

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDAKİ SALMONELLA TYPHI
ENFEKSİYONUNDA HUMORAL VE HÜCRESEL İMMÜNİTE

UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Ender ÇİFÇİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Metin KILINÇ

GAZİANTEP - 2002

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDAKİ SALMONELLA TYPHI
ENFEKSİYONUNDA HUMORAL VE HÜCRESEL İMMÜNİTE

UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Ender ÇİFÇİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Metin KILINÇ

GAZİANTEP - 2002

İÇİNDEKİLER	SAYFA
1) ÖNSÖZ.....	II
2) KISALTMALAR.....	III
3) TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
4) a.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
b.Genel Bilgiler.....	2
1.Salmonella.....	2
1.1.Tarihçe.....	2
1.2.Etiyoloji.....	3
1.3.Epidemiyoloji.....	5
1.4.Patogenez ve Patoloji.....	6
1.5.Klinik.....	7
1.6.Komplikasyonlar.....	9
1.7.Tanı.....	9
1.8.Tedavi.....	9
1.9.Korunma.....	10
1.10.Salmonellaların Antijenik Yapıları.....	10
2. İmmün Sistem.....	12
2.1.Hücreyel İmmünite.....	15
2.1.1.T Lenfositleri.....	15
2.1.2.T Lenfosit Subpopülasyonları.....	17
2.1.3.Killer ve Natürel Killer.....	20
2.1.4. İmmün Hücre Etkileşimi.....	21
2.2 .Hümorale İmmünite.....	23
2.2.1.İmmünoglobulinler.....	25
2.2.2.İmmünoglobulinlerin Moleküler Yapısı.....	26
2.2.3.İmmünoglobulin Tipleri.....	27
c.GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
d.BULGULAR.....	35
e.TARTIŞMA.....	54
f.SONUÇ.....	59
5) TÜRKÇE ÖZET.....	61
6) YABANCI DİLDE ÖZET.....	62
7) KAYNAKLAR.....	63

TEŐEKKÜR

Asistanlığım süresince yetiŐmemde emeği geçen hocalarım sayın Prof. Dr. M. Yavuz COŞKUN, Doç. Dr. Metin KILINÇ, Doç. Dr. Ziya BAYRAKTAROĐLU Doç. Dr. AyŐe BALAT'a, tezimin hazırlanmasında yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr.Ercan SİVASLI, Yrd.Doç.Dr. Mustafa NAMIDURU, Yrd. Doç. Dr. Kutluhan YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Elif GÜLER, Uzm.Dr. Murat KARAOĐLAN'a, Pediatrik Hematoloji alıŐanları Gülper KOYUNCU ve Serdar ÖZTUZCU'ya, katkılarını esirgemeyen mesai arkadaşlarıma, içtenlikle teŐekkür ederim.

Dr. M.Ender ÇİFTÇİ

KISALTMALAR:

S. typhi	: Salmonella typhi
S. paratyphi	: Salmonella paratyphi
μ	: Mikron
S	: Smooth (Düz)
R	: Rough (Kuru, granüllü)
O antijen	: Somatik antijen
H antijen	: Kirpik antijeni
Vi antijen	: Yüzeysel antijen
SS agar	: Salmonella-Shigella agar
APC	: Antigen presenting cell, Antijen takdim eden hücre
CD	: Clusters of differentiation
Con-A	: Concanavalin A
FAB	: Fragment of antigen binding, Antijen bağlayan parça
FC	: Fragment of cristallizable, Kristalize olabilen parça
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
MHC	: Major histocompatibility complex
NK	: Natural killer
K	: Killer
PHA	: Phytohemagglutinin
TC	: Sitotoksik T lenfosit
TCR	: T Cell Reseptör
TH	: Helper T Lenfosit
TNF	: Tumor necrosis factor, Tümör nekroz faktör
TS	: Supresör T Lenfosit

TABLO

1) Salmonella bakterilerinin biyokimyasal özellikleri.....	4
2) Salmonella enfeksiyonlarının ortak özellikleri.....	7
3) Sık rastlanılan salmonella türlerinin antijenik formülleri.....	12
4) IgG alt sınıflarının özellikleri.....	28
5) Hastaların yaş grubu ve cinsiyetlerine göre dağılımı.....	35
6) Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki ALT ve AST değerlerinin karşılaştırılması.....	36
7) Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki serum Ig değerlerinin yaşlarına göre normal değerler ile karşılaştırılması.....	37
8) Sağlıklı Türk çocuklarının serum immüoglobulinlerinin yaşa göre normal değerleri	38
9) Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki serum IgA, IgM ve IgG değerleri	39
10) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki serum IgA değerleri.....	40
11) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki serum IgM değerleri.....	41
12) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemindeki serum IgG değerleri	42
13) Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki T lenfosit subgruplarının yaşlarına göre normal değerler ile karşılaştırılması.....	43
14) Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerinde tespit edilen T lenfosit subgrup değerlerinin karşılaştırılması.....	45
15) Kanda lenfosit subpopulasyonlarının relatif (%) normal değerleri.....	46
16) Kanda lenfosit subpopulasyonlarının absöüt normal değerleri.....	47
17) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki total B lenfosit değerleri.....	48
18) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki T helper lenfosit değerlerinin karşılaştırılması.....	49
19) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki T Supresör/Sitotoksik lenfosit değerlerinin karşılaştırılması	50
20) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki Naturel Killer lenfosit değerlerinin karşılaştırılması.....	51
21) Aktive T lenfositlerin yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki değerlerinin karşılaştırılması.....	51
22) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerinde T helper/ T supresör değerlerinin karşılaştırılması	52
23) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki Total B lenfosit değerlerinin karşılaştırılması.....	53

ŞEKİL

1) Hematolenfoid gelişim.....	14
2) T Lenfosit Reseptörü (TCR ₂).....	15
3) Bir IgG molekülünün şematik yapısı.....	26
4) IgG subgruplarının şematik yapısı.....	28
5) Serum IgA ve sekretuar IgA'nın şematik yapısı.....	29
6) IgM'in şematik yapısı.....	30
7) Hastaların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılımı.....	35
8) Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki ALT ve AST değerleri.....	36
9) Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki serum IgA, IgM ve IgG değerlerinin karşılaştırılması.....	39
10) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki serum IgA değerlerinin karşılaştırılması.....	40
11) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki serum IgM değerlerinin karşılaştırılması.....	41
12) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemindeki serum IgG değerlerinin karşılaştırılması.....	42
13) Tifolu hastaların başlangıç dönemindeki lenfosit subgruplarının yaşlarına göre normal değerler ile karşılaştırılması.....	44
14) Tifolu hastalarda iyileşme dönemindeki lenfosit subgruplarının yaşlarına göre normal değerler ile karşılaştırılması.....	44
15) Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerinde tespit edilen T lenfosit subgrup değerlerinin karşılaştırılması.....	45
16) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki total B lenfosit değerleri.....	48
17) Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki T helper lenfosit değerlerinin karşılaştırılması.....	49
18) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki T Supresör/Sitotoksik lenfosit değerleri.....	50
19) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki Naturel Killer lenfosit değerleri.....	51
20) Aktive T lenfositlerin yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki değerleri.....	52
21) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerinde T helper/ T supresör değerleri.....	53
22) Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki Total B lenfosit değerleri.....	53

GİRİŞ VE AMAÇ

Salmonella enfeksiyonları; dünyanın her bölgesinde, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, bütün yaş gruplarında görülen ve yılın her mevsiminde rastlanılan, bir kısmı insanlarda, bir kısmı hayvanlarda, bir kısmı da hem insanlarda hem hayvanlarda hastalık yapan 2.200'den fazla serotipi tanımlanan Enterobacteriaceae ailesinden Salmonellaların meydana getirdiği enfeksiyonlardır(1). Bu enfeksiyonlar 4 tip klinik sendroma neden olurlar. Bunlar 1) akut gastroenterit veya gıda zehirlenmeleri, 2) ateşli barsak hastalığı (tifo veya paratifo), 3) lokalize enfeksiyonlu veya enfeksiyonsuz septisemi, 4) gizli enfeksiyon ve taşıyıcılık olarak belirlenir. Bu şekiller birbirine dönüşebilir(2).

Bu hastalığın etiyolojik, epidemiyolojik ve immünolojik yönleri üzerinde oldukça çok sayıda çalışmalar yapılmış bulunmaktadır(3-7). Salmonella typhi (S. typhi) ve S. paratyphi enfeksiyonlarını geçiren hastaların kanında antikorların oluştuğu ve enfeksiyonlara karşı kuvvetli bir bağışıklığın geliştiği bilinmektedir. Bu etkenlerle ikinci kez karşılaşmada, humoral ve hücrel immüniteye bağlı olarak enfeksiyon birinciden daha hafif seyretmektedir.

Yapılan çalışmalarda hücrel immün yanıtın, humoral immün yanıt kadar önemli olduğu ve hastalık dönemlerinde immünite farklılıklarının olduğu bildirilmektedir (8-10).

Bu nedenle, çocuklarda tifo hastalığında, hastalığın başlangıç ve iyileşme dönemlerinde, antikor düzeyleri ve periferik kanda T lenfosit subgrupları oranlarındaki değişikliklerin araştırılması planlandı.

GENEL BİLGİLER

1. Salmonella: Patojen bağırsak bakterilerinden salmonella grubunun herhangi tipiyle meydana gelen bir enfeksiyondur.

1.1. Tarihçe: Tifüs veya tifo sözcüğü eski Yunanca'da 'duman', 'sis' anlamına gelmektedir. Bu nedenle eskiden şuur bulanıklığı ve dalgınlık ile seyreden ateşlere tifüs veya tifo denilmiştir. Bunların ayrı hastalıklar olduğu anlaşıldıktan sonra tifoya 'tifüs abdominalis', tifüse ise 'tifüs ekzantematikus' isimleri verilmiştir.(8). Ülkemizde halk arasında tifo hastalığı 'kara humma' adı ile de anılmaktadır.

Tifo ilk kez 19 yüzyılın başlarında Fransız klinisyenler tarafından bildirilmiştir. 1829'da Bretonneau ve Chomel tifodaki anatomik özellikleri saptamışlar ve hastalığı ağır enterik enfeksiyon olarak tanımlamışlardır. 1836'da Pierre Louis tifoda ince barsaklar, lenf nodları, dalak ve derideki patolojik lezyonları, barsaktaki hemoraji ve perforasyonu göstermiştir. Salmonella grubu bakterileri içinde yer alan en patojen olarak bilinen S. Typhi ilk kez 1880 yılında Eberth tarafından tifolu bir hastanın mezenter lenf nodülleri ve dalağından izole edilmiştir. Bu nedenle tifo basili 'Eberth basili' olarak anılmaktadır. Gaffky ise 1884 yılında, tifo hastalığından ölmüş kişilerin mezenterik lenf nodlarından basilleri saf kültür olarak üretmiştir. 1885-1887 yıllarında Robert Koch, tifolu hastaların bağırsak mukozası ve karaciğerinde, A. Pfeiffer hastaların gaitasında, Vilchur kanda ve Hueppe hastanın idrarında S.typhi bakterilerini göstermiştir. 1896'da Widal tifo basillerinin iyileşme dönemindeki hastaların serumları ile karşılaştırıldığında çöktüğünü ve hareketlerini yitirdiğini saptamış, ilk kez 'aglutinin' sözcüğünü kullanmıştır. Aynı yıllarda tifo aşısı deneysel olarak, daha sonrada insanlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır(11-13).

Salmonellaların günümüzde de kullanılan serotiplendirme ve sınıflandırması, Kauffman ve White'ın 1920-1950 yılları arasında yüzey antijenleri ve antikorları ile yaptıkları çalışmaların ürünüdür.(11-13). 1948'de Theodore Woodward ve arkadaşları tifolu hastaları kloramfenikol ile başarıyla tedavi etmişlerdir(11).

