 kez/yıl üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) geçirebilmektedir. 1 yaşından küçük sağlıklı çocukların % 62 'sinin en az yılda bir kez, % 17 'sinin yılda 3 veya 3 den fazla AOM geçirmesi normaldir. 3 yaşın altındaki çocukların % 80 'inin en az 1 kez, % 46 'sının 3 veya daha fazla sayıda AOM geçirmesi beklenmektedir. 1-5 yaş arasındaki çocukların % 2' sinin semptomatik idrar yolu enfeksiyonu geçirmesi, yılda 2-3 kez gastroenterit geçirmesi (yuvaya giden çocuklarda 5 kez/yıl) normal olarak tanımlanmaktadır (2).

Kreş/anaokuluna giden çocuğun immün sistemi normal olsa bile enfeksiyon sıklığının artacağı unutulmamalıdır. Kreş/anaokuluna giden çocukta; ÜSYE sıklığı 8-

10/yıl, gastroenterit sıklığı 5/yıl, AOM sıklığı 6-8/yıl'dır (2, 4). Solunum yollarının ağız ve burundan glotise kadar olan bölümüne üst solunum yolları denir. Üst solunum yolu enfeksiyonları; nazofarenjit, viral veya bakteriyel tonsillofarenjit, akut otitis media, akut rinosinüzit olmak üzere alt başlıklar altında incelenir (5).

1.1.1. Akut Nazofarenjit

Boğaz ağrısı, öksürük, ateş, hapsirik, nazal konjesyon, burun akıntısı ve baş ağrısı ile karakterize kendi kendini sınırlayan bir klinik durumdur. En sık görülen etkenler rinoviruslar, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), parainfluenza virus ve coronavirus'dur. Sıklıkla sonbahar ve kış aylarında görülür. Altı yaşın altındaki çocuklarda yılda 6-8 kez soğuk algınlığı görülebilir ve genellikle semptomların süresi 14 gündür. Daha büyük çocuklarda ise yılda 2-4 atak görülür. Semptomların süresi 5-7 gündür (5). Tedavide serum fizyolojik burnun yıkanması ve biriken sekresyonların temizlenmesi yeterlidir. Soğuk algınlığı sonrası gelişebilen en önemli komplikasyonlar: Akut otitis media, akut bakteriyel sinüzit ve alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır.

1.1.2. Akut Tonsillofarenjit

Tonsillerin ve farenksin akut enfeksiyonudur. Tonsillofarenjitin en sık etkeni virüslerdir. Patojenlerin sıklığı çocuğun yaşına, mevsimsel özelliklere ve coğrafik alanlara bağlı olarak değişmektedir. Üç yaş altındaki çocuklarda sıklıkla viral tonsillofarenjit görülür. Olgularda birkaç gündür devam eden subfebril ateş, burun akıntısı, göz yaşarması gibi prodromal döneme ait bulgular vardır. Çocuk ve adolesanlardaki bakteriyel tonsillofarenjitin en önemli etkeni *Streptococcus pyogenes*'dir (grup A streptococcus, GAS). Beş-onbeş yaş arasındaki tonsillofarenjitli olguların %15-30'unda etkindir. Özellikle kış ve bahar dönemlerinde okul çağı çocuklarında görülür. Grup A streptokok tonsillofarenjiti ani başlangıçlı boğaz ağrısı, tonsillerde eksudasyon, ağrılı servikal adenopati ve ateşle karakterizedir. Fizik muayenede eksudatif farenjit, büyümüş ağrılı servikal lenfadenopati, palatal peteşi ve kızıl benzeri döküntü görülebilir. Semptomlar genellikle 3-5 gün içerisinde spontan olarak iyileşir (6, 7).

Akut tonsillofarenjiti olan bir olgu ile karşılaşıldığında en önemli karar; etkenin viral mi yoksa bakteriyel mi olduğu kararını verebilmektir. Böylelikle

gereksiz antibiyotik kullanımı engellenecek, semptomların süresi ve şiddeti azalacak, süpüratif ve non süpüratif komplikasyonlar engellenecek ve bulaşıcılık önlenecektir. Bu amaçla hastanın klinik bulguları ve epidemiyolojik özellikler önem arz etmektedir. Aşağıdaki bulgular değerlendirilerek hastadaki etkenin viral mi yoksa bakteriyel mi olduğu konusunda karar verilebilir (8).

- Yaş (5-15 yaş)
- Mevsimsel özellikler (kış, ilkbaharın başlangıç dönemi, sonbaharın geç dönemi)
- Fizik muayenede akut farenjit bulgularının varlığı
- Ön servikalde 1 cm'den daha büyük ağrılı lenf nodları
- Ateş (38,8-39 °C)
- Viral solunum yolu enfeksiyonuna ait prodromal dönem ve fizik muayene bulgularının yokluğu

Yukardaki 6 maddenin her birine birer puan verilir. Eğer hasta 6 puan alıyorsa GAS tonsillofarenjit olma olasılığı %85, 5 puan alıyorsa %50'dir.

Grup A streptokok tonsillofarenjitinde altın standart tanı yöntemi boğaz kültürüdür. Boğaz kültürü geç sonlanacak ise hızlı antijen tarama testi de yapılabilir. Ancak hızlı antijen tarama testi ile negatif sonuç alınıyorsa mutlaka boğaz kültürü alınmalıdır (9).

- Fizik muayene ile viral enfeksiyona ait bulguların olmaması
- GAS tonsillofarenjitine ait bulguların varlığı
- GAS enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu toplumlarda bulunanlar
- Evde veya okulda GAS enfeksiyonuna maruz kalma öyküsü olanlardan boğaz kültürü alınmalıdır.

Viral tonsillofarenjitte semptomatik tedavi verilir. Klinik ve epidemiyolojik özellikler değerlendirildiğinde hastada GAS tonsillofarenjit düşünülüyorsa boğaz kültürü sonuçlanana kadar ampirik antibiyotik tedavisi başlanır. Eğer laboratuvar desteklemiyorsa antibiyotik tedavisi kesilir. Tedavide ilk tercih penisilindir. İntramusküler penisilin (benzatin penisilin) tedavisi ile akut romatizmal ateş atağının önlendiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Oral ilaç kullanımında ilk tercih Penisilin V'dir. Günlük doz 75,000 IU/kg, sekiz saat ara ile üç dozda verilir. Tedavi süresi 10 gündür.

1.1.3. Akut Otitis Media

Akut otitis media (AOM) çocukluk çağının sık görülen enfeksiyonlarından biridir. Bir yaşına kadar olan çocukların %60'ı en az bir, %20'si ise en az üç kez AOM atağı geçirirler. Sıklıkla 6-13 ay arasındaki bebeklerde görülür. AOM ataklarının yaklaşık %50'si geçirilmiş veya halen devam etmekte olan viral üst solunum yolu enfeksiyonu ile birliktedir. En sık görülen etkenler *Streptococcus pneumoniae*, tiplendirilmeyen Hemofilus İnfluenza ve Moraxella Catarrhalis'tir (10).

Klinik bulgular çocuğun yaşına göre değişir. Küçük çocuklarda huzursuzluk, ateş ve iştahsızlık gibi bulgular görülürken daha büyük yaşlarda kulak ağrısı ve ateş önemli bulgulardandır. Viral üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren bir çocukta ateşin uzun sürmesi veya düşen ateşin tekrar yükselmesi durumunda akut otitis media gelişmiş olabileceği düşünülmelidir.

Akut otitis media tanısında altın standart tanı yöntemi pnömotik otoskopik incelemedir. Otoskopide kulak zarı hiperemik ve ışık geçirgenliği azalmıştır. Politzer üçgeni görülemez. Orta kulakta sıvı biriktiği için zar bombeleşmiştir ve pnömotik otoskopik bakıda zarın mobilitesinin azaldığı ve/veya kaybolduğu görülür (11).

Kulak ağrısını azaltmak ve ateşi düşürmek amaçla analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkili ilaçlar kullanılır. Östaki borusunu fonksiyonel hale getirmek için mutlaka nazal dekonjestan tedavi önerilir. Sistemik dekonjestanların 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez. Akut otitis mediada spontan düzelme sıklıkla ancak hangi hastanın spontan düzeleceği hangi hastada komplikasyon gelişeceği önceden bilinemeyeceği için AOM tanısı alan her hastaya antibiyotik önerilir. Tedaviye başlamadan önce antimikrobiyal direnç açısından risk faktörlerinin belirlenmesi gerekir. Antimikrobiyal direnç açısından risk faktörleri:

- Penisilin direncinin yüksek olduğu bölgede yaşamak
- 2 yaşın altında olmak
- Kreşe gitmek
- Son bir ay içinde antibiyotik kullanmak
- Son 5 gün içinde hastanede yatmış olmak

Hastada bu risk faktörleri yok ise 80-90 mg/kg/gün amoksisilin tedavisi başlanır. Ancak bir veya daha fazla risk faktörü varsa 80-90 mg/kg/gün amoksisilin-klavunat başlanır. Tedavi süresi 7-10 gündür (12).

1.1.4. Akut Rinosinüzit

Akut sinüzit; bir veya daha fazla sayıdaki paranasal sinüslerin inflamasyonu olarak tanımlanır. Paranasal sinüsmukozası nasal mukosa ile birliktelik gösterdiği için sıklıkla akut rinosinüzit olarak adlandırılır. Sinüslerin inflamasyonu genellikle üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında görülür ve spontan olarak iyileşir. Ancak altta yatan adenoid vejetasyon, alerjik rinit, immün yetmezlik, burnun yapısal anomalileri, kistik fibrozis ve immotil silia sendromu gibi kolaylaştırıcı etmenlerin varlığında sinüzit gelişimi kolaylaşır. En sık görülen etkenler, *Streptococcus pneumoniae*, tiplendirilmeyen Hemofilus İnfluenza ve Moraxella Catarrhalis'tir (13).

Viral rinosinüzitteki klinik bulgular viral üst solunum yolu enfeksiyonuna benzer bulgulardır. Sıklıkla öksürük, nasal semptomlar, ateş, baş ağrısı, yüzde ağrı, ağız kokusu ve boğaz ağrısı vardır. Bu bulgular genellikle 10 gün içinde düzelir. Eğerki bu bulgular 10 günden daha uzun sürerse akut bakteriyel rinosinüzit düşünülür. Ateş genellikle yoktur veya düşük düzeydedir.

Komplike olmayan akut bakteriyel rinosinüzitte tanı klinik bulgular ile konur. Sinüs grafisine gerek yoktur. Çünkü radyolojik olarak görülen mukozal kalınlaşma, hava-sıvı seviyesi ve opaklaşma viral üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında da görülür. Bu görüntüler ile viral ve bakteriyel ayrımı yapılamaz. Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans rutin olarak önerilmez, ancak orbital ve/veya kranial komplikasyonların varlığında, tedaviye yanıt alınamadığında veya cerrahi düşünülen olgularda önerilir (14).

Komplike olmayan viral rinosinüzitler 7-10 gün içinde antibiyotik tedavisi olmaksızın iyileşirken akut bakteriyel rinosinüzit tedavisinde antibiyotik verilmelidir. Akut bakteriyel rinosinüzitteki en sık görülen etkenler; *S. Pneumoniae*, *M. Catarrhalis* ve *H. İnfluenzae*'dir. Genel olarak değerlendirildiğinde amoksisilin ilk tercih olarak görülmektedir. Ancak *Streptococcus pneumoniae*'nın %50-60'ının amoksisiline duyarlı olmadığı, Moraxella Catarrhalis'in neredeyse %100'ünde beta laktamaz direnci olduğu ve Hemofilus İnfluenza'da da %40'lara varan oranlarda beta laktamaz direnci olduğu saptanmıştır. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce antimikrobiyal direnç açısından risk faktörlerinin belirlenmesi gerekir (15). Antimikrobiyal direnç açısından risk faktörleri:

- Penisilin direncinin yüksek olduğu bölgede yaşamak
- 2 yaşın altında olmak
- Kreşe gitmek
- Son bir ay içinde antibiyotik kullanmak
- Son 5 gün içinde hastanede yatmış olmak

Antibiyotik tedavisinde ilk tercih 50 mg/kg/gün amoksisilin-klavulanik asittir. Eğer bir veya daha fazla risk faktörü varsa 90 mg/kg/gün (max 4 gr) amoksisilin-klavulanik asit başlanmalıdır. Daha az sıklıkla tercih edilen alternatif tedaviler: Sefuroksim aksetil, sefpodoksim, sefdinir ve klaritromisindir. Tedavi süresi açısından net bir görüş olmamakla beraber ortalama 10-14 gündür. Ancak iyileşme yavaş gerçekleşiyorsa semptomlar bittikten 7 gün sonra kadar antibiyotik tedavisi devam etmelidir.

Akut bakteriyel rinosinüzit tedavisinde topikal salin solüsyonu önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda etkinliği kanıtlanmıştır. Sistemik dekonjestan, antihistaminik ve nazal steroid tedavisi altta yatan alerjik komponent olmadığı takdirde önerilmemektedir.

1.2. Çocuklarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Başta pnömoni olmak üzere çocuklarda önemli bir sağlık sorunu olan alt solunum yolu enfeksiyonları, çocuklarda hastaneye yatış nedenleri arasında ilk beş sırada yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, prematür doğum, beslenme bozuklukları, kalabalık yaşam koşulları, pasif sigara içiciliği, anne sütü alımında yetersizlik, immun yetmezlikler alt solunum yolu enfeksiyonlarının morbidite ve mortalitesini arttıran risk faktörleri olarak sayılabilir. Alt solunum yolları, larenks, trakea, bronşlar ve respiratuar bronşiolle kadar olan yani havayı akciğer içine ileten bölümlerden oluşur. Akut alt solunum yolu enfeksiyonları krup sendromları, akut bronşiyolit, akut bronşit ve pnömoni başlıkları altında toplanabilir.

1.2.1. Krup Sendromları

Çocukluk çağında yaygın olarak görülen krup sendromları; akut larinjit, akut laringotrakeit, akut laringotrakeobronşit ve akut laringotrakeobronkopnömoni olmak

üzere alt başlıklar altında incelenir. Sıklıkla larenjit ve laringotrakeit görülür. İnspiratuvar stridor, ses kısıklığı ve havlar tarzında öksürük ile karakterizedir. Etkenler; parainfluenza virüs, influenza virüs, adenovirus ve RSV'dir (16).

Krup tanısı öykü ve fizik muayene ile konur. Öykü; başlangıç bulgularını, süresini, semptomlarını ve progresyonu içermelidir. Ani başlangıç, hızlı progresyon, daha önceden krup atakları, altta yatan hava yolu anormallikleri, nöromuskuler hastalık gibi solunum sıkıntısını arttıracak altta yatan diğer hastalıklar varlığında hastalığın şiddeti artmıştır (17).

Öncelikle destek tedavi önemlidir. Hasta sakin ve güvenli bir ortama alınmalıdır. Hipoksisi olan hastaya oksijen desteği sağlanmalıdır. Hidrasyon çok önemlidir. Antibiyotik gereksizdir. Kortikosteroidler, vazokonstriktör ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı krup hastalarında önerilmektedirler. Sıklıkla deksametazon tercih edilir. Nebulize budesonid ve deksametazon ile yapılan çalışmalarda krup skorlarında düşme açısından her iki grup arasında fark görülmemiştir.

1.2.2. Akut Bronşiolit

Akut bronşiolit özellikle iki yaşın altındaki infantlarda küçük hava yollarının enflamasyonu ile tanımlanan klinik sendromdur. İki yaş altında ve sıklıkla ilk altı ayda bronşiyoler obstrüksiyonun bulguları hızlı solunum, göğüste retraksiyon ve hışıltı ile karşımıza çıkar.

Akut bronşiolit etkenleri; RSV, Parainfluenzavirüs, Adenovirüs, Mikoplazma Pneumonia, İnfluenza virüs, Rinovirüsler, Enterovirüsler, Herpes Simpleks virüsler, Kabakulak virüsü, Bordetella Pertussis, Bordetella Parapertussis, Pnömonokok olarak sıralanabilir (18).

Respiratuvar sinsitiyal virüs en sık saptanan etyolojik ajandır. Bu nedenle hastalığın epidemiyolojisi, klinik özellikleri ve tedavisi RSV'nin özelliklerini yansıtır. RSV en sık Aralık-Mart aylarında görülür. RSV hayatın ilk iki yılında %90 oranında enfeksiyona neden olur. Bunların % 40'ı alt solunum yolu enfeksiyonu şeklindedir. RSV enfeksiyonu özellikle düşük sosyoekonomik seviyesi olan ailelerde, kalabalık, sigara içilen ailelerde ve anne sütü almayan bebeklerde daha sık görülmektedir. Bronşiolit, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, kronik akciğer

hastalığı, konjenital kalp hastalığı (özellikle pulmoner hipertansiyon varlığında) olan çocuklarda daha ciddi bulgularla ortaya çıkar (19).

1.2.3. Pnömoni

Pnömoni, enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan ajanlar tarafından oluşturulan akciğer dokusu inflamasyondur. Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda, pnömoniler bir yaş ve altındaki hastalarda % 33-50 oranında yer alırken, tüm pediatrik yaş grubunda bu oran % 29-38 dir. Bulaş birçok olguda damlacık yoluyla olur (20).

Tüm yaş gruplarında bakteriyel pnömonilerden sorumlu olan en sık etken *S. pneumoniae*'dir. Pnömoniye neden olan diğer bakteriler ise *H. influenzae*, grup A ve B *Streptococcus* ve *Staphylococcus aureus*'dur (21).

Pnömoniye neden olan solunum yolu virüslerinden sıklıkla görülenler RSV, Parainfluenza virüs, Adenovirüs ile influenza virüs A ve B' dir. Kızamık ve Suçiçeği virüsleri aşıyla önlenebilen, ciddi pnömoniye neden olabilen diğer viral etkenlerdir. Hastalıkta genellikle tek bir virüs etkindir. Ancak % 5-20 oranında birden fazla virüs izole edilebilir.

M. pneumoniae, *C. pneumoniae* ve *Legionella pneumophilla* atipik pnömoninin en sık görülen nedenleridir. *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetti* ve çok sayıda respiratuvar viruslar gibi diğer mikroorganizmalar da atipik pnömoniye neden olabilirler (22).

Pnömoni düşünülen hastalarda yatış endikasyonları; 3 aydan küçük bebekler, yaş gözetmeksizin respiratuvar distresin olması, kistik fibrozis, konjenital kalp hastalığı, ağır malnütrisyon, diyabet gibi altta yatan başka bir hastalığın bulunması, nekrotizan pnömoni olması, pnömatosel, plevral sıvı, apse, atelektazi gibi radyolojik bulguların olması, 48 saatlik oral antibiyotik tedavisine rağmen klinik bulgularda düzelme olmayışı veya kötüye gidiş olması, tekrarlayan pnömoniler olarak sıralanabilir (23).

1.3. Çocuklarda Tekrarlayan Solunum Yolu Enfeksiyonları

Solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada pediatrik hastalarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olur. Solunum yolu enfeksiyonları da genellikle virüsler tarafından oluşturulur, ancak bakteriyel enfeksiyonlar da yaygın olarak

görülür. Gelişmiş ülkelerde, bir yaştan altındaki çocukların % 25'ini ve 1-4 yaşındaki çocukların %18'ini etkiler (24). Gelişmekte olan ülkelerde solunum yolu enfeksiyonları, çocukluk ölümlerinde önde gelen bir neden olup, yılda iki milyondan fazla ölüm meydana gelmektedir. Solunum yolu enfeksiyonları insidansının iki doruk noktası vardır (25).

- 6-12 ay, anneden pasif transfer edilen immünoglobulinlerin tüketilmesinden sonra, kendi antikorlarının eşzamanlı sentezinin gecikmesi ile
- Çocuğun anaokulunda veya kreşte kalabalık çocuk grubuna dahil olması.

Çocuklar, bağışıklık sistemlerinin nispeten olgunlaşmamış olması nedeniyle özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına duyarlıdır ve genetik faktörler ve / veya çevresel faktörler bazı popülasyonları enfeksiyona karşı daha savunmasız hale getirir. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının (Recurrent Respiratory Infections, RRI) yönetimi, hekimler için hastanın semptomlarını hafifletmek, hastalıklarını tedavi etmek ve tekrarlamaları önlemek için muazzam bir zorluk teşkil etmektedir (26).

Çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları sık karşılaşılan komplikasyonlarla sonuçlanır. Gelişmiş ülkelerde pediatrik konsültasyonların neredeyse % 50' si solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklanır. Solunum yolu enfeksiyonları hastaneye yatışların başlıca nedenleri arasındadır. Gelişmiş ülkelerde sağlık hizmetlerinin bulunmasına rağmen, yine de muazzam bir klinik ve ekonomik yük getirmektedir. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları hasta aileleri için ve tedavi edecek hekim için bir zorluk oluşturmaktadır (27).

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu etiyolojik ajanlar her zaman kolaylıkla tanımlanamamış olmakla birlikte, viral ajanlar tipik olarak ana nedendir. Çocuk doktorlarının asıl görevi, çevresel risk faktörlerine maruz kalma sonucu tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan normal çocukları, solunum yolu enfeksiyonuna yatkınlık oluşturan diğer altta yatan patolojik durumlardan (immünolojik veya olmayan) etkilenen çocuklardan ayırt etmektir (28).

Solunum yolu enfeksiyonlarını tetikleyen ana patojenler (RSV, rinovirüs ve influenza virüsleri gibi) virüslerdir. Virüsler genellikle RRI'lerden sorumlu olsa da, bakteri süperenfeksiyonları sıklıkla ortaya çıkar. Bakteriyel enfeksiyonlar, RRI

semptomları 10 gün veya daha fazla süren hastaların % 60'ında görülür. En yaygın bakteriyel solunum yolu patojenleri *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pyogenes* türleridir (29).

Solunum yolu enfeksiyonlarının çoğunluğu üst solunum yollarını etkiler. Soğuk algınlığı, tonsillit, farenjit, larenjit, rinosinüzit ve otitis media olarak ortaya çıkar. Üst solunum yollarını ilgilendiren enfeksiyonlar kendiliğinden sınırlayıcı olmakla birlikte yönetilebilir olmasına rağmen, alt solunum dokusunun enfeksiyonları (trakeit, bronşiyolit / bronşit ve pnömoni) hastaneye kaldırma ve / veya ölümle sonuçlanabilecek ciddi sonuçlar doğurabilir (4).

Sıklığı artmış, süresi uzun, beklenenden ağır geçirilen, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ya da alışılmışın dışında enfeksiyöz ajanlarla oluşan enfeksiyonlara sık enfeksiyon denir. Her zaman immün yetmezlik için dikkat çekicidir. Çocukluk döneminde RRI tanımında evrensel bir görüş birliği bulunmamaktadır. Ayrıca, rekürren enfeksiyonu tanımlamak için kullanılan epizod sayısı hastalığa ve ciddiyetine göre değişir. Sık enfeksiyon kriterleri (30):

Yılda >8 üst solunum yolu enfeksiyonu

Yılda ≥ 2 sinüzit

Yılda ≥ 2 pnömoni

Yılda ≥ 6 akut otitis media

Yılda 2 derin doku enfeksiyonu

Yaşam boyunca ≥ 2 menenjit, osteomyelit, selülit ya da sepsis gibi ciddi bakteriyel enfeksiyon gelişmesi olarak kabul edilmektedir

1.3.1. Tekrarlayan Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri

Sağlıklı erişkinlerle karşılaştırıldığında, bebekler ve küçük çocuklar bağışıklık sisteminin nispeten olgunlaşmamış olması nedeniyle, tekrarlayan RRI riski altındadırlar. Humoral ve hücreli bağışıklık beşinci ya da altıncı yaşına kadar olgunlaşmaz. Bebek bağışıklık sistemi olgunlaşmamış bağışık hücre fonksiyonu ve aktivasyonu ile birlikte T helper 2 sitokinlerine karşı bir dengesizlik ile karakterizedir. Bu çocukların çoğunluğunun altında yatan bir bağışıklık yetersizliğine

sahip olmadığı için, bu bulgular gelişmekte olan bağışıklık sisteminin geçici immatüritesini yansıtır. Sonuçta RRI'lara karşı daha duyarlı hale gelir (31).

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, kısmen aşırı kalabalıktan dolayı kış aylarında daha sık meydana gelir. Solunum yolu enfeksiyonları oluşumuna neden olan patojenler damlacık yolu veya sekresyonların göz veya solunum yolu epitelyumu invazyonu sonucu, direkt teması yoluyla bulaşır. Kalabalık koşullar (okullar ve kreşler gibi) solunum yolu patojenlerinin kolay bulaşmasına zemin hazırlamaktadır. Hava kirliliği ve pasif sigara içme gibi çevresel faktörlere maruz kalma, bir çocuğun RRI'lara yatkın hale getirebilen ek risk faktörleridir. Diğer risk faktörleri; alerji, ailenin atopi öyküsü, erken doğum ve kraniyofasiyal anormallikler, emzik kullanımı ve yatar konumda biberon ile besleme bulunmaktadır (32). Çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarında başlıca risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çocuklarda Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Başlıca Risk Faktörleri (32)

Fizyolojik ve genetik risk faktörleri

Ailede atopi öyküsü
Alerjilerin varlığı, atopi
Düşük doğum ağırlığı veya erken doğum
Hava yolları anormallikleri
Gastroözofageal reflü hastalığı
Erkek cinsiyet
Kraniyofasiyal anormallikler

Çevresel risk faktörleri

Emzirme eksikliği
Kreş ve erken sosyalleşme
Kalabalık aile, okul çağındaki kardeşler
Ebeveynlerin sigara içmesi, hamilelikte sigara içilmesi
Yetersiz beslenme
Eksik aşılama
Fiziksel stres, yoğun fiziksel egzersiz
İklim ve çevre faktörleri (hava kirliliği)
Ev ortamında nemlilik
Emzik kullanımı
Biberon ile yanlış pozisyonda besleme

1.3.1.1. Gündüz kreş bakımı

Kreş bakımı alan çocukları evde bakım gören çocuklarla karşılaştırdığımızda akut solunum yolu enfeksiyonu riski oldukça yüksektir. Tekrarlayan solunum yolu

enfeksiyonları çocukların yaklaşık % 70'i gündüz kreş bakımı almakta ve yaklaşık % 75'i kreş bakımının ilk yılında RRI'den muzdarip olmaya başlamıştır. Erken kayıt, bir taraftan bağışıklık deneyimlerinin kazanılmasını hızlandırmış olsa da diğer yandan bağışıklık sisteminin immatüritesi nedeniyle hastalık maliyetini artırabilir. Çocuk ne kadar küçük olursa, semptomatik enfeksiyon gelişme riski artar. Bu nedenle, çocukların gündüz bakım merkezlerine başlangıcın ertelenmesi, bu aşırı akut solunum yolu hastalığı riskini önleyebilir (33).

1.3.1.2. Kapalı alan kirliliği ve iklim

Evde içilen sigara sayısı ile çocuklarda RRI arasındaki doz-yanıt ilişkisinin var olduğu gösterilmiştir. Annenin gebelik sırasında sigara içmesi, bebeklerin bağışıklık sisteminin gelişimini etkileyebilir. Evde rutubet ve küf atopik hastalıkların ve solunum yolu enfeksiyonlarının gelişme riskini artırır (32).

1.3.1.3. Hava kirliliği

Hava kirliliği ile artmış solunum yolu semptomları, azaltılmış ekspirasyon akış hızı, kronik öksürük insidansı veya solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı hastaneye yatış insidansında artış olduğu görülmüştür (32).

1.3.1.4. Fiziksel ve Psikolojik Stres

Artmış psikolojik ve fiziksel stres ile solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığı arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda önerilmiştir. Profesyonel sporcularda RRI insidansı riski artmıştır. Aşırı fiziksel stres sırasında serum IgA düzeylerinde geçici düşüş, fagositoz azalması, NK hücrelerinin azalması gibi bağışıklık sisteminde birkaç bozulma bildirilmiştir. Ayrıca, yaşamın ilk yılında yüzme havuzuna devam eden bebeklerin RRI ve otitis media sıklığı daha yüksektir (32).

1.3.1.5. Atopik Hastalıklarda Pozitif Aile Öyküsü

Atopik ve alerjik solunum yolu hastalıklarında pozitif aile öyküsü, çocuklarda tekrarlayan hışıltı sıklığının artışı ile ilişkilidir. Öte yandan, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları bu çocukları hava yollarının atopik hastalıklarının gelişiminden korumaz. Atopik olan ebeveynlerin çocukları, solunum yolu enfeksiyonları açısından yüksek risk taşırlar (32).

1.3.1.6. Atopi

Atopi RRI kadar benzer klinik tabloya yol açabilir veya hava yollarını virüsler gibi enfeksiyöz ajanlara daha duyarlı hale getirebilir. RRI olan çocuklar arasında atopinin sık görülen bir durum olduğu belgelenmiştir. Atopi, çocukların %15-20'sini etkiler. Solunum yollarının kronik inflamasyonuna neden olur. Atopi ayrıca patojenlerin solunum epiteline yapışmasını kolaylaştırabilir. Atopik çocuklar, atopik olmayan çocuklardan çok sayıda ve daha şiddetli solunum yolu enfeksiyonu geçirirler (32).