1.2. Etiyoloji: Enterobacteriaceae familyasında yer alan Salmonella cinsi mikroorganizmalar 1-3 mikron (μ) boyunda, 0.5-0.8 μ eninde, sporsuz, kapsülsüz, aerob, hareketli (S. Gallinarum ve S. Pullorum hariç) gram negatif basillerdir. Karbonhidratlardan laktoza etkisiz, glükoz, mannit ve sorbitolü asit-gaz yaparak (S. Typhi sadece asit yapar) fermente ederler. Salmonellalar sükroz ve adanitolü parçalayamaz ve triptofandan indol oluşturamazlar. Ancak sitrattan karbon kaynağı olarak faydalanabilirler. Kükürtlü maddelerden H₂S yaparlar. Glükozdan asit oluşturması nedeniyle metil kırmızısı deneyi pozitif ve asetil metil carbinol yapamadığından Voges-Proskauer deneyi negatidir (Tablo 1). Üreaz enzimleri bulunmadığından Salmonella'lar üreyi etkileyemezler(14, 15).

Aerob ve fakültatif anaerob olan Salmonella'lar adi vasatlarda kolaylıkla ürerler. İdeal üremeleri pH:7.2 ve 37 °C'de olmakla beraber, 20-42 °C'de de üreyebilirler. Sıvı vasatlarda homojen bulanıklık, jelozda 2-3 mm çapında yuvarlak, düzgün düzeyli, düz kenarlı (Smooth:S) koloniler yaparlar. Granüllü kuru koloni (Rough:R) yapmazlar (16).

Salmonella'lar ısıya dayanıksız olup, 55 °C'de 20 dakikada ölürlür. Soğuğa karşı dirençlidirler. Bu nedenle soğuk besin maddelerinde canlılıklarını uzun süre muhafaza etmelerinin epidemiyolojik yönden önemi büyüktür. Salmonella'lar antiseptiklerden kolay etkilenirler. Malaşit yeşili, brillant yeşili ve sodyum deoksilat gibi maddelerin belirli konsantrasyonları birçok enterobakterilerin üremesini engellediği halde Salmonella'ların üremesini etkilemezler(14, 16).

Tablo 1. Salmonella bakterilerinin biyokimyasal özellikleri(16).

Salmonella Türleri	Üç Şekerli Demirli Besiyeri												
	Hareketli	Glüköz	laktöz	Sakkaroz	Mannitol	Ksiloz	H ₂ S	Indol	sitrat	Metil red	Voges-Proskauer	Yatkı kısım	Dip kısım
S. typhi	+	A	-	-	A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	+	+	-	-	A
S. paratyphi A	+	AG	-	-	AG	-	-	-	+	+	-	Alk	AG
S. paratyphi B	+	AG	-	-	AG	AG	+	-	+	+	-	Alk	AG
S. Typhimurium	+	AG	-	-	AG	<input type="checkbox"/>	+	-	+	+	-	Alk	AG
S. Choleraesuis	+	AG	-	-	AG	AG	<input type="checkbox"/>	-	+	+	-	Alk	AG
S. Enteritidis	+	AG	-	-	AG	AG	+	-	+	+	-	Alk	AG

: Değişken AG: Asit ve Gaz - : Negatif

A : Yalnız Asit Alk: Alkalen + : Pozitif

1.3. Epidemiyoloji: Salmonella esas olarak hayvanların patojenidir. Hemen tüm hayvan türlerinde saptanmıştır. Salmonellaların bir kısmı insana oldukça adapte olmuştur. S. typhi hemen daima insanda hastalık yapar. S. paratyphi A, S. schotmuelleri (S. paratyphi B), S. hirshfeldii (S. paratyphi C) daha çok insanda hastalık yapmakla birlikte hayvanlarda da nadiren hastalık yapabilirler. Bunların dışındaki salmonella serotipleri hayvanlar arasında yaygın olarak enfeksiyonlara neden olur. İnsanlara bulaştırma açısından en önemlilerin başında kümes hayvanları (tavuk, ördek, kaz vs), bunların ürünleri ve özellikle yumurta gelmektedir. Bunların dışında sığır etinden, günlük süt ve süt ürünlerinden, evde beslenen kedi, köpek, kaplumbağa gibi hayvanlardan bulaşabilir. S.typhi sadece insanda enfeksiyon yapan bir bakteridir. Bu yüzden sağlıklı ve duyarlı kişiye bulaşması tifolu hastalardan veya taşıyıcı olan kişilerden, çoğu kez fekal-oral yol ile olmaktadır. Tifolu hastalar dışkı ve idrarlarıyla bol miktarda basil çıkarırlar. Kontamine suların içilmesi, kullanılması, bu sularla ıslatılan veya sulanan sebze ve meyvelerin çiğ olarak yenmesi hastalığın bulaşmasında en önemli yoldur. Tifo basili su, buz, toz, kuru atıklarda haftalarca canlı kalabilme özelliğine sahiptir. Bakterinin miktarı enfeksiyon oluşma olasılığını etkiler. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda 10^7 bakteri alanların yarısında enfeksiyon gelişirken, antibiyotik alarak bağırsak florası değiştirilen kişilerde, daha az sayıda salmonellaların hastalık oluşturduğu bildirilmektedir(14-16).Tifonun coğrafi dağılımına bakıldığında su ve gıdaların fekal kontaminasyonunun söz konusu olduğu ülkelerde endemik olduğu görülmektedir. Orta ve Güney Amerika, Doğu Avrupa ülkeleri, Orta Doğu, tüm Afrika kıtası ve Güney Asya'da S. Typhi enfeksiyonları yaygındır. Gelişmiş ülkelerde tifo hastalığının kontrolü tümüyle gıda hijyeninin ve temiz içme suyunun sağlanması ile ilişkilidir.

Ülkemizde tifo endemik bir hastalıktır, zaman zaman salgınlara yol açmaktadır. 1945 İzmit ve Eskişehir, 1956 Balıkesir, 1981 Ankara salgınları örnek verilebilir (17, 18). Tifo olguları ve salgınları Türkiye'de dahil endemik bölgelerde yaz aylarında daha fazla görülmektedir. Ülkemizde Temmuz ayında artmaya başlamakta, Ağustos, Eylül, Ekim'de en yüksek seviyeye ulaştıktan sonra azalmakta ve kış aylarında az sayıda devam etmektedir(19-21).

Tifo büyük çocuk ve genç erişkinlerde diğer yaş gruplarına göre daha fazla görülmektedir. İki yaş altındaki çocuklarda S. Typhi'ye bağlı enfeksiyonlar tifo kliniğinden çok bakteriyemi ve sepsis şeklinde seyretmektedir(22, 23).

1.4. Patogenez ve patoloji: Bakterilerin giriş kapısı ağız-mide-ince bağırsak yoludur. Oral yolla alındıktan sonra mideye gelir. Salmonellalar mide asidine duyarlıdır fakat gıdalarla alındığında bu etkiden korunabilirler. Diğer yandan mide asiditesinde bozukluk olduğu durumlarda (aklorhidri,gastrektomi, antiasit kullanımı gibi) bu engeli kolayca aşarlar. Mideyi geçen tifo basilleri ince barsakta Peyer plakları ve submukozadaki lenfoid dokuda bulunan lenfosit ve makrofajlar ile karşılaşılır. Burada makrofajlar tarafından fagosite edilen S. Typhi hücre içinde yaşama ve çoğalma yeteneğine sahiptir. Bu özellik tifo patogenezinde rol oynayan en önemli mekanizmalardan biridir. İnce bağırsakta ve lenfatik sistemde 1-3 gün içinde çoğalarak torasik duktus yoluyla kan dolaşımına karışırlar. Bu ilk bakteriyemide kana karışan bakteri sayısı azdır. Karaciğer, dalak, kemik iliği makrofajları tarafından temizlenir ve bu hücrelerin içindedeki çoğalmaya devam eder. Hücre içinde belli bir sayıya ulaştıktan sonra bakteriler kan dolaşımına karışır, bu ikinci bakteriyemiyle birlikte klinik belirtiler başlar. Salmonella'ların harap olmasıyla serbest kalan endotoksinler ateş, baş ağrısı, lökopeni gibi hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Kan dolaşımına geçen tifo basilleri vücudun tüm organ ve dokularına yayılırlar. Bakterinin yayıldığı dokularda esas yapıyı infekte makrofajlar, mononükleer lökositlerin birikmesinden oluşan tifo nodülü denilen patolojik lezyonlar oluşturur. İnce barsak, mezenterik lenf nodları, karaciğer, kemik iliği başta olmak üzere hemen her dokuda bu lezyonların etkisiyle kılcal damarların oklüzyonu ile granülomatöz lezyonlarda nekroz gelişir. Terminal ileumdaki Peyer plaklarında nekroz ve ülserasyon sonucu kılcallarda harabiyet nedeniyle barsak kanaması görülebilir. İnce barsaktaki tifo lezyonları çoğu kez mukoza ve submukozaya sınırlı olmakla birlikte bazen muskuler tabaka ve serozada penetrasyon ve intestinal perforasyona yol açabilir. Çocuklarda barsaklarda hemoraji ve perforasyon nadirdir(1, 24).

İkinci bakteriyemi sırasında tifo basilli safra kesesine de ulaşır, bu ortamda çoğalır. Safra ile barsağa geçen basiller ince barsağın tekrar enfeksiyonuna yol

açar. İkinci kez Peyer plaklarına gelen bakteriler güçlü bir inflamatuvar yanıtı yol açarlar. Bu olay nekroz, ülserasyon, hemoraji ve perforasyonu kolaylaştırır. Herhangi bir komplikasyon olmadığı takdirde barsak lezyonları iyileşir ve skar yada darlık gelişmez(11-13, 25).

1.5. Klinik: Salmonella enfeksiyonları 4 klinik sendroma neden olurlar. Bunlar 1)akut gastro enterit, 2)ateşli barsak hastalığı(tifo veya paratifo), 3)lokalize enfeksiyonlu veya enfeksiyonsuz septisemi, 4)gizli enfeksiyon ve taşıyıcılık olarak belirlenir.

Tablo 2: Salmonella enfeksiyonlarının özellikleri(16)

	Genel İnfeksiyon	Septisemi	Gastroenterit
Kuluçka Süresi	7-20 gün	Değişken	8-48 saat
Başlama	Sinsi	Birdenbire	Sinsi
Ateş	Yavaş yavaş yükselme, plato yapma, Typhoid dönem	Hızla yükselme Sonra tipik septik İniş çıkışlar	Genellikle düşüktür
Hastalık Süresi	Birkaç hafta	Değişken	2-5 gün
Mide-Bağırsak belirtileri	Önce kabızlık sonra ishal	Çoğu kez yoktur	Bulantı,kusma başlangıçta ishal
Kan Kültürleri	1. ve 3. haftalar arasında pozitif	Yüksek ateşli dönemlerde pozitif	Negatif
Dışkı Kültürleri	2. haftadan sonra pozitif	Bazen pozitif	Pozitif

1.Gastroenterit veya gıda zehirlenmeleri salmonella enfeksiyonlarının en sık klinik şeklini oluşturur.Enfeksiyonun şiddeti hafif veya ağır olabilir.

Semptomlar kontamine gıdanın alınmasından sonra 48 saat içinde başlar. Bulantı, kusma, diyare, ağır abdominal kramp olur. Dışkı çok sayıda ve suludur. Bu hastalar klinik olarak basilli dizanteriden ayrılamaz. Pembe maküller(taş rose) ve meningismus bazen gözlenir. Dalak bazen büyür. Ağır vakalarda, hasta dehidrate olabilir, ağır dolaşım bozukluğu ve ölüm olabilir. Antibiyotikler ve barsak motilitesini azaltan ilaçlar önerilmez.

2. Septisemi en sık 3 aylıktan küçük çocuklarda görülür ve klinik olarak diğer bakterilerle olan septisemilerden ayırt edilemez. Salmonellalar daha büyük çocuklarda da intermittan ateş, titreme, iştahsızlık, ve kilo kaybı ile ağır bir tabloya yol açabilir. Birlikte apandisit, kolesistit, peritonit, veya salpenjit olabilir

3. Gizli enfeksiyon ve taşıyıcılık nadir değildir (%0.2).Bir çok taşıyıcıda enfeksiyon kaynağı saptanamaz. Taşıyıcılık yıllarca sürer ve spontan olarak düzelir.

4. Ateşli barsak hastalığı tifo ve paratifoları kapsayan bir terimdir. S.typhi'nin etken olduğu enterik ateşe tifo, S.paratyphi A, S. Schottmuelleri (S. Paratyphi B), S. Hirshfeldii (S. Paratyphi C) başta olmak üzere diğer salmonellalara bağlı olarak gelişen enterik ateşe paratifo denilmektedir. İnkubasyon dönemi ortalama 10-14 gündür. Tifoda hastalığın birinci haftasında ateş, baş ağrısı, kırıklık ve iştah kaybı görülür. Ateş bir hafta içinde giderek artar. Başlangıçta lökositoz olurken, bakteriyi öldürebilen PMN (polimorfonükleer) lökositlerin bakteriyi içinde bulunduran hücreleride öldürmesi nedeniyle lökopeni meydana gelir. İkinci haftada ateş 40-41⁰ C'ye kadar yükselir ve sürekli. Nabız ateşle beraber yükselmez (Diskordans). Taş rose'ler vardır. Dalak ve karaciğer büyür, reaktif hepatit bulguları görülebilir, belirtilerde artma görülür. Dil kuru ve paslıdır. Üçüncü haftada belirtiler dahada şiddetlenir. Somnolans, deliryum ve ajitasyon görülür. Peristaltizmin artmasına bağlı ishal başlayabilir.Dördüncü hafta iyileşme dönemidir. Komplikasyon olmazsa ateş giderek düşer, nabız hızlı fakat dolgunlaşır. Tifonun ilk haftasında, hastalarda bronşit benzeri tablo bulunur. Burun kanaması ve ses kısıklığı olabilir. Beş yaş altındaki çocuklarda klinik tipik tifo kliniğinden çok bakteriyemi ve sepsis şeklinde seyreder(1, 2, 25, 26). Annede tifo varsa, bakteriler plasenta aracılığı ile bebeğe geçebilir. Abortuslara, prematür doğumlara ve neonatal ölümlere neden olabilir. Yenidoğanlarda ilk 3 gün içinde belirtiler başlar.

Kusma, ishal, karında distansiyon olur. Ateş 40.5°C'ye kadar çıkabilir. Konvülzyonlar olabilir. Hepatomegali, sarılık, iştahsızlık ve kilo kaybı görülebilir. Klinik menenjit veya sepsise benzer(2, 25).

1.6. Komplikasyonlar: Apse, osteomyelit, artrit, menenjit gibi gibi fokal belirtiler hastalığın komplikasyonu olabilir. Büyük hemoraji ve perforasyon gibi komplikasyonlar S.typhi enfeksiyonunda olsa bile çocuklarda nadirdir(24). Barsak perforasyonunda ısıda ani düşüş, kollaps, kusma, peritonit belirtileri ve lökositte hızlı artış olur. Fokal nekroz ve hepatit sonucu nadiren sarılık gelişir. Salmonella enfeksiyonu ile birlikte viral hepatitte ağırlaşma bildirilmiştir(23). S.typhi ile enfekte çocuklarda akut kolesistit nadirdir. Otitis media çocuklarda sıktır. Özellikle S.typhi enfeksiyonlarında MSS (Merkezi Sinir Sistemi) belirtileri oluşabilir. Malnütrisyon, malignensi, kortikostreoid veya immünosupresif tedavi alanlarda, Sickle cell anemili hastalarda enfeksiyon ciddi seyreder salmonella osteomyeliti sık gelişir (1, 2, 25).

1.7. Tanı: Etkenin kan, idrar, gaita da gösterilmesi ve/veya serolojik ve klinik bulgular ile tanı konur. Gruber-Widal reaksiyonu ile TO antijenine karşı 1/200 ve üzeri antikor titreleri anlamlıdır. Kronik karaciğer hastalıkları diğer barsak enfeksiyonları ve hipergammaglobulinemide yalancı pozitiflik olabilir.

1.8. Tedavi: Tifo hastalığının antimikrobiyal tedavisinde eskiden beri kullanılan ilaçlar kloramfenikol, ampisilin, amoksisilin ve TMP-SMZ (Trimetoprim-Sulfometaksazol)'dur. Kloramfenikol 1948 yılından beri tifo tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilacın tedavide kullanılmasıyla tifoda ölüm oranı %20'lerden %1'lere inmiş, ateş süresi 2-4 haftadan 3-5 güne kadar kısalmıştır. 1988-1992 yılları arasında çocuklarda yapılan bir çalışmada ampisiline %23.5, TMP-SMZ'e %17.6, kloramfenikole %17.1 oranında direnç varken, 3. kuşak sefalosporinlere direnç görülmemiştir(27). Üçüncü kuşak sefalosporinler; özellikle çocuklarda, gebelerde ve süt emzirenlerde gelişen tifo ve paratifo vakalarında kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Özellikle dirençli suşlara bağlı tifo ve paratifo olgularının tedavisinde denenen ve başarılı sonuçlar alınan ilaç grubu yeni

kinolonlardır(28). Ancak kıkırdak doku harabiyeti nedeniyle 16 yaş altında, gebe ve emziren annelerde kullanılamaması bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır(25, 29).

1.9. Korunma: Tifodan korunmada en önemli yöntem; içme ve kullanma sularının gerekli arıtma sistemlerinden geçirilerek temiz su temini ve sağlıklı bir atık giderme sisteminin kurulmasıdır. Bulaştırmada önemli rolü olan asemptomatik taşıyıcıların saptanarak tedavi edilmesi gereklidir. Ek olarak bu taşıyıcıların gıda ve su ile ilişkili işlerde çalışması engellenmelidir.

Tifodan korunma yöntemlerinden biride aşılamaadır. Ölü S. typhi bakterileriyle hazırlanan aşılar da tam bir koruma yoktur. Canlı virülansı azaltılmış tifo basilleriyle yapılan aşılamalarda tam bağışıklık elde edilmektedir. Ölü bakterilerden hazırlanan aşıların koruyuculuğunu düşük olması ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle kullanımı giderek azalmıştır. Bir diğer tifo aşısı ise S. Typhinin Vi polisakkarit kısmından hazırlanan aşıdır. Koruyuculuğu %70 olup yan etkileri ölü aşılar a göre daha düşüktür. Tifo hastalığına karşı bağışıklamada 1990 yılında yeni bir aşı 'Ty21a' kullanılmaya başlanmıştır. Bu aşı S. Typhi'nin nitrosguanidin ile nonspesifik mutasyonu ile elde edilmiş mutant kökenlerden hazırlanan, oral kullanılan, canlı attenue bir aşıdır. Bulantı, kusma, karın ağrısı gibi yan etkileri nedeniyle aşı enterik kapsüller haline getirilmiş ve bu haliyle yan etkileri oldukça azaltılmıştır. Bu aşının bir dozu 10^9 bakteri içermektedir. Koruyuculuğu %43-96 arasında bildirilmiştir. Kullanım şekli günde tek doz, güneşirı, dört kez yemeklerden önce alınması şeklindedir. Beş yılda bir tam doz tekrarlanması gerekmektedir. Ty21a aşısı 6 yaştan küçüklere, immunsupresif kişilere ve antibiyotik alanlara uygulanmamalıdır(1).

1.10. Salmonellaların antijenik yapıları

Salmonella'larda üç esas antijen bulunmaktadır(15).

O antijeni:Somatik vücut antijeni (O antijeni) bütün Salmonella bakterilerinde bulunur. Polisakkarit yapısındadır. Asite, %96'lık alkole 4 saat, 110 °C ısıya 2,5 saat dayanıklı, formole dayanıksızdır. Kaufman-White şemasında A'dan Z'ye

kadar gruplara ayrılır ve bu şekilde 67 grup bildirilmiştir. Bu bakteriler O antijenlerini kaybederek kolonilerini S şeklinden R şekline dönüştürebilirler. Salmonella'ların O antijenlerine karşı oluşan intestinal salgısal IgA, koruyucu özelliindedir(30). O antijenlerine karşı oluşan antikorlar İmmünoglobulin M(IgM) yapısındadırlar. Bu antijenler özgül bağışık serumlarıyla oda ısısında yavaş yavaş ince sıkı tanecikli flakonlar yaparak aglutinasyon meydana getirirler.

H antijeni: Kirpik antijeni (H antijeni), hareketli Salmonella bakterilerinde bulunur. S. gallinorum ve S. Pullorum hareketsizdirler. Bu antijenler alfabetik küçük harflerle (a, b, c, ...,z, z₁, ...) belirlenen faz I ve rakamlarla (1, 2, 3, ...) gösterilen faz II komponenti içerirler. Bu komponentlere göre Salmonella'lar serotiplendirilmekte ve her bir bakteride en az biri (Monofazik) veya ikisi (Difazik) bulunmaktadır. Salmonella'lar H antijenlerini kaybederek hareketsiz hale gelebilmektedirler. Protein yapısında olan H antijenleri 60°C üzerinde ısıtılmakla, alkol, asit ve proteolitik fermentlerin etkisiyle inaktive olur. Bu antijenler formaline dayanıklıdır. Bu antijen ile yapılan sınıflamada 2200'e yakın Salmonella tipi vardır. H antijenleri özgül bağışık serumlarıyla invitro karşılaştırılınca 37 °C çabuk, gevşek olarak iri tanecikli ve çalkalanınca dağılabilen aglutinasyonlar meydana getirirler. H antijenlerine karşı oluşan antikorlar IgG sınıfındadır.

Vi antijeni: Yüzeyel antijen (vi antijeni), somatik antijenlerin dışında onu çevreleyen bir antijendir. S. Typhi, S. Paratyphi A, S. Paratyphi C'de bulunur. Bu antijen bakteriyi fagositoza ve serumdaki bakterisid etkiye karşı korumaktadır. Bu olay Vi antijeninin C3 (kompleman 3)'ün bakteri yüzeyine tutunmasını engelleyerek fagositozu önlemesi yoluyla olmaktadır. Bu nedenle opsonizasyon bozulmakta ve fagositoz yavaşlamaktadır. Vi antijeni aynı zamanda basilin makrofaj içinde H₂O₂'in (hidrojen peroksit) sitolitik etkisine direncini sağlamaktadır. Vi antijeni bulunan bakterilerin daha patojendir. Salmonella'lar bu antijenlerini kısmen veya tamamen kaybedebilirler veya transdüksiyon mekanizması ile yeni antijenler kazanabilirler. Formoline dirençli olan bu antijen 60°C'de 1 saat ısıtmakla aglutinasyon yapma özelliğini kaybetmezler.