1.3.2. Tekrarlayan Solunum Yolu Enfeksiyonlarının İmmünolojisi

İmmün sistemde doğum sonrası dönemden itibaren süren bir olgunlaşma süreci söz konusudur. Her bebek fizyolojik olarak immatür bir immün sistem ile doğar ve başta mikroorganizmalar olmak üzere karşılaştığı yabancı antijenler sayesinde immün repertuarı gelişir. Yaşamın ilk 4-6 ayında bebeği enfeksiyon ajanlarına karşı koruyan en önemli immün eleman anneden plasenta yolu ile bebeğe geçen IgG' dir. Bu nedenlerle süt çocukluğu ve erken çocukluk enfeksiyonların çok sık yaşandığı dönemlerdir. Diğer yandan, primer (kalıtsal) ya da ikincil nedenlerle immün sistemin yapı taşları ve fonksiyonlarında ortaya çıkan bozukluklar sonucunda başta enfeksiyonlar olmak üzere çeşitli patolojik bulgular ortaya çıkar (4).

Hastalarda tekrarlayan, ağır, kronik seyirli ve ölümcül enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce primer immün yetmezlik (PİY) tanısı konulması; hastalara etkin tedavi yaklaşımlarının sunulabilmesi, hastaların yaşam kaliteleri, prognozları ve ailelere gelecek kuşaklar için erken genetik danışım verilebilmesi yönünden çok önemlidir ve erken tanı yaşam kurtarır. Bu amacı kendilerine misyon edinerek ilk kez 1993 yılında ortak uzman görüşlerinin onayı ile Jeffrey Modell Vakfı (Jeffrey Modell Foundation, JMF) tarafından yayınlanmış olan ve PİY tanısına ciddi katkısı bulunan ve Tablo 2'de sıralanan maddeler PİY hastalıkları için 10 uyarıcı işaret olarak kabul edilmektedir (34).

Tablo 2. Primer İmmün Yetmezliğin 10 Uyarıcı İşareti (JMF) (34)

1. Bir yılda 4 veya daha fazla kulak enfeksiyonu
2. Bir yılda 2 veya daha fazla sinüs enfeksiyonu
3. 2 ay veya daha uzun süren antibiyotik kullanımı
4. Bir yılda 2 veya daha fazla pnömoni
5. Büyüme ve gelişme geriliği
6. Yineleyen cilt, derin doku veya organ apseleri
7. Ağızda veya ciltde uzun süren mantar enfeksiyonu
8. Enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi
9. 2 veya daha fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon, fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon
10. Ailede immün yetmezlik öyküsü

Kliniklere sık hastalanma yakınması ile başvuran çocuk hastalardan iyi öykü alınması, klinik özelliklerin iyi araştırılması, ayrıntılı fizik muayene yapılmasına ek olarak Jeffrey Modell Vakfı tarafından tanımlanan PİY'in 10 uyarıcı işareti açısından değerlendirilmesi durumunda PİY erken tanısına yardımcı olabilir (34). Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Primer İmmün Yetmezliklerin Sınıflandırılması (34)

1. Kombine immün yetmezlikler
2. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler
3. Sendromik durumlarla birlikte /ilişkili immün yetmezlikler
4. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıkları
5. Fagositlerin sayı ve/veya fonksiyon bozuklukları
6. Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar
7. Otoinflamatuvar hastalıklar
8. Kompleman eksiklikleri
9. İmmün yetmezlik fenokopileri

Çocukluk yaş grubunda tekrarlayan enfeksiyonlar ve özellikle akut solunum yolu enfeksiyonları önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Çocukluk çağında tekrarlayan enfeksiyonların varlığında; özellikle bu enfeksiyonlar beklenenden ağır seyreliyor; antibiyotik tedavileri ile tam düzelme olmuyor; uzamış antibiyotik tedavilerine gereksinim duyuluyor ve hastalık kronikleşiyor ise PİY 'den şüphelenilerek immün sistemin sayı ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. İmmün sistemi normal olan ve başka risk faktörleri olmayan çocuklarda enfeksiyonların hızlı ve komplikasyonsuz düzelmesi beklenmektedir. Ancak çocuklarda sık hastalanmaya zemin hazırlayan bazı nedenler olabilir. Bunlar arasında; immünolojik immatürite, uygunsuz sağlık ve beslenme koşulları, kalabalık

ev ortamı, kreş-yuva ve okul ortamında hasta çocuklar ile sık temas, pasif sigara maruziyeti, okul çağında kardeşe sahip olma, alerjik hastalıklar, üst ve alt solunum yollarının anatomik defektleri sayılabilir (35).

Vücutta immün sistem gelişimi bir olgunlaşma sürecini takip eder. Serum IgG düzeyleri 4-6 yaşından sonra, IgA düzeyleri ise 10-12 yaşta erişkin değerlerine erişir. Bu nedenle yaşamın ilk beş yılında çocuklar sık enfeksiyon geçirirler. Tekrarlayan veya devam eden enfeksiyon, primer immün yetmezliklerin başlıca belirtisidir. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan çocukların çoğu normal immüniteye sahipken, alttaki PİY' li çocuğu tanımak ve uygun şekilde araştırmak ve tedavi etmek önemlidir. Primer immün yetmezliğin hızlı ve doğru teşhisi, en uygun tedaviyi yönlendirmeye, prognozu tahmin etmeye ve ailenin genetik danışmanlığını kolaylaştırmaya yardımcı olur (36).

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları başlıca okul öncesi çağda çoğunlukla erken sosyalleşme ve bağışıklık sisteminin immatüritesi nedeniyle sık görülen bir sorundur. Altta yatan gerçek bir immün yetmezlik nadirdir. Genellikle antikor eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklar arasında bağışıklık sistemi ve fonksiyonlarında çeşitli değişiklikler gözlemlenmiştir. İmmün sistemdeki bu defektler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Tekrarlayan Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda İmmün Sistem Defektleri (31)

Doğal öldürücü hücreler üzerindeki Fc gama reseptörü IIIa'nın (CD16) kusurları
Interlökin reseptör ilişkili kinaz 4 (IRAK4) defekti
IL-12 üretiminde azalma
Genler CCR2, CCR5 ve mannoz bağlayıcı lektin genindeki polimorfizmler
TLR-4 kodlama sekanslarındaki mutasyonlar
Alveolar makrofajlar tarafından apoptotik nötrofillerin etkin bir şekilde uzaklaştırılmasında defekt
Patolojik fagositozis ve polimorfonükleer hücrelerden reaktif oksijen ara ürünlerinin üretimi
Nötrofil kemotaksisinde azalma
CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD19 ⁺ ve NK hücrelerinin sayısının hafif azalması
Lenfositlerin (IL-4 ve IL-10 artması, IFN-β, IL-2 azalması) sitokin üretimindeki değişiklikler
Azaltılmış IgM, IgA, IgG alt grupları, mannoz bağlayıcı lektin, L-fikolin
Enfeksiyon sonrası spesifik antikorların üretimindeki kusurlar

1.3.3. Tekrarlayan Solunum Yolu Enfeksiyonlu Çocuğa Tanısal Yaklaşım

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan çocukların değeriendirilmesi titizlik gerektirir. Erken ve doğru teşhis, optimal tedavinin yapılmasını sağlamak ve ilerleyici veya geri dönüşümsüz akciğer hasarı riskini en aza indirmek için şarttır. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının en sık görülen semptomu kronik öksürüktür. Tanı algoritması, altta yatan ağır hastalığın ekarte edilmesini hedeflemelidir (37). Tablo 5'te tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklar için tanı algoritmasında değeriendirilmesi gereken parametreler gösterilmiştir.

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının tanısal algoritması, astım, alfa-1 antitripsin eksikliği, primer veya sekonder siliyer diskinezi, konjenital anomaliler, gastroözofageal reflü (GER), postnazal drip sendromu, tekrarlayan akciğer aspirasyonu gibi kronik öksürüğün olası nedenlerinin araştırılmasına dayanır (38). Aynı spesifik bölgedeki enfeksiyonların tekrarlanması, solunum yollarının olası konjenital gelişimsel anomalilerine veya yabancı cisim aspirasyonuna dikkat etmeyi amaçlamalıdır. Küçük çocuklarda malabsorbsiyon veya nazal polip eşlik eden tekrarlayıcı semptomlar olası kistik fibrozis (KF) açısından değeriendirilmelidir. Kistik fibrozis sıklığı bazı ülkelerde PİY insidansı ile karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları aynı zamanda GER'de tekrarlayan mide içeriği aspirasyonunun, yutma disfonksiyonunun, tanı konulamayan bronşiyal astımın veya immotil silia sendromunun belirtisi olabilir. Tekrarlayan otitis media, atopiye ikincil östaki tüp disfonksiyonu ile ilişkilidir. Gastroözofageal reflü genellikle astım semptomlarıyla ilişkilidir, ancak bazen bronşit ile karıştırılabilir veya aspirasyona ve tekrarlayan pnömonilere neden olabilir. Gastroözofageal reflü aynı zamanda tekrarlayıcı otitis media ve sinüzitin patogeneğinde rol oynayan faktör olabilir. Situs inversusu ile tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, Kartagener sendromuna işaret eder.

Tablo 5. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklar için tanı algoritmasında değerlendirilmesi gereken parametreler (37)

• Adenoid hipertrofi dışındaki kulak, burun, boğaz muayenesi • Göğüs röntgeni • Spesifik IgE'nin belirlenmesi veya yaygın inhalan ve gıda allerjenlerinin deri prick testi ile gösterilebilmesi • Serumdaki total IgE düzeylerinin ölçümü • Serumdaki IgG, IgA ve IgM seviyelerinin belirlenmesi, IgG alt sınıflarının seviyeleri • Lenfositlerin, nötrofilin ve eozinofil granülositlerin mutlak sayısı ile birlikte kan sayımı • Bakteriyolojik kültür ve serolojik testler • Viral serolojik testler • Aşılamadan 4 hafta sonra alınan <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> tip b, tetanoz ve difteri toksoidlerine karşı spesifik aşılama sonrası antikor üretimi • Kompleman komponentlerinden C3 ve C4 bileşenleri, mannoz bağlayıcı lektin ve kompleman sistemi fonksiyon testleri (CH50, AH50).

1.3.4. Tekrarlayan Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Tedavisi ve Önlenmesi

Pediyatrik RRI'ler antibiyotik reçetelerinin önde gelen bir nedenidir. Son yıllarda, antibiyotik direncinin görülme sıklığındaki artışın ardından koruyucu tedaviye ilgiyi yoğunlaştırmıştır. Özellikle virüs kaynaklı üst RRI'ler için sık antibiyotik kullanımı ayaktan bakımda yaygın bir uygulama haline gelmiştir. Yakın tarihli kanıtlar, geniş spektrumlu antibiyotik reçetelerinin sayısının, tedavinin gerekmediği veya daha dar spektrum alternatiflerinin uygun olduğu vakalarda bile arttığını göstermektedir (39).

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesinde son zamanlarda yapılan yaklaşım, emzirmenin teşviki, intravenöz veya subkutan immünoglobülinlerin ve respiratuar sinsityal virüs immün globulininin kullanılması yanı sıra bakteri lizatları veya çeşitli doğal ürünler gibi immüniteyi güçlendirme yöntemlerini içerir (40).

Standart intravenöz immünglobulin (IVIG) preparatları yaklaşık olarak 5000-10000 donör plazmasından elde edilmektedir. Çok sayıda donörden hazırlanması nedeniyle donörlerin doğal enfeksiyon ve immunizasyon ile oluşmuş çok çeşitli tipteki antikorlarını içerirler. Kullanımda olan IVIG preparatları, İmmunoglobulin-A, (IgA) ve IgG subgrupları yönünden aralarında minör farklılıklar içerirler. Ticari bir IVIG preparatı %95 ve üzeri IgG, %2,5'den az IgA ve IgM içerir. IgG subgrupları ise donör havuzunun içeriğine göre; IgG1 %55-70, Ig G2 %30-38, Ig G3 %0-6, Ig

G4 %0,7-2,6 şeklinde değişen oranlarda bulunur. IVIG'in ortalama yarı ömrü üç haftadır.

İntravenöz immunglobulin tedavisi Amerika Birleşik Devletlerinde ilk kez 1981 yılında FDA onayı almış ve öncelikle hipogamaglobulinemi ile seyreden immün yetmezliklerin tedavisinde önerilmiştir. IVIG tedavisi başlangıçta aylık 200 mg/kg dozunda uygulanırken; günümüzde kişinin sık enfeksiyon geçirmesini engelleyecek en düşük doz önerilmektedir. Ancak otoimmün hastalıklarda ise yüksek doz immunglobulin tedavisi kullanılmaktadır (örneğin idiopatik trombositopenik purpura tedavisinde 1-2 g/kg doz) (41).

Bebeklerin çoğu 1 yaşına kadar RSV enfeksiyonu geçirmektedir. RSV bulaşmasını ve hastalık riskini azaltan en basit ve ucuz yöntem iyi el hijyeni ve temasın önlenmesidir. Kalabalıktan kaçınmak, pasif sigara maruziyetini önlemek, kreş, yuva gibi ortamlarda hijyene dikkat etmek, el yıkama alışkanlıklarını sağlık çalışanlarına ve ailelere yerleştirmek önemlidir. Ağır RSV alt solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatış en sık 3 aydan küçük bebeklerde görülür. Çok küçük preterm, kronik akciğer hastalığı olan preterm, konjenital kalp hastalığı olan bebekler ve ciddi immun eksikliği olan bebekler en yüksek riski taşırlar. RSV immunglobulini olan Palivizumab (PZV) RSV sezonunda risk gruplarında hastaneye yatış sıklığını düşürebilir ancak mortaliteyi etkilemez. Palivizumab profilaksisi yapılması önerilenler (42):

- Preterm bebekler:

Gebelik yaşı 29 haftadan küçük veya gebelik yaşına bakılmaksızın doğum tartısı 1000g altında olan ve RSV sezonu başlangıcında 12 aydan (kronolojik) küçük tüm preterm bebekler.

- Kronik Akciğer Hastalığı olan Preterm bebekler:

Gebelik yaşı 32 haftadan küçük olup, en az 28 gün veya daha fazla % 21'den daha fazla oksijen tedavisi almış olan preterm bebeklere, RSV sezonu başlangıcında kronolojik yaşları 12 ayın altında ise profilaksi verilir.

RSV sezonu başlangıcından 6 ay öncesine kadar steroid, bronkodilatör veya ek oksijen alan preterm bebeklere, hayatın ikinci yılında da profilaksi verilir.

- Hemodinamik anlamlı konjenital kalp hastalığı olan bebekler:

Konjestif kalp yetmezliği için tıbbi tedavi alan, kardiyak cerrahi gereken asiyantik konjenital kalp hastalıkları olan bebekler ile orta veya ağır derecede pulmoner hipertansiyonu olan 1 yaştan küçük bebeklere RSV sezonunda palivizumab profilaksisi önerilir.

Palivizumab profilaksisi endikasyonu varken kardiyopumoner bypass ile opere edilen (aık kalp ameliyatı olan) olgularda postoperatif bir doz (15 mg/kg) PZV verilmesi uygundur. Siyantik konjenital kalp hastalığı olan bebeklere verilecek profilaksi kararı pediatrik kardiyologlar ile tartışılarak alınır (43).

Bakteri lizatları, tekrarlayan solunum yolu veya idrar yolu enfeksiyonlarından en sık sorumlu olan farklı bakteri türlerinden yapılır. En çok dahil edilen türler: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* 'dır. Bakteri lizatlar genellikle oral yoldan verilir. Ancak subkutanöz veya intranazal formlar daha önce test edilmiştir. Bakteriyel bağışıklık modölatörleri iki çeşit preparatlara ayrılabilir. Birinci çeşit ürünler öldürölen bakteri veya lizatı içeren bakteri özütleridir. İkinci çeşit ürünler bakterilerin en immünojenik bileşenlerini (ribozom, proteoglikan gibi) içeriir. Bakteri lizatları doğal olarak uyarılmış immün yanıt vasıtasıyla spesifik olan ve olmayan immün mekanizmaları uyarır (39). Patojenin insan vücuduna girmesi öncelikle spesifik olmayan tepkilere ve dolayısıyla patojenin epitopları için spesifik tepkiye yol aıar. Bakteri tanıma ve yanıt, mukozal ilişkili lenfoid dokuda (MALT) gerıekleşir. Tipik olarak bakteriyel lizatlar ağızdan uygulanır ve bağırsakta emilir. Bakteriyel ekstraktlar doğal öldürücü hücre aktivitesini arttırır, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırır, fagositlerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırır, periferik kan lenfositlerinde serum kaynaklı IL-12 ekspresyonunu inhibe eder. Bakteriyel lizatlar oksidatif metabolizma, süperoksit anyon ve nitrik oksit üretimi arttırır. Hem küçük (<6 yaş) çocuklar hem de okul çocukları ile yapılan çeşitli klinik ıalışmalar, bakteri özütlerinin çoğunlukla enfeksiyonun süresi, frekansı ve daha az antibiyotik gereksinimi üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda, çocuklarda bakteri lizatları ile tedavinin vizing ataklarının hızını ve süresini azalttığı ve atopik dermatiti iyileştirdiği tarif edilmiştir. Tüm pediatrik ıalışmalarda bakteri lizatlarının güvenilirliğinin iyi olduğu görölmüştür. Yan

etkilerin çoğu gastrointestinal veya kutanöz bulgulardı. Bildirilen yan etkiler egzama, ürtiker, diyare, karın ağrısı, baş ağrısı, rinit ve öksürüktür. Uygulanan yöntemler RRI'nın önlenmesine katkıda bulunmalı, böylece antibiyotiklerin kullanımını ve aşırı tüketimini azaltmalıdır (40).

1.4. Pnömonokok Aşıları

Streptococcus pneumoniae tüm dünyada çocuklarda ciddi enfeksiyonlara neden olarak ölümlere yol açan önemli bir etkindir. Her yıl yaklaşık 800,000 çocuk pnömonokok hastalıklarından ölmektedir. Toplumsal kaynaklı pnömoni, akut sinüzit, akut “otitis media” ve bakteriyemilerde ilk sırada, bakteriyel menenjitte ise meningokokla birlikte ilk sırada etken olan *S. pneumoniae*, osteomyelit, septik artrit, endokardit, peritonit, perikardit ve beyin apselerine de neden olan önemli etkenler arasındadır (44).

Streptococcus pneumoniae, aşı ile mücadele için zorlu bir patojendir. Polisakkarit yapıda farklı antijenik özelliklere dayanan 90'dan fazla kapsüler serotipi vardır. Bu nedenle bağışıklık yanıtı serotip spesifiktir. Organizmanın *S.pneumoniae*'ya karşı savunmasında hücresel ve humoral mekanizmalar birlikte rol oynar. Pnömonokların nötrofiller ve makrofajlar tarafından fagositozu ve hücre içinde öldürülmeleri için antikor ve komplemanın opsonizasyonuna gerek vardır. Tipe özel antikorlarla (IgM ve IgG) opsonizasyon için de komplemanın aracılığı gerekmektedir (45).

Bu antikorla başlatılan, komplemana bağımlı opsonizasyonun pnömonoklarla enfeksiyondan korunmada en önemli immun mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle konjenital immunglobulin veya kompleman eksikliklerinde pnömonokok enfeksiyonları sık görülmektedir. Ayrıca gerek enfeksiyonlarda, gerekse de aşılamadan sonra polisakkarit antijenlerinin çoğuna karşı yeterli antikor düzeyleri çocuklarda 18-24 aylardan sonra mümkün olmaktadır (46).

Klinik kullanımda iki tip aşı bulunmaktadır: Pnömonokal polisakkarit aşı ve konjuge pnömonokok aşısı (KPA). Polisakkarit aşılar 1980'lerin ortasından beri mevcuttur ve 23 serotipten elde edilen kapsüler polisakkaritleri içerir. Polisakkaritlerin başlıca B-hücre bağımlı immün cevap oluşturmaları nedeniyle bu aşılar immün sistemleri henüz immatür sayılan iki yaşından küçük çocuklara

uygulanamamaktadır. Polisakkarit aşilar mukozal immunitiyi indüklemey ve taşıyıcılık oranlarını etkilemez. Konjuge pnömok aşiları kapsüler polisakkaritlerin immünojenik bir proteine bağlanması ile bu sorunun üstesinden gelmiştir. Konjuge pnömok aşilar, B ve T hücre cevabı oluşturarak hem humoral hem mukozal immunitiyi indükler ve aşının kapsadığı serotiplere karşı etkili korunmanın yanı sıra taşıyıcılık oranlarını da azaltarak bu serotiplerin eradike olmasını sağlar (47).

Streptococcus pneumoniae gram pozitif diplokoktur. Pnömokoklar çocuklarda otitis media, sinüzit ve toplum kökenli pnömonilerin en sık, menenjitlerin ise en önemli nedenidir. Klinisyenler için bir diğer önemi ise bazı pnömokok suşlarının penisiline dirençlilik göstermesi ve tedavide sorun yaratmasıdır. Toplumda dirençli suşların yaygınlaşmasının daha önemli ve ciddi sonuçlar yaratacaktır. Günümüzde 90'dan fazla serotip tanımlanmıştır. En çok invaziv hastalığa neden olan suşlar Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F'dir (48). Eşel ve Sümerkan, invaziv hastalığa yol açan pnömokok suşlarıyla ilgili bir çalışmada Türkiye'de en sık saptanan serotipleri 19, 1, 6, 23, 3, 15, 14 ve 7 olarak bulmuşlardır (49).

Pnömokoklar, üst solunum yolunun doğal florasında bulunur veya kolonize olur. Kişiden kişiye damlacık yoluyla bulaşır. Genellikle kış ve ilkbaharda daha sık görülür. En fazla bebeklerde, küçük çocuklarda, yaşlılarda ve özellikle yüksek riskli kişilerde invaziv hastalık şeklinde seyrederek (50). İnvaziv pnömokok enfeksiyonu gelişmesi yönünden riskli kişiler Tablo 6 ve Tablo 7'de listelenmiştir.

Tablo 6. İnvaziv pnömokok enfeksiyon gelişmesi yönünden yüksek riskli kişiler

• Asplenik durumlar (konjenital, travmatik, orak hücreli anemi gibi) • İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonları • Koklear implant vakaları • Primer immün yetmezlik (bazı humoral ve selüler yetmezlikli vakalar, C1 ve C4 eksiklikleri veya fagositik hastalıklar) • Siyanotik konjenital kalp hastalıkları • Kronik pulmoner hastalık (steroid alan astım hastaları) • Beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı (konjenital veya posttravmatik) olanlar • İmmünkompromize hastalarda, kemoterapi, radyoterapi, organ nakli olanlar • Diabetes mellitus

Tablo 7. İnvaziv pnömokok infeksiyon gelişmesi yönünden orta derecede riskli kişiler

- 24-35 aylık tüm çocuklar
- 36-59 aylık anaokuluna gidenler
- 36-59 aylık siyak ırk veya Amerikan Kızılderili yerli halkı ve Alaska halkı

Pnömokok birçok infeksiyon hastalığının en sık rastlanan etkeni olması nedeniyle çok önemli bir bakteridir. Pnömoni, menenjit ve bakteremi gibi mortalitesi yüksek ciddi infeksiyonlara neden olurken, diğer yandan da sıklıkla otitis media ve sinüzit gibi morbiditesi yüksek infeksiyonlara neden olur. Pnömokoklara karşı giderek artan penisilin dirençliliği nedeniyle tedavide sorunlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, osteomyelit, septik artrit, endokardit, peritonit, perikardit ve beyin apselerinde de en önemli etkenler arasındadır. Akut otitis media ve sinüzitlerde en önemli ve en sık etkindir. Günümüzde pnömokoklar için iki tip aşı geliştirilmiş ve ülkemizde de kullanıma sunulmuştur. Bunlar; konjuge ve polisakkarid aşılardır (51).

1.4.1. Polisakkarid Pnömokok Aşısı (PPV-23)

Polisakkarid antijeninden hazırlanır ve 23 serotip içerir (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Bu tipler bakteremik hastalıkların % 88'inden sorumludur. % 8 diğer tiplerle çapraz immünite sağlayabilir. İki yaşından büyük çocuklara uygulanır. İki yaşın altındaki çocuklarda immünojenik değildir. İnvaziv hastalığa karşı % 60-70 etkilidir. Ancak pnömokokal pnömoniye karşı daha az etkilidir. Aşılananlarda taşıyıcılık oranını azaltmaz. Diğer aşılarda aynı anda farklı bölgelere yapılabilir (52).

Pnömokokal aşılarda aşı tekrarı sağlıklı bireylerde önerilmez. Sadece yüksek riskli kişilere önerilir. Pnömokok aşıları, hastanın yaşına ve altta yatan hastalığına uygun olarak PPV-23 veya Konjuge pnömokok aşısı-7 (PCV-7) şeklinde uygulanır (53).

- Splenektomi yapılacak olanlara,
- İmmünsüpresif tedavi verilecek olanlara (kemoterapi, radyoterapi, steroid),
- Koklear implant yapılacak olanlara, en az iki hafta öncesinden pnömokokal aşıları yapılmış olmalıdır.

Fetal etkisi belli olmadığından genellikle hamilelikte pnömokok aşıları ertelenir. Ancak risk varsa diğer inaktif aşılar gibi yapılabilir. Pnömokokal aşı veya aşı komponentlerine karşı gelişen anafilaktik reaksiyonları olanlara ve orta veya ağır derecede hasta olan kişilere aşı yapılmamalıdır.

1.5. Spesifik Antikor Eksikliği

Spesifik antikor eksikliği (Specific Antibody Deficiency, SAD) 23 valanlı pnömokok aşısında bulunan unkonjuge pnömokokal polisakkaritlere karşı zayıf antikor cevabı olarak tanımlanan yaygın bir antikor immun yetmezliğidir. Seçici polisakkarit antikor eksikliği olarak da bilinen SAD, B hücresi kompartmanının yaygın bir primer immün yetmezlik hastalığıdır (54). Bir protein veya protein konjuge aşısı maksimum bir yardımcı T hücresi tepkisi ortaya çıkarırken, saf polisakkarit yanıtı kullanmak B hücresi kompartmanının gerçek bir değerlendirmesini göstermektedir. Pnömokok polisakkarid aşı cevap eksikliği; serum IgA, IgM, IgG ve IgG alt grupları normal düzeyde olan olgularda unkonjuge pnömokok polisakkarit aşısına karşı bozulmuş IgG yanıtı olarak tanımlanır. Solunum yolunun tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarında 2 yaş üzerindeki çocuklarda aranması gereken bir primer B hücre immün yetmezliğidir. İki yaşın altındaki çocuklarda polisakkarit antijenlerine cevap fizyolojik olarak bozulmuş olabileceğinden bu immün yetmezliği belirlemek güvenilir değildir (55).

Spesifik antikor eksikliği hastalarının tipik olarak protein konjuge aşıları da dahil olmak üzere protein antijenlerine karşı bozulmamış tepki verdiğini bilmek önemlidir. Çoğu hastada konjuge H. influenza b aşısı ve protein antijenlerine (örn: tetanoz toksoit, difteri toksoit) antikor yanıtı normaldir. Ayrıca spesifik antikor eksikliği olan bazı hastalarda konjuge pnömokok aşılara (PCV-7, PCV-10, PCV-13) karşı yanıt normaldir (56).

Spesifik antikor eksikliği, 1980'li yıllarda ilk olarak küçük hasta gruplarında tanımlanmıştır. Antikor yanıtının değerlendirilmesi ile pnömokok aşılamaının yaygın kullanımı, polisakkarit antijenlerine spesifik yanıtınsızlığın olağandışı olmadığını ortaya çıkardı. Spesifik antikor eksikliği olan hastaların büyük çoğunluğunda polisakkaritlere karşı antikor eksikliği vardır. Fakat protein antijenlerine karşı antikorlar normaldir. Bu durum yenidoğan ve infantların

immunolojik durumuna benzerdir. İnfantlar aşı proteinlerine karşı, kolaylıkla antikor üretirler. Fakat yaklaşık 2 yaşına kadar çoğu aşı polisakkaritlerine yanıt yetersizdir. Bu durum polisakkaritlere karşı immun yanıtın gecikmiş matürasyonu şeklinde kabul edilebilir (57).

Spesifik antikor eksikliği ayrıca bazı primer ve sekonder immun yetmezlikler ile ilişkili bulunmuştur. İmmunglobulin G subgrup eksikliği (özellikle IgG2) ile SAD ilişkisi tanımlanmıştır. İmmunglobulin G2 subgrup eksikliği olan hastalar PPV-23 aşısı polisakkaritlerine kısıtlı sayıda antikor cevabına sahiptirler. Sıklıkla bu hastalar ayrıca zayıf immunolojik hafızaya sahip olup, IgG antikor titresini aşılama öncesi düzeylere 6-12 ay içinde düşer (58). Spesifik antikor eksikliği ile ilişkili diğer primer immun yetmezlik hastalıkları Wiscott Aldrich Sendromu, parsiyel Di George sendromu, aspleni, hiper IgE sendromu ve selektif IgA eksikliği (IgG subgrup eksikliği olmadan) dir. Ek olarak, spesifik antikor eksikliği tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili kromozomal bozukluklar ya da konjenital dismorfik sendromu olan bazı hastalarda tanımlanabilir. Spesifik antikor eksikliği ile ilişkili kazanılmış ya da sekonder immun yetmezlikler splenektomi, immunsupresyon, kronik karaciğer hastalığı, protein enerji malnütrisiyonu ve HIV enfeksiyonunu içerir (59).

1.5.1. Spesifik Antikor Yanıtının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi

Spesifik antikorların değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken hususlar (60).

- Enfeksiyon maruziyeti ya da aşı yapıldığının kanıtı. Aşılanmış olgularda aşılamanın kaydedilmiş olması gerekir.
- Son maruziyet ya da aşılama bu yana geçen süre, test edilecek kan numunesinin alınma zamanı
- Antikor ölçüm metodu,

Tüm bu bilgiler antikor yanıtının normal ya da anormal oluşunu, aşılamanın antikor titresini artırıp arttırmadığını ve koruyuculuğunu belirlemek için gereklidir. Antijen spesifik antikor ölçümü için çeşitli metodlar vardır. Bunlar nefelometri, turbidimetri, kimyasal ışıklandırma ve ELISA'dır (61). Enfeksiyonlar ve aşılama IgM, IgA ve IgG antikor yanıtı ortaya çıkarmasına rağmen, sadece IgG titreleri aşı cevabının değerlendirilmesi ile ilgilidir. IgG antikorlar uzun vadeli koruma sağlar ve bağışıklık geliştiğinin göstergesi olarak kabul edilir. Antijen spesifik antikor yanıtı

değerlendirmesi için standart yöntem, serotip 22F ve kapsüler polisakkaritlerin çift absorpsiyonunu içeren ELISA'dır (62).

Antikor aracılı bağışıklığın değerlendirilmesi, immunglobulin ölçümlerini, aşılama öncesi anti-pnömonokokkal antikor konsantrasyonu ile aşılamadan 4 veya 6 hafta sonra antikor değerlendirilmesini içerir. Uygulamada, tekrarlayan enfeksiyon için değerlendirmeye ihtiyaç duyan çoğu hastalar daha önce bir veya daha fazla pnömokok aşısı almıştır ve aşılama öncesi antikor konsantrasyonu ölçülememektedir. Bu yüzden, aşılama öyküsü sonuçların doğru değerlendirilmesi için önemlidir (63).

Spesifik antikor eksikliğinin değerlendirilmesi, pnömokok polisakkaritlerine cevaba dayanır. Bazı durumlarda, diğer aşılarla verilen yanıtı dikkate almak da önemlidir. Bir yaşından önce hipogamaglobulinemi tanısı almış hastalarda, tetanoz ve difteri toksoidi gibi protein antijenlerine yanıt, hastanın süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi olup olmadığını ve düşük IgG konsantrasyonunun spontan olarak normal aralığına yükselip yükselmeyeceğini belirlemeye yardımcıdır. Konjuge Haemophilus influenzae tip b aşısına verilen yanıtın rolü tam olarak tanımlanmamıştır (46).

Anti-A ve B izoaglutininlerin ölçümü, spesifik antikor eksikliğinin teşhisinde yararlı değildir. Halen kullanılan yöntem, IgM ve IgG yanıtları arasında ayırım yapmamaktadır. Bu yüzden hayatın ilk yılında değerlendirilmesi gereken şüphelenilen Wiskott-Aldrich sendromu gibi ender durumlarda dışında, klinik açıdan yararlı değildir. Normal bir çocuğun 6 aydan sonra saptanabilir izoaglutinin titreleri olmalıdır. Varicella, zona ya da hepatit gibi tek bir patojeni olan kalıcı ya da tekrarlayan enfeksiyonlu hastalarda, spesifik antikor yanıtını bir nedene dayalı olarak değerlendirmek klinik açıdan önemli olabilir. Bununla birlikte, bu gibi değerlendirmeler genelde SAD değerlendirmesinin bir parçası değildir (64).

Pnömonokok aşısı, bilinen bir uyarana yanıt olarak spesifik antikor üretme yeteneğini değerlendirmek için ideal bir araçtır. Tüm pnömokok aşıları birkaç serotipten antijenler içerir. Bu yüzden immunolojik değerlendirme tek bir antikor cevabına dayanmaz. Son zamanlarda çalışmalar, bu serotiplerin konjuge ve saf polisakkarit aşılarla antikor yanıtları arasındaki farkı net olarak ortaya koyduğunu gösterdi. Antipnömonokokkal antikor konsantrasyon sonuçlarının yorumlanması; aşılama sonrası antikor konsantrasyonunun aşılama öncesi konsantrasyonunun

üzerine çıkmasına ve aşı öncesi konsantrasyonların artmasına bakılmaksızın, aşılama sonrası final antikor konsantrasyon düzeyine dayanır (65).

Bireysel pnömokok polisakkaritlerine yeterli cevabın tanımı iyi tanımlanmamıştır. Mukozal enfeksiyonlara ve pnömونيye karşı klinik koruma için aşılama sonrası antikor konsantrasyonu $\geq 1,3$ µg/ml olarak tanımlanmıştır (62, 63). Tek bir serotipe spesifik polisakkarit cevabı, diğer serotiplerin çoğuna veya hepsine cevap verme yeteneğini veya yetersizliğini tahmin etmez. Bu nedenle, verilen bir hastanın yanıtlarının spektrumunun güvenilir bir tahminini elde etmek için aşı serotiplerine karşı en az polisakkaridlere yanıt vermeyebilir. Bu klinik açıdan önemli olabilen bir immünolojik anormalliktir (55).

Pnömokokal kapsüller polisakkarit antikorlarının hangi titrelerde koruyucu olduğu bilinmemektedir. Değişik serotiplere karşı gelişen koruyucu antikor titreleri de birbirinden farklı olabilir. Pnömokok aşısı, tip 2 timustan bağımsız B hücre cevabına, dolayısıyla çok az bellek B hücre indüksiyonuna yol açmaktadır. Teorik olarak aşının etkinliğini göstermede randomize kör klinik çalışmalar en iyi tahmini sağlasa da, aşıya karşı gelişen antikor titreleri aşı etkinliğini yansıtan bir gösterge olabilir (66).

Hastanın yaşı, serotiplere karşı antikor yanıtının yoğunluğunu ve yeterli tepki uyandıran serotiplerin sayısını önemli derecede etkiler. Pnömokokkal polisakkarit aşısı-23, 24 aydan küçük çocuklara önerilmemektedir. Çünkü polisakkarit antijenlere cevabın ilk 2 yaşta yetersiz ya da etkisiz olduğu düşünülmektedir. İki ve beş yaş arasındaki normal çocukların, değerlendirilen serotiplerin % 50' sinden fazlasına yeterli yanıt olması beklenir. Beş yaşından büyük çocukların değerlendirilen serotiplerin % 70'inden fazlasına yanıt vermeleri beklenir. Spesifik antikor eksikliğinin değerlendirmesinde pnömokok antikor konsantrasyonlarını etkileyen diğer faktörler; son 6 ay içinde subkutan veya intravenöz gamaglobulin tedavisi ve immün yanıtı etkileyen altta yatan hastalıklar ve tedavileri içermektedir. Örnekler arasında uzun süreli steroid tedavisi, malignite ve kemoterapi sayılabilir (67).

1.5.2. Spesifik Antikor Eksikliği Olan Hastalarda Klinik

Spesifik antikor eksikliği olan hastaların klinik bulguları, tüm antikor yetersizliği sendromları ile benzerdir. Hastaların çoğunda *Streptococcus pneumoniae*,

Haemophilus influenzae, *Branhamella catarrhalis* veya *Staphylococcus aureus*'a bağlı sinüzit, otit, bronşit veya pnömoni gibi tekrarlayan üst veya alt solunum yolu enfeksiyonları mevcuttur. Sinopulmoner enfeksiyonlar, hastanın yaş grubu için beklenenden daha sık veya şiddetli olmalıdır. Bu enfeksiyonların çoğu antibiyotik tedavisi gerektirir. Otitis media gibi yaygın bir enfeksiyon için, SAD hastalarında sıklıkla bulunan özellikler şunlardır (57):

- Enfeksiyonların erken başlangıcı, 3-4 aylıktan önce başlangıç
- Antibiyotik tedavisinden sonra enfeksiyonun tekrarlama
- Mastoidit gibi enfeksiyöz komplikasyonlar
- Invaziv enfeksiyonlarla ilişki
- Kulak tüplerinden sonra tekrarlayan enfeksiyon
- Tekrarlayan kulak tüpü yerleşimi
- Kulak tüplerinden sonra sinüzit için klinik değişiklik

Spesifik antikor eksikliği olan çok az sayıda hasta atopik dermatit ve astım da dahil olmak üzere atopik hastalıklarla birlikte ortaya çıkar. İyileşme için sık antibiyotik tedavisi gerektiren tekrarlayan enfeksiyonlarla komplike olur. Astımlı ve selektif antikor eksikliği olan hastalarda kronik sinüzit veya diğer nükseden sinopulmoner enfeksiyonlar görülebilir (68).

1.5.3. Spesifik Antikor Eksikliği Yönetimi

Tekrarlayan enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi de dahil olmak üzere SAD'nin yönetimi, aşağıdaki geniş kategorilere ayrılabilir: aşılama, antibiyotik profilaksisi ve immunglobulin tedavisi (69).

1.5.3.1. Bağışıklama

Aşılama yeni teşhis konan bir SAD hastasında ilk adım olmalıdır. PPV aşısının tamamına yanıt vermeyen SAD hastaları bir doz PPV-23 ile aşılanmalıdır. Bu aşı, hastanın bakteriyel polisakarit enfeksiyonlarına karşı korumasını artıracaktır. Bu aşılama, hastanın polisakaritlere karşı immünolojik yanıtın değerlendirilmesini sağlar. Klinik deneyim, bu hastaların tipik olarak 23 PPV serotipinin çoğuna veya hepsine iyi bir immünolojik tepki verdiğini göstermektedir (58).

Konjuge pnömokok aşısına iyi yanıt alınmasına rağmen tekrarlayan enfeksiyonlu hastalar, PPV ile bağışıklamadan fayda görebilir. PPV, PCV'de yaygın olan serotipleri ve PCV'de mevcut olmayan serotipleri içerir. Bu nedenle bu aşı, PCV'ye ait olan ve olmayan serotiplere karşı antikor yanıtını artırabilir. Birden fazla antibiyotik tedavisi gerektirmeyen, daha az şiddetli mukozal enfeksiyonlar için hastayı önce aşılamak, ancak enfeksiyonlar devam ederse daha sonra tam bir immünolojik değerlendirme yapılabilir (56).

İlk olarak bir doz PPV ile immünizasyondan sonra PPV ile tekrarlanan aşılama, PPV'ye yanıt vermeyen tekrarlayan enfeksiyonlu hastalarda rutin bir tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir. Hastalar bir doz PPV-23'e cevap vermezse, deneyimlerimiz, bu hastaların muhtemelen polisakkarit antijenlerine uygun bir immünolojik yanıtı sahip olmadığını göstermektedir. Dolayısıyla, ikinci bir PPV-23 dozu genel olarak az yarar sağlar. Bir istisna, başlangıçta PPV'ye kısmen yanıt veren, immünolojik olarak normal olan hastaların yeniden aşılanması olabilir. Elde edilen titreler, koruyucu seviyelerin biraz altındadır. PPV'ye kısmi yanıt verenlerin yeniden aşılanması koruyucu antikor seviyelerini sağlayabilir (70).

Tekrarlanan PPV ile bağışıklamanın etkisizliğinin aksine, klasik SAD'li hastaların % 80-90' ı, konjuge aşısındaki serotiplere karşı serolojik bir yanıtı sahiptir. Bu saf polisakkaritlere karşı yanıtsızlığı gidermek için kullanılabilir. Konjuge aşılar, 2 yaşın altındaki çocuklar tipik olarak polisakkarit antijenlerine zayıf yanıtlar gösterdiğinden, 2 yaşından küçük çocukları bağışıklamak için geliştirilmiştir. PPV'ye cevap vermeyenlerin tipik olarak PCV serotiplerine karşı iyi bir serolojik yanıtı sahip olmaları şaşırtıcı değildir (71).

Çoğu hasta ortak pnömokok serotiplerine karşı koruma geliştiren konjuge aşı ile aşılanmanın faydasını görmesine rağmen, konjuge aşılardan hiçbirinde polisakkarid aşısındaki 23 serotipin tamamı mevcut değildir. Konjuge aşıya klinik düzelme olmaksızın serolojik bir yanıt varsa, SAD devam eder. Daha ileri tedavi seçenekleri göz önüne alınmalıdır. Klinik açıdan ek PPV ile bağışıklamaya yanıt vermeyen SAD hastalarında, ilk PPV aşısından sonraki bir yıl içinde tekrarlanırsa, PPV ile bağışıklama genellikle etkisizdir. Bir süre IgG tedavisinden sonra, klinik düzelme olsun olmasın birçok hasta ek PPV'ye yanıt verir. Bu yüzden ikinci bir PPV-23 dozu 1-2 yıl IgG replasman tedavisinin tamamlanmasından sonra verilmelidir (64).

1.5.3.2. Antibiyotik Profilaksisi

Ek aşılardan sonra enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti devam ediyorsa, özellikle genç hastalarda antibiyotik profilaksisi düşünülmelidir. Profilakside oral antibiyotik kullanılması düşünülürse, trimetoprim-sülfametaksazol tedavi dozları çok etkili olabilir (72).

Herhangi bir ateşli veya pürülan solunum yolu enfeksiyonu için uygun antibiyotik seçimi ve süresi önemlidir. En az 2-3 hafta süreyle yüksek dozda antibiyotik tedavisi gereklidir. Tek başına antibiyotik kullanımı hastanın yaşam kalitesini arttırırken enfeksiyon komplikasyonlarını önlediğinde ilave bir işleme gerek yoktur.

1.5.3.3. IgG Replasman Tedavisi

İntravenöz veya subkütan yolla IgG replasmanı, enfeksiyon öyküsü belgelenirse, aşılar yapıldığında ve uygun antibiyotik profilaksisi ve tedavisi optimize edildiğinde uygundur. Her türlü SAD hastasında yaşam kalitesini iyileştirmek ve işitme kaybı, sinüs hasarı veya bronşektazi gibi komplikasyonları önlemek için enfeksiyonların azaltılması gerekir (66).

Önerilen intravenöz immunglobulin (IVIG) dozu, aylık olarak hesaplanan 400-600 mg/kg'dır. Her dört haftada bir intravenöz olarak veya haftada bir veya iki kez bölünmüş dozlar halinde subkutan olarak verilebilir. Hastalarda bulaşıcı enfeksiyonları ve bronşektazi gibi komplikasyonları varsa, daha yüksek dozlar gerekebilir (73). İntravenöz İmmünoglobulin G replasman tedavisinin kullanımını gerektiren şiddetli enfeksiyonlarda 1-2 yıl tedavi sonrası, IgG replasmanının kesilmesinden dört ila altı ay sonra hasta tekrar değerlendirilir. Mümkün olduğunca, IVIG'nin kesilmesi, enfeksiyon insidansının tipik olarak azaldığı ilkbahar ya da yaz mevsiminde yapılmalıdır.

İntravenöz İmmünoglobulin G dozundan dört ila altı ay sonra, antikor aracılı bağışıklığın tam bir immünolojik değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirme, ek bir PPV dozu ve aşılamalardan 4-6 hafta sonra antikorların ölçümü içerir (74). Çoğu çocuk daha fazla IVIG replasman tedavisine ihtiyaç duymaz. Ancak bazıları kalıcı enfeksiyonlara sahip olmaya devam eder ve IVIG tedavisinin devam edilmesi gerekir. Bu hastaların ek immünolojik anormallikleri olması muhtemeldir. Spesifik antikor

eksikliğinin immünolojik fenotipleri geçici veya kalıcı olabilir. Geçici formlar, 2-5 yaş arasındaki çocuklarda görülür. Spesifik antikor eksikliğinde, kalıcı fenotipler bile genellikle iyi huyludur (75).

Antikor aracılı bağışıklığın yeniden değerlendirilmesi, IVIG tedavisinin kesilmesinden sonra ve tekrarlayan enfeksiyonlu hastalarda yapılmalıdır. Özellikle, normal immunoglobulin konsantrasyonlarına sahip seçici antikor eksikliği olan hastalar, yaygın değişken immün yetmezliği geliştirebilecekleri için yakından izlenmelidir.

1.6. Lenfositler

İmmün yanıtta görev alan birincil akyuvarlar, lenfositlerdir. Kemik iliğindeki kök hücrelerden gelişirler. Antijen tanıyan ve dolaşımda bulunan uzun ömürlü hücrelerdir. İki ana lenfosit çeşidi B hücreler ve T hücrelerdir. Yarı ömrü 5-7 gün gibi kısa ama genellikle daha büyük olanlar B-lenfositler olarak tanımlanırken; küçük ama yarı ömrü aylar ve yıllar gibi uzun olanlar ise T-lenfositler olarak tanımlanırlar. Üçüncü tip lenfosit doğal katil hücre (natural killer, NK) dir. Bu tip lenfosit doğuştan gelen bağışıklığın bir parçasıdır. NK hücreleri (bağışıklık tepkisinin ilk basamaklarında) yabancı olarak gördükleri hücreleri karakteristik antijenleri tanımaya gerek görmeden yok eder. Birçok bağışıklık yetersizliği hastalıklarında (AIDS dahil olmak üzere) NK hücreleri anormal çalışır (76).

1.6.1. B Lenfositler

İki ana B lenfosit çeşidi bulunmaktadır.

- İlk çeşit, antijen tarafından uyarılınca plazma hücresine dönüşür. (Plazma hücreleri antijenlerle savaşacak karakteristik antikorları üretir.)
- İkinci çeşit, B hafıza (B memory) hücresidir. Bu tip hafıza hücreleri daha önce karşılaşılan antijen bilgisini saklar. Antijen varlığında, bu hücre kendini klonlar veya bölünerek çoğalır. Bütün yeni oluşmuş hücreler eskiden karşılaşılan antijenler hakkında bilgiye sahiptir. Plazma hücreleri antikor adı verilen proteinleri üretir. Antikorlar, aynı zamanda kan serumundaki immünoglobulin olarak adlandırılırlar (76).

1.6.2. B Lenfoid Hücrelerin Farklılaşması

B hücre gelişimi ve olgunlaşması antijenden bağımsız olarak kemik iliğinde başlar. B hücrelerinin olgunlaşma süreci kabaca antijenden bağımsız ve antijene bağımlı faz olarak iki aşamada incelenebilir. Antijen bağımlı faz da, T hücrelerinden bağımsız ve T hücrelerine bağımlı olmak üzere iki bölümde ele alınabilir. Antijenden bağımsız faz primer lenfoid organlarda gelişir. Bu aşamanın sonunda self antijenlere tolerans kazanmış naıve B hücreler oluşur (76).

1.6.2.1. Antijenden Bağımsız B Hücre Farklılaşması

Öncü B Hücreler; hematopoetik kök hücreden köken alırlar. Erken dönemde yüzey Ig olmayanlar progenitör B hücreler (pro-B hücre) olarak isimlendirilirler. Morfolojik olarak pro-B hücreler 10-18 mikrometre çapında hücrelerdir. Hücrenin yaklaşık %80'ini oluşturan nükleusları yuvarlak-oval şekillidir. Hafif kaba kromatin içerir. Bir sonraki basamak öncü B hücrelerdir (pre-B hücre). Morfolojik olarak lenfoblastlardan daha küçük, yuvarlak-oval hafif çentikli nükleuslu, kaba kromatinli, birkaç nükleollü, lenfoblasta göre daha bol ve bazofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Sitoplazmik granülleri yoktur ancak bazen çok az miktarda azurofilik granül içerebilirler (77).

Daha sonra Ig hafif zincir gen rearanjmanı da tamamlanınca komplet yüzeyel IgM ifade edilir. Bu aşamadaki hücreler immatür B hücreler olarak isimlendirilir. Son olarak, olgun B hücreler kemik iliğini IgM ve IgD (B Hücre Reseptörleri) ifade ederek terk ederler. Farklılaşma erken aşamalarında B hücreler intranükleer bir enzim olan TdT ve hem myeloid hemde lenfoid serinin olgunlaşmamış hücrelerinde bulunan CD34, HLA-DR (sınıf II MHC antijeni) ve CALLA (CD10) ifade ederler. CD34 ifadesi pre- B hücrelerde kaybolur (78).

Pre-B hücreler yüzey Ig'i ve antijen bağlanmasıyla sonra sinyal iletiminde görevli CD3 ve TCR'in analogu olan CD79a ifade ederler. Bu dönemde kazanılan MHC sınıf II reseptör ifadesi B hücrelerin yaşamı boyunca devam eder ve T hücreleri ile etkileşimde önemli rol oynar. Tersine CD10 ve TdT ifadesi kemik iliğini terk etmeden önce kaybolur. Olgun B hücre antijeni olan CD20, pre-B hücrelerde zayıf olarak ifade edilir ve olgunlaştıkça B hücrede ifadesi artar (79).

Naive B Hücreler; yüzeyel IgM ve IgD moleküllerini ifade eden; TdT, CD10, CD34 ekspresyonu göstermeyen hücrelerdir. Olgun, naive B hücreleri antijeni tanır ancak antikor üretimi yapamazlar. Hafif zincirlerden birinin (kappa ya da lambda) ifadesi yanında; CD19, CD20, CD22, CD79a, HLA sınıf II molekülleri, kompleman reseptörleri (CD21,CD35), CD44, CD23 ve CD5'i ifade ederler. Bu yüzey antijenleri vasküler endotele adhezyonda, antijen sunan hücreler ile ilişkide ve B hücre farklılaşmasında görevlidir. Morfolojik olarak naive B hücreler küçük lenfositlerdir. Yetişkin ve çocuklarda periferik kanda sirküle olurlar ve primer lenfoid foliküller ve folikül mantle zonlarındaki lenfositlerin çoğunluğunu oluştururlar (80).

1.6.2.2 Antijen Bağımlı B Hücre Farklılaşması

Humoral immün yanıt periferik lenfoid dokularda B hücrelerinin antijenle karşılaşması (antijen bağımlı faz) ile başlar. Antikor salınması için önce aktive olmaları gereklidir. B hücre aktivasyonu ardışık kompleks basamaklardan oluşan bir süreçtir. B hücre aktivasyonu iki şekilde gerçekleşebilir: T helper (Th) hücre bağımsız ve Th hücre bağımlı (81).

1.6.2.2.1. Th Bağımsız B Hücre Aktivasyonu

Bazı antijenler T hücrelerine gerek olmadan direk olarak ya da antijen sunan hücreler aracılığı ile B hücrelerini aktive edebilirler. Naive B hücre antijen ile karşılaştığında çoğalıp, immunoblasta dönüşürler. Bazıları da olgun IgM sekrete eden kısa ömürlü plazma hücrelerine dönüşür. Burada plazma hücrelerinin saldırdığı antikorlar antijene düşük afinite gösterir. Bu aşamada plazma hücre gelişimi olduğu gibi, hafıza B hücre gelişimi de gerçekleşir. Ancak bu aşamada oluşan hafıza B hücrelerinin klasik olarak bilinen T hücre bağımlı CD27⁺ hafıza B hücrelerinden farkları henüz net olarak bilinmemektedir (82).

T hücre bağımsız B hücre yanıtı, B hücre reseptörü (BCR) aracılığı ile gerçekleşir. BCR'nin aktivasyon sinyalleri gönderebilmesi için en az iki BCR molekülünün polivalent antijen ile nonkovalent olarak çapraz bağlanması ve BCR moleküllerinin sitoplazmik kuyruklarının birbirine yaklaşması gereklidir. Naif olgun B hücrelerinin BCR'nin sitoplazmik kuyrukları kısadır. Bu kuyruk hücre içi sinyal iletimi yeteneğinden yoksundur. BCR ile ilişkili sinyaller Ig alfa ve Ig beta (CD79a ve CD79b) olarak bilinen yardımcı yüzey molekülleri tarafından iletilir. Sinyal

yolakları gen ifadesini uyaran transkripsiyon faktörlerinin uyarılması ile sonuçlanır. Fos, Jun, NF- κ B gibi transkripsiyon faktörleri, B hücre çoğalması, göçü, yaşamı ve apoptozise gidişi gibi birçok basamakta etkili olurlar (83).

Ancak B hücre aktivasyonu için antijen-BCR kompleksinin sinyali tek başına yeterli değildir. Bunun yanısıra komplemanla ilişkili sinyale de ihtiyaç vardır. Kompleman aktivasyon ürünlerinden biri olan C3d için B hücre yüzeyinde CD21 reseptörleri vardır. Antijen-C3d kompleksi antijen yolu ile BCR'ne, C3d yolu ile CD21'e bağlanır. Kompleman sistemi, B hücre aktivasyonu için ikinci sinyali oluşturmuş olur.

1.6.2.2.2. Th Bağımlı Germinal Merkez Reaksiyonu

Antijen ile karşılaşmadan 3-7 gün sonra, ikincil yanıt olan T hücre bağımlı Germinal Merkez (GM) reaksiyonu başlar. GM reaksiyonunun ilk basamağında naive B lenfosit GM'de ekzojen antijen ile karşılaşır ve T hücre zonuna veya interfoliküler bölgeye doğru göç ederler. 1. günde antijen spesifik B hücreler ve T hücreler interfoliküler bölgede birbirleri ile etkileşime girerler (84). T hücreler, T foliküler helper (Tfh) hücrelerine dönüşmeye ve yüksek oranda B Cell Lymphoma 6 (BCL6) eksprese etmeye başlarlar. 2. günde T hücrelerin çoğu Tfh fenotipi kazanmıştır. B ve T hücreler arasındaki TCR-MHC ve CD40/CD40L aracılığı ile uzun süreli bağlanma gerçekleşmiştir. 3. Günde T hücreler interfoliküler bölgeden folikülün içine doğru göç ederken, B hücrelerin bir kısmı kısa ömürlü, antikor sekrete eden plazmablastlara dönüşür ve subkapsüler sinüslere doğru göç ederler. İmmünizasyondan sonraki 4. günde, folikülün merkezinde ilk kez histolojik olarak GM seçilmeye başlar (85). B lenfositler büyür ve hızla B blastlara dönüşürler ve çevredeki IgM ve IgD pozitif naive B hücrelerden mantle zon ile ayrılmaya başlarlar. Beşinci ve 6. günde GM büyür ve immünizasyondan sonraki 7. günde açık zon ve koyu zon olarak adlandırılan mikroçevresi farklı 2 zon oluşur. Koyu zonda sentroblast olarak isimlendirilen B blastlar ve açık zonda Tfh hücreleri, Folliculer Dendritic Reticuler Cell (FDRC) hücreleri, makrofajlar ve sentrosit olarak isimlendirilen, sentroblastlara göre daha küçük boyutlu B lenfositler yer alır.

Germinal merkez reaksiyonu antijene oldukça spesifik B hücre klonları yaratmada ve hafıza B hücreleri ve uzun ömürlü plazma hücreleri olan efektör B

hücre grubuna farklılaşmada çok önemli bir aşamadır (86). Germinal matriks reaksiyonlarının sonlandığı aşamada B hücrelerinin postgerminal alanda hafıza hücresine mi, uzun ömürlü plazma hücrelesine mi dönüşeceği belirlenir. Postgerminal merkez aşamasında B hücrelerde ubiquitinasyon ve CD40-CD40L etkileşiminden doğan interferon regulatory factor 4 (IRF4) transkripsiyon faktörünün etkisi ile Bcl-6 inaktivasyonu olur. Sentrositlerin hayatta tutup hafıza B hücrelerine dönüşmelerini sağlayan mekanizma halen net değildir. Ancak CD40-CD40L etkileşiminin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (87).

1.6.3. Hafıza B Hücreleri

Antijen spesifik hafıza B hücrelerinin bir kısmı GM'den çıktıktan sonra çevre kanına yani dolaşıma katılırken, bir kısmı da marjinal zonlara yerleşmektedir. Hafıza B hücrelerinin gelişim yolları T hücre bağımlı ve T hücre bağımsız şekilde oluşabilir. Daha önce de bahsedildiği üzere antijen ile karşılaşan naive B hücresi, interfoliküler bölgeye göç edip burada T lenfosit ile bağlanır (88). Bu bağlanma güçlü ve uzun süreli olur ise B hücresi GM reaksiyonuna katılır. Ancak bağlanma süresinin kısa olması durumunda B hücresi kısa ömürlü hafıza B hücresi olmaya yönlendirilir. Germinal Merkez reaksiyonundan bağımsız gelişen bu olayda sınıf değişimi olur. Ancak GM'de izlendiği kadar yoğun somatik hipermutasyon beklenmez (89).

Germinal matriks bağımlı hafıza B hücresi oluşumu ise daha iyi bilinen bir yoldur. Hangi hücrenin hafıza B hücresine dönüşeceğinin random seçildiği düşünülmektedir. Hafıza B hücreleri IgM, IgG2a, IgA ve IgE ekspresyonu gösterebilirler. Hafıza B hücrelerinin gelişim basamaklarının araştırıldığı bir çalışmada hafıza B hücrelerinin Ig somatik hipermutasyonları ve ağır zincir profillerine bakılmış ve IgG ve IgA eksprese eden ve CD27 pozitif hücrelerin T hücre bağımlı GM reaksiyonu kökenli olup, Ig genlerinde yüksek oranda somatik hipermutasyon taşıdıkları saptanmıştır. Buna karşın CD27 negatif, IgA /IgG pozitif veya sadece IgM eksprese eden bir grup hafıza B hücresi saptanmış ve bunların GM bağımsız bir yol izledikleri düşünülmüştür (90).