Sık rastlanılan Salmonella türlerinin antijenik formülleri ve somatik antijenlerine göre serotiplendirilmeleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Sık rastlanılan salmonella türlerinin antijenik Formülleri(15)

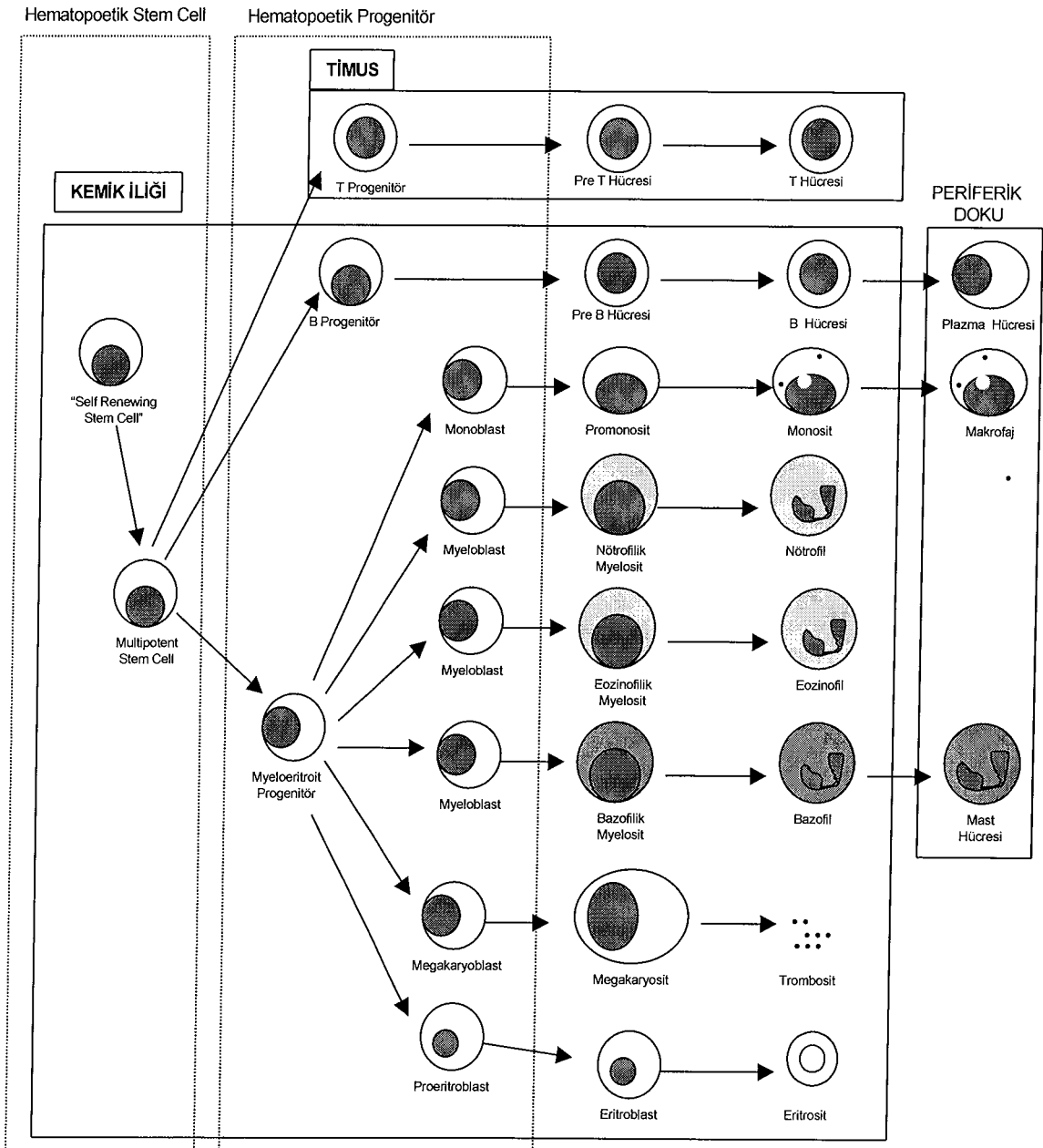
	Tür	Antijenik formül
D	S. typhi	9, 12, (Vi) : d : -
A	S. paratyphi	1, 2, 12 : a : -
C ₁	S. choleraesuis	6,7 : c : 1, 5
B	S. typhimurium	1,4,5,12 : l : 1,2
D	S. enteritidis	1, 9,12 : g ;, m -

O, H, Vi aglutininlerinin saptanması tifoya karşı kesin bağışıklığı göstermez. Antikor pozitifliğine karşın hastalanma ve rölaps görülebilir. Tifoda rölaps sıklığı antibiyotiklerin kullanıma girmesinden önce %8-10 iken günümüzde %15-20'ye yükselmiştir. Bu olay antimikrobiyal tedavinin ya koruyucu antikor yapımını ya da hücresele bağışıklığı baskıladığını düşündürür. Rölaps tedavinin kesilmesinden yaklaşık 2 hafta sonra, genellikle dolaşımdaki antikorların en yüksek olduğu zamanda görülür. Rölapsın spontan düzelmesi hastalığı geçirmek ile kazanılan hücresele bağışıklık ile açıklanabilir(2).

2. İmmün sistem: Enfeksiyon etkenlerine veya ürünlerine karşı organizmayı koruyan sistemdir. İmmünite ile bağışıklık aynı anlamda kullanılan terimlerdir. İnfeksiyöz ajanlara karşı vücudun savunması deri, mukozal membranlar, mukoza tabakaları, silialı epitel hücrelerini içeren fiziksel bariyerler ve değişik immün sistem komponentlerinin uyumlu koordinasyonu ile sağlanır. İmmün mekanizmayı sağlayan 4 ana sistem vardır. Bunlar: 1- Hücresele immünite (T hücre bağımlı), 2- Humoral immünite (B hücre bağımlı), 3- Fagositer sistem 4- Kompleman sistemidir. Bu 4 ana sistem, birbirleri ile devamlı etkileşim içerisinde(31, 32).

Lenfoid organlar, immün sistemde görevli olan organlardır. İmmün yanıtı oluşturan hücrelerin kemik iliğinden çıktıktan sonra olgunlaştığı organlara birincil, immün yanıtın oluştuğu organlara ikincil lenfoid organlar denir.

Dolaşıma geçen kök lenfoid hücrelerin T ve B lenfositlerine farklılaşması birincil lenfoid organlarda; timus, kemik iliği, fötüsün karaciğerinde olmaktadır. İmmün yanıtın oluştuğu ikincil lenfoid organlar ise lenf düğümleri, mukozalara bağlı lenfoid doku ve dalaktır. Erişkin bir insanda 10^{12} lenfoid hücre ve toplam vücut ağırlığının %2'si kadar lenfoid doku bulunmaktadır. Lökositlerin %20'si lenfositlerdir. Lenfositler, 5-12 μ çapında, hücreler olup kabaca küresel, çekirdekleri sıkıca paketlenmiş nükleer kromatin ve sitoplazma içeren hücrelerdir. Uyarılan lenfositler blast şekline dönüşürler. Blast şekilleri 15-30 μ çapında sitoplazması daha geniş, ribozom ve golgi aparatı gibi organelleri olan hücrelerdir. Bu tek tip görünüme rağmen lenfositlerin bir çok değişik tipleri vardır. Bu tipler fonksiyonel özellikleri ve ürettikleri özel proteinlerle belirginleşir. Bu hücrelerin en basit sınıflaması T (Timustan gelen) ve B (kemik iliğinden gelen) hücreler olmak üzere iki tiptir(31, 32). İnsan immün sistemi embriyoda "gut-associated" dokulardan oluşur. "Pluripotent hematopoetik stem cell" ilk önce 2.5-3. gebelik haftasında yolk kesesinde ortaya çıkar. Daha sonra kemik iliğine yerleşirler ve hayat boyunca orada kalırlar. Bu "stem cell" den kökenini alan lenfoid serinin öncü hücrelerinin bir kısmı timik dokuda T lenfositlere, bir kısmı da kemik iliğinde B lenfositlere ve K/NK (Killer/Natural Killer) hücrelerine farklılaşırlar. Primer lenfoid organlar (timus, kemik iliği) gestasyonun ilk trimestirinden itibaren gelişmeye başlarlar. Sekonder lenfoid organlar (dalak, lenf düğümleri, tonsiller, peyer plakları, lamina propria) hemen takiben gelişirler. Bu organlar hayat boyunca ana hücrelerden B, T, K/NK hücreleri farklılaşma bölgeleri gibi işlev görür. Bu hücre farklılaşması özellikle bu hücrelerin yüzeylerinde buldukları moleküllerde olur. Hücre yüzey reseptörleri, 1989 yılında kararlaştırılmış olan CD (cluster designation, cluster of differentiation: monoklonal antikor grupları) sistemi ile ifade edilmektedir(31, 35).



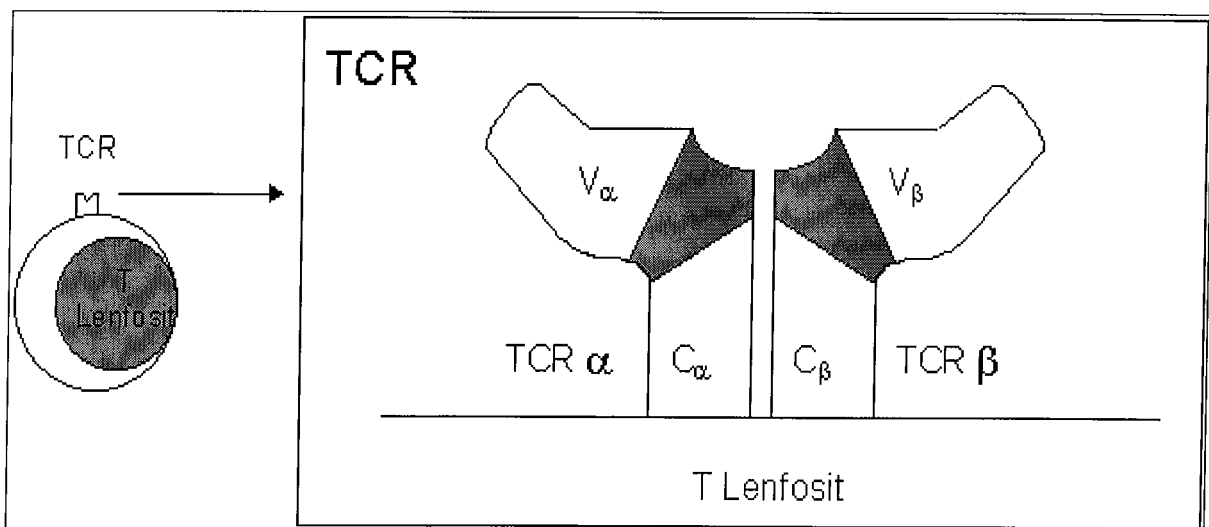
Şekil 1: Hematolenfoid gelişim(34).

2.1. Hücresel immünite

2.1.1. T lenfositleri: Primitif timik doku 4 gestasyon haftasında üçüncü brankial yarıktan ektodermden ve üçüncü brankial keseden endodermden şekillenmeye başlar. Gestasyonun 7-8. haftasında ise sağ ve sol rudimente timus ortaya doğru hareket eder ve birleşir. Fetal karaciğerde oluşan T hücre prekürsörleri 8. gestasyon haftasında peritimik mezenşimde kolonize olur. Bu prekürsörler (pro T) CD7, CD34 gibi yüzey proteinleriyle işaretlenerek belirlenir. Gestasyondan 8-8.5 hafta sonra timusta CD7+ hücreler bulunur.

T hücreleri embriyonik hayatın 11-12. haftalarında timustan hematojen yolla dalak, lenf nodları ve apendikse, 14-15. haftalarında ise tonsillere göç etmeye başlar. Büyük kısmı lenf nodlarının parakortikal, dalağın periarteriolar bölgelerine ve torasik lenf kanalına giderler. Gestasyon 12. haftasında, T hücreleri fitohemaglütinin, conconavalin A ve allojenik hücelere cevap verme, aktive olma özeliği kazanırlar. Antijene bağlanabilen T hücreleri 20. gestasyon haftasında görülebilir.

T lenfositlerinin temel göstergesi, hücre membranında bulunan T hücre reseptörü (T cell receptor, TCR)'dür.



Şekil 2: T Lenfosit Reseptörü (TCR₂)

T lenfositleri TCR olarak adlandırılan bu hücre yüzey proteinleri aracılığıyla yabancı hücrelerin varlığını saptarlar. T hücre reseptörleri evrimi bakımından immünglobulinlere çok benzerler ve onlarla birlikte benzer bazı yapısal ve fonksiyonel özellikler içerir. Bu fonksiyon, spesifik küçük moleküller bağlamak, yani antijeni tanımadır. İmmünglobulinlerin tersine T hücre reseptör proteinleri (TCR) hiç bir zaman salgılanmazlar. T hücreleri bu özellikleri nedeniyle uzaktaki bir hedefi bulamazlar. Bunun yerine koruyucu etkilerini, hedefe direkt kontak veya diğer immün hücrelerin aktivitesini etkileyerek yaparlar. T lenfositlerinde TCR₁ ve TCR₂ olmak üzere iki tip TCR reseptörü bulunmaktadır. TCR₁ γ (gama) ve δ (delta) polipeptidlerinin, TCR₂ ise α (alfa) ve β (beta) polipeptidlerinin bağlarıyla bağlanarak oluşturduğu heterodimerlerdir. Sabit (C) ve değişken (V) bölgeler içeren her bir zincir disülfid (s-s) bağlar ile bağlanmaktadır. Her iki zincir hücre dışında ara zincir ile birbirlerine bağlanır, hücre membranını geçerek intrasitoplazmik kısa bir kuyrukla (karboksil uç) sonlanır. Zincirlerin değişken bölgesinde; değişken (V), çeşitlilik (diversity, D) ve bağlantı (joining, J) gen segmentleri yer almaktadır. TCR₁ ve TCR₂ reseptörleri, CD₃ kompleks reseptör molekülünün tamamlayıcısı olan polipeptidlerdir. CD₃ kompleksi tüm T lenfositlerinde bulunmaktadır. CD₃ α : β veya CD₃ γ : δ polipeptidleri, antijen tanıyan reseptörlerdir ve görevi antijen uyarısını lenfositlere aktarmaktır. TCR/CD₃ reseptör kompleksi ayrıca, lenfosit aktivasyonunu, TH (T helper) lenfositleri tarafından sentezlenen interlökin-2 (IL-2) salınmasının düzenlenmesini, fosforilasyonu, Ca⁺⁺ iyonlarının ve protein kinaz aktivasyonunu sağlamaktadır. Öncü T hücreler, gelişim sürecinde γ : δ veya α : β zincirli reseptör kazanarak olgunlaşmaktadır. Embriyonik gelişim sırasında ilk görülen T hücreleri γ : δ zincirlidir. Bu hücreler ilk olarak epidermise yerleşmekte ve bunlara dentritik epidermal hücreler denilmektedir. İkinci kez gelenler, lenfoid dokunun epitel tabakalarına yerleşir. Timositlerde γ ve δ genleri kendiliğinden düzenlenerek, γ : δ zincirli T lenfositini oluşturmak üzere yönlendirilmektedir. γ : δ bağlantısını yapmak için gerekli olan γ -zincir geni timositlerde vardır. γ -zincir geni baskılandığı zaman normal sayıda α : β zincirli T lenfositler oluşmaktadır. α : β zincirli T hücre gelişiminde ilk β -zincir genleri düzenlenerek α -zincir geni düzenlenmesini başlatmaktadır. Bu timositler erken γ : δ zincirli T hücrelerinin oluşumundan birkaç

gün sonra gelişmektedir. Fonksiyonel β -zincir sentezlenmezse hücreler reseptör yapamayarak ölmektedir. β zincirinin hücre zarına bağlanmasını takiben, timositlerde CD_4 ve CD_8 reseptörleri oluşmakta ve α -zincir geni düzenlenmektedir. α -zincir gen düzenlenmesi lenfosit seleksiyonu süresince devam etmektedir. $\alpha:\beta$ zincirli lenfositler %95 oranındadır.

Reseptör oluşturmak için gen düzenlenmesi başlangıçta yetersizdir. Timusa gelen immatür T hücre popülasyonunda henüz reseptör gen düzenlenmesi olmadığından TCR/ CD_3 kompleksi ve CD_4 ile CD_8 reseptörleri yoktur. Bu hücrelere $CD_3^-4^-8^-$ double negatif timositler denilmektedir. Bu timositler, timusun subcapsüler bölgesinde proliferasyon olduktan sonra, korteks bölgesine göç ederler ve CD_3 reseptörü kazanırlar. Bu hücrelerin henüz CD_4 ve CD_8 reseptörleri yoktur. Timus korteksine gelen timositlerin β zincirleri, önce CD_8 daha sonrada CD_4 ile bağlanır. α zincir genleride düzenlendikten sonra $\alpha:\beta$ zincirleri tamamlanarak immatür $\alpha:\beta^+4^+8^+$ double pozitif timositler oluşmaktadır. Bunların %90'ı timusta ölmektedir. Timus korteksinden medulla bölgesine göç eden timositler seçilerek yüksek oranda TCR ile CD_4 veya CD_8 reseptörlerinden birini kazanır ve matür T lenfosit şeklinde olgunlaşırlar. Bu matür T lenfositlere $CD_4^+CD_8^-$ veya $CD_4^-CD_8^+$ single-pozitif timositler denilmektedir. Olgunlaşan T lenfositler daha fazla proliferasyon olamazlar. Double-negatif/double-pozitif hücreler, MHC (Major Histocompatibility Complex) ürünlerini tanımazlar. Antijenik peptid bağlanmış MHC ancak pozitif seleksiyona uğrayan ve hücre yüzeyinde $\alpha:\beta$ zincirli TCR içeren T lenfositler tarafından tanınmaktadır(31-35).

2.1.2. T lenfosit subpopulasyonları: Periferik kandaki bütün T hücrelerinde ve sekonder lenfoid dokularda ki T hücrelerinde CD_2 , CD_3 ve CD_7 pozitifdir. CD_2^+ , CD_3^+ ve CD_7^+ T lenfositlerinin belirgin subpopulasyonları vardır. Bu subpopulasyonların her birinin çok değişik immünolojik fonksiyonları olup kendilerine özgü belirleyici yüzey marker 'ları vardır. Bu subpopulasyonlar sıklıkla T hücre subsetleri diye adlandırılır. T lenfositlerinin iki önemli subsetleri CD_4 ve CD_8 diye bilinen ek yüzey proteinleriyle karakterizedir. Olgun fonksiyonel T lenfositleri her zaman bu iki proteininin sadece bir tanesine sahiptir. Bu, hücre

fonksiyonları arasındaki fark açısından çok önemlidir. T lenfositleri CD8 yüzey antijenine sahipse sitotoksik aktivitededir. Bu hücreler yabancı makromolekülleri öldürme yeteneğine sahiptirler. Sitotoksik T lenfositleri (TC hücreleri veya CTL) viral enfeksiyonlara karşı vücudun savunmasında çok önemlidirler. Virüsle enfekte olmuş konak hücreleri, yüzeylerindeki viral peptitlerin varlığıyla tanınarak öldürülürler. CD4 proteini taşıyan diğer T lenfositler ise genellikle sitotoksik değildirler, fakat bunun yerine çoğalma, olgunlaşma ve diğer hücre immünolojik fonksiyonlarını düzenleyen yardımcı T hücreleridir ve T helper olarak bilinirler. Örneğin, helper T hücreleri tarafından salgılanan özel lenfokinler B hücreleri ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitelerini kontrol etmede çok önemlidirler. Kan ve sekonder lenfoid dokularda T hücrelerinin %70'i CD4+ CD8- olup %25'de CD4- CD8+ hücreleridir. Sadece CD4 veya CD8 pozitif hücrelere "single" pozitif hücreler denir. Timusun dışındaki T hücrelerinin %4'ünde CD4- CD8- 'dir. Bunlara "double negative lenfositler" denir. Bunların büyük çoğunluğu γ ve ϵ (epsilon) oluşan diğer reseptörler üretirler. Kalan %1'i de "double pozitif" yani CD4+ CD8+ dir. Bunların fonksiyonları bilinmemektedir. T helper (CD4) ve T sitotoksik (CD8) hücrelerin aralarındaki korelasyon çok yüksektir. Bir kısım CD8 hücreleri helper aktivitesi gösterirken bazı CD4 hücreleri de sitotoksik aktivite gösterebilir(31, 32).

Helper T lenfosit: Kandaki lenfositlerin %35-60 kadarını, heterojen bir gruba sahip olan TH subset hücreleri oluşturur(14). Helper T lenfosit bu ismin verilmesinin nedeni, hücrel immün yanıtın gelişmesi için gereken uyarıcı oluşturması ve B lenfositlerinin immünglobulin salgılayan hücrelere farklılaşmasını sağlamasıdır. Aktive oldukları zaman, helper T lenfositler solubl lenfokinler üretirler, bu lenfokinler T hücreleri, B hücreleri, monositler ve diğer immün sistem hücrelerinin aktivitesini regüle ederler. B hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan T hücreleri aynı zamanda B hücreleri ile direkt teması da sağlayan T lenfositlerdir. Bu hücreden hücreye etkileşimi B lenfositlerin üzerinde bulunan CD₄₀'ın direkt stimülasyonu sağlar, aynı zamanda B lenfositin yüksek konsantrasyonda lokal lenfokinlere maruz kalması da aynı etkiyi oluşturur. Burada belirtilmesi gereken bir nokta da CD4 antijeni taşıyan helper lenfositlerin ancak sınıf II molekülü ile

kompleks yapmış antijen taşıyan APC (Antigen Presenting Cell)'ye cevap vermeleridir(32, 36).

Helper T lenfositler TH0,TH1,TH2 olarak üç sınıfa ayrılırlar. TH1 grubu IL-2, ve IFN γ salgırlar (γ interferon) fakat IL-4 ve IL-5 salgılamazlar. TH2 grubu, IL-4 ve IL-5 salgırlar buna karşılık IL-2 ve IFN γ salgılamazlar. TH0 grubu ise TH1 ve TH2 grubunun salgıladıklarının hepsini salgırlar. TH1 lenfositler tarafından salgılanan lenfokinler, hücresele immünitenin devam etmesini, B lenfositlerden IgG2 ve IgM sentezini ve makrofajların aktivasyonunu ve böylece makrofajların fagositoz ve mikrop öldürme yeteneklerini güçlendirerek enfeksiyona karşı savunmayı güçlendirmeyi sağlar. TH2 kaynaklı lenfokinler ise, IgG1 ve IgE sentezini uyarırlar ve lokal ve/veya dolaşımdaki eosinofillerin miktarını artırırlar. Akut ve kronik inflamasyonu ve geç tip hipersensitiviteyi inhibe ederler (37).

Sitotoksik T Lenfositler: Sitotoksik T lenfositler (TC lenfosit) yabancı antijen taşıyan hücrelerin lizisi sonucu antijeni tanırlar. TC lenfosit CD8 yüzey antijeni taşırlar, bu antijenin ve MHC I ile kompleks yapmış yabancı antijenleri tanıma özelliği vardır. TC lenfosit ile hedef hücre arasındaki ilk kontak hücrelerin yüzeyindeki adhezyon molekülleri aracılığı ile olur. TC lenfosit hedef hücreyi en az iki farklı mekanizmadan birisini kullanarak öldürür. Bu mekanizmalardan birisi, TC lenfositin sentez edip salgıladığı sitotoksik proteinler aracılığı ile olan mekanizmadır. Bu toksik proteinler "perforin" (daha önce sitolizin olarak isimlendirilmişti) ve "granzimes"dir. Bu proteinler hedef hücre membranında 10-20 nm çapında porlar açarak, hedef hücrenin ozmotik lizisle ölmesine neden olmaktadır. Diğer ikinci mekanizma ise, sitotoksik hücreler hedef hücreyi henüz anlayamayan bir sebeple uyararak, apoptosis yani programlanmış hücre ölümüne neden olurlar. Öldürdükten sonra aktive TC lenfositler hedefinden ayrılır fakat inaktif hale geçmezler, tekrar öldürebilirler. TC lenfositler virüsler ve diğer intrasellüler parazitlerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı hostun immün cevabında belirgin rol oynarlar. TC lenfositler "allograft rejection"da ve bazı otoimmün hastalıkların patogeneğinde de önemli rol oynarlar. TC lenfositlerin kanser hücrelerini lizise uğratma kabiliyetleri vardır. Bu yetenekteki hücreler yüzeylerinde tümör-spesifik antijen taşırlar(31, 32).