İlginç bir şekilde insanlarda hem periferik kanda hemde MZ'da saptanan IgM⁺, IgD⁺, CD27⁺ B hücreler saptanmış ve bu hücrelerde antijenle karşılaştıklarını düşündüren düşük seviyede de olsa somatik hipermutasyonlar ve naive olduklarını

düşündüren yüksek oranda klonal çeşitlilik saptanmıştır. Matür deneyimsiz B hücreler antijenle karşılaşınca antikor salgılayan plazma hücrelerine veya hafıza hücrelerine dönüşürler. Hafıza B hücreleri CD27 ekspresyonu ile karakterize olan, sekonder immün yanıtta hızlıca tüm immünglobulin izotiplerini sentezleyen hücrelerdir. 2 tip hafıza B hücresi vardır (91):

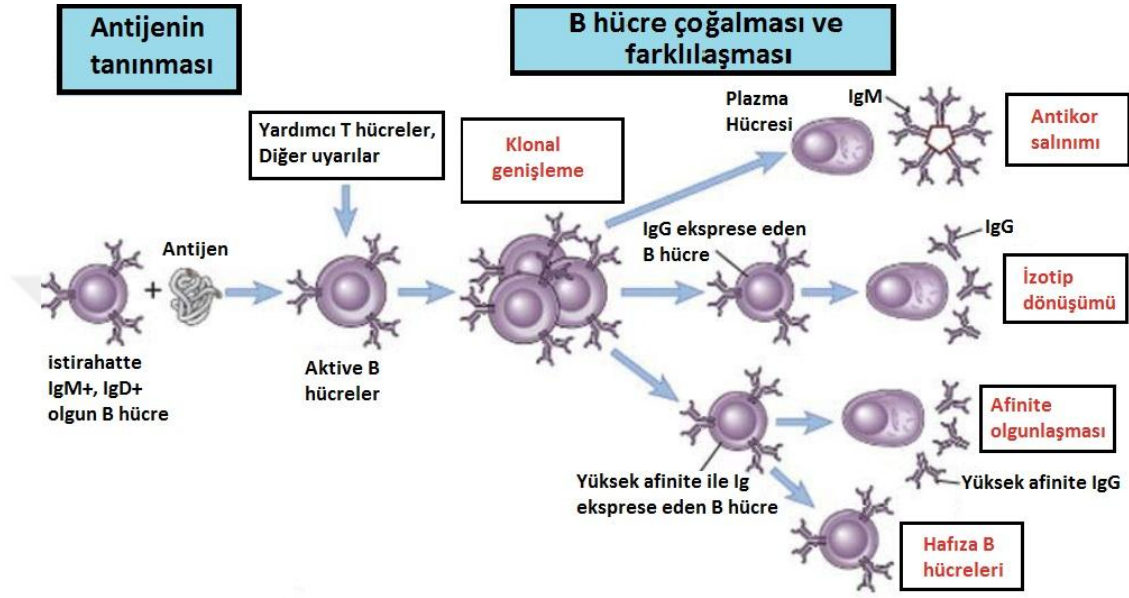
- IgM⁺ hafıza B hücreleri: CD27⁺IgM⁺IgD⁺ (non-switched B hücreler)
- IgM⁻ hafıza B hücreleri: CD27⁺IgM⁻IgD⁻ (izotip switched B hücreler)

Sağlıklı bireylerde her iki çeşit hafıza B hücreleri kanda yarı yarıya bulunur. IgM⁺ B hücrelerin kökeni tam olarak bilinmese de B1 hücrelere benzerler. T hücrenden bağımsız antikor yanıtında rol alırlar. 'Switched' hafıza B hücreleri germinal merkezlerde T hücre yardımıyla gelişirler. Oto-reaktif antikorlar oluşturabilme potansiyeline sahiptirler. Bu antikorlar düşük afinitelidir ve normal bireylerde de serumda çok az miktarda bulunurlar. Otoimmün hastalıkların gelişiminden bu antikorlar sorumludur (35). Aynı zamanda bu tip hafıza hücrelerinin kapsüllü bakterilerden korunmada önemli olduğu ve dalağı çıkarılan hastalarda bu hücrelerin kaybıyla birlikte kapsüllü mikroorganizmalarla enfeksiyonların arttığı gösterilmiştir. Tekrarlayan enfeksiyonu olmayan hastalarda IgM-hafıza B hücrelerinin sağlam ve yeterli düzeyde olduğu kabul edilir (92).

Hafıza B hücreleri kord kanında bulunmaz. Sağlıklı çocuklarda 2 yaşın sonunda %10-20 düzeylerine ulaşır. Erişkinde ise B hücrelerinin % 30-60'ı hafıza B hücreleridir. Son yıllarda birkaç yeni B hücresi popülasyonu tariflenmiş olup, bunların yaşa bağlı bir şekilde geliştiği gösterilmiştir. Bu tip hafıza hücreleri daha önce karşılaşılan antijen bilgisini saklar. Antijen varken, bu hücre kendini klonlar veya bölünerek çoğalır. Bütün yeni oluşmuş hücreler eskiden karşılaşılan antijenler hakkında bilgiye sahiptir.

Ek olarak çeşitli immünolojik hastalıklarda B hücre gelişiminde ve homeostazında bozulma izlenmiştir. Kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlara yakalanmış CVID hastalarının CD27⁺ B hücrelerinin çok az olduğu (<% 3,5), buna karşın bu tür enfeksiyonlar geçirmeyen CVID hastalarının bu hücrelerin normal düzeyde (% 8-70) olduğu dikkati çekmektedir. Tekrarlayan bakteri enfeksiyonlu CVID hastalarında, sağlıklı donörlerle karşılaştırıldığında 'switched' hafıza B hücrelerinin frekansındaki azalma, IgM⁺ CD27⁺ B hücrelerinkinden çok daha fazladır. Ayrıca IgM⁺ ve

‘switched’ CD27⁺ B hücreleri de asplenik erişkinlerde azalırken, konjenital olarak asplenik çocukların tüm CD27⁺ B hücrelerinin normal geliştiği görülmüştür. Bazı kişilerin kapsüllü bakterilere cevap vermemesi, sadece IgM⁺ CD27⁺ B hücrelerinin kaybını yansıtmak yerine tüm bellek B hücrelerinde bir azalmadan kaynaklandığına veya daha geniş bir immünolojik soruna işaret edebilir (92).



Şekil 1. B hücreler tarafından antijenin tanınması, çoğalması ve farklılaşması

1.7. Kompleman Sistemi

Enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin toplamına immün sistem adı verilir. İmmün sistem, enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu engeli oluşturan doğal immünite ve sonrasında devreye giren edinsel immüniteyi kapsar (93). Kompleman sistemi, vücudun savunmasında doğal ve edinsel immünitenin bir parçası olarak çok önemli bir role sahiptir. Kompleman sistemi dolaşan ve membranda yer alan proteinlerden oluşur. Kompleman proteinlerinin bir çoğu proteolitik enzimlerdir ve sistemin harekete geçmesi bu enzimlerin birbirini ardına aktive olması sonucu gerçekleşir (94).

Kompleman sisteminin biyolojik fonksiyonları:

1. Kompleman sistemini oluşturan proteinler, bir bakteri veya hücrenin yüzeyine bağlanarak, birbirini aktive ederek, bir polimerizasyon sonucu yüzey zarda bir delik oluştururlar. Bu delik sonucu bakteri veya hücre ozmotik basınç

ayarlamasını kaybederek, ozmotik parçalanmaya uğrar, bu olaya “ozmotik lizis”, “bakteriyolizis” adı verilir (95).

2. Bakterilerin veya yabancı parçacıkların yüzeyine bağlanan kompleman proteinleri polimorfonükleer lökositlerin veya diğer bazı hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörler tarafından tanınarak fagositoza uğrarlar. Bu olaya “opsonizasyon” denir. Komplemanın bakteriye yapışmasında antibakteriyel antikorlar da opsonizasyona katkıda bulunurlar.

3. Kompleman aktivasyonu sürecinde, kompleman proteinlerinin parçalanmasında, serbest kalan bazı parçaların çeşitli etkileri vardır. Bazı kompleman komponentleri, kemotaktik etki gösterir. Lökositlere ve diğer bazı hücrelere etki yaparak, bu hücrelerin olay yerine toplanmasını sağlar. Diğer bazı kompleman proteinlerinin parçaları kan damarlarına etki yaparak, damar duvarı geçirgenliğini arttırırlar. Bu etkiyi yapan parçalara “anaflatoksinler” denir.

4. Kompleman sisteminin, immün komplekslerin kandan temizlenmesinde de rolü vardır. Bu fonksiyon bozulduğunda immün kompleksler dolaşımdan temizlenemediği takdirde, belirli yerlerde depolanarak doku zararı meydana getirirler.

Kompleman sistemi; klasik kompleman yolu, alternatif kompleman yolu ve lektin yolu olmak üzere üç aktivasyon yolağına sahiptir.

1.7.1. Klasik Kompleman Yolu

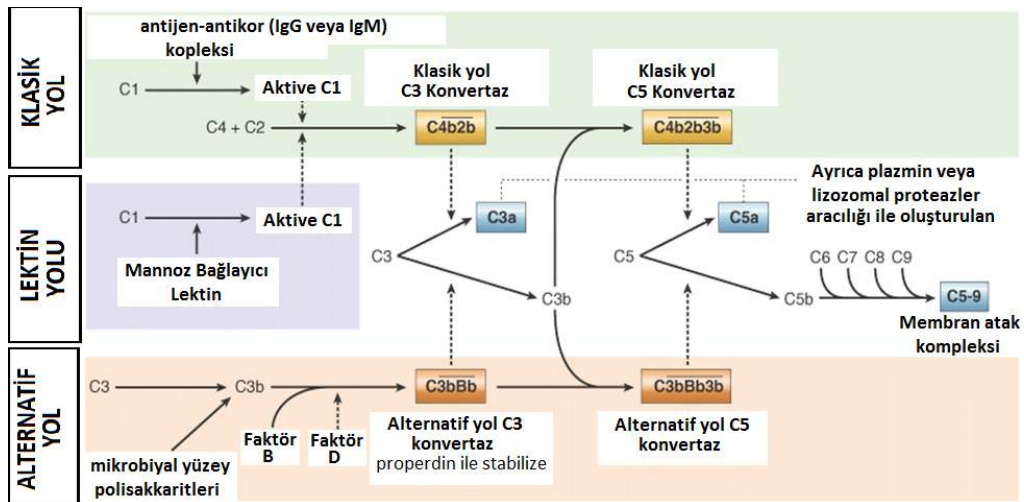
IgM veya belli başlı IgG alt sınıflarının (insanlarda IgG1 ve IgG3) antijenlere bağlanması ile tetiklenir. Bu bağlanmanın sonucunda antikorun Fc bölgeleri kompleman proteinlerinin etkileşebileceği bir konum alır. İki veya daha fazla Fc bölgesi bir araya gelir. Bu durumda C1 kompleman proteini iki komşu Fc bölgesine bağlanır (94).

Enzimatik olarak aktif hale gelmiş bağlı C1 diğer iki protein olan C4 ve C2'ye bağlanır, onları parçalar. C4b2a kompleksi oluşur. Bu kompleks antikora ve antikorun bağlı olduğu mikrobiyal yüzeye kovalent bağlanır. Bu kompleks “klasik yol C3 konvertazı” olarak işlev görür. C3'ü parçalar, mikrop yüzeyine yapışan C3b açığa çıkar. C3b'nin bir kısmı C4b2a kompleksine bağlanır ve oluşan C4b2a3b kompleksi C5 konvertaz olarak işlev görür. C5 konvertaz aracılığıyla C5 parçalanır.

C6, C7, C8, C9'un katılımıyla membran atak kompleksi meydana gelir. Bu kompleks, hücre membranında bir delik oluşturarak su ve iyon girişine yol açıp hücrenin ölümüne neden olur (96).

1.7.2. Alternatif Kompleman Yolu

Alternatif kompleman yolunun aktivasyonu, antikor-antijen birleşmesi olmadan meydana gelir. C3 proteininin yıkım ürünü olan C3b'nin mikrobun yüzeyinde birikmesi ile tetiklenir. C3b burada mikrobiyal proteinler veya polisakkaritlerle durağan kovalent bağlar oluşturur. Mikroba bağlanmış olan C3b, bir plazma proteini tarafından Bb parçasını oluşturacak şekilde yıkılan Faktör B adı verilen diğer bir proteinin bağlanması için bir substrat haline gelir (96). Bu parça C3b'ye bağlanmış olarak kalır ve C3bBb bileşimi "alternatif yolak konvertazı" olarak işlev görerek daha fazla C3'ü enzimatik olarak yıkar. Bu konvertaz aktivitesinin sonucunda daha fazla C3b ve C3bBb molekülü yapılır ve mikroorganizmaya bağlanır. C3bBb moleküllerinin bir kısmı ek olarak C3b'ye bağlanır ve C3bBb3b kompleksi C5'i yıkan ve kompleman aktivasyonunun geç basamaklarını başlatan bir C5 konvertaz olarak işlev görür. Klasik yoldaki gibi C5 parçalanır, membran atak kompleksi oluşarak hedef membran geçirgenliği artırılıp hücre ölümü gerçekleştirilir (95).



Şekil 2. Kompleman aktivasyon yolu

1.7.3. Lektin Yolu

Kollektinler, karbonhidrat tanımlayıcı bölge (KTB) ve kollagenaz zincirlerden oluşan proteinlerdir. İnsanda bilinen 4 çeşit kollektin mevcuttur. Bunlar mannoz bağlayıcı lektin (MBL), sürfaktan protein A (SP-A), sürfaktan protein D (SP-D) ve kollektin karaciğer 1 (CL-L1) olarak tanımlanmıştır. Kollektinler, mikroorganizmanın vücudu istilası sırasında ilk savunma çizgisini oluşturarak konakçı savunmasında önemli rol oynarlar ve bu kollektinlerin eksikliğinde bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı yatkınlık oluşmaktadır (97). Lektin yolu, MBL'in mikroorganizmaların yüzey glikoproteinlerinin terminal mannoz bölgesine bağlanmasının ardından harekete geçen bir yoldur. MBL, ilk olarak 1968 yılında tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonları ve atopik dermatiti olan bir kız bebekte fagositoz ve opsonizasyon defekti olduğu saptandıktan sonra gösterilmiştir (98). MBL, karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Serum MBL düzeyi sağlıklı bireylerde >100 ng/ml olarak kabul edilmektedir (98). MBL, her birinde C-terminal KTB olan 3 adet 32 kDa kollejenaz zincirinin oluşturduğu 96 kDa sarmal bir moleküldür. MBL'nin yapısal birimi, sisteinden zengin N-terminal disülfid bağlarla güçlendirilmiştir. MBL yapısındaki her bir KTB, N-asetilglikozamin, D-mannoz, N-asetilmannozamin ve L-fukoz oligosakkaritlerine yapışabilme yeteneğine sahiptir (97). MBL pek çok karbonhidrata etkin bir şekilde bağlanabilen ve oldukça iyi korunmuş bir antikör olarak görev yapar. Bağlandığı karbonhidratların çoğu memeli hücrelerinde yüksek yoğunlukta olmadığından bulunduğu yapıları genellikle tanımaz. Sıklıkla mikrobiyal hücrelerin yüzeyleri ile iyi uyum gösterir. Bu hücrelerle bağlanması, fagositlerin MBL ile bağlanan bakterilere tutunması, bakterinin hücre içine alınması ve öldürülmesi ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle MBL direkt olarak bir opsonin olarak görev yapmaktadır. MBL, C1q analogudur. C1r ve C1s kompleksleri ile etkileşerek klasik yoldan komplemanı aktive etmektedir (98).

Mannoz bağlayıcı lektin eksikliği insanlarda görülen en sık immün defektidir. Bu eksiklik, MBL genindeki ekzon-1'in 52, 54 ve 57. kodonlarında tek nokta mutasyonları ile açıklanmıştır (99). Bu mutasyonlar sıklık sırasıyla varyant D, B, C ve A olarak tanımlanmıştır. Bu varyant aleller, MBL'de yapısal değişikliğe neden olarak, düşük MBL düzeylerine neden olur. Ekzon-1 mutasyonlarının oligomerizasyonda bozulmaya yol açtığı ve fonksiyonel bozukluğa neden olduğuna

inanılır. Normal alel A olarak isimlendirilir. B ve C mutasyonlarında üçlü kollajen heliksin aksiyal glisinlerinin yerine dikarboksilik asitler geçer (Gly28-Glu, Gly35-Asp) ve heliks yapısında bozulmaya neden olduğu düşünülmektedir (100). D varyantında mutasyonda arginin kalıntısının sisteinle yer değiştirdiği (Arg23-Cys), bu sistein kalıntılarının da yapışkan disülfid bağlarının oluşumuna yol açtığı ve yüksek düzey oligomerlerin oluşumunun azaldığı öne sürülmüştür. Bu üç varyant alel, final protein ürününün stabilitesini etkiler. Serum düzeyinin azalmasına neden olur ve normal proteine göre daha düşük moleküllü disfonksiyonel mannoz bağlayıcı lektin varyantı meydana gelir.

Çalışmalar MBL'nin dört tane kanıtlanmış fonksiyonu olduğunu ortaya koymaktadır (101).

1. Kompleman sisteminin alternatif ve klasik yolu dışında 3. yolağını oluşturarak (mannoz bağlayan lektin yolu) kompleman sisteminin aktivasyonunu sağlamak,
2. Komplemandan bağımsız olarak opsonofagositoz yapmak,
3. Enflamasyonun düzenlenmesi,
4. Apoptozis oluşmasına yardımcı olmak.

Mannoz bağlayıcı lektin seviyesi vücuttaki sitokin üretimini etkiler, dolayısıyla konağın enflamatuvar yanıtı üzerine etkisi vardır. Çalışmalarda MBL'nin enflamasyonun düzenlenmesinde önemli rolünün olduğuna dair artan kanıtlar mevcuttur. MBL eksikliği olanlarda TNF- α sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca IL-6 ve IL-8 seviyeleri MBL'ye bağlı olarak değişiklik göstermektedir (101).

Mannoz bağlayıcı lektin (MBL) eksikliği nispeten yaygındır ve eksiklik genel popülasyonun yaklaşık % 7'sinde bulunur. MBL, çok çeşitli mikroorganizmalar üzerinde bulunan mannoz ve N-asetilglukozamin oligosakkaritleri bağlayabilen bir tanıma reseptörüdür. MBL, bu mikroorganizmaların opsonizasyonunu kolaylaştırır ve kompleman sistemini lektin yolu ile harekete geçirir. Tekrarlayan enfeksiyonlu hastalar için yapılan tanı çalışmaları, alternatif ve klasik kompleman yollarının serum aktivitesinin ölçülmesini ve üçüncü tamamlayıcı yolda önemli bir rol oynayan bir protein olan mannoz bağlayıcı lektinin (MBL) etkinliğini belirleme opsiyonunu içerir.

Mannoz bağlayıcı lektin eksikliğinde yaygın görülen enfeksiyonlar *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'dur. Mannoz bağlayıcı lektin (MBL) eksikliği pnömokokal enfeksiyonlara ve diğer hastalık şekillerine duyarlılığın artması ile de ilişkilidir.

Mannoz bağlayıcı lektin eksikliği olan bebekler ve küçük çocuklar enfeksiyonlara daha yatkın görünmektedir. Bunun nedeni, anneden geçen antikorun korumasının azaldığı ve çocuğun kendi antikor üretiminin tam olarak çalışmadığı dönemde lektin yolunun bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede önemli bir rol oynamasıdır.

Mannoz bağlayıcı lektin eksikliği olan çocuklar invaziv pnömokok hastalığı için artmış bir risk altındadır. Aynı zamanda MBL düzeyi normal çocuklarla karşılaştırıldığında MBL eksikliği olan çocuklarda nazofarengeal *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı iki kat daha yüksektir. Yetişkinlerde MBL eksikliği pnömokok enfeksiyonunun şiddetini ve invaziv pnömokok hastalık riskini artırır. MBL eksikliği pnömokokal enfeksiyonlara duyarlılığın artması ile ilişkili olduğundan rekürren solunum yolu enfeksiyonlu MBL eksikliği olan hastalarda pnömokok aşılması koruyucu olabilir (102).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine başvuran ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan 50 hasta alındı. Ayrıca Genel Çocuk Polikliniğine rutin izlem için başvuran ve çalışma grubu ile benzer cinsiyet ve yaştaki, 50 çocuk kontrol grubunu oluşturuldu. Kontrol grubundaki vakaların anamnezlerinde tekrarlayan enfeksiyon hikayesi yoktu.

Çalışmaya alınan tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan hastalar; rekürren otitis media için 12 ay içinde altı veya daha fazla atak; rekürren enfeksiyöz rinosinüzit için iki veya daha fazla atak; tekrarlayan tonsillofarenjit için sekizden fazla atak; alt solunum yollarının enfeksiyonları için ise iki veya daha fazla atak meydana gelirse rekürren kabul edilerek, geçirdikleri enfeksiyon sayısına göre gruplandırıldı (30).

Aşağıda maddeler halinde belirtilen hastalıkları olan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

- 1- Malnütrisyon (yaşa göre ağırlık <%90)
- 2- Mukosilier klirens bozuklukları (kistik fibrozis, primer silier diskinezi, bronşektazi)
- 3- Gastroözafageal reflü, yutma disfonksiyonu
- 4- Bronkopulmoner displazi
- 5- İmmün yetmezlikler
- 6- Konjenital kalp hastalığı
- 7- Solunum sisteminde konjenital anatomik anomalileri; büyük hava yolları anomalileri (larinks, trakea, bronkuslarda malazi), ekstrensek hava yolu anomalileri (vasküler ring, mediastinel lenfadenopati, özafagusta yabancı cisim), intrensek hava yolu anomalileri (hava yolu hemanjiom ve diğer tümörler, kistik adenoid malformasyon, bronkojenik kist, konjenital lobar amfizem, sekestrasyon)
- 8- Konjenital anomali ve sendromlar (Down sendromu, Turner sendromu, Trizomi 18)
- 9- Yabancı cisim apirasyonu
- 10- Hematolojik, renal, hepatik, nörolojik bir kronik hastalığın varlığı

11-İmmünsüpresyon ve kemoterapi ilaçlarını alması, radyoterapi uygulanması

12- Göğüs deformitesi ve intertisyel akciğer hastalıkları olması

13-Spesifik IgE ölçümü ve/veya deri prik testinde alerjen duyarlanması saptanan hastalar

Çalışmaya alınan hastalar için bir form düzenlenmiştir. Bu formda, geçirilen enfeksiyonun sayısı, hastaların demografik özellikleri, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar verileri de ayrıntılı olarak kaydedilmiştir.

1-Klinik seyir; hastanın yaşı, sık enfeksiyonun başlama yaşı, başvuru anındaki atak sayısı, tedavisi, tedavi süresi, takip süresi, son bir yılda hastaneye yatış, acil servise başvuru sayısı,

2-Özgeçmişinde; doğum şekli, mekanik ventilatör desteği alıp almadığı, prematüre doğum, annenin doğum yaşı, aşıları, atopik dermatit geçirip geçirmediği, çocukta kronik hastalık olup olmadığı, operasyon öyküsü

3-Aile hikayesinde; ailede astım, ailede alerjik rinit, baba ve kardeşlerden en az birinde alerjik hastalık olması, ailede atopi varlığı evde yaşayan kişi sayısı, ikamet edilen yer (şehir merkezi, kırsal), ayrıca evde görünür küf varlığı, evde evcil hayvan beslemesi, kreşe gitme, sigara maruziyeti, anne sütü alma süresi, aile geliri, ailenin eğitim durumu, anne baba arası akrabalık,

4-Fizik muayene; boy, kilo, baş çevresi, ateş, nabız, tansiyon ve diğer tüm sistemlerin ayrıntılı muayeneleri,

5-Laboratuvar incelemesi; Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu şikayeti ile polikliniğimize başvuran hastalarda ayırıcı tanıda rutin olarak istenen; tam kan sayımı, mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, periferik eozinofil sayısı, IgG, IgA, IgE, IgM, C3, C4, CH50, aşı cevapları (Anti-Hbs, Anti-tetanoz IgG, Anti-kızamık IgG, Anti-kabakulak IgG, Anti-kızamıkçık IgG), Anti-A, Anti-B, Kan Grubu, lenfosit alt gruplarının tiplendirilmesi için flow sitometri (CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD16+56, CD45RO, CD45RA, HLA-DR) ter testi (endikasyon halinde kistik fibrozis gen mutasyonu), akciğer grafisi, alerjen spesifik IgE düzeyi, deri prik testi, vitamin D düzeyi, Ig G subgrup ölçümü, alf-1 antitripsin, çocuk yiyecek paneli (fx5), inhalen alerjen paneli (phadiatop) istenmektedir. Endikasyon olması halinde; tüberkülin deri testi, gastroözofageal reflü sintigrafisi, endoskopi,

aside dirençli bakteri boyaması, tüberküloz kültürü, hemosiderin yüklü makrofaj incelemesi, ekokardiyografi, kontrastlı toraks tomografisi, toraks manyetik rezonans inceleme, 24 saatlik pH monitorizasyonu, baryumlu özafagus mide duodenum grafisi (ÖMD), kulak burun boğaz muayenesi, elektron mikroskopik inceleme için nazal biyopsi, bronkoskopi yapılmaktadır.

Yapılan tetkiklerde serum Ig, E, A, M ve G değerleri 2 standart sapmanın altında olması düşük, serum IgE değeri 2 standart sapmanın üzerinde olması ise yüksek değerler ve tam kan sayımında eozinofil sayısının $\geq 450 \text{ mm}^3$ olması eozinofili olarak tanımlandı (103). Alerjen spesifik IgE düzeyleri “Immüno CAP” sistemi ile (Pharmacia, Uppsala, İsveç) ölçüldü ve $\geq 0.35 \text{ kU/L}$ değerler pozitif kabul edildi. Prik deri testi, hastanemiz alerji ve immünoloji laboratuvarında, antihistaminik, antigribal ilaçlar ve öksürük şurupları kesildikten uygun süre sonra yapılmış olup, standart alerjen çözeltisi (Allergovit® Allergopharma, Almanya) deriye damlatılarak lanset ile epidermise ulaştırmak suretiyle uygulanmıştır. Alerjenlere duyarlılığı değerlendirmek üzere yaş grubuna uygun şekilde hastalara Dermatofagoides pteronyssinus, Dermatofagoides farinea, ağaç polen karışım, ot/tahıl poleni karışım, mantar sporu karışım, kedi-köpek epiteli, süt, yumurta, kakao, fıstık, soya ve buğday ile deri prik testleri yapıldı. Negatif kontrolde herhangi bir endurasyon ve/veya dermografizm yokluğunda, alerjene karşı cilt reaksiyonunun $\geq 3 \text{ mm}$ endurasyon saptanması halinde test pozitif kabul edildi (104).

Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Araştırmaları Etik Kurulundan gerekli onay alınmıştır. Çalışmaya davet edilen katılımcı ve/veya ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onayları alındı (onam formu ektedir). Onay veren tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalardan mannoz bağlayıcı lektin ve aşılama öncesi pnömokok IgG düzeyi çalışmak için 2cc venöz kan örnekleri alınarak santrifüj edilip -20°C 'de saklandı. Ayrıca çalışma grubundaki hastalardan hafıza B hücre ($\text{CD}27^+$) düzeyi çalışmak için yaklaşık 1cc venöz kan alındı ve aynı gün immünoloji laboratuvarında çalışıldı. Onay veren sağlıklı kontrol grubuna dahil edilen katılımcılardan mannoz bağlayıcı lektin ve aşılama öncesi pnömokok IgG düzeyi çalışmak için 2cc venöz kan örnekleri alınarak santrifüj edilip -20°C 'de saklandı.

Çalışma grubundaki her hasta tek doz 23 valanlı unkonjuge pnömokok aşısı Pneumovax[®]23 (pneumococcal vaccine polyvalent, MSD) ile sol kol deltoid kasa intramuskuler olarak sterilite kurallarına uyarak aşılandı. Aşılama öncesi hastalara kilolarına ve yaşına uygun dozda antipiretik ve antihistaminik verildi. Anaflaksi riskine karşı hastalar 6-8 saat müşahade altında tutuldu. Aşı yapılan hastalar 4 hafta sonra aşı cevabı değerlendirmek amacıyla tekrar çağrıldı. Aşılama sonrası pnömokok IgG düzeyi çalışılmak için hastalardan 1cc venöz kan örnekleri alınarak santrifüj edilip -20 C’de saklandı. Toplanan örneklerden aşı öncesi ve sonrası pnömokok IgG düzeyi ELISA (Enzyme Linked Immünosorbent Assay) yöntemi ile çalışılmıştır. Numuneler üretici firmanın katoloğunda (ELIZEN Pnemumococcus IgG/ E-DG-MZ-007/06-16, Belgium) belirtildiği şekilde çalışıldı. Pnömokok aşısına karşı yetersiz yanıt yani spesifik antikor eksikliği aşı sonrası antikor konsantrasyonu <1.3µg/ml ya da aşı öncesi değerin dört katından daha az artış olması olarak tanımlandı (62, 63).

Toplanan örneklerden mannoz bağlayıcı lektin düzeyi de ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Numuneler üretici firmanın katoloğunda (Human MBP/MBL mannose binding protein/ mannose binding lectin ELISA kit, katalog no: EH0412, China) belirtildiği şekilde çalışıldı. MBL eksikliği <100ng/ml olarak tanımlandı (100). Ayrıca toplanan örneklerden hafıza B hücre düzeyi (CD27+), aynı örneklerin CD19 düzeyi referans alınarak flow sitometri yöntemi ile çalışıldı. Numuler üretici firmanın katoloğunda (FITC anti-human CD27 Antibody, PE anti-human CD19 Antibody, USD) belirtildiği şekilde çalışıldı. Çalışmada yer alan her katılımcının anamnez, fizik muayenesinin, hematolojik ve immünolojik parametrelerinin yazılı olduğu bir form dolduruldu (form ektedir).