Supresör T Lenfositler: Bu lenfositler immün cevabı sonlandırır, baskırlarlar. Bu lenfositlerin belirgin bir yüzey markeri, supresyon için belirgin bir hücrenel ve moleküler temel tespit edilebilmiş değildir. Burada vurgulanması gereken bir durum vardır, o da helper T lenfositlerin bazı tiplerinin neden olduğu olayların supresör T lenfositlerine maledilebileceğini göstermektedir. Örneğin TH1 hücreler hücrenel immünite içindeki yardım rolüne ek olarak önemli oranda IFN γ üretir ve salgırlarlar. IFN γ TH2 hücrelerini inhibe eder ve IgG1 cevabını engeller. Bu yüzden TH1 hücreleri supresör yönde etkide bulunmuş olurlar(32).

γ/δ T hücreleri: Olgun T lenfositlerinin küçük bir grubu (<%5) yüzeylerinde α/β TCR taşımazlar. Bu hücreler TCR 'ın bir başka formu olan ve CD3 ile birlikte γ ve δ polipeptitlerinin oluşturduğu bir dimer bulundururlar.

Bu γ/δ T Hücrelerinin fizyolojik rolleri tam belli değildir. Bu hücreler hem CD4-CD8- hem de CD4-CD8+ olabilirler. Çoğu doku ve lenfoid organlarda α/β T hücrelerinin bulunduğu yerde bulunurlar. Bu hücreler nonklasik MHC klas-I (klas-Ib) molekülleri ve bu moleküllere sunulan nonpeptid fosforile ligandları tanıyabilirler. Sitotoksik aktiviteleri vardır ve sitokin üretebilirler. Bazı epitelyal dokularda, deri gibi predominant T hücreleri olarak görülürler(31-33, 37).

2.1.3. Killer (K) ve Natural Killer (NK) lenfositler: İnsan lenfoid hücreleri arasında yabancı hücreler karşı sitotoksik etki gösteren TC lenfositlerinden farklı K ve NK hücreleride vardır. Dolaşımdaki lenfositlerin %15 kadarını oluştururlar. K hücreleri, yüzeylerindeki antijenlere karşı oluşmuş kendi antikorlarıyla kaplanmış hedef hücrelerini eritirler. Antikora bağımlıdır. Kızamık virusuyla infekte olmuş ve bu virusa karşı oluşmuş antikorlarla kaplanmış hücreler, K hücrelerinin hedefidir. Yüzeylere yapışma ve fagositoz özelliklerinden yoksun olmasıyla B lenfositlerinden, rozet oluşturamamalarıyla da T lenfositlerinden ayrılmaktadır. K hücreleri, immünoglobulinin FC (fragment of crystalysing) ve komplemanın C_{3b} parçasına ait reseptörler taşırlar. IgG veya IgM antikorları ile C_{3b} kaplanmış koyun eritrositleriyle rozet yaparlar. K hücreleri CD_5 antijen reseptörü içermektedir.

Konakta oluşabilecek neoplastik hücreleri yok etmekle görevli olan NK hücreleri, K ve TC lenfositlerinden farklı bir gruptur. NK hücre aktivitesi 8-11. gestasyon haftasında fetal karaciğerde bulunmuştur. NK hücreleri kemik iliği prekürsörlerinden köken alırlar. NK hücrelerinin gelişimi için, her ne kadar timusta NK hücreleri bulunsa da timusa gerek yoktur Tümör hücrelerinden başka, virüsle enfekte hücreler ve IgG1 veya IgG3 antikolarıyla kaplı hedef hücreler üzerinde öldürücü etkisi vardır. Bu litik aktiviteye natural killer aktivitesi veya antikora bağımlı hücrel sitotoksitate (antibody dependent cell cytotoxicity) denilmektedir. NK hücrelerinin öldürücülük etkisi, interferon bulunması halinde görülmektedir. Bazı lenfokinler, özellikle IL-2 NK hücrelerini malign hücrelere karşı aktive ederler. Bu aktive olmuş NK hücreleri "lymphokine-activated killer" (LAK) hücreler olarak adlandırılırlar. NK hücreleri, immün yanıtta önemli olan IFN γ ve tümör nekroz faktörü (tumor necrotizing factor, TNF) gibi diğer bazı lenfokinler salgılamaktadır. Bu hücrelerin hücre membranında bulunan karakteristik antijen göstergeleri CD₁₆ dır. Bunun dışında görevi tam olarak bilinmeyen CD_{11b}, CD₅₆, CD₅₇, CD₆₉ ve aktif NK hücrelerinde CD₃₉ reseptörleri bulunmaktadır. NK hücreleri aynı zamanda belirli bir düzeyde akciğer interstisiumunda, intestinal mukozada ve karaciğerde de bulunur. Timus ve lenf nodüllerinde nadirdir ve torasik duktusta genellikle bulunmaz. İnsanlarda, tekrarlayan viral enfeksiyonlar, özellikle de varicella-zoster virüs, sitomegalovirüs ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonları selektif NK hücre eksikliğinde sık görülür. Bu durum bize NK hücrelerinin viral enfeksiyonlarda büyük rol oynadığını göstermektedir. NK hücreleri aynı zamanda bazı parazitik ve bakteriyel enfeksiyonlarda da olaya katılmaktadır(29-31, 37, 38).

2.1.4. İmmün hücre etkileşimi: T hücrelerinin başlıca iki ana fonksiyonu vardır. Birincisi B hücre yüzey moleküllerine bağlanabilen membran molekülleri ve sitokinler aracılığı ile B hücrelerinin antikor yapımını uyarmak. İkincisi, tümör hücreleri ve virüslerle enfekte hücreleri öldürmektir. T hücrelerinin bu fonksiyonları yapmak için ilk önce hedef hücre veya APC 'ye bağlanır. T hücreleri hedef hücre ve APC 'ye oldukça yüksek afiniteyle bağlanır. T hücrelerinde TCR' dan başka çok farklı moleküller vardır, bunlar APC ve hedef hücrelere bağlanan moleküllerdir.

Örneğin CD4 molekülü bulunduran helper T hücreleri direkt olarak APC' deki sınıf II MHC moleküllerine bağlanır. CD8 bulunduran "killer" T hücreleri hedef hücredeki sınıf I MHC molekülüne bağlanır. Antijen bulunan hücrelere T lenfositlerin adhezyonuyla helper T lenfositler stimüle olur ve CD40 ligand ve gp39 gibi hücre yüzey molekülleri ve interlökinler yapılır, bunlar B lenfositler için yardım sağlar ve sitotoksik T lenfositler hedeflerine doğru stimüle olurlar. TH lenfosit immün cevapta düzenleyici görevi görür. Çünkü immün cevapta rol alan diğer iki efektör hücrenin (sitotoksik T lenfosit ve immünglobulin salgılayan plazma hücresi) aktivasyonu için TH 'e ihtiyaç vardır. TH aktivasyonu immün cevapta erken ortaya çıkar ve en az iki uyarıya ihtiyacı vardır. İlk uyarıyı antijen-MHC kompleksine bağlanan TCR yapar. İkinci "costimulatory" uyarı da APC ile kontak gerektirir ve T lenfosit yüzeyindeki farklı bir "signal-transmitting" proteinin APC 'de ki spesifik ligandına bağlanmasıyla ortaya çıkar. Bu iki uyarı TH lenfositten IL-2 diye bilinen bir sitokin salgılanmasına neden olur ve aynı zamanda kendi yüzeyinde IL-2 reseptörlerin oluşmasını sağlar. IL-2 T lenfositler için oldukça yüksek mitojenik etkiye sahiptir ve aktive T lenfositlerin proliferasyonu için temel ihtiyaçtır. IL-2 proteininin yarılanma ömrü çok kısadır. Bu nedenle etkisini oldukça kısa sürede gösterir. IL-2 etkisini sekrete edildiği hücre yüzeyinde, sekrete eden hücreyi aktive ederek gösterir. Bu etkisine "otokrin etki" denir. Aynı zamanda hemen civarına da etki gösterebilir . Bu etkisine de "parakrin etki" denir. Bu etki özellikle sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonu için çok önemlidir. Ek olarak aktive TH lenfositler "promote the growth" adlı , B lenfosit, makrofaj ve diğer tip hücrelerin fonksiyonlarını farklılaştırıcı, başka sitokinler de salgırlarlar.

TH lenfosit ile APC kontağı, APC 'de IL-1 salgılanmasına neden olur. IL-1 ilk olarak otokrin etki ile APC yüzeyindeki MHC proteinleri ve değişik adhezyon moleküllerinin miktarını artırmaya başlar. APC 'nin yüzeyindeki klas II MHC yerleşimi artar. IL-1 aynı zamanda parakrin fonksiyonu sayesinde TH lenfositlerden IL-2 salgılanmasını ve yüzey IL-2 reseptörlerinin artışı sağlar. Makrofajlar büyük miktarda IL-1 salgırlarken, aynı zamanda "tumor necrosis factor" (TNF) ve IL-6 adlı sitokinlerde salgırlar. Bu sitokinlerde IL-1'e benzer ve sinerjik etki yaparlar.

TH lenfositlerinin salgıladıkları IL-2, IL-4 ve IL-6 çok küçük bir çevrede B lenfositlerini uyararak antijene karşı aktive olmalarını ve spesifik antikor salgılamalarını sağlar.

Sitotoksik T lenfositlerinin fonksiyonu ise yüzeylerinde yabancı antijen bulunduran hücreleri yok etmektir (Örneğin virüsle enfekte olmuş konak hücresi). TC lenfositler CD4'ün aksine yüzeylerinde CD8 proteini bulundururlar, bu nedenle sınıf II MHC proteinlerinin aksine sınıf I MHC proteinleriyle bağlanmış antijenleri tanır. TC lenfositlerinin aktivasyonu içinde iki uyarıya ihtiyaç vardır. İlkin TC lenfositlerinin yüzeyindeki yüksek afiniteli IL-2 reseptörlerinin uyarılması oluşturur. İkinci uyarı ise komşu aktive olmuş TH lenfositlerinin salgıladıkları IL-2 sitokinleri oluşturur. Bu iki uyarı TC lenfositin aktive olmasına ve sitotoksik özellik kazanmasına neden olur, böylece bağlandığı hücreyi öldürür. Bazı durumlarda TC lenfosit salgıladığı spesifik toksinleri ile hedef hücreyi öldürür. Aktive TC lenfosit bu özelliğinin yanı sıra proliferasyona da uğrar. Prolifere olan TC lenfositler aynı antijen spesifitesi gösterirler(3). TH hücreler aktive oldukları zaman salgıladıkları sitokinlere göre subgruplara ayrılırlar. TH1 hücreleri IL-2 ve INF- γ salgılar, o suretle de sitotoksik T lenfositlerin gelişiminde ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında rol oynar. TH2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 üretir, alerjik duyarılılaşma ve B lenfosit cevabını sağlar(39).