2.1. İstatistiksel yöntemler

Tüm veriler SPSS version 22,0 (IBM, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılan verilerde, ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayan değişkenlerde ortanca değerler verilmiştir. Ortalamaların karşılaştırmasında Student’s t test, İki den fazla olan grupların karşılaştırılmasında One-way ANOVA, yüzdelerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Araştırmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğine başvuran 2-17 yaş arasındaki tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan 50 çocuk ve 2-17 yaş arası sağlıklı 50 çocuk dahil edilmiştir.

Çalışma grubundaki 50 hastanın 19 (%38)'ı kız olup, kızların yaş ortalaması $4,84 \pm 1,52$ olarak saptanmıştır. Ayrıca çalışma grubunda 50 hastanın 31 (%62)'i erkek olup yaş ortalaması $4,54 \pm 1,46$ olarak saptanmıştır. Çalışma grubunda kız ve erkek cinsiyet arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$).

Kontrol grubunda bulunan 50 hastanın ise 22 (%44)'si kız olup kızların yaş ortalaması $5,50 \pm 2,61$ olarak saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubunda 50 hastanın 28 (%56)'i erkek olup yaş ortalaması $5,21 \pm 2,02$ olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda kız ve erkek cinsiyet arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$).

Çalışma grubunda yaş ortalaması $4,66 \pm 1,47$ ve kontrol grubunda yaş ortalaması $5,38 \pm 2,34$ olup, çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,05$, $p > 0,05$, sırasıyla). Olguların demografik özellikleri Tablo 8 ve Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Olguların demografik özellikleri

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Yaş (ort±SD)	$4,66 \pm 1,47$	$5,38 \pm 2,34$	
(Min –max)	(2-14)	(2-17)	
Cinsiyet n (%)			
Erkek	31 (%61)	28 (%56)	
Kız	19 (%38)	22 (%44)	
Doğum Kilosu (gram)			
<2500	7 (%14)	2 (%4)	>0.05
>2500	43 (%86)	48 (%96)	
Doğum Haftası			
<37	14 (%28)	8 (%16)	>0.05
>37	36 (%72)	42 (%84)	
Anne Sütü Alma Süresi			>0.05
<6 Ay	9 (%18)	6 (%12)	
>6 Ay	41 (%82)	44 (%88)	
Çocuğun Bakımı			
Evde Anne Bakıyor	39 (%78)	38 (%76)	>0.05
Evde Bakıcı Bakıyor	7 (%14)	4 (%8)	
Kreşe Gidiyor	4 (%8)	8 (%16)	

Çalışmamızda tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan çocukların risk faktörleri incelenmiş olup, 7 (%14) hastanın doğum kilosu <2500, 43 (%86) hastanın doğum kilosu >2500 gram saptanmıştır. Ayrıca gestasyon haftası açısından değerlendirildiğinde 14 (%28) hastanın <37 hafta, 36 (%72) hastanın >37 hafta doğduğu saptanmıştır. Anne sütü alma süresi açısından değerlendirildiğinde 9 (%18) hasta <6 ay, 41 (%82) hasta >6ay anne sütü almıştır. Çalışma grubundaki hastalar ile kontrol grubu; doğum haftası (<37 hafta, 37 hafta>), doğum kilosu (<2500 gram, 2500 gram>), anne sütü alım süreleri (<6 ay, 6 ay>) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, sırasıyla). Çocukların evde bakımlarının kim tarafından yapıldığı değerlendirildiğinde çalışma grubundaki 50 hastanın 4 (%8)'üne kreşte, 7 (%14)'si bakıcı tarafından, 39 (%78)'una evde annesi tarafından bakılıyor iken kontrol grubundaki 50 hastanın 8 (%16)'ine kreşte, 4 (%8)'üne bakıcı tarafından, 38 (%76)'ine evde annesi tarafından bakılıyordu. Gruplar arasında çocukların evde bakımları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastalardan 18 (%36)'inin ailesinde atopi öyküsü vardı. Sigara içimi açısından değerlendirildiğinde 15 (%30) ailede sigara içen ebeveyn olmayıp, 22 (%44) ailede tek ebeveyn, 5 (%10) ailede iki ebeveyn, 4 (%8) ailede iki bireyden fazla sigara içen vardı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Gruplar arasındaki laboratuvar özellikler incelenmiş olup çalışma grubunun periferik kandaki absolü eozinofil sayısı (AES) $148,9\pm122,9 \text{ mm}^3$ olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun AES $219,6\pm163,9 \text{ mm}^3$ olarak tespit edilmiştir. Periferik kandaki absolü eozinofil sayısı açısından çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmüştür ($p>0.05$). Çalışma grubunun periferik kandaki absolü nötrofil sayısı (ANS) $4561\pm2444,9 \text{ mm}^3$ olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun ANS $4411,2\pm2058 \text{ mm}^3$ olarak tespit edilmiştir. Periferik kandaki absolü nötrofil sayısı açısından çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Çalışma grubunun periferik kandaki absolü lenfosit sayısı (ALS) $2945\pm1223,9 \text{ mm}^3$ olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun ALS $2690,8\pm1615,6 \text{ mm}^3$ olarak tespit edilmiştir. Periferik kandaki absolü lenfosit sayısı açısından çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan

anlamli bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Olguların laboratuvar değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Grupların beyaz küre, ANS, ALS, AES değerleri

	alışma Grubu (ort±SD)	Kontrol Grubu (ort±SD)	p değeri
Beyaz küre ($\times 10^9/L$)	8404±2588	8056±2381	>0,05
ANS (mm^3)	4561±2444,9	4411,2±2058	>0,05
ALS (mm^3)	2945±1223,9	2690,8±1615,6	>0,05
AES (mm^3)	148,9±122,9	219,6±163,9	<0,05

Çalışma ve kontrol grubu geçirilen enfeksiyon sıklığı açısından değerlendirildiğinde çalışma grubunda 50 hastanın 50 (%100) ‘sinin yılda sekizden fazla akut tonsillofarenjit geçirdiği saptanmıştır. Kontrol grubunda yılda sekizden fazla tonsillofarenjit geçiren olgu saptanmamıştır. Yılda geçirilen tonsillofarenjit açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık izlenmiştir ($p<0,05$). Çalışma grubunda 50 hastanın 10 (%20) ‘unun yılda altıdan fazla otit geçirdiği saptanmıştır. Kontrol grubunda yılda altıdan fazla otit geçiren saptanmamıştır. Yılda geçirilen otit sıklığı açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık izlenmiştir ($p<0,05$). Çalışma grubunda 50 hastanın 6 (%12)’sı yılda ikiden fazla sinüzit geçirdiği saptanmıştır. Kontrol grubunda yılda ikiden fazla sinüzit geçiren saptanmamıştır. Yılda geçirilen sinüzit açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık izlenmiştir ($p<0,05$). Çalışma grubunda 50 hastanın 6 (%12) ‘sının yılda ikiden fazla ASYE geçirdiği saptanmıştır. Kontrol grubunda yılda ikiden fazla ASYE geçiren saptanmamıştır. Yılda geçirilen ASYE sıklığı açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık izlenmiştir ($p<0,05$). Çalışma grubunda 50 hastanın 8 (%16) ‘inin yılda  ten fazla intravenöz (iv) antibiyotik kullandığı saptanmıştır. Kontrol grubunda yılda  ten fazla iv antibiyotik kullanan saptanmamıştır. Yılda kullanılan iv antibiyotik sıklığı açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık izlenmiştir ($p<0,05$). Çalışma grubunda 50 hastanın 33 (%66) ‘ nde adenoid hipertrofi semptomları saptanmıştır. Kontrol grubunda 50 hastanın 9 (%18)’unda adenoid hipertrofi semptomları tespit edilmiştir. Adenoid hipertrofi semptomları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık izlenmiştir ($p<0,05$). Elli hastanın 6 (%12) ‘sına adenoidektomi yapılmış olup bu hastalardan bir tanesine ayrıca tonsillektomi, ayrıca bu 6 hastanın 2’sine de

adenoidektomiye ek olarak tonsillektomi ve kulak tüpü takıldığı saptanmıştır. Grupların enfeksiyon sıklığı, iv antibiyotik kullanımı, adenoid hipertrofi semptomları ve operasyon (adenoidektomi, tonsillektomi, kulak tüpü takılması) varlığı Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Grupların enfeksiyon sıklığının, iv antibiyotik kullanımı, adenoid hipertrofi semptomları ve operasyon (adenoidektomi, tonsillektomi, kulak tüpü takılması) varlığının değerlendirilmesi

	Çalışma Grubu (n %)	Kontrol Grubu (n %)
Akut Tonsillofarenjit		
>8/yıl	50 (%100)	0 (%0)
<8/yıl	0 (%0)	50 (%100)
Akut Otitis Media		
≥6/yıl	10 (%20)	0 (%0)
<6/yıl	40 (%80)	42 (%84)
Akut Sinüzit		
≥2/yıl	6 (%12)	0 (%0)
<2/yıl	14 (%28)	34 (%68)
ASYE		
≥2/yıl	6 (%12)	0 (%0)
<2/yıl	18 (%36)	12 (%24)
Antibiyotik Kullanımı (iv)	8 (%16)	2 (%4)
Adenoid Hipertrofi Semptomları	33 (%66)	9 (%18)
Adenoidektomi	6 (%12)	0 (%0)
Tonsillektomi	2(%4)	0(%0)
Kulak tüpü takılması	1 (%2)	0(%0)

Çalışma grubu ve kontrol grubunun aşı öncesi serum pnömokok IgG düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışma grubunun aşı öncesi ortalama serum pnömokok IgG düzeyi $2,07 \pm 1,01$ µg/ml, kontrol grubunun aşı öncesi ortalama serum pnömokok IgG düzeyi $2,01 \pm 1,22$ µg/ml olarak bulunmuş olup çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Çalışma grubunun aşı sonrası dördüncü haftada serum pnömokok IgG değerleri değerlendirilmiştir. Çalışma grubunun aşı sonrası ortalama serum pnömokok IgG düzeyi $4,01 \pm 0,36$ µg /ml olup aşı öncesi ve aşı sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p < 0.05$). Çalışma grubunda olguların aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG değerleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışma grubunda olguların aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG değerleri

Hasta (n)	AÖ pnömokok IgG (µg/ml)	AS pnömokok IgG (µg/ml)	Hasta (n)	AÖ pnömokok IgG (µg/ml)	AS pnömokok IgG (µg/ml)
1	1,86	>4,2	26	2,10	>4,2
2	2,57	>4,2	27*	2,27	3,27
3	2,29	>4,2	28	0,97	>4,2
4	2,25	>4,2	29	2,17	3,86
5	2,94	>4,2	30	2,36	>4,2
6	2,34	>4,2	31	2,10	>4,2
7	1,14	>4,2	32	1,41	>4,2
8	0,36	3,58	33	1,30	>4,2
9	1,15	>4,2	34	0,89	>4,2
10	2,43	>4,2	35*	1,83	3,08
11*	1,96	3,17	36	2,22	3,86
12	1,07	>4,2	37	0,23	3,08
13	0,66	>4,2	38	1,17	3,53
14	2,64	>4,2	39	0,90	>4,2
15	2,81	>4,2	40	2,42	>4,2
16	2,85	>4,2	41	1,42	>4,2
17	2,79	>4,2	42	2,82	>4,2
18	2,53	>4,2	43	1,44	>4,2
19	2,87	>4,2	44	1,77	>4,2
20	2,26	>4,2	45	0,59	>4,2
21	0,60	>4,2	46	2,08	>4,2
22	2,34	>4,2	47	1,93	>4,2
23	1,85	3,17	48	2,87	>4,2
24	1,15	>4,2	49	2,76	>4,2
25*	2,15	3,31	50	0,78	3,2

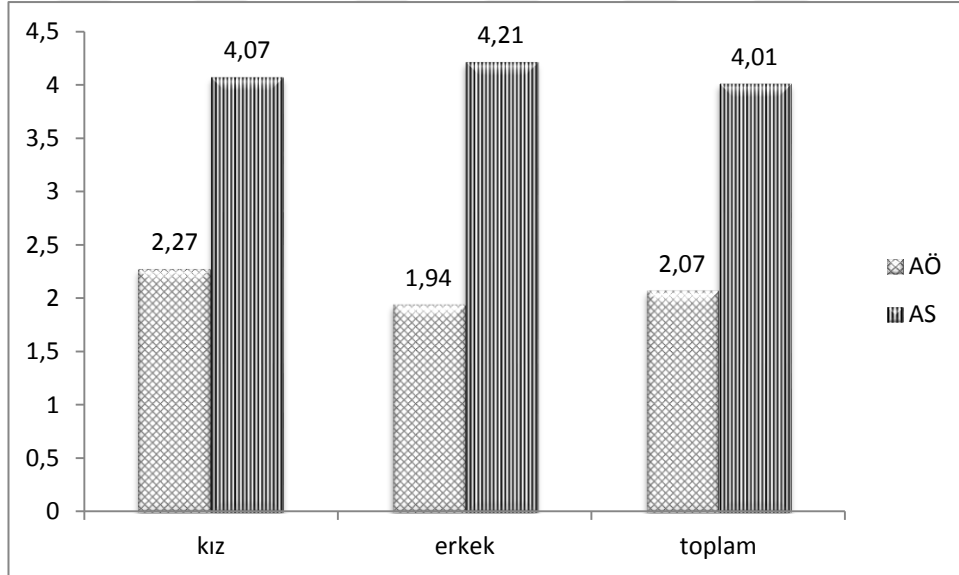
AÖ: aşı öncesi AS: Aşı sonrası

AÖ: aşı öncesi ve sonrası pnömokok IgG değerleri arasındaki fark <1.3 µg/ml olan olgular

Çalışma grubunda kızlarda aşı öncesi pnömokok IgG düzeyi $2,27 \pm 1,22$ µg/ml olup, erkeklerde aşı öncesi pnömokok IgG düzeyi $1,94 \pm 0,86$ µg/ml olarak bulunmuştur. Kız ve erkek cinsiyet açısından aşı öncesi pnömokok IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Çalışma grubunda kızlarda aşı sonrası pnömokok IgG düzeyi $4,07 \pm 1,02$ µg/ml olup, erkeklerde aşı sonrası pnömokok IgG düzeyi $4,21 \pm 1,26$ µg/ml olarak bulunmuştur. Kız ve erkek cinsiyet açısından aşı sonrası pnömokok IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Çalışma grubunda aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG düzeylerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Çalışma grubunda aşı öncesi ve aşı sonrası, kontrol grubunda aşı öncesi pnömokok IgG düzeylerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi

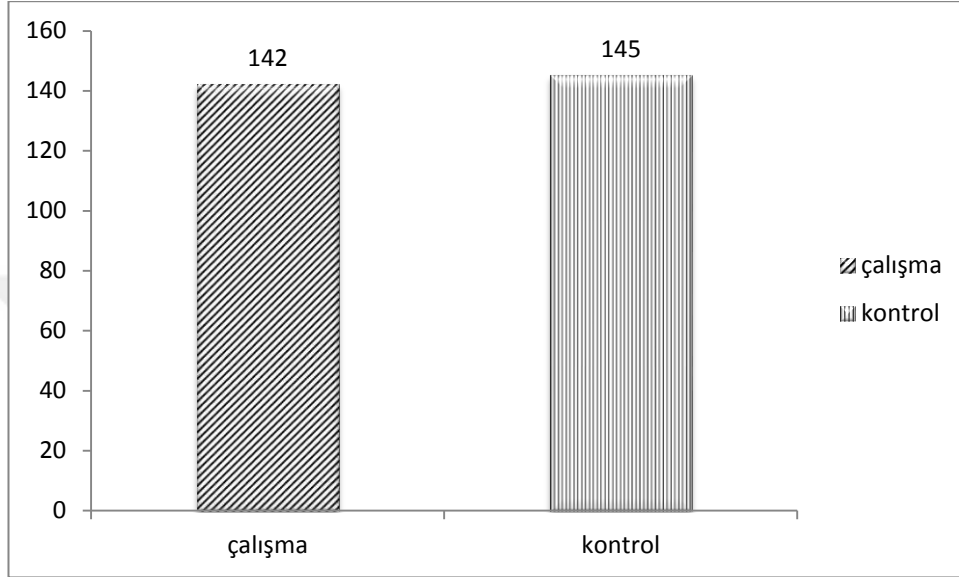
	Çalışma Grubu (n=50)	Kontrol Grubu (n=50)	p değeri
AÖ pnömokok IgG (µg/ml)			
Toplam	2,07±1,01	2,01±1,22	>0,05
Kız	2,27±1,22	1,98±0,95	>0,05
Erkek	1,94±0,86	2,15±1,24	>0,05
AS pnömokok IgG (µg/ml)			
Toplam	4,01±0,36	—	—
Kız	4,07±1,02	—	—
Erkek	4,21±1,26	—	—
p değeri	<0,05	>0,05	



Şekil 3. Çalışma grubunda kız ve erkek cinsiyet arasında aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG düzeylerinin grafiksel gösterimi

Kontrol grubunda kızlarda aşı öncesi düzeyi pnömokok IgG düzeyi $1,98 \pm 0,95$ µg/ml olup, erkeklerde pnömokok IgG düzeyi $2,15 \pm 1,24$ µg/ml olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda kız ve erkek cinsiyet açısından aşı öncesi düzeyi pnömokok IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Çalışma ve kontrol grubunda kız ve erkek cinsiyet açısından aşı öncesi pnömokok IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p < 0,05$)

Çalışma grubu ve kontrol grubunun serum mannoz bağlayıcı lektin (MBL) düzeyleri ölçülmüş olup, çalışma grubunun ortalama serum MBL düzeyi 142 ± 46 ng/mL kontrol grubunun ortalama serum MBL düzeyi 145 ± 67 ng/ml olarak ölçülmüş olup çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$).



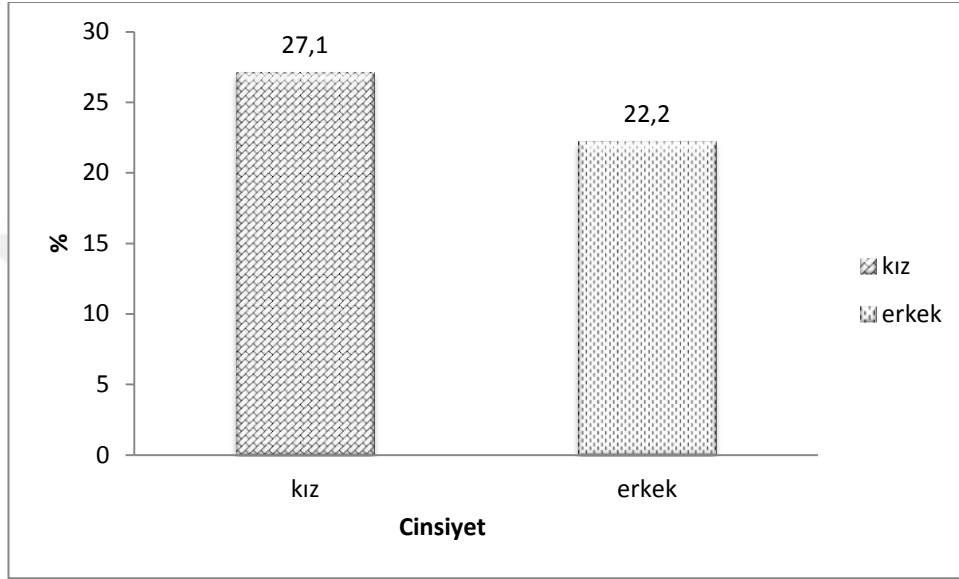
Şekil 4. Gruplar arasında MBL düzeylerinin grafiksel gösterimi

Çalışma grubunda kızlarda MBL düzeyi 144 ± 51 ng/ml olup, erkeklerde MBL düzeyi 141 ± 44 ng/ml olarak bulunmuştur. Çalışma grubunda kız ve erkek cinsiyet açısından MBL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Kontrol grubunda kızlarda MBL düzeyi 145 ± 78 ng/ml olup, erkeklerde MBL düzeyi 145 ± 57 ng/ml olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda kız ve erkek cinsiyet açısından MBL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Çalışma ve kontrol grubunda kız ve erkek cinsiyet açısından MBL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p > 0.05$). Ayrıca gruplar arasında doğum kilosu, doğum haftası, doğum şekli ile MBL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında adenoid hipertrofi varlığı ile MBL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p > 0.05$).

Çalışma grubunda serum hafıza B hücre (CD27) düzeyleri değerlendirilmiş olup çalışma grubunun ortalama serum CD27 düzeyi $24 \pm 10,3$ (%) olarak ölçülmüştür. Çalışma grubunda kızlarda CD27 düzeyi $27,1 \pm 13,0$ (%), erkeklerde CD27 düzeyi $22,2 \pm 8,0$ (%) olarak bulunmuştur. Çalışma grubunda kız ve erkek cinsiyet açısından CD27 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$).



Şekil 5. Çalışma grubunda CD27 (%) düzeyinin cinsiyete göre grafiksel gösterimi

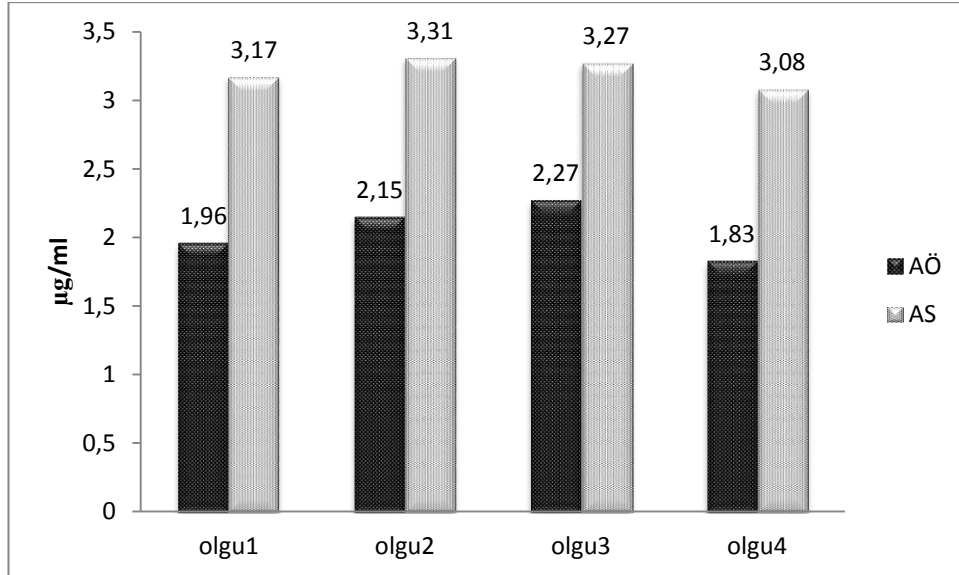
Çalışma grubunun aşı öncesi ve aşı sonrası serum pnömokok IgG düzeyleri değerlendirilmiştir (Tablo 13). Değerlendirme sonucu çalışma grubunda 50 hastanın 4 (%8)'ünde aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG düzeyleri arasındaki fark $< 1,3 \mu\text{g/ml}$ saptanmıştır. Çalışma grubunda SAD tanısı konulan 4 hastanın aşı öncesi ortalama pnömokok IgG düzeyi $2,05 \pm 0,19 \mu\text{g/ml}$ olup, aşı sonrası ortalama pnömokok IgG düzeyi $3,21 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$ olarak saptanmıştır. Aşı öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p > 0,05$). Ayrıca MBL düzeyleri açısından değerlendirildiğinde ortalama MBL düzeyi $114 \pm 5 \text{ ng/mL}$ olarak saptanmıştır. MBL düzeyleri açısından kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p > 0,05$). Aynı hastalar CD27 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde ortalama CD27 düzeyi $17,0 \pm 8,1$ olarak saptanmıştır. CD27 düzeyleri açısından çalışma grubundaki toplam olgularla arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p < 0,05$).

Tablo 13. SAD saptanan 4 olgunun ve çalışma grubu ile kontrol grubunda cinsiyetler arasında aşı öncesi, aşı sonrası pnömokok IgG, MBL, CD27 düzeylerinin değerlendirilmesi

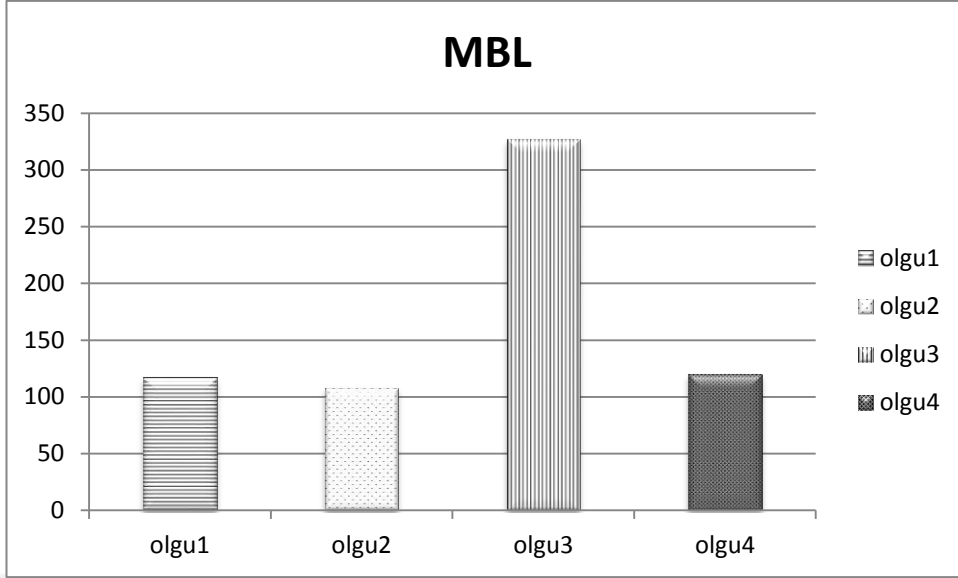
	AÖ pnömokok IgG (µg/ml)	AS pnömokok IgG (µg/ml)	MBL (ng/ml)	CD27 (%)
SAD (+) olgu				
1	1,96	3,17	117	12,2
2	2,15	3,31	108	8,09
3	2,27	3,27	327	25,0
4	1,83	3,08	120	22,8
Toplam(n=4)	2,05±0,19	3,21±0,10	114±5	17,0±8,1
*p değeri	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Çalışma Grubu				
Kız (n=19)	2,27±1,22	4,07±1,02	144±51	27,1±13,0
Erkek (n=31)	1,94±0,86	4,21±1,26	141±44	22,2±8,0
Toplam (n=50)	2,07±1,01	4,01±0,36	142±46	24±10,3
Kontrol Grubu				
Kız (n=22)	1,98±0,95	—	145±78	—
Erkek (n=28)	2,15±1,24	—	145±57	—
Toplam (n=50)	2,01±1,22	—	145±67	—
**p değeri	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

*p SAD olan hastaların kendi arasında karşılaştırılması

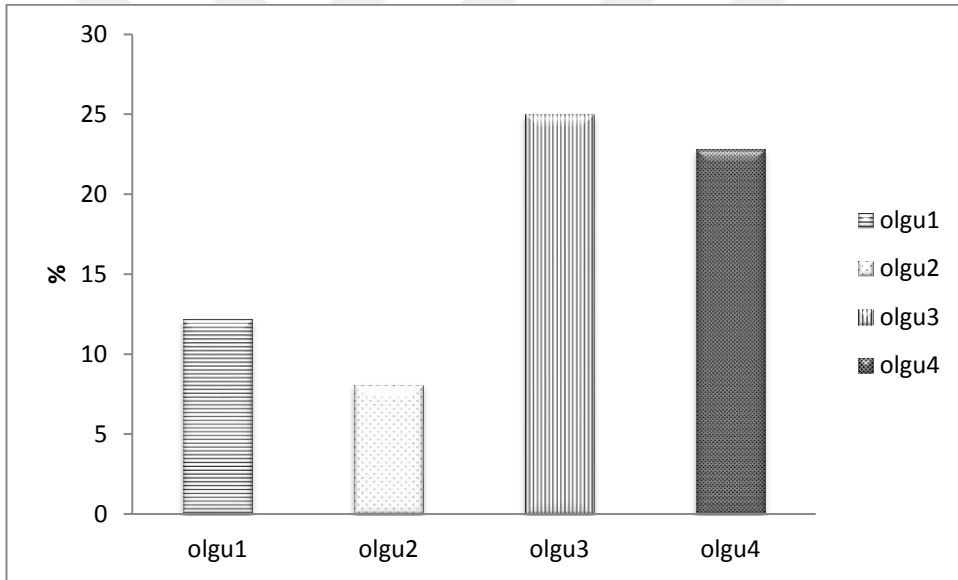
**p Çalışma ve kontrol grubunun kendi arasında karşılaştırılması



Şekil 6. SAD saptanan 4 olgunun aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG düzeylerinin grafiksel gösterimi



Şekil 7. SAD saptanan 4 olgunun MBL düzeylerinin grafiksel gösterimi



Şekil 8. SAD saptanan 4 olgunun CD27 (%) düzeylerinin grafiksel gösterimi

Çalışma grubunda aşı sonrası yanıt $<1,3\mu\text{g/ml}$ olan 4 hastanın 4 (%100)'ünün erkek olup, yaş ortalaması $3,82\pm1,25$ olarak saptanmıştır. Yılda geçirdikleri ÜSYE sayısı ortalama $13,0\pm2,58$ olup kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0,05$). Yılda geçirdikleri akut otitis media sayısı ortalama $5,05\pm1,50$ olup kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0,05$). Yılda geçirdikleri sinüzit sayısı ortalama $1,5\pm1,29$ olup kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0,05$). Yılda geçirdikleri ASYE sayısı ortalama $1,0\pm0,81$ olup kontrol

grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0,05$). Spesifik antikör eksikliği saptanan 4 hastanın 4 (%100)'ünde adenoid hipertrofi bulgularına rastlanmış olup kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0,05$). Spesifik antikör eksikliği saptanan 4 hastadan birinde adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonu yapıldığı, ayrıca kulak tüpü takıldığı saptanmıştır. Doğum kiloları ortalama 3100 ± 245 olup kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$). SAD saptanan hastaların 4 (%100)'ünün de NSVY ile miadında doğduğu görülmüştür. Anne sütü alma süreleri $12,0\pm0$ olup kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$).