2.2. Humoral immünite

B lenfositler: Bu hücreler humoral immün yanıttan sorumludurlar. Kuşlarda barsak sistemi sonundaki Bursa of fabrikus kontrolünde evrimlerini tamamlayarak B lenfositler haline dönüşürler. Memelilerde kuşların fabricius kesesine eşdeğer olan organlar: fetal karaciğer, fetal ve erişkin kemik iliğindeki hematopoietik hücreli adacıklar, mide-bağırsak sisteminin mukoza altı lenfoid dokularıdır. Kemik iliğinde bulunan bir öncü B hücresi, erken pro-B, geç pro-B, pre-B, immatür B hücre evrelerini takiben immatür B hücre tipine farklılaşmaktadır. İmmatür B lenfositleri, yüzey reseptör moleküllerine bağlanan antijenler tarafından özgül olarak uyarılmaya hazır hücrelerdir. Bunlar ilerde karşılaşma olasılığı olan binlerce antijen moleküllerine özgül, onlara karşı özgü reseptör taşıyan binlerce B lenfosit klonları

meydana getirecek şekilde olgunlaşarak matür B lenfosit halini alırlar. B lenfositler; olgunlaştıkları organlarda, periferik kanda, lenf düğümü foliküllerinin germinal merkezlerinde ve dalakta bulunur. Periferik kan lenfositlerinin %15-20'si B lenfositleridir. B lenfositlerinin gelişimi için CD₄₄ ve tirozinkinaz aktivite gösteren c-kit reseptörü önemlidir. Lenfoid öncü hücreler ve erken pro-B hücrelerin CD₄₄ reseptörleri kemik iliği stromal hücrelerin hyaluronik asit molekülüne, daha sonra bu hücrelerin c-kit tirozinkinazı stromal hücrelerdeki stem-cell faktör (SCF)'e bağlanarak kinaz aktivasyonu ve proliferasyon sağlanmakta ve geç pro-B hücreleri oluşmaktadır. Bu hücrelerin gelişimi için IL-7 gereklidir. Stromal hücreler tarafından salınan IL-7, geç pro-B hücrelerde bulunan IL-7 reseptörüne bağlanarak pre-B şekline dönüşür. Pre-B evresinde membranda düşük, sitoplazmada yüksek oranda μ ağır zincir oluşmaktadır. İmmünoglobulin molekülünün ağır ve hafif zincir genlerinin düzenlenmesiyle hücre yüzeyinde ağır ve hafif zincirli immünoglobulin molekülleri tamamlanmakta ve hücreler yüzey IgM reseptörlü immatür B lenfosit şeklini alarak farklılaşma sonlanmaktadır. İmmatür B lenfosit şeklini alıncaya kadar olay kemik iliğinde geçmektedir. Bir antijenle karşılaşan matür B lenfositler ise görevini periferde sürdürmektedir.

B lenfositlerin diğer lenfositlerden en önemli farklı özelliği membranında immünoglobulin reseptörleri (surface Ig reseptörü, sIg) taşımalarıdır. Çok miktarda immünoglobulin reseptörü taşımaları nedeniyle yüzey görünümüleri T lenfositlerinin aksine pürtüklüdür. Periferik kanda bulunan B lenfositlerinin membranında çoğunlukla monomer formda IgM ve IgD olmak üzere takriben hücre başına $15 \cdot 10^4$ kadar immünoglobulin reseptörleri bulunmaktadır. Sirkülasyonundaki B lenfositlerin çok azında IgG, IgA ve IgE reseptörü bulunmaktadır. B lenfositlerin antijen sunucu hücreler ve TH lenfositler ile olan ilişkilerinde HLA-DR antijenleri rol oynamaktadır. Aktive olan B lenfositlerin membranlarında, kompleman parçalarından C_{3b} için CR₁ (CD₃₅) ve C_{3d} için CR (CD₂₁) kompleman reseptörü oluşmaktadır. CR₂ molekülü aynı zamanda Epstein-Barr virusu (EBV) ile aktive olan B lenfositlerinde bulunan EB virus reseptörüdür. Aktif B lenfositlerde CD₂₃, CD₂₆, CD₂₈, CD₃₀, CD₃₉, CD₈₀ reseptörleride oluşmaktadır. Öncü B lenfositlerde bulunan CD₁₀ (common acute lymphocytic leukemia, CALL) reseptörü, hücrenin olgunlaşmasıyla kaybolmaktadır.

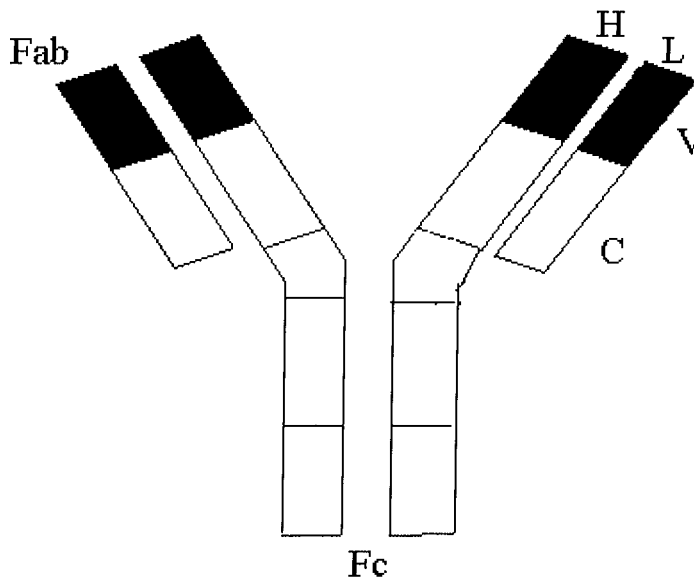
T lenfositlerde bulunan ve otoantikor yapımını baskılayan fetal CD₅ reseptörü, bazı B lenfositlerin hücre membranında görülmektedir. IgG FC reseptörü olan F_{Cγ}RII (CD_{W32}) daima bulunan reseptördür. İnsan B lenfositlerinin ayırımında kullanılan temel göstergeler CD₁₉, CD₂₀ ve CD₂₂ reseptörleridir.

B lenfositleri koyun eritrositleri ile rozet yapmazlar. Ancak, bazı insan B lenfositleri, fare eritrositleriyle birleşerek rozet oluşturmaktadır. Rozet oluşturan bu reseptörlere, mouse erythrocyte rosette (ME-R) reseptörü denilmektedir. ME-R ile CD₅ reseptörlerinin, immatür B lenfositlerin ayırımında bir gösterge olarak kullanılabileceği ve lenfoproliferatif tip olan hastalıkların ayırıcı tanısında uygulanabileceği düşünülmektedir. B lenfositlerde ayrıca, IL-2, B lenfosit farklılaşma faktörü (B cell differentiation factor, BCDF, IL-4), B lenfosit gelişme faktörü (B cell growth factor, BCGF, IL-5) ve bazı hormon reseptörleri vardır. Bir antijen tarafında uyarılan B lenfositler, plazma hücreleri (plazmositler) şekline farklılaşarak lenf nodüllerinin ve dalağın medullasında çoğalırlar. Plazma hücrelerinde CD₁₂₆, CD_{W136} reseptörleri oluşmaktadır. Bu hücrelerin membranında immünoglobulin reseptörleri yoktur. Sentezledikleri immunoglobulinleri dışarı salarlar. Uyarılan B lenfositlerin bir kısmı bellek B lenfositleri oluşturmaktadır. Bunlar uzun ömürlü olup homolog antijenle ikinci kez karşılaştığı zaman, derhal antijeni tanımakta ve plazmosit şekline farklılaşarak antikor sentezi başlamaktadır. İnsanda doğuma kadar intrauterin enfeksiyon olmadığı sürece plazma hücrelerine rastlanmaz. Fötal dönemin 9. haftasında IgM ve IgG, 11. haftasında IgA reseptörleri taşıyan lenfositler görülebilmektedir. (31, 33, 34, 39).

2.2.1. İmmünoglobulinler: İmmün sistem tarafından antijenler (antigens, Ag) veya immünojenlere (immunogens) karşı oluşturulan ve antijenik epitoplara ile özgül olarak reaksiyona giren moleküllere immünoglobulin (Ig) veya antikor (antibody, Ab) adı verilmektedir. Serum elektroforezinde anoda doğru göç eden serum proteinleri, sırasıyla albumin (Alb), alfa1 (α 1), alfa2 (α 2), beta (β) ve gamma (γ) globulinlerdir. Kan ve diğer vücut sıvılarında bulunan ve antijen molekülleri ile özgül olarak birleşebilen gammaglobulin yapısındaki bu moleküller immünoglobulinlerdir.

Gammaglobulinler ilk kez 1939 yılında Tiselius ve Kabat tarafından gösterilmiştir(41). İnsanda immünoglobulinler; IgG, IgA, IgM, IgD, ve IgE olmak üzere beş sınıftır.

2.2.2. İmmünoglobulinlerin moleküler yapısı: Bütün immünoglobulin sınıflarının ana birimi IgG molekülüne benzemektedir. İmmünoglobulin molekülü iki uzun ağır (Heavy, H) polipeptid zinciri, iki kısa hafif (light, L) polipeptid zincirinden yapılmıştır. Her immünoglobulin molekülü eşit miktarda hafif ve ağır zincir polipeptitleri içerir yani immünoglobulin iki hafif ve iki ağır zincirin birleşmesi ile meydana gelmiş dört zincirli bir yapıdır. Hafif zincir kappa (κ) veya lambda (λ) tipinde olup, IgM, IgD, IgG, IgE ve IgA'nın ağır zincirleri sırayla mu (μ), delta (δ), gamma (γ), epsilon (ϵ) ve alfa (α) olarak isimlendirilmişlerdir. Hafif ve ağır polipeptid zincirleri birbirlerine disülfid bağları ile bağlı olup, kendi üzerlerine kıvrımlar yaparlar. Bu kıvrımların belirli yerlerinde disülfid (s-s) bazlar ile kendi içlerinde bağlanarak kangallar (domain) oluştururlar.



Şekil 3. Bir IgG molekülünün şematik yapısı

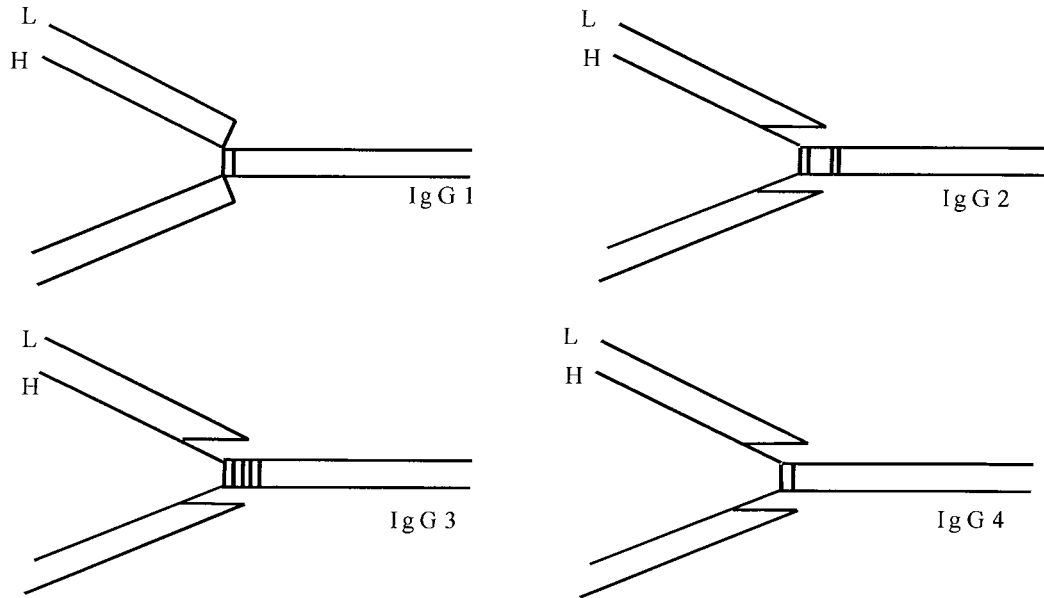
Bir IgG molekülünün ağır zinciri üzerinde dört, hafif zinciri üzerinde iki kangalı bulunmaktadır. Antikorların antijenle birleşen yüzeyini oluşturan aminoterminaldeki ağır ve hafif zincirlerin ilk kangalların çok farklı genler tarafından yönetilmesi ve yüksek oranda değişmesi nedeniyle değişken (variable, V) kangallar denir.