Çalışma grubunda MBL ile CD27 düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,32$ $p<0,05$). MBL ile yaş arasında pozitif korelasyon izlenmiş olup, yılda geçirilen ÜSYE arasında negatif korelasyon izlenmiştir ($r=0,14$ $p<0,05$ $r=-0,13$ $p<0,05$ sırasıyla). MBL ile iv antibiyotik kullanımı arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($r=0,24$ $p>0,05$). Ayrıca MBL ile adenoid hipertrofi semptomları arasında negatif korelasyon izlenmiştir ($r=-0,12$ $p<0,05$). MBL ile doğum şekli arasında korelasyon izlenmemiş olup, doğum kilosu ve doğum haftası arasında pozitif korelasyon izlenmiştir ($r=0,20$ $p<0,05$). MBL ile anne sütü kullanım süresi arasında korelasyon izlenmemiştir ($r=0,08$ $p>0,05$). Kan tablosu ile MBL arasındaki ilişki incelendiğinde MBL ile, ANS, ALS ve AES arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunda MBL ile yaş arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($r=0,25$ $p>0,05$). Ayrıca MBL ve aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$).

Cluster of differentiation (CD) 27 düzeyi ile yılda geçirilen ÜSYE ve iv antibiyotik kullanımı arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir ($r=-0,02$ $p<0,05$). Ayrıca CD27 ile yaş ve anne sütü kullanım süresi arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($r=0,10$ $p>0,05$). Kan tablosu ve CD27 arasındaki ilişki incelendiğinde AES ve CD27 arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($r=-0,06$ $p>0,05$).

Aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG arasındaki ilişki incelendiğinde aralarında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,16$ $p<0,05$). Aşı öncesi ve aşı sonrası

pnömokok IgG ile MBL arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($r=0,22$ $p>0,05$ $r=0,18$ $p>0,05$ sırasıyla). Ayrıca aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG ile CD27 arasında da anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($r=0,14$ $p>0,05$ $r=0,22$ $p>0,05$ sırasıyla). Değişkenlerin korelasyon katsayıları Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Değişkenlerin korelasyon katsayıları

	AÖ pnömokok IgG	AS pnömokok IgG	MBL	CD27
AÖ pnömokok IgG	1	-0,162*	0,221	0,148
AS pnömokok IgG		1	0,185	0,223
MBL			1	0,324*
CD27				1

* $p<0,05$

Ayrıca gruplar arasında doğum kilosu, doğum haftası, doğum şekli ile aşı öncesi pnömokok IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında adenoid hipertrofi semptomlarının varlığı ile aşı öncesi pnömokok IgG düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). Aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG ile intravenöz antibiyotik kullanımı arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışma grubunda aşı öncesi pnömokok IgG düzeyi ile yılda geçirilen ÜSYE arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,13$ $p<0,05$). Ayrıca aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG düzeyi ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,00$ $p<0,05$). Çalışma grubunda yaş ile yılda geçirilen ÜSYE arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,48$ $p<0,05$). Ayrıca yılda geçirilen diğer enfeksiyonlar ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı negatif korelasyon saptanmış olup; yılda geçirilen diğer enfeksiyonlar ile intravenöz antibiyotik kullanımı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,35$ $p<0,05$, $r=0,52$ $p<0,05$ sırasıyla). Anne sütü kullanım süresi ile yılda geçirilen ÜSYE arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir ($r=-0,13$ $p<0,05$). Fakat anne sütü kullanım süresi ile iv antibiyotik kullanım arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($r=0,02$ $p>0,05$). Kan tablosu ile aşı öncesi pnömokok IgG arasındaki ilişki incelendiğinde AES ile aşı öncesi pnömokok IgG arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir ($r=0,30$ $p>0,05$). Fakat AES ile aşı sonrası pnömokok IgG arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($r=0,07$ $p>0,05$).

Kontrol grubunda aşı öncesi pnömokok IgG ile yılda geçirilen ÜSYE ve diğer enfeksiyonlar arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). MBL ile yılda geçirilen ÜSYE ve diğer enfeksiyonlar arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). MBL ile iv antibiyotik kullanımı arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). Adenoid hipertrofi semptomları ile MBL ve aşı öncesi pnömokok IgG arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). Doğum kilosu ve doğum haftası ile aşı öncesi pnömokok IgG arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca doğum kilosu ve doğum haftası ile MBL arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). Anne sütü kullanım süresi ve aşı öncesi pnömokok IgG arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca anne sütü kullanım süresi ile MBL arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). Yaş ile diğer geçirilen enfeksiyonlar arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir ($r=-0,35$ $p>0,05$). Ancak yaş ile yılda geçirilen ÜSYE arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). İntravenöz antibiyotik kullanımı ile diğer enfeksiyonlar arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir ($r=0,52$ $p>0,05$). Ancak iv antibiyotik kullanımı ile yılda geçirilen ÜSYE arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). Adenoid hipertrofi semptomları ile yılda geçirilen ÜSYE ve diğer enfeksiyonlar arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). Doğum kilosu ve doğum haftası ile yılda geçirilen ÜSYE ve diğer enfeksiyonlar arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). Anne sütü kullanım süresi ile yılda geçirilen ÜSYE ve diğer enfeksiyonlar arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). Anne sütü kullanım süresi ile iv antibiyotik kullanımı ve adenoid hipertrofi semptomları arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). MBL ile ANS, ALS ve AES arasında anlamlı korelasyon izlenmedi ($p>0,05$). Aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok IgG ile ANS, ALS, AES arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). İntravenöz antibiyotik kullanımı, yılda geçirilen ÜSYE ve diğer enfeksiyonlar ile ANS, ALS ve AES arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$).

4. TARTIŞMA

Solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada pediyatrik hastalarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olur. Gelişmiş ülkelerde, bir yaşın altındaki çocukların % 25'ini ve 1-4 yaşındaki çocukların % 18'ini etkiler. RRI'ler genellikle virüsler tarafından tetiklenir. Ancak bakteriyel enfeksiyonlar da yaygın olarak görülür (24).

RRI'lerin çoğunluğu üst solunum yollarını etkiler. Soğuk algınlığı, tonsillit, farenjit, larenjit, rinosinüzit ve otitis media olarak ortaya çıkar. Üst solunum yollarını ilgilendiren enfeksiyonlar kendiliğinden sınırlayıcı olmakla birlikte yönetilebilir olmasına rağmen, alt solunum dokusunun enfeksiyonları (trakeit, bronşiyolit / bronşit ve pnömoni) hastaneye yatırma ve/veya ölümle sonuçlanabilecek ciddi sonuçlar doğurabilir (25).

Çocuklar, bağışıklık sistemlerinin nispeten olgunlaşmamış olması nedeniyle özellikle RRI'lere duyarlıdır. Genetik faktörler ve/veya çevresel faktörler bazı popülasyonları enfeksiyona karşı daha savunmasız hale getirir.

Bağışıklık sistemi veya immün sistem fizik bariyerler, hücreler ve çözünür maddeleri içeren farklı savunma mekanizmalarından oluşur. İmmün sistem, bireyin çevresindeki milyonlarca mikroorganizmaya karşı konağı iki koldan savunur. Bunların birincisi enfeksiyon etkeninin vücuda girmesiyle hemen başlayan özgül olmayan doğal (innate) immün yanıt, ikincisi ise daha sonra patojene özgül gelişen edinsel (adaptif) immün yanıttır. Her iki kol ardışık olarak görevlerini yaparak konağın hayatını sağlıklı sürdürmesini ve enfeksiyonlara direnç kazanmasını sağlar. Birbirleriyle bir orkestranın uyumuna benzer şekilde çalışan iki sistemin bileşenlerinden herhangi bir hücre, hücre reseptörü, sitokin, hücre içi uyarı proteinleri, bağlanma molekülleri, düzenleyici proteinler eksik olur ise enfeksiyonların denetimi sağlanamaz ve yineleyen enfeksiyonlar olur (76).

Sağlıklı bir yenidoğanda IgM ve IgA antikorları çok düşük düzeydedir. IgM bir yaşında, IgA adolesan döneminde erişkin düzeyine erişir. IgG plasenta aracılığıyla bebeğe taşınır, doğumda annenin IgG düzeyinden yüksek olan plazma düzeyi doğumdan sonra düşmeye başlar ve 4 aylıkta en düşük düzeydedir. IgG, yapısal ve işlevsel olarak 4 farklı altgrubtan oluşur ve her biri diğerinden bağımsız

olarak gelişimini tamamlar. Serum immünglobülin IgG düzeyleri 5-6 yaşından sonra erişkin değerlerine erişir (77).

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlu çocuklar arasında bağışıklık sistemi ve fonksiyonlarında çeşitli değişiklikler gözlemlenmiştir. Bunlar; doğal öldürücü hücreler üzerindeki Fc gama reseptörü IIIa'nın (CD16) kusurları, Interlökin reseptör ilişkili kinaz 4 (IRAK4) defekti, IL-12 üretiminde azalma, genler CCR2, CCR5 ve mannoz bağlayıcı lektin genindeki polimorfizmler, TLR-4 kodlama sekanslarındaki mutasyonlar, alveolar makrofajlar tarafından apoptotik nötrofillerin etkin bir şekilde uzaklaştırılmasında defekt, patolojik fagositoz ve polimorfonükleer hücrelerden reaktif oksijen ara ürünlerinin üretimi, nötrofil kemotaksisinde azalma, CD4 +, CD8 +, CD19 + ve NK-hücrelerinin sayısının hafif azalması, lenfositlerin (IL-4 ve IL-10 artması, IFN- β , IL-2 azalması) sitokin üretimindeki değişiklikler, IgM, IgA, IgG alt sınıfları, mannoz-bağlayıcı lektin, L-fikolin düşüklüğü, enfeksiyon sonrası spesifik antikorların üretimindeki kusurlardır (30).

Tekrarlayan enfeksiyonlu çocukların çoğu normal bir bağışıklığa sahipken, altta yatan bir primer immün yetmezliğe sahip çocuğu tanımak; bu çocukları uygun bir şekilde incelemek ve tedavi etmek; ayrıca normal çocukları gereğinden fazla incelememek için önemlidir. PİY'in hızlı ve doğru teşhisi, en uygun tedaviyi yönlendirmeye, prognozu tahmin etmeye ve ailenin genetik danışmanlığını kolaylaştırmaya yardımcı olur (31).

Bizim çalışmamızda rekürren solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda geçici bir primer immün yetmezlik olan spesifik antikor eksikliği, mannoz bağlayıcı lektin düzeyi ve hafıza B hücre düzeyinin araştırılması amaçlandı.

Spesifik antikor eksikliği (SAD), IgG alt sınıf eksiklikleri, Wiskott Aldrich sendromu, kısmi DiGeorge sendromu, aspleni, hiper IgE sendromu ve IgG alt sınıf eksikliği olmayan seçici IgA eksikliği dahil birçok primer immün yetmezlik hastalıkları (PİY) ile birlikte bulunabilir. Biz çalışmamızda serum immünglobulin düzeyleri normal olup tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda spesifik antikor eksikliği araştırıldı. Ancak antipolisakkarit antikor eksikliğinin hipogammaglobulinemi öncüsü olup olmadığı bilinmemektedir. Bu hastaların takibi bu konuya açıklık getirebilecektir.

Primer immün yetmezlik olan hastaların tanısı da büyük oranda ilk 5 yaş içinde konulmalıdır. Bu nedenle tekrarlayan enfeksiyonların başlama yaşı PİY açısından uyarıcı olabilir. Çalışmamızda literatürdekine benzer şekilde hastaların yaş ortalaması $4,66 \pm 1,47$ olarak saptanmıştır. Kreş ve yuva gibi kalabalık ortamlarda bulunma ve oyun çocukluğu dönemi göz önüne alındığında sık enfeksiyon geçiren hastaların en çok 1-5 yaş arasında başvurusu şaşırtıcı değildir.

Çocuklarda tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarında başlıca risk faktörleri; ailede atopi öyküsü, alerjilerin varlığı, düşük doğum ağırlığı veya erken doğum, hava yollarının fizyolojik anormallikleri, gastroözofageal reflü hastalığı, erkek cinsiyet, kraniyofasiyal anormallikler, emzirme eksikliği, kreş ve erken sosyalleşme, kalabalık aile, okul çağındaki kardeşler, ebeveynlerin sigara içmesi, hamilelikte sigara içilmesi, yetersiz beslenme, eksik aşılama, fiziksel stres, yoğun fiziksel egzersiz, iklim ve çevre faktörleri (hava kirliliği), ev ortamında nemlilik, emzik kullanımı, biberon ile yanlış pozisyonda besleme sayılabilir (32).

Çalışmamızda tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan çocukların risk faktörleri incelenmiş olup, 50 hastanın 19 (%38)'ı kız, 31 (%62)'i erkek olarak saptanmıştır. Literatürdekine benzer şekilde çalışmamıza dahil edilen olgularda erkek cinsiyete daha yüksek oranda rastlanmıştır. Ayrıca araştırmamızda gestasyonel yaş, doğum kilosu, doğum şekli, evde hayvan besleme, evde yaşayan kişi sayısı, sosyoekonomik durum, aile eğitim düzeyleri sorgulanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Cook ve Strachan (105) çocuklarda ilk üç yaşta akut alt solunum yolu hastalıkları ile anne-baba sigara içimi ilişkisini incelemiş, anne sigara içiminin enfeksiyon üzerine etkisinin babanın sigara içmesinden fazla olduğunu ve ASYE nedeniyle hastaneye yatışın üç kat arttığını saptamışlardır. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da 8–11 yaş çocuklarda yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, ailenin sigara içiciliğinin üst solunum yolu enfeksiyonunu 1,7 kat ve kalıcı hışıltılı solunumu 1,4 kat arttırdığı saptanmıştır (106). Karakoç ve ark. (107) yaptığı çalışmada okul çocuklarının %74'ünün evde pasif sigara içimi ile karşılaştığı belirtilmektedir. Evlerinde sigara içilen çocukların %42'sinin yalnızca babasının, %6,6'sının yalnızca annesinin, %25'inin anne-babaların her ikisinin de sigara içtiği saptanmıştır. Çalışmamızda hasta ebeveynleri sigara içimi açısından

değerlendirildiğinde 15 (%30) ailede sigara içen ebeveyn olmayıp, literatürdekine benzer şekilde 22 (%44) ailede tek ebeveyn, 5 (%10) ailede iki ebeveyn, 4 (%8) ailede iki bireyden fazla sigara içen saptanmıştır.

Çocuklarda solunum yolu enfeksiyonu yaygın olmakla birlikte bunların çoğu kendi kendini sınırlayan viral üst solunum yolu enfeksiyonudur. Bu ‘sık hastalanan çocuk’ ları olağan enfeksiyonları geçiren sağlıklı çocuklardan ayırt etmek için bazı kriterler göz önünde tutulmalıdır. Beş yaşın altındaki sağlıklı çocuklar 4-9 kez/yıl üst solunum yolu enfeksiyonu, <1 yaş küçük sağlıklı çocuklarda % 62 'si en az yılda bir kez, % 17 'si yılda 3 veya 3 den fazla akut otitis media, 3 yaşın altındaki çocukların % 80 'i en az 1, % 46 'sı 3 veya daha fazla sayıda akut otitis media geçirebilir (108).

Hollanda’da doğumdan 4 yaşa kadar 900 çocuk prospektif olarak izlenmiştir. 55 çocukta (%6) yılda ≥ 3 solunum yolu enfeksiyonu, 715 çocukta (%79) yılda ≥ 1 solunum yolu enfeksiyonu saptanmıştır. Ayrıca 10 yaşına kadar izlenen 1336 çocukta ise tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu prevelansı %7,4 saptanmıştır (109).

Epidemiyolojik araştırmalara göre 6 yaşından küçük çocukların yaklaşık % 6'sında tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu mevcuttur. Gelişmiş ülkelerde tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları 1 yaşın altındaki çocukların % 25' ini, 1-4 yaşındaki çocukların % 18'ini etkilemektedir (24).

Çocukluk döneminde RRI tanımında evrensel bir görüş birliği bulunmamaktadır. En yaygın kabul gören tanım; akut otitis media için referans standart 12 ay içinde altı epizod, akut rinosinüzit yılda ikiden fazla epizod ve akut tonsillofarenjit 12 ay içinde sekizden fazla epizod olarak tanımlanır. Son olarak, alt solunum yollarının enfeksiyonları 12 ay içinde ikiden fazla epizod meydana gelirse rekürren kabul edilir (30). Çalışmamızda hastalar tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu açısından değerlendirildiğinde çalışma grubunda 50 hastanın 50 (%100) ‘sinin yılda sekizden fazla akut tonsillofarenjit geçirdiği saptanmıştır. Akut tonsillofarenjite ek olarak bu 50 hastanın 10 (%20) ‘unun yılda altıdan fazla otit geçirdiği, 6 (%12)’sının yılda ikiden fazla sinüzit geçirdiği saptanmış olup, yılda ikiden fazla alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren hasta sayısı 6 (%12) olarak saptanmıştır.

Ruuskanen ve ark. (110) yaptığı çalışmaya dahil edilen tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan 91 çocuğun yaşamları boyunca % 63’ünde beşten fazla akut

otitis media, %37'sinde üçten fazla sinüzit, %31'inde ikiden fazla pnömoni atağı geçirdiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda en fazla geçirilen solunum yolu enfeksiyonu akut tonsillofarenjit olup, akut otitis media ikinci sırada yer almaktaydı

Benzer şekilde Tuerlinckx ve ark. (111) yaptığı çalışmaya tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan 176 hasta dahil edilmiştir. Hastaların enfeksiyon sıklığı değerlendirildiğinde % 60'ında akut otitis media, %60'ında tonsillofarenjit, %12'sinde sinüzit, %34'ünde pnömoni saptanmıştır. Ayrıca % 41 hastaya adenoidektomi yapılmış olup, %34 hastaya ise kulak tüpü takıldığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 50 hastanın 6 (%12)'sında adenoidektomi öyküsü vardı. Bu altı hastadan bir tanesine ayrıca tonsillektomi uygulanmıştı. Yine bu altı hastanın 2'sine de adenoidektomiye ek olarak tonsillektomi ve kulak tüpü takılma öyküsü vardı.

Ruuskanen ve ark. (109) 2002-2010 yılları arasında Finlandiya'da yaptığı çalışmada ortalama yaşı 5,9 olan, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlu 91 hasta PPV ile aşılanmıştır. Aşılamadan önce ve 2 hafta sonra serotip 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F için serum antikor konsantrasyonları enzim immünoassay ile ölçülmüştür. Bu hastaların 10 (%11)'unda spesifik antikor eksikliği saptanmıştır. Kontrol grubunda 89 sağlıklı çocuktan ise 3 (%3)'ünde yetersiz yanıt saptanmış olup, rekürren enfeksiyon geçiren grup ile kontrol grubu arasında fark anlamlı bulunmuştur. Tekrarlayan enfeksiyonlu çocuklarda, kontrol grubundaki çocuklara göre daha sık tekrarlayıcı akut otitis media, sinüzit ve pnömoni mevcut olduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen 91 hastanın %63'ünde akut otitis media, %37 akut rinosinüzit, %31' inde pnömoni, %7'sinde sepsis saptanmıştır. SAD saptanan 10 hastanın %60' nın akut otitis media, %30' nun sinüzit, %20'sinin pnömoni ve sadece 1 (%10) hastada *Streptococcus pneumoniae* sepsisi görülmüştür. Çoğu hastada enfeksiyonun bulgu ve semptomları yaşamın ilk 6 ayında izlenmiştir.

Hidalgo ve ark. (58) tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda serotip 3, 7F, 9N, 14'e karşı aşı öncesi ve sonrası IgG antikor titresini değerlendirmişlerdir. En yüksek antikor titresini serotip 3'e karşı saptanmış olup, serotip 7F ve 14'e karşı antikor titresinin yaşla beraber arttığı görülmüştür. Rekürren enfeksiyonu olan 78 çocuğun 5 (%7)'inde spesifik antikor eksikliği saptamışlardır. Bu hastalardan 3'ü IgG replasman tedavisi almıştır. IgG alan hastaların takiplerde

iyileştiği görülmüştür. Üç hasta birinci aşılardan 1-2 yıl sonra tekrar aşılanmış ve ikinci aşılardan sonra serotip 3'e karşı koruyucu seviyede antikor geliştirmiştir.

Bossuyt ve ark. (108) yaşları 4-14 arasında değişen tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan 55 çocuğu değerlendirmiştir. Hastaların 15'inde ÜSVE, 37'inde ASVE, 13'ünde ise hem ÜSVE hem ASVE mevcut olup, bu hastalarda aşı öncesi ve sonrası serotip 3, 4, 6B, 9N, 18C ve 19F'e karşı antikor yanıtı bakılmıştır. Değerlendirilen 55 hastanın 7 (%19)'sinde spesifik antikor eksikliği saptamıştır. Kontrol grubunda 37 hastanın hiçbirinde spesifik antikor eksikliği saptamamıştır.

Herrod ve ark. (109) tarafından tekrarlayan şiddetli bakteriyel enfeksiyonları olan ve serum immunglobulin düzeyleri, kompleman sistemi, fagositer sistem fonksiyonları, T hücre sayısı ve fonksiyonları normal olan çocukların %18'inde polisakkarid antijenlerine antikor cevabının izole eksikliği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamıza da yaş ortalaması $4,66 \pm 1,47$ olan rekürren solunum yolu enfeksiyonu olan 50 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 4 (%8)'ünde spesifik antikor eksikliği saptanmıştır. Literatürde rekürren enfeksiyon geçiren çocuklarda spesifik antikor eksikliği prevalansı %7-19 olarak bildirilmiştir (55). Çalışmamızın sonucu literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Spesifik antikor eksikliği olan hastalarda polisakkarit antijenlere karşı yanıtsızlık vardır. Fakat protein antijenlerine karşı yanıt normaldir. Bu durum yenidoğan ve infantların immunolojik durumuna benzerdir. İnfantlar aşı proteinlerine karşı kolaylıkla antikor üretirler. Fakat yaklaşık 2 yaşına kadar çoğu aşı polisakkaritlerine yanıt yetersizdir. Bu durum IgG2 düzeyinin yeterli olmayışı ve polisakkaritlere karşı immun yanıtın gecikmiş matürasyonu şeklinde kabul edilebilir (57). Polisakkarit antijenlerine karşı bozulmuş yanıt, daha küçük çocuklarda anlamlı derecede daha yaygın bulunmuştur. Ruuskanen ve ark. (110) yaptığı çalışmada spesifik antikor eksikliği saptanan çocuklarda ortalama yaş 4 olarak saptanmış olup, bu 10 hastanın 4 (%40)'ünün 3 yaşın altında olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ise aşı sonrası yanıt $<1,3\mu\text{g/ml}$ olan 4 hastanın 4 (%100)'ünün erkek olup, yaş ortalaması $3,82 \pm 1,25$ olarak saptanmıştır. Bu sonuç literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Douglas ve ark. (46) yaptığı çalışmada aşı öncesi ve aşı sonrası antikor düzeylerinin yaş ile ilişkisine bakıldığında her iki grupta da yaş ile pozitif ilişki saptanmıştır. Literatürdekine benzer şekilde çalışmamızda aşı öncesi ve aşı sonrası

pnömokok IgG düzeyi ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. İlk yaşlarda matürasyon yavaşlığının cevapsızlığa neden olduğu düşünülmektedir. Pnömonokok polisakkarid aşının 2 yaş altında yararlı olmadığı ve konjuge aşının kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Polisakkarid antikor cevabının 2 yaşından önce zayıf olduğu kabul edilmekteyse de bazı çalışmalar cevabın 5 yaşından sonra başladığını göstermiştir. Bu yüzden izole eksiklik saptanan hastaların 5 yaşından sonra tekrar aşılanıp kontrolü planlanmıştır.

Tuerlinckx ve ark. (111) yaptığı çalışmada aşı öncesi antikor konsantrasyonu ile yaş arasında pozitif korelasyon olduğunu fakat aşı sonrası antikor konsantrasyonunun 2 yaş altında bile yaş ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır. Ancak bizim çalışmamızda hem aşı öncesi, hem de aşı sonrası pnömokok IgG düzeyi ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Boyle ve ark. (66) yaptığı bir başka çalışmada 74 hastanın 11 (%14,9)' inde spesifik antikor eksikliği saptanmıştır. Bu çalışmada SAD saptanan hastalarda akut otitis media (%20) ve persistan otore (%36) yüksek saptanmıştır. SAD özellikle rekürren solunum yolu enfeksiyonu olan popülasyonlarda bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada rekürren veya ciddi enfeksiyon öyküsü ve SAD arasında ilişki bulunmamıştır. Bu, çocukluk çağındaki solunum yolu enfeksiyonlarında etyolojik ajanlar olarak virüslerin baskınlığını yansıtabilir. Ayrıca bu çalışmada SAD saptanan hastaların %15,8'i 5 yaş altında, %13,9'u 5 yaş üstünde saptanmıştır. Bu, polisakkarit antijenlerine karşı antikor yanıtlarının yaşa bağlı olgunlaşmasının, 2-5 yaşlarındaki çocuklarda SAD' ın yanlış teşhis edilmesine neden olan önemli bir faktör olmadığını ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda SAD saptanan 4 hastanın 4 (%100)'ü de 5 yaş altında saptanmıştır.

S. pneumoniae, çocuklarda bakteriyel otitis media'nın % 55' ini oluşturur. SAD tanısı alan küçük bir grupta yapılan çalışmada 9 hastanın tamamında rekürren otitis media yaygın klinik özellik olarak belirlenmiştir. Kronik otitis media tanısı alan 19 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada bu hastaların 5 (%25)'inde aşılama sonrası yetersiz cevap izlenmiştir (12). Çalışmamızda ise SAD tanısı alan 4 hastanın tamamında yılda 8'den fazla akut tonsillofarenjit, %50'sinde yılda 2'den fazla sinüzit %25'inde yılda 6'dan fazla akut otitis media, %25'inde yılda 2'den fazla ASYE saptanmıştır. Benzer şekilde Quzeda ve ark. (112) yaptığı çalışmada akut otitis

media en yaygın enfeksiyon olarak izlenirken, SAD saptanan çocuklarda yetersiz immun yanıt takiplerinde astım ve alerjik rinit ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonu olan çocuklarda serum immunglobulin düzeyleri ve protein antijenlerine karşı antikor cevabı normal olduğu halde polisakkarid antijenlere cevabın bozuk olabileceğini gösteren daha önceki çalışmaları teyit etmektedir. Ancak antipolisakkarit antikor tayin metodlarının henüz tam standardize edilmemiş olması nedeniyle çalışmalar arasında tam bir kıyaslama yapmak ve selektif antipolisakkarit eksikliği prevalansını saptamak da mümkün olmamaktadır. Anti-pnömonokok antikorlar iki farklı ELISA yöntemi ile belirlenebilir. "Serotip spesifik assay" (SSA), spesifik pnömokok serotiplerine karşı oluşan IgG konsantrasyonunu ölçen standart bir araçtır. Sonuçlar µg/ml olarak ifade edilir. "Overall assay" (OA), 23-PPV içerisindeki 23 serotipin bütününe karşı oluşan total IgG konsantrasyonunu ölçen standart olmayan bir değerlendirme yöntemidir. Yöntem tarama testi olarak kabul edilir ve sonuçlar rastgele birimler halinde ifade edilir (111).

Tuerlinckx ve ark. (111) yaptığı çalışmaya 176 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların yaş ortalaması 48 ay saptanmıştır. Hastaların enfeksiyon sıklığı değerlendirildiğinde % 60' ında akut otitis media, % 60' ında ÜSYE, % 12' sinde sinüzit, % 34' ünde pnömoni saptanmıştır. Ayrıca % 41 hastaya adenodektomi yapılmış olup, % 34 hastaya ise kulak tüpü takıldığı saptanmıştır. Aşılama öncesi ölçülen değerlerde ortalama antipnömonokok antikor konsantrasyonunun yaş ile pozitif korelasyon göstermekte olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %20'sinde akut otitis media, %100'ünde akut tonsillofarenjit, %12'sinde sinüzit, %12'sinde ise ASYE saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda hastaların %6 'sına sadece adenoidektomi, %2' sine adenoidektomi ve tonsillektomi, %4'üne ise adenoidektomi, tonsillektomi yapıldığı ve kulak tüpü takıldığı saptanmıştır. Tuerlinckx ve ark. (111) yaptığı bu çalışmada hastalarda iki farklı ELISA yöntemiyle antikor düzeyi ölçülmüştür. Total antikor yanıtının ölçüldüğü yöntemde % 78 hastada aşı öncesi antikor düzeyi düşük bulunurken, serotip spesifik yapılan ölçümde % 20 hastada aşı öncesi değerler düşük bulunmuştur. Aşı sonrası değerlendirmede total antikor yanıtının ölçüldüğü yöntemde hastaların % 11'i, serotip spesifik yöntemde ise %5'inin yeterli yanıt verdiği görülmüştür. Değerlendirilen 93 hastanın 7 (%8)'sinin

her iki yönteme de yetersiz yanıt verdiği saptanmış ve spesifik antikor eksikliği tanısı almıştır. Bu çalışmada aşı öncesi değerlendirmenin total antikor ölçümü ile yapılmasını ve bu değerlendirme sonucunda düşük seviyelerde antikor saptanan hastalara pnömokok aşısı yapılması gerektiğini savunulmaktadır. Aşı sonrası değerlendirmenin ise serotip spesifik yöntem ile yapılmasını ve yetersiz yanıt saptanan hastalara spesifik antikor eksikliği tanısı konulması gerektiğini savunulmaktadır. Overall assay, PPV-23 ile immünizasyondan sonra normal veya anormal antikor cevabı arasındaki ayırım için basit bir tarama testi olarak düşünülür. Bizim çalışmamızda ise hem aşı öncesi hem aşı sonrası total antikor yöntemi ile ölçüm yapılmıştır. Aşı öncesi total antikor yöntemi ile % 26 hastada aşı öncesi antikor düzeyi düşük bulunurken, aşı sonrası ise total antikor yöntemi ile % 92'sinin yeterli yanıt verdiği görüldü. Çalışmamızdaki bu bulgu literatür ile uyumlu değildi. Fakat tam bir değerlendirme için total antikor ölçümü ile beraber serotip spesifik yöntem ile antikor ölçümünün de kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Uddin ve ark. (70) 23-PPV'ye karşı IgG antikorlarını tespit eden ELISA'nın, PCV-7 ile önceki aşılama sonrası değerlendirilmede bile, anormal humoral bağışıklığı olan çocukları saptamak için faydalı bir tarama testi olarak kaldığını öne sürmüştür.

Quzeda ve ark. (112) yaptığı çalışmada 20 hastanın aşılama sonrası 45 gün sonra 1 (%5)'inde SAD saptamışlardır. Aşılama sonrası 12 ay sonra ise aynı 20 hastanın 8 (%40)'inde SAD saptamışlardır. Antikor titresinin zamanla değişiminin izlenmesi ile aşının risk gruplarına ne kadar sürede bir yapılacağı konusunda bir fikir edinilebilir. Yeniden aşılanmanın, antikor titrelerinin aşı öncesi değerlere düştüğünde veya daha ideali, bu değerlere düşmeden yapılması gerektiği belirtilmektedir.

Rekürren solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada 91 hastanın 10 (%11) 'unda polisakkarid pnömokok aşısına yetersiz yanıt saptanmıştır. Takiplerde 3 yaş üstündeki çoğu hasta yeniden aşılamaya yeterli yanıt göstermiştir. Bu bulgu bize spesifik antikor eksikliğinin geçici bir anormallik olduğunu ve spesifik tedaviler gerektirmeden düzeldiğini göstermektedir (104).

Quezada ve ark. (112) yaptığı bir çalışmada 60 hastayı değerlendirmişlerdir. Hastaları 20 astım, 20 rekürren solunum yolu enfeksiyonu ve 20 sağlıklı grup şeklinde ayırarak incelemişlerdir. Hastalara PPV-23 yapıp aşı sonrası 10 serotipe

karşı yanıtı değ erlenmiş lerdir. Aşı sonrası $>1,3 \mu\text{g/ml}$ üzerindeki değ erleri koruyucu olarak kabul etmiş lerdir. RRI'si olmayan astı mlı çocukların pnömokok antikor seviyeleri ve PPV'ye serotipe spesifik koruma yüz deleri, sağı klı çocukların değ erleriyle benzer düzeydedir. Tekrarlayan enfeksiyonları olan astı mlı çocuklar spesifik antikor eksikliğı için değ erlendirilmelidir. Astım hastalarında invaziv pnömokok enfeksiyonu riski yüksek olduğı için burada bildirilen PPV'ye olumlu tepki göz önüne alındı ğında, pnömokok konjugat aşısı almayan iki yaşın üzerindeki çocuklarda PPV'nin sistematik olarak uygulanmasının faydalı olduğı sonucuna varmış lardır.

Pnömokok aşısı uygulaması sonrası oluşan antikor titrelerinin araştırıldı ğı birçok çalışma vardır. Aşı uygulanan sağı klı erişkinlerin %80'inde, aşı uygulamasından 2-3 hafta sonra 2 kat veya daha fazla antikor cevabı geliştiğı bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada 65 yaş üzerindeki 62 kişide, aşılama öncesi ve aşılamadan bir ay sonra 6 pnömokok serotipine karşı oluşan antikor titrelerini ölçmüş lerdir. Aşılama öncesi antikor titreleri $0,3-3,4 \mu\text{g/mL}$ arasında iken, aşılamadan 1 ay sonra antikor titreleri $1,8-21,3 \mu\text{g/mL}$ arasında saptanmıştır. Aşı öncesi ve aşı sonrası titre artışı 2,6-7,7 kat arasında olmuştur. Antikor cevabının aşılamadan sonra anlamlı olarak arttı ğı tespit edilmiştir (113).

Vandenbruaene ve ark. (114), HIV enfeksiyonlu hastalarda pnömokok aşısına antikor cevabını değ erlendirdikleri çalışmada, aşılamadan bir ay sonra 98 hastanın % 17'sinde aşıya karşı antikor cevabının oluşmadı ğını gözlemiş lerdir.

Yapılan bir başka çalışmada 14 ve 23 valanlı pnömokok aşılarının etkinliğinin değ erlendirilmesi amacıyla hastalar 6 yıl süreyle izlenmiştir. Aşı etkinliğinin immunkompetan hastalara oranla immunkompremize hastalarda daha düşük olduğı bulunmuştur. İleri yaş ve aşılama sonrası geç en sürenin uzamasıyla aşının etkinliğinin azaldı ğı gösterilmiştir. Yazarlar, immunkompetan bireylerde aşının etkinliğinin yüksek bulunması nedeniyle, halk sağı ğı stratejisi olarak, yüksek risk grubundaki kişilerin geniş çaplı aşılama programına alınmasının maliyet etkinliğı sağı layaca ğını savunmuş lardır (115).

Kapsüllü bakterilere antikor tepkisi bozuk olan hastaların bronşektaziye neden olabilen tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları riski altında olduğı düşünölmektedir. Kessel ve ark. (116) yaptı ğı çalışmada etiyolojisi bilinmeyen

tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan bronşektazili 26 hasta, 23 valanlı bir pnömokok polisakkarid aşısı ile aşılanmıştır. Pnömokok serotip 3, 4 ve 9'a karşı total antikor düzeylerini ölçerken, 22 hastada normal bir polisakarit antikor yanıtı tespit edildi. Yanıt vermeyenlerin, takiplerde hastalıklarını kontrol altına almak için daha sık akciğer cerrahisine ihtiyaç duydukları görülmüştür.

Ruuskanen ve ark. (110) yaptığı çalışmada spesifik antikor eksikliği saptanan 10 çocuk PPV ile ilk aşılamadan sonra ortalama 3,8 yıl izlenmiştir. Spesifik antikor eksikliği olan 10 hastanın tamamına ortalama 3,8 yıl sonra ikinci doz pnömokok aşısı yapılmıştır. Sekiz hasta PPV ile, 2 hasta ise PCV ile aşılanmıştır. Spesifik antikor eksikliği olan 10 çocuktan 2'si takiplerde IVIG tedavisi ve 6 aylık trimetoprim-sülfometaksazol profilaksisi almıştır. Kalan 8 çocuk takiplerde replasman tedavisi almadan iyileşmiştir. Takiplerde 10 hastanın 9'nun ailesinden izlemlerde normal sayıda solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğrenilmiştir. Kontrol grubunda yetersiz yanıt olan 3 sağlıklı çocuk 6 yıl süreyle izlenmiştir. Hiçbirinde tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu gelişmemiştir. Bir çocuk başlangıç aşılamadan 3,6 yıl sonra PPV ile tekrar aşılanmıştır ve yeterli yanıt gelişmiştir.

Cluster of differentiation 27⁺ IgM⁺ olan IgM hafıza B hücresi yakın zamanda tanımlanmış ve splenik marjinal bölge B hücresi olduğu öne sürülmüştür. Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) ve X bağlantılı hiper IgM sendromu (X-HIGM) de dahil olmak üzere bazı primer immün yetmezliklerden hafıza B hücrelerinin etkilendiği gösterilmiştir. Periferik kandaki azalmış yüzdeleri, klinik komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Bakteriyel polisakaritlere karşı verilen immün yanıt T hücresinden bağımsızdır. Hafıza B hücreleri ve doğal antikorlar kapsüllü bakterilere karşı savunmada önemli bir rol oynamaktadır. IgM hafıza B hücreleri, polisakarit antijenleri için spesifik olan immünglobulin üretebilir. Aktive edilmiş B hücreleri, çoğunlukla kapsüler polisakaritlere karşı bir IgM izotipi olan antikorlar üretir. Bu antikorlar, patojeni opsonize ettikleri ve makrofajlar tarafından fagositozunu destekledikleri için enfeksiyonun ilk evresinde önemli bir öneme sahiptir. Hafıza B hücrelerinin olmaması, splenektomili olgular ve yenidoğanlarda ciddi bakteriyel enfeksiyonların bir nedeni olarak öne sürülmüştür. IgM⁺ CD27⁺ ve IgG⁺ CD27⁺ B hücreleri tarafından eksprese edilen Ig'nin, *Streptococcus pneumoniae* ve

Haemophilus influenzae gibi polisakkarit Ag'ı bağlama kabiliyeti son zamanlarda incelenmiştir. IgM⁺ CD27⁺ B hücrelerinden izole edilen Ig moleküllerinin <% 4'ü bakteriyel polisakkarit antijenlerine bağlanır. Bu demek oluyor ki, bazı IgM⁺ CD27⁺ B hücreleri polisakkarit spesifik Ig üretebilirken, büyük çoğunluğu üretmemektedir. (117).

Leiva ve ark (118) yaptığı bir çalışmada, normal çocuklarda ve SAD tanısı olan veya olmayan tekrarlayan enfeksiyonlu çocuklarda, dolaşımdaki hafıza B hücrelerinin farklı alt tiplerinin varlığını araştırmışlardır. Rekürren solunum yolu enfeksiyonu olan 67 çocuğun 5'inde SAD saptamışlardır. SAD olan ve olmayan hastaların enfeksiyon ciddiyeti açısından farklılık görülmedi. Hafıza B hücre yüzdesi SAD olan hastalarda anlamlı düşük bulunmuştur. IgM hafıza B hücreleri doğal antikorlar üretir ve kapsüllü bakterilere karşı T bağımsız yanıt için gereklidir. Kontrol ile tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalar arasındaki IgM hafıza B hücrelerindeki fark, bu hücrelerin, antikor üretiminde rol alan bazı hücreleri arttırarak enfeksiyonlara cevap verebileceğini düşündürür. Son yıllardaki raporlar, IgM hafıza B hücrelerinin kordon kanlarında mevcut olmadığını göstermektedir. Yaşamın ilk yılında yavaşça artar ve yaşla birlikte artmaya devam eder.

Spesifik antikor eksikliği hastalarında çok düşük değerlerin bulunması, klinik olarak farklı grupların düşük düzeylerinin aynı nedenden kaynaklanıp kaynaklanmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. SAD hastalarında IgM hafıza B hücrelerinin çok daha düşük seviyeleri, bu grubun IgM hafıza B hücreleri için gelişim yolunda bir kusur olabileceğini düşündürmektedir.

Leiva ve ark. (118) yaptığı çalışmada SAD saptanan çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hafıza B hücre yüzdesinde azalma saptamışlardır. Siebert ve ark. (119) yaptığı çalışmada 90 sağlıklı çocuk ve 49 tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastada flow sitometri yöntemi ile hafıza B hücre kompartmanını değerlendirmişlerdir. Hafıza B hücrelerin doğumdan 2 yaşa kadar giderek artış gösterdiği, yetişkin değerlere erişmek için her yıl hafif düzeyde artışın devam ettiği görülmüştür. (doğum %1,6; 2 yaş %21,1; 3-4 yaş %23,3; 4-5 yaş %22,2). 'Switched' IgM ve hafıza B hücrelerinin dağılımı çocuklarda ve erişkinlerde benzer saptanmıştır. Karşılaştırmalı olarak, tekrarlayan ASYE'si olan çocukların hafıza B hücresi kompartman oluşumunda herhangi bir gecikme olmamıştır (2-3 yaş %26,9;

3–4 yaş %18,2; 4–5 yaş %26,8). ‘Switched’ IgM ve hafıza B hücreleri yaş kategorilerinde ve genel olarak sağlıklı kontrollere benzer saptanmıştır. Tekrarlayan ASYE’ si olan çocuklar normal pnömokok serotipe spesifik antikor değerlerine sahip olup, aşılama sonrası hızlı bir şekilde anti-pnömokokal antikor düzeylerinde azalma göstermiştir. Hafıza B hücresi kompartmanının, sağlıklı ve tekrarlayan ASYE’ si olan çocuklarda 2 yaş civarında benzer olduğunu ve dolayısıyla bakteriyel pnömoniye duyarlılığın arttığını açıklayamamıştır. Bununla birlikte, antikorların azalması çocukların tekrar aşılanmasının olmaması durumunda tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabilmektedir.

Çalışmamızda ise sadece tekrarlayan enfeksiyon geçiren hastalarda CD27 düzeyi değerlendirdik. Çalışma grubunda serum hafıza B hücre (CD27) düzeyleri değerlendirilmiş olup çalışma grubunun ortalama serum CD27 düzeyi $24 \pm 10,3$ olarak ölçülmüştür. Çalışma grubunda kızlarda CD27 düzeyi $27,1 \pm 13,0$, erkeklerde CD27 düzeyi $22,2 \pm 8,0$ olarak bulunmuştur. Fakat SAD saptanan 4 hasta ayrı ayrı incelendiği zaman bir hastada CD27 düzeyi %12,2, diğer hastada %8,09 olarak ölçülmüş olup, diğer iki hastada CD27 düzeyi %20’den yüksek saptanmıştır. SAD saptanan hastaların ortalama CD27 düzeyi $17,0 \pm 8,1$ ile düşük saptanmıştır.

Bir başka çalışmada "switched" hafıza B hücre düzeyi SAD ya da CVID olan bronşektazili hastalarda kötü prognoz kriteri olduğu sonucuna varmışlardır (117). Çalışmamızda ise SAD saptanan 4 hastadan %8,09 ile en düşük CD27 düzeyine sahip olan hastanın adenoidektomi, tonsillektomi ve kulak tüpü takılması öyküsü mevcuttur.

Alachkar ve ark. (120) yaptığı çalışmada SAD’lı 21 hasta ve CVID’li 34 hastayı değerlendirmiştir. Serum Ig düzeyleri standart klinik laboratuvar yöntemleriyle ölçülmüştür. Hafıza B hücresi popülasyonları, hücre yüzeyi CD19, CD27 ve IgD saptamak için monoklonal antikorlar kullanılarak flow sitometri ile değerlendirilmiştir. SAD ve CVID grupları arasındaki tek önemli laboratuvar farklılığı, beklenen IgG ve IgA serum konsantrasyonlarıydı. Hafıza B hücresi popülasyonlarında, SAD ve CVID’ i olan gruplar arasında splenomegali, bronşektazi ve otoimmün hastalık (enteropati, sitopenias, artrit, diyabet) görülme arasında fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, bu komplikasyonların her birine sahip hastalar

daha düşük yüzdeli ‘switched’ hafıza B hücre düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Hafıza B hücre popülasyonlarının ölçümü COVID’li hastalar için komplikasyonların yararlı bir belirleyicisi olarak son 5 yıldır ortaya çıkmıştır.

Benzer şekilde splenektomili tekrarlayan pnömokok enfeksiyonu olan hastalarda, hafıza B hücrelerinde tükenme tanımlanmıştır (117).

Siebert ve ark. (119) yaptığı çalışmada tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu olan 49 hastada hafıza B hücre düzeyini araştırmışlardır. Hafıza B hücrelerin doğumdan 2 yaşa kadar giderek artış gösterdiğini (%1,6-%21), sonraki yaşlarda bu artışın daha yavaş olduğunu saptamışlardır. 3-4 yaş arasında %23,3, 4-5 yaşta %22,2 olarak erişkindekilere benzer değerlerde bulmuşlardır. Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocukların hafıza B hücresi oluşumunda herhangi bir gecikme olmamıştır. 2-3 yaş %26,9, 3-4 yaş %18,2, 4-5 yaş %26,8 olarak bulunmuştur. Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklar normal pnömokok spesifik antikor değerlerine sahip olup, aşılardan sonra hızlı bir şekilde anti pnömokokal antikor seviyesinde azalma göstermiştir. Sağlıklı grup ile hasta grup arasında hafıza B hücre düzeyi açısından fark saptamamışlardır. O yüzden bakteriyel pnömoniye duyarlılığın artması ile ilişki kurulamamıştır. Bununla birlikte, antipnömokokal antikorların azalması, çocukların tekrar aşılamanın olmaması durumunda tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabileceği sonucuna varılmıştır.

Bunun tersi olarak bazı yazarlar hafıza B hücre kompartmanındaki eksikliklerin invaziv Hib ve pnömokok enfeksiyonları gibi bakteriyel enfeksiyonların artmasına neden olduğunu savunmaktadırlar. Özellikle, yaş gruplarına göre CD19⁺CD27⁺ bellek B hücrelerinin oranları, yakın zamanda Piatosa ve ark. (121) tarafından tarif edilmiştir. Toplam B hücre havuzunun % 20’sini hafıza B hücreler temsil eder. % 10’unu IgM hafıza B hücre ve %10 ‘unu ise “switched” hafıza B hücreleri oluşturmaktadır. Van Gent ve ark. (122) 5 yaşından sonra hafıza B hücresi alt gruplarının oranlarında geçici artış olduğunu, 18 yaşına kadar 2 ila 5 yaş arasındaki değerlere geri döndüğünü saptamışlardır. Çalışmamızda ise CD27⁺ ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Spesifik antikor eksikliği olan çoğu hastada ayrıca minör immün defektler saptanmıştır. Ruuskanen ve ark. (110) yaptığı çalışmada SAD saptanan 10 hastanın sekizinde kompleman C4A veya C4B’nin geçersiz alelleri tespit edilmiş olup, bu

sekiz hastanın 3(%37,5)'ünde kompleman lektin yolağında defekt saptanmıştır. Bizim çalışmamızda çalışma grubunun ortalama serum MBL düzeyi 142±46 ng/ml, kontrol grubunun ortalama serum MBL düzeyi 145±67 ng/ml olarak ölçülmüş olup çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir. Çalışmamızda SAD saptanan 4 olgudan adenoidektomi, tonsillektomi ve kulak tüpü operasyonu geçiren hastanın MBL düzeyi diğer 3 olguya göre en düşük düzeyde saptanmıştır.

Mannoz bağlayıcı lektin, bağışıklık sistemi belirli immunoglobulinler yeteri kadar üretemeyen 5 ila 18 aylık çocuklarda enfeksiyona karşı korumada özellikle önemlidir. Erken çocukluk döneminde solunum yolu enfeksiyonları, alerji ve akut otitis media yaygın problemlerdendir. Bu durum immun sistemin gecikmiş matürasyonu ve antikor üretme kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Birçok yazar bu süreçte erken yaşlarda serum mannoz bağlayıcı lektin düzeyinin önemli olduğunu ve düşük MBL düzeylerinin anormal enfeksiyonlar ve alerjiler ile ilişkili olduğunu savunmaktadır (123). Doğumdan sonra gözlemlenen MBL'deki artış ve MBL'nin çocuklarda yetişkinlerden daha yüksek olabileceği gözlemi bu düşünceyle tutarlıdır.

Mannoz bağlayıcı lektin (MBL) eksikliği nispeten yaygındır. Eksiklik genel popülasyonun yaklaşık % 7'sinde bulunur. Lotz ve Knutsen ark. (124) yaptığı çalışmada MBL eksikliği olan 39 hastanın % 17'sinde spesifik antikor eksikliği (SAD) olduğu bulundu. *Streptococcus pneumoniae* antikor titrelerinin ilk değerlendirmede hastalarda sıklıkla koruyucu olmadığı görülmüştür. Ek olarak, MBL eksikliği olan hastaların % 87'sinde CD27⁺ hafıza B hücrelerde ve % 70'inde CD27⁺ IgD⁻ switched B hücrelerinde azalma izlenmiştir. MBL eksikliği olan hastalarda, tekrarlayan rhino sinopulmoner enfeksiyon öyküsü bildirilmiştir. Akut otitis media %87, tekrarlayan sinüzit %82, tekrarlayan pnömoni % 44 olarak bildirilmiştir. Ek olarak, bu kişilerin % 85'inde profilaktik antibiyotikler kullanılmış ve % 21'inde tedavi öncesi bir noktada intravenöz gammaglobulin (IVIG) gerekmiştir. SAD, MBL eksikliği olan bireylerin neredeyse yarısında saptanmıştır. Bu sonuçlar, MBL eksikliği olan hastalarda SAD gibi ek immünolojik anormalliklerin değerlendirilmesine şiddetle destek verir.

Kessel ve ark. (125) RRI olan MBL eksikliği saptanan 18 hasta ve MBL düzeyi normal 63 erişkin hastayı değerlendirmiştir. Bu hastalar 23 valentli pnömokok

polisakkarid aşısı ile aşılanmış ve 14 pnömokok serotipine karşı antikorlar ölçülmüştür. MBL eksikliği olan hastaların 15'i yeterli yanıt verirken 3 hasta pnömokok aşısına yanıtızsız kalmıştır. MBL düzeyi normal olan 63 hastanın 43'ünde yeterli yanıt görülürken, 20'sinde yanıt yetersizdir. MBL düzeyi normal hastalar ile düşük hastalar arasında pnömokok aşı cevabında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu çalışma MBL durumunun pnömokok polisakarit aşı yanıtında rol oynamadığını göstermektedir.

Koch ve ark. (126) MBL eksikliği olan çocuklarda solunum yolu enfeksiyon riskinde artış göstermişlerdir. En büyük risk, büyük oranda 6 ila 17 aylık çocuklarla sınırlıydı. MBL eksikliğinde 0-5 aylık çocuklarda enfeksiyon riskinin hafif arttığı görülmekle birlikte, 18-23 aylık çocuklarda artmış bir enfeksiyon riskiyle ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızda MBL ile yaş arasında pozitif korelasyon izlenmiş olup, yılda geçirilen ÜSYE arasında negatif korelasyon izlenmiştir.

Thorarinsdottir ve ark. (123) çocuklarda MBL düzeyi ile enfeksiyonlar ve immunglobulin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada MBL konsantrasyonunun ilk 2 yaşta giderek arttığını ve 4 yaş civarında benzer kaldığını saptamışlardır. Bu artış sağlıklı çocuklarda 1,9 kat, astımlı çocuklarda 1,7 kat ve rekürren otitis media olan çocuklarda 1,2 kat olup anlamlı derecede düşük düzeydeydi. Düşük MBL düzeyinin enfeksiyona yatkınlık yaratmadığı, fakat düşük IgA ve rekürren otitis media olan çocukların doğumda nispeten düşük MBL'ye sahip olduğu ve 4 yaşta önemli ölçüde azaldığı görüldü. Yapılan bir çalışmada 11 aylık rekürren otitis media olan bir kız hastada bakılan immunglobulin düzeyleri normal olup MBL düzeyi <0,5 ng/ml ile çok düşük saptanmıştır (126).

Adaptif bağışıklık sisteminin en yaygın immün yetmezliği olan IgA eksikliği 1:600 kişide görülür ve yaygın değişken immün yetmezlik, 1:25000 kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Bu nedenle MBL eksikliği IgA eksikliğinden 30 kat, yaygın değişken immün yetmezlikten 1000 kat daha sık görülür. MBL genindeki mutasyonlar sık görülür. Bu bireylerin % 5-8' inde çok düşük MBL serum seviyeleri saptanmıştır (123). Cedzynski ve ark. (127) yaptığı bir çalışmada solunum sistemi enfeksiyonu olan 291 hastayı dört gruba ayırmışlardır. Grup 1 de immün defet yok, grup 2 allerjisi olanlar, grup 3 humoral immün yetmezlik, grup 4 hücrel immün yetmezlik, grup 5 birden fazla hem humoral hem hücrel yetmezlik olan

çocuklardan oluşuyordu. Yaptıkları çalışmada MBL konsantrasyonunu değerlendirmişlerdir. Kontrol grubu ile tüm grupları kıyaslandığında anlamlı düşük saptanmıştır. En fazla düşüklük ise humoral immun yetmezlik ve birden fazla yetmezliğin beraber görüldüğü gruplarda saptanmıştır. Sonuçları eşlik eden bir bağışıklık defekti ile birlikte olsun ya da olmasın, mannoz bağlayıcı lektin yetersizliğinin, çocukluk çağında tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının oluşumu ile ilişkili olduğunu ve humoral bağışıklık bozukluğu olan çocuklarda bu ilişki özellikle güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

Rekürren otitis media, kulak tüpü takılan veya adenoidektomi gerektiren çocuklarda, nükseden sinüzit, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu ve ciddi, hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda MBL eksikliği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda SAD saptanan 4 olgudan adenoidektomi, tonsillektomi ve kulak tüpü operasyonu geçiren hastanın MBL düzeyi diğer 3 olguya göre en düşük düzeyde saptanmıştır. Aynı zamanda bu hastanın CD27 düzeyi de % 8,09 olarak ölçülmüş olup MBL ve CD27 arasında pozitif korelasyon izlenmiştir.

Frakking ve ark. (128) MBL eksikliğinin yenidoğanlarda erken başlangıçlı sepsis ve pnömoni riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Hibberd ve ark. (129) MBL eksikliğinin çocuklarda meningokoksemi ve menenjit riskinde artış ile ilişkili olduğunu ve tüm vakaların üçte birini oluşturabileceğini bildirmiştir. MBL eksikliği, çocuklarda ciddi, hayatı tehdit eden enfeksiyonlarla da ilişkilidir. Çalışmalar, çocuk ve yetişkinlerde düşük serum MBL düzeylerine neden olan kodon varyantları ile artmış tekrarlayan enfeksiyon riski arasında ilişki bulunduğunu göstermektedir. Pediatrik yaş grubundaki 266 hastada yapılan bir çalışmada MBL2 gen mutasyonları ile meningokokal menenjit riski arasında ilişkiye rastlanmıştır. Bu çalışmada meningokok enfeksiyonlu hastaların 1/3'ünde MBL2 gen mutasyonu saptanmıştır. MBL molekülünün Neisseria meningitidis'e bağlanarak bu mikroorganizmanın nötrofil ve makrofajlar tarafından fagosite edilmelerini hızlandırdığını deneysel olarak göstermişlerdir (130).

Pnömonokokal polisakkarit aşıda, 23 serotipin kapsüler polisakkaridi ve koruyucu olarak fenol bulunmaktadır. Aşının emniyetli olduğu gösterilmiştir. En sık görülen istenmeyen etki, olguların %30-50'sinde görülen enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik ve kızarıklıktır. Bu bulgular genellikle 48 saat içinde kaybolmaktadır.

Yineleyen dozlarda lokal yan etkiler daha sık görülmektedir. Ancak aksini gösterir veriler de vardır. Retrospektif bir çalışmada bir, iki ve üç doz pnömokokal polisakkarid aşı uygulanan 316.995 erişkin incelenmiş, enjeksiyon bölgesinde yan etkilerin sıklığı birinci dozda % 0,3, ikinci dozda % 0.7, üçüncü dozda ise % 0.5 olarak bildirilmiştir. Oranlar arasındaki fark anlamsız olarak bulunmuştur (52). Ateş ve miyalji gibi sistemik yan etkiler olguların %1'inden azında görülmektedir. Aşıya bağlı anafilaktik reaksiyon ve konvülsiyon gibi ciddi yan etkiler nadiren bildirilmekle birlikte, en sık görülen yan etkiler, 1/3 oranında lokal reaksiyon (ağrı ve endürasyon) ve % 2'den az olguda hafif ateş yükselmesidir. Aşı uygulanan çalışma grubundan 50 hastanın 2 (%4)'sinde hipertermik reaksiyon gelişmiştir. Ayrıca hastaların 2 (%4)'sinde lokal şişlik ve kızarıklık gözlenmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda literatürle uyumlu olarak %8 oranında spesifik antikor eksikliği saptanmıştır. Yine literatür ile uyumlu olarak bu hastalar 5 yaş altındaydı. Özellikle ciddi enfeksiyonlarda araştırılması gereken MBL düzeyi düşük olan hastaya rastlanmamıştır. Ayrıca spesifik antikor eksikliği saptanan 4 hastanın ortalama CD27 düzeyi <%20 saptanmıştır.

Çocukluk yaş grubunda tekrarlayan enfeksiyonlar ve özellikle akut solunum yolu enfeksiyonları önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Çocukluk çağında tekrarlayan enfeksiyonların varlığında; özellikle bu enfeksiyonlar beklenenden ağır seyreliyor; antibiyotik tedavileri ile tam düzelme olmuyor; uzamış antibiyotik tedavilerine gereksinim duyuluyor ve hastalık kronikleşiyor ise PİY 'den şüphelenilerek immün sistemin sayı ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Robin T, The ear, nose, pharynx and larynx, Rudolph's Pediatrics, Rudolph CD, Rudolph AM United States of America. MCGraw Hill, 2002: 1239-1280.
2. Pichichero ME. Evaluating the need, timing and the best choice of antibiotic therapy for acute otitis media and tonsillopharyngitis infections in children. *Ped Infect Dis J* 2000; 19: 131-140.
3. Lodha R, Puranik M, Natchu UC, Kabra SK. Recurrent pneumonia in children: clinical profile and underlying causes. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1170-1173.
4. Bush A. Recurrent respiratory infections. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56: 67-100.
5. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet* 2003; 361: 51-59.
6. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America 2012; 55: 86-102.
7. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America 2012; 55: 86-102.
8. Wald ER, Green MD, Schwartz B, Barbadora K. A streptococcal score card revisited. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14: 109-111.
9. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 205-211.
10. Cherry DK, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2005 summary. *Adv Data* 2007; 387: 1-39.
11. Helenius KK, Laine MK, Tähtinen PA, Lahti E, Ruohola A. Tympanometry in discrimination of otoscopic diagnoses in young ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 1003-1006.
12. Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 815-823.

13. Wald ER. Microbiology of acute and chronic sinusitis in children and adults. *Am J Med Sci* 1998; 316: 13-20.
14. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R. British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 260–275.
15. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/ clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics* 2009; 124: 9-15.
16. Bjornson CL, Johnson DW. Croup. *Lancet* 2008; 371: 329–339.
17. Fitzgerald DA. The assesment and managementof croup. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 73-81.
18. Teshome G, Gattu R, Brown R. Acute bronchiolitis. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 1019-1034.
19. Bawage SS, Tiwari PM, Pillai S, Dennis V, Singh SR. Recent Advances in Diagnosis, Prevention, and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus. *Adv Virol* 2013; 2013: 595-638.
20. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 56: 438-441.
21. Luksić I, Kearns PK, Scott F, Rudan I, Campbell H, Nair H. Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age - a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J* 2013; 54: 122-134.
22. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 284-289.
23. Jackson S, Mathews KH, Pulanic D, Falconer R, Rudan I, Campbell H, Nair H. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J* 2013; 54: 110-121.
24. Graham NM. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiol Rev* 1990; 12: 149–178.

25. Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 1991; 87: 129–133.
26. Bellanti JA. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients. *Drugs* 1997; 54: 1–4.
27. Esposito S, Razi CH. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide Urs Beat Schaad. *Arch Pediatr Infect Dis* 2016; 4: 310-339.
28. Wheeler JG. Evaluating the child with recurrent infections. *Am Fam Physician* 1996; 54: 2276–2282.
29. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 408–416.
30. Gruber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatric Allergy and Immunology* 2008; 19: 505-512.
31. Chang SH, Yang YH, Chiang BL. Infectious pathogens in pediatric patients with primary immunodeficiencies. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 503–515.
32. Salah M, Abdel-Aziz M, Al-Farok A, Jebrini A. Recurrent acute otitis media in infants: analysis of risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 1665–1669.
33. Kvaerner KJ, Nafstad P, Jaakkola JJ. Upper respiratory morbidity in preschool children: a cross-sectional study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1201–1206.
34. Conley ME, Notarengelo LD, Etzioni. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies: representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93: 190-197.
35. Huck K, Feyen O, Ghosh S, Beltz K, Bellert S, Niehues T. Memory B-cells in healthy and antibody-deficient children. *Clin Immunol* 2009; 131: 50-59.

36. Chang SH, Yang YH, Chiang BL. Infectious pathogens in pediatric patients with primary immunodeficiencies. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 503–515.
37. de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 13–18.
38. Hay AD, Wilson A, Fahey T, Peters TJ. The duration of acute cough in preschool children presenting to primary care: a prospective cohort study. *Fam Pract* 2003; 20: 696-705.
39. Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA* 2009; 302: 758–766.
40. Schaad UB, Principi N. The management of recurrent respiratory tract infections in children. *Europ Infect Dis* 2012; 6: 111–115.
41. Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 1355-1369.
42. Yalaz M, Kültürsay N. Respiratuvar sinsisyal virus enfeksiyonu ve riskli bebeklerde palivizumab profilaksisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2014; 57: 200-213.
43. Aujard Y., Fauroux B.. Risk factörs for severe respiratory syncytial virus infection in infants. *Respiratory Medicine* 2002; 96: 9-14.
44. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374: 893-902.
45. Bridy-Pappas AE, Margolis MB, Center KJ. *Streptococcus pneumoniae*: description of the pathogen, disease epidemiology, treatment, and prevention. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1193-1212.
46. Douglas RM, PAton JC, Duncan SJ, Hansman DJ. Antibody response to pneumoccal vaccination in children younger than five yyears of age. *J Infect Dis* 1983; 148: 131-137.

47. Pletz MW, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *Int J Antimicrobial Agents* 2008; 32: 199-206.
48. Schranz J. Pneumococcal conjugate vaccines: what do we know and what do we need? *Procedia in Vaccinology* 2009; 1: 189-205.
49. Esel D, Sümerkan B. Kayseri yöresinde en fazla invaziv hastalık etkeni olan pnömokok serogrupları. *Flora* 2002; 7: 53-56.
50. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201: 32-41.
51. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clinica Microbiology and Infection* 2009; 15: 1013-1019.
52. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines* 2004. 4th ed, Elsevier Inc, 2004: 529-588.
53. McIntosh ED, Fritzell B, Fletcher MA. Burden of paediatric invasive pneumococcal disease in Europe, 2005. *Epidemiology and Infection* 2007; 135: 644-656.
54. Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, Jernberg JB, Finberg RW. An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. *N Engl J Med* 1987; 316: 790-793.
55. Sorensen RU, Leiva LE, Javier FC. Influence of age on the response to *Streptococcus pneumoniae* vaccine in patients with recurrent infections and normal immunoglobulin concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 215-221.
56. Sorensen RU, Hidalgo H, Moore C, Leiva LE. Post-immunization pneumococcal antibody titers and IgG subclasses. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 167-173.
57. Sanders LA, Rijkers GT, Kuis W. Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 110-119.

58. 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.
59. Schatz M, Leung D, Goldstein S. Consultation and referral guidelines citing the evidence: how the allergist-immunologist can help. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 495–523.
60. Wernette CM, Frasch CE, Madore D. Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of human antibodies to pneumococcal polysaccharides. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 514–519.
61. Gross S, Blaiss MS, Herrod HG. Role of immunoglobulin subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. *J Pediatr* 1992; 121: 516–522.
62. 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.
63. Go ES, Ballas ZK. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 205–215.
64. Zielen S, Buhring I, Strnad N, Reichenbach J, Hofmann D. Immunogenicity and tolerance of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in nonresponders to the 23-valent pneumococcal vaccine. *Infect Immun* 2000; 68: 1435–1440.
65. Fried A, Bonilla F. Pathogenesis, diagnosis and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 396–414.
66. Boyle RJ, Le C, Balloch A, Tang M. The clinical syndrome of antibody deficiency in children. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 486–492.
67. Licciardi PV, Balloch A, Russell FM. Pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age produces functional immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 794–800.

68. Epstein M, Gruskay F. Selective deficiency in pneumococcal antibody response in children with recurrent infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 125–131.
69. Jeurissen A, Moens L, Raes M. Laboratory diagnosis of specific antibody deficiency to pneumococcal capsular polysaccharide antigens. *Clin Chem* 2007; 53: 505–510.
70. Uddin S, Borrow R, Haeneuy M. Total and serotype specific pneumococcal antibody titres in children with normal and abnormal humoral immunity. *Vaccine* 2006; 24: 5637-5644.
71. Sorensen R, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 1225.
72. Simell B, Kilpi T, Kayhry H. Pneumococcal carriage and otitis media induce salivary antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in children. *J Infect Dis* 2002; 186: 1106-1114.
73. Ortigas A, Leiva L, Moore C. Natural history of specific antibody deficiency after IgG replacement therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 71-75.
74. Hidalgo H, Inostroza J, Leiva L, Sorensen RU. Immunization and immune response to pneumococcal vaccination. *Rev Med Chil* 1996; 124: 287-292.
75. Jackson LA, Baxter R, Naleway AL, Belongia EA, Baggs J. Patterns of pneumococcal vaccination and revaccination in elderly and non-elderly adults: a Vaccine Safety Datalink study. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 37-39.
76. Crampton SP, Voynova E, Bolland S. Innate pathways to B-cell activation and tolerance. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1183: 58-68.
77. Berek C, Berger A, Apel M. Maturation of the immune response in germinal centers. *Cell* 1991; 67: 1121–1129.
78. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 33-40.
79. Defrance T, Taillardet M, Genestier L. T cell-independent B cell memory. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 330–336.

- 80.** Lagresle C, Bella C, Defrance T. Phenotypic and functional heterogeneity of the IgD-B cell compartment: identification of two major tonsillar B cell subsets. *Int Immunol* 1993; 5: 1259–1268.
- 81.** Liu YJ, Banchereau J. The paths and molecular controls of peripheral B-cell development. *The Immunologist* 1996; 4: 55–66.
- 82.** Weill JC, Weller S, Reynaud CA. Human marginal zone B cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 267–285.
- 83.** Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Lymphocyte development and antigen receptor gene rearrangement. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, (eds). *Cellular and Molecular Immunology*. 7th edn. Philadelphia, USA, Elsevier Saunders, 2012: 173–202.
- 84.** Kruschinski C, Zidan M, Debertin AS, von Horsten S, Pabst R. Agedependent development of the splenic marginal zone in human infants is associated with different causes of death. *Hum Pathol* 2004; 35: 113–121.
- 85.** Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 37–49.
- 86.** Toellner KM, Jenkinson WE, Taylor DR, Khan M, Sze DM, Sansom DM, et al. Low-level hypermutation in T cell-independent germinal centers compared with high mutation rates associated with T cell-dependent germinal centers. *J Exp Med* 2002; 195: 383–389.
- 87.** Mao C, Jiang L, Melo-Jorge M, Puthenveetil M, Zhang X, Carroll MC, Imanishi-Kari T. T cell-independent somatic hypermutation in murine B cells with an immature phenotype. *Immunity* 2004; 20: 133–144.
- 88.** McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG. Antigen-specific memory B cell development. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 487–513.
- 89.** Ahmed R, Gray D. Immunological memory and protective immunity: understanding their relation. *Science* 1996; 272: 54–60.
- 90.** Tiller T, Tsuiji M, Yurasov S, Velinzon K, Nussenzweig MC, Wardemann H. Autoreactivity in human IgG₁ memory B cells. *Immunity* 2007; 26: 205–213.

91. Shi Y, Yamazaki T, Okubo Y, Uehara Y, Sugane K, Agematsu K. Regulation of aged humoral immune defense against pneumococcal bacteria by IgM memory B cell. *J Immunol* 2005; 175: 3262–3267.
92. Stuart G. Tangye, Kim L. Good. Human IgMCD27 B Cells: Memory B Cells or “Memory” B Cells? *J Immunol* 2007; 179: 13-19.
93. Abbas AK, Lichtman AH. *Innate immunity. Cellular and Molecular Immunology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier- Saunders, 2005: 275-297.
94. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, Ezekowitz RA. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999; 284: 1313-1318.
95. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann N Y Academy of Sciences* 2009; 1173: 108-123.
96. Liszewsky MK, Farries TC, Lublin DM, Rooney IA and Atkinson JP. Control of the complement system. *Advances in Immunology* 1997; 61: 201–283.
97. Fujita T. Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 346-353.
98. Presanis JS, Kojima M, Sim RB. Biochemistry and genetics of mannan-binding lectin (MBL). *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 748-752.
99. Michael M. Frank, Kathleen E. Sullivan. Deficiencies of the Complement System. *Stiehm's Immune Deficiencies* 2014; 731–763
100. Sumiya M, Super M, Tabona P, Levinsky RJ, Arai T, Turner MW, et al. Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. *Lancet* 1991; 337: 1569-15670.
101. Kilpatrick DC. Mannan-binding lectin and its role in innate immunity. *Transfus Med* 2002; 12: 335-352.
102. Kessel DA, Hoffman TW, Velzen-Blad H, Zanen P, Rijkers GT. Response to pneumococcal vaccination in mannose-binding lectin-deficient adults with recurrent respiratory tract infections. *British Society for Immunology. Clinical and Experimental Immunology* 2014, 177: 272–279.

103. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 39–44.
104. Polosa R, Al-Delaimy WK, Russo C, Piccillo G, Sarv  M. Greater risk of incident asthma cases in adults with allergic rhinitis and effect of allergen immunotherapy: a retrospective cohort study. *Respir Res* 2005; 6: 153.
105. Cook GD, Strachan DP. Health effects of passive smoking-10. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999; 54: 357-366.
106. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking-6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal case control studies. *Thorax* 1998; 53: 204-212.
107. Karako  F, Dağlı E, Kut A, Pamuk u A.  ocuklarda pasif sigaraya maruziyetin serum kotinin düzeyi ile belirlenmesi. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 1998; 7: 77-82
108. Bossuyt X, Moens L, van Hoeyveld E. Coexistence of (partial) immune defects and risk of recurrent respiratory infections. *Clin Chem* 2007; 53: 124–130.
109. Herrod HG, Gross S, Insel R. Selective antibody deficiency to haemophilus influenza type b capsular polysaccharide vaccination in children with recurrent respiratory tract infection. *J Clin Immunol* 1993; 9: 429-434.
110. Ruuskanen O, Nurkka A, Helminen M, Viljanen MK. Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow-up. *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology* 2012; 172: 238–244.
111. Tuerlinckx D, Vermeulen F, P kus V, de Bilderling G, Glupczynski Y. Optimal assessment of the ability of children with recurrent respiratory tract infections to produce antipolysaccharide antibodies. *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology* 2007; 149: 295–302.
112. Quezada A, Norambuena X, Inostroza J, Rodríguez J. Specific antibody deficiency with normal immunoglobulin concentration in children with recurrent respiratory infections. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43: 292-297.

113. Hamil RJ, Watson DA, Zavell P. IgG antibody reactive with five *Streptococcus pneumoniae* serotypes in commercial intravenous immunoglobulin preparations and relationship to mouse protection. J Infect Dis 1992; 166: 38-42.
114. Vandenbruaene M, Colebunders R, Mascart-Lemone F, Haerden Y, Van Hove D, Peeters M, et al. Equal IgG antibody response to pneumococcal vaccination in all stages of human immunodeficiency virus disease. J infect Dis 1995; 172: 551-553.
115. Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: A systematic review of clinical effectiveness in adults. Vaccine 2002; 20: 2166-21673.
116. Van Kessel DA, van Velzen-Blad H, van den Bosch JMM, Rijkers GT. Impaired pneumococcal antibody response in bronchiectasis of unknown aetiology. Eur Respir J 2005; 25: 482-489.
117. Rita C, Rosado MM, Simona D, Vanessa G, Annarosa S. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 2-3.
118. Leiva HM, Lily E, Ricardo US. Recurrent Respiratory Infections, Specific Antibody Deficiencies, and Memory B Cells. J Clin Immunol 2013; 33: 57-61.
119. Siebert JN, Arnaud GLH, Stéphane G, Cécile D, Claire-Anne S. Memory B cell compartment constitution and susceptibility to recurrent lower respiratory tract infections in young children. Journal of Leukocyte Biology 2013; 93: 1-26.
120. Alachkar H, Taubenheim N, Haeney MR, Durandy A, Arkwright PD. Memory Switched B Cell Percentage and Not Serum Immunoglobulin Concentration Is Associated With Clinical Complications in Children and Adults With Specific Antibody Deficiency and Common Variable Immunodeficiency Clin Immunol 2006; 120: 310-318.
121. Piatosa B, Wolska-Kusnierz B, Pac M, Siewiera K, Galkowska E, Bernatowska E. B cell subsets in healthy children: reference values for evaluation of B cell maturation process in peripheral blood. Cytometry B Clin Cytom 2010; 78: 372-381.
122. Van Gent R, van Tilburg CM, Nibbelke EE, Otto SA, Gaiser JF. Refined characterization and reference values of the pediatric T- and B-cell compartments. Clin Immunol 2009; 133: 95-107.

- 123.** Thorarinsdottir HK, Ludviksson BR, Vikingsdottir T, Leopoldsdottir MO, Ardal B. Childhood Levels of Immunoglobulins and Mannan-Binding Lectin in Relation to Infections and Allergy. Blackwell Publishing Ltd. Scandinavian Journal of Immunology 2005; 61: 466–474.
- 124.** Lotz DR, Knutsen AP. Saint Louis University, St. Louis, MO. Association of Selective Antibody Deficiency in Patients with Mannose-Binding Lectin Deficiency. Ped Allerg Immun Pulmonol 2010; 4: 265-271.
- 125.** Kessel DA, van Hoffman TW, van Velzen-Blad H, Zanen P, Rijkers GT. Response to pneumococcal vaccination in mannose-binding lectin-deficient adults with recurrent respiratory tract infections. Clin Exp Immunol 2014; 177: 272–279.
- 126.** Koch A, Melbye M, Sorensen P, Homoe P, Madsen HO, Molbak K, et al. Acute respiratory track infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. JAMA 2001; 285: 1316-1321.
- 127.** Cedzynski M, Szemraj J, Swierzko AS, Bak-Romaniszyn L, Banasik M. Mannan-binding lectin insufficiency in children with recurrent infections of the respiratory system. Clin Exp Immunol 2004; 136: 304–311.
- 128.** Frakking FNJ, Brouwer N, van Eijkelenburg NKA, Merkus MP, Kuijpers TW, Offringa M, et al. Low mannose-binding lectin (MBL) levels in neonates with pneumonia and sepsis. Clin Exp Immunol 2007; 150: 255-262.
- 129.** Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA, Booy R, Levin M. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. Lancet 1999; 353: 1049-1053.
- 130.** Jack DL, Jarvis GA, Booth CL, Turner MW, Klein NJ. Mannose-binding lectin accelerates complement activation and increases serum killing of Neisseria meningitidis serogroup C. J Infect Dis 2001; 184: 836-845.

6. EKLER

EK 1.

HASTA VE KONTROL GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmacının/Hekimin Açıklaması

Fırat üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yapılacak olan bu çalışmanın amacı; Çalışmamızda tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları olan çocuklarda anti-pnömonokok polisakkarid antikor yanıtını araştırılması, antikor yanıtı bozukluğunun bu grup hastalardaki sıklığının saptanması ve bu hastalarda antikor yanıtının, sağlıklı kontrollerin yanıtlarıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan grupta CD27⁺ hafıza B hücre düzeyi ve mannoz bağlayıcı lektin düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada size/çocuğunuza ek hiçbir girişim yapılmadan rutin tetkik amacıyla damar yolundan alınacak kanlarınıza ilaveten sizin rızanızla 2 ml kan alınacaktır. Çalışmaya dahil edilen katılımcılar tek doz 23 valanlı unkonjuge pnömokok aşısı (Pneumovax 23) ile aşılanacaktır. Unkonjuge pnömokok aşısına karşı antikor cevabının değerlendirilmesi aşından hemen önce ve aşından 4 hafta sonra yapılacaktır. Bunun için alınan serum örneğinden unkonjuge polisakkarit pnömokok aşısına karşı total IgG cevabı değerlendirilecektir. Ayrıca tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan grupta mannoz bağlayıcı lektin ve CD27⁺ hafıza B hücre düzeyi çalışılacaktır.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzun tekrarlayan alt/üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmesidir. Çünkü pnömokok polisakkarid aşı cevap eksikliği; solunum yolunun tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarında 2 yaş üzerindeki çocuklarda aranması gereken bir primer B hücre immün yetmezliğidir.

Siz/çocuğunuz tamamen sağlıklısınız. Hastanemize genel tarama amacıyla başvurmuş bulunmaktasınız. Fakat sağlıklı çocuklarda da unkonjuge pnömokok aşısına karşı antikor cevabı yetersiz saptanabilmektedir. Çalışmaya dahil edilen katılımcılar tek doz 23 valanlı unkonjuge pnömokok aşısı (Pneumovax 23) ile aşılanacaktır. Unkonjuge pnömokok aşısına karşı antikor cevabının değerlendirilmesi aşından hemen önce ve aşından 4 hafta sonra yapılacaktır. Bunun için alınan serum örneğinden unkonjuge polisakkarit pnömokok aşısına karşı total IgG cevabı

değerlendirilecektir. Böylece sağlıklı grupta pnömokok polisakkarid aşı cevap eksikliğinin sıklığı tespit edilecektir.

Sizlerin bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz, araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecek ve size ek bir ödeme de yapılmayacaktır, katılmayı reddettiğiniz takdirde size uygulanan tanışal ve tedavi yaklaşımında herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir.

2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Ancak bunlardan en az zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışma sırasında ortaya çıkabilecek sonuçlar ve gelişebilecek sorunlar katılımcının kendisine ve sorumlusuna iletilecektir.

Bu bilgilendirmeden sonra araştırmaya katılmak isterseniz ilgili formu imzalayınız.

Katılımcının/ailesinin Beyanı

Sayın Prof. Dr. Mehmet KILIÇ başkanlığında Sayın Dr. Gökhan ÇAY tarafından Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda “ tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda pnömokok aşı cevap ile hafıza b hücre ve mannoz bağlayıcı lektin düzeylerinin değerlendirilmesi “ adlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafımıza aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek

herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Gökhan ÇAY' a 05058639063 ve F. Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başımıza belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. İmzalı bu form kağdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, nvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, nvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

EK 2.

KATILIMCI DEĞERLENDİRME FORMU

Adı soyadı:

TC kimlik no:

Yaş:

Doğum tarihi:

Cinsiyet:

Başvuru tarihi:

Dosya no:

Ağırlık:

Semptom başlama yaşı:

Boy:

Telefon:

Baş çevresi:

1.Hastanın şikayetleri hangi yaşta başladı?

2.Hastanın geçirdiği enfeksiyonların sayısı?

Yılda kaç kez ÜSYE geçiriyor?

Gribal enfeksiyon

Faranjit

Tonsillofaranjit

Larenjit

Yılda kaç kez otit?

Yılda kaç kez sinuzit geçiriyor?

Yılda kaç kez asye enfeksiyonu geçiriyor?

Pnömoni

Plevral ampiyem

Bronşiolit

Bronkopnömoni

Yılda kaç kez yumuşak doku enfeksiyonu geçiriyor?

Yılda kaç kez derin doku ve organ apseleri geçiriyor?

Karaciğer

Beyin

Akciğer

ekstrmitelerde derin yumuşak doku enfeksiyonu

yılda kaç kez idrar yolu enfeksiyonu geçiriyor?

yılda kaç kez gastroenterit geçiriyor?

etken hangi mikro organizma?

hasta aşağıdaki hastalıkları hayatı boyunca kaç kez geçirdi?

menenjit

ensefalit

beyin apsesi

osteomyelit

septik artrit

sepsis

3.fırsatçı enfeksiyon veya beklenmeyen mikroorganizmalar ile enfeksiyon hikayesi var mı?

p.jiroveci

mikobakteri

mantar

protozoon

4.hastada ağır ve tekrarlayan herpes, verru(sigil) molluscum ve hordeola enfeksiyonu hikayesi var mı?

5.hastada tekrarlayan aftöz stomatit, diş eti iltihabı ve perianal apse var mı?

6.hastada tekrarlayan ebv enfeksiyonu, tuberküloz, atipik mikobakteriler ve salmonella enfeksiyonları öyküsü var mı?

7.hastada yetersiz kilo alma ya da büyüme gelişme geriliği var mı?

8.hastada oluşan yaralar geç iyileşir mi?yara bölgesinde iltihap olurmu?

9.hastaya daha önce kan veya kan ürünleri verildi mi? transfüzyon sırasında herhangi bir reaksiyon görüldü mü?

10.hastaya daha önce ıvıg verildi mi?

11.hastanın kronik ishal kusma şikayeti var mı?ishal etkeni olarak hiç giardia ya da mantar saptandı mı?

12.ağızda ya da ciltte kronik ya da tekrarlayan mantar enfeksiyonu var mı? özellikle bu şikayetleri 1 yaşından sonra devam ediyor mu?

13.hastanın enfeksiyonlarının tedavisi için kaç kez ıv antibiyotik kullanımı oldu? tedavi süreleri ne kadardır?

14.enfeksiyonların tedavisi için 2 ay veya daha fazla antibiyotik kullanımı oldu mu?

15.hastada sürekli olan burun skıntısı, ağzı açık uyuma ve horlama şikayetleri varmı?

16.hastada herhangi bir yabancı cisim aspire ettikten sonra morarma öksürük, nefes darlığı atağı geçirdi mi?

17.hastada tırnak, kıkırdak , saç bozukluğu var mı?

cilt, saç ve gözlerde hipopikmentasyon, saçlarda seyrelme, dökülme, gümüş saç rengi, tırnaklarda kısmi/tam yokluk, vitiligo vb

18.anne baba ve kardeşlerinde ve yakın akrabalarında allerji hastalık (astım, allerjik rinit, ürtiker, atopik dermatit, besin allerjisi, ilaç allerjisi, nazal polip, kistik fibrozis) var mı?

19.hasta bu şikayetler nedeni ile kaç kez hastaneye yattı? tanı? tedavi?

özgeçmiş-soygeçmiş

20.anne baba arasında akrabalık var mı?

21.hastanın doğum şekli, kilosı, haftası nasıldır? doğumdan hemen sonra veya ilk bir ayda hastanede ya da yoğun bakım ünitesinde yattı mı?

22.hastanın beslenme öyküsü nasıl?(anne sütünü ne kadar aldı, ek besinlere hangi ayda geçildi?)

23.hastaya şu ana kadar yapılan aşılar nelerdir? aşı sonrası komplikasyon oldumu? (özellikle bçg, polio) hastanın aşı karnesi incelenecek ve yapılan aşılar yazılacak

24.hastanın ameliyat olma hikayesi varmı (adenoidektomi ya da tonsillektomi, kulak tüpü takılması, splenektomi)

25. göbek kordonu kaçınıcı gün düştü?

26.yenidoğan döneminde kalsiyum düşüklüğüne bağlı havale oldumu?

27.ailede düşük, ölü doğum ve ölen erkek çocukların sayısı nedir?(hastanın 1. derece akrabalarını kapsayacak şekilde sorulmalı)

28.ailde primer immun yetmezlik için öykü var mı?(anne-baba, amca, dayı, hala, teyze, büyüanne büyükbaba, kuzenler)

29.kardeş ölüm hikayei var mı? ölüm nedeni? sık hastalık geçirme öyküsü var mı? immun yetmezlik nedeniyle ölen kardeş var mı?

30.evde kaç kişi yaşıyor?

31.ailede sigara içen var mı?

32.çocuğa gündüz kim bakıyor?(anne baba kardeş, akrabalar, bakıcı, kreşe gidiyor mu?)

LABARATUVAR TETKİKLERİ

1. BASAMAK TESTLER

WBC

HBG

HTC

PLT

ALS

ANS

EOZİNOFİL SAYISI

MPV

GLUKOZ

T. PROTEİN

ALBUMİN

CA

P

ALP

PTH

ÜRE

KREATİNİN

SEDİMENTASYON

CRP

IGG

IGM

IGE

IGA

IGG1

IGG2

IGG3

IGG4

PPD

KAN GRUBU

ANTİ-A

ANTİ-B

ASO

GAİTA MİKROSKOBİSİ

BOĞAZ KÜLTÜRÜ

AKCİĞER GRAFİSİ

WATERS GRAFİSİ

YAN KAFA GRAFİSİ

SFT

TİT

FX5

PHADİATOP

PRİCK TESTİ

KANDİDA TESTİ 1/100 1/1000

C3

C4

ANTİ-HBS AB

ANTİ-TETANOZ AB

ANTİ -RUBELLA AB

ANTİ-HİB

ANTİ-KIZAMIK AB

ANTI HIV

2.BASMAK TESTLER

CD3

CD3CD4

CD3CD8

CD4/CD8CD19

CD20

CD22

CD16+CD56

CD4 CD25 FOXP3

POLİSAKKARİT AŞI CEVABI

*AŞI ÖNCESİ

*AŞI SONRASI

NBT

AFP

NBT

AFP

CH50

CEA

VİTAMİN B12

CMV

LENFOSİT UYARI TESTİ CD25

DİHİDRO-RODAMİN 123

ÜRİK ASİT

EBV

PANOROMİK GRAFİ

3. BASAMAK TESTLER

CD45RA

CD45RO

CD11

CD15

CD18

CD27/ CD 19

ADA

PNP

BOMBAY KAN GRUBU

PERİFERİK GEN ANALİZİ

MUTASYON ANALİZİ

TER TESTİ

GÖRH

MBL

7. ÖZGEÇMİŞ

18.02.1983 tarihinde Hatay'ın Hassa ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi Hassa 15 Kasım İlkokulu'nda, ortaokulu ve liseyi Hassa Lisesi'nde okudum. 1999 da Hassa Lisesi'nden mezun oldum ve aynı yıl Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. 2006 yılında mezuniyet sonrası mecburi hizmet görevime Bayburt Devlet Hastanesi'nde başladım. 2008-2012 yılları arasında Bayburt ilinde Aile hekimi olarak görev yaptım. 2013 yılında Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalın da asistanlık görevine başladım.