Karboksiterminale doğru olan kangallar tek gen tarafından yönetildiği ve amino asit dizileri çeşitli özgüllükteki antikorlarla değişmediği için bunlara da değişmeyen sabit (constant, C) kangallar adı verilmektedir. İmmünoglobulinler kıvrılarak spiral şeklini alır ve yumaklaşırlar. Bu nedenle fazla sayıda antijeni spesifik olarak bağlayabilirler. İmmünoglobulinler FAB (Antijen Bağlayan Fragman) adı verilen, birbirine eş molekül ağırlığında ve antijen bağlama yeteneğinde olan bir çift parçadan oluşur. FC (kristalize olabilen fragman) ise kolayca kristalize olma özelliğinde olan komponenttir. FC parçasının; kompleman fiksasyonu, transplasenter geçiş ve mast hücrelerine bağlanma fonksiyonları vardır, immünoglobulinin vücuttaki çeşitli hücrelere bağlanma ve dağılımını tayin eder(31, 32, 41).

2.2.3. İmmünoglobulin tipleri

İmmünoglobulin G (IgG): Normal insan serumunda bulunan antikorların %80'i IgG'dir. IgG plasentadan geçebilen tek immünoglobulindir. Elektron mikroskopisi ile Y biçiminde olduğu kanıtlanmıştır. Fab kolları arasındaki açı 0-180°C arasında değişebilmektedir. IgG 'nin 4 sub grubu vardır. IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄. IgG molekülü tripsin, papain ve pepsin ile proteolitik olarak parçalanabilir. Papain ve tripsin molekülün ağır zincirini etkiler ve bir FC parçası ile 2 Fab parçası ortaya çıkar. Fab parçacıkları antikor molekülünün antijenle birleşen bölümlerini içerir. Fc parçası ise IgG molekülünün en fazla karbonhidrat içeren bölümüdür. Ancak antijenle birleşebilme yeteneğinden yoksundur. Molekülün FC parçası kompleman fiksasyon, transplasenter geçiş ve mast hücrelerine bağlanma işlevlerinde rol oynar. Komplemanın klasik yoldan aktivasyonunda en etkin IgM ve sırasıyla IgG₁, IgG₃ ve az miktarda IgG₂'dir. IgG₄ klasik yoldan komplemanı aktive etmez. Oponik aktivite gösteren antikorlar, IgG₁ ile IgG₃, az oranda IgG₄, ile IgA sınıfı immünoglobulinlerdir. Bakteri kapsül polisakkaridi, bakteri duvarı peptidoglikanı, A grup streptokokların M proteini gibi partiküler antijenler, antikorlar ile kaplandığında Fc reseptörü taşıyan makrofajlar tarafından fagositozu kolaylaştırmaktadır. Viral enfeksiyonlarda da IgG₁ ve IgG₃ predominanttır. IgG₁ ile IgG₃, NK hücrelerinin FC reseptörlerine bağlanarak aktive etmektedir.

IgG sınıfı antikorlar; özellikle presipitasyon, toksin ve virus nötralizasyonu, kompleman birleşmesi, trombosit agregasyonu ve opsonin reaksiyonlarında etkilidir. Yarılanma ömrü IgG₃ sınıfında 7, diğer IgG sınıflarında ise 21 gündür. IgG yarılanma süresi plazma proteinleri arasında en uzun olanıdır(33, 39, 41-43).

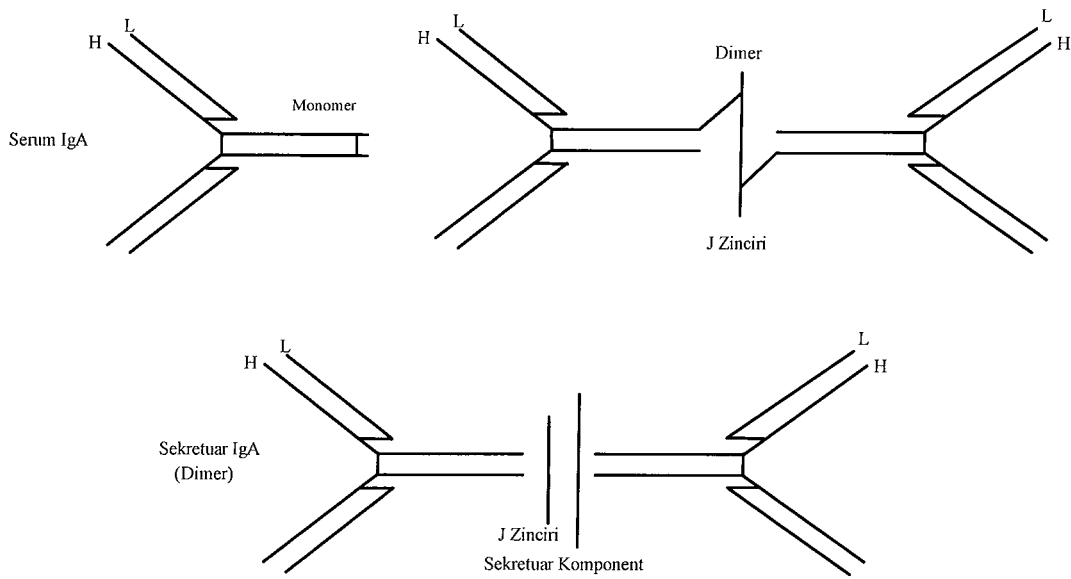


Şekil 4. IgG subgruplarının şematik yapısı.

Tablo 4: IgG alt sınıflarının özellikleri

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Total IgG 'nin %	70	20	6	4
Serum Yarılanma Zamanı (Gün)	31 - 35	37 - 40	22 - 24	33 - 36
Plasental Geçiş	+++	+	+++	+++
Kompl. Fiksasyon	++	+	+++	-
Fc Reseptörlerine Bağlanma	+++	+	+++	-

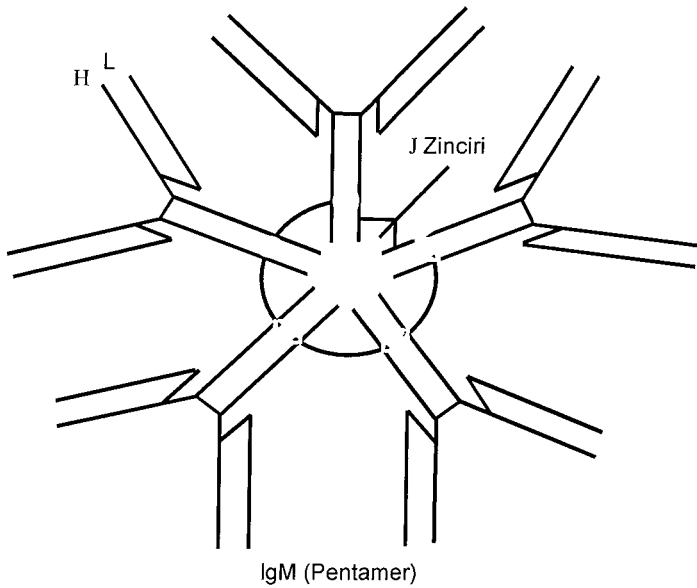
İmmüoglobulin A (IgA): Serumda bulunan immüoglobulinlerin %15'i IgA'dır. Mukoza altı lenf düğümlerinde, lamina propriadaki plazma hücreleri tarafından yapılan bu tip Ig'ler barsak mukoza salgısında IgM ve IgG antikorlarına oranla 20 kat daha fazla oranda sentezlenmektedir. IgA₁ ve IgA₂ olmak üzere 2 alt sınıfı vardır. IgA sınıfı antikorlar serumda monomer, sindirim sistemi müköz sıvıda dimer veya trimer yapıdadır.



Şekil 5. Serum IgA ve sekretuar IgA'nın şematik yapısı

Monomer IgA, IgG molekülüne benzemektedir. Barsak mukoza salgılarında bulunan dimer veya trimer yapıdaki IgA sınıfı antikorlara sekretuar (salgısal) IgA adı verilmektedir. Salgısal IgA moleküllerini bağlayan bir J ara (Junction, J) zinciri bulunmaktadır. Üst solunum yolları ve barsak sistemi mukozası enfeksiyonlarında, yüzeysel immünitede salgısal IgA etkili antikorlardır. Komplemanı alternatif yoldan aktive ederler ve önemli bir antiviral aktiviteye sahiptirler. T lenfosit, monosit, nötrofillerin yüzeyinde bulunan IgA reseptörleri, fagositoz olayına yardım etmekte ve IgA yapımını düzenlemektedir(33, 41, 44, 45).

İmmünoglobülin M (IgM): İnsan serumunda IgG ve IgA sınıfı antikordardan sonra en fazla bulunan antikordur. Total immünoglobulinlerin %10 kadarını oluşturular. Bunlarda menteşe (hinge) bölgesi yoktur, bunun yerine 130 aminoasitlik ek C_{H4} kangalı içerirler. Birbirine "J" zinciri ile bağlı pentamer yapısında bulunurlar. IgM, ilkel omurgalılarda görevsel olarak ilk olan, bireysel gelişmede fütüste ilk yapılan ve birincil immün yanıtta ilk oluşan antikordur. B lenfositlerin hücre membranında, henüz antijenik uyarım olmadan μ ağır zinciri bulunmaktadır. Antijenik uyarım sonucunda, IgM sentezi yerini IgG yapımına bırakmaktadır. IgM sınıfı antikolar klasik yoldan kompleman aktivasyonunda, aglütinasyonda ve opsonizasyonda IgG'den çok daha fazla etkindir. IgM'nin bir yenidoğanda yüksek oranda bulunması, intrauterin bir enfeksiyonu göstermektedir. Serumda bulunan izohemaglutininler (anti-A, anti-B), doğal antikolar, Wasserman antikoları, salmonella-O antikoları IgM sınıfındandır(31, 33, 41).



Şekil 6. IgM 'in şematik yapısı.

İmmünoglobülin D (IgD): IgD, IgG sınıfı antikoların molekül yapısına benzer. Total Ig'lerin %0.2'sini oluşturular. Isıya ve proteazlara çok duyarlıdır. Soğukta Fab ve Fc parçaları ayrılır. Alternatif yoldan komplemanı aktive ederler.

Yenidoğanın B tipi lenfositlerinin hücre membranında delta (δ) globulini adı verilen IgD ağır zincirleri gösterilmiştir. Olgun olmayan B lenfositlerinin hücre membranında μ zincirinden sonra en fazla delta reseptörlerine rastlanmaktadır. Hücre yüzeylerinde IgD, IgM ile birlikte bulunur. IgD antijen ile birleşince, hücre içine uyarı iletir, böylece antijene karşı IgM sentezini artırır. İnsülin, penisilin, tiroid antijenleri, nükleer komponentler, süt proteinleri ve difteri toksoidine karşı antikor aktivitesi gösteren IgD bildirilmiştir. IgD'nin B lenfositlerinde ilk antijen bağlayan bir reseptör görevi yaptığı bildirilmektedir(40). IgD antijenik uyarımdan sonra lenfosit yüzeyinden kaybolmaktadır(32,33).

İmmünglobulin E (IgE): Total immünoglobulinlerin %0.01-0.9'u kadar bulunmaktadır. Reagin etkinliği gösteren bu antikorlara reaginik antikorlarda denilmektedir. IgE; 56°C'lik ısıya duyarlı, bu ısıda bir saatte etkinliği kaybolan, komplemanı alternatif yoldan aktive eden, homolog deriye bağlanma özelliği gösteren, özgül antijenleriyle presipitasyon yapamayan ve merkaptoetanol etkisine dirençli olan bir antikor sınıfıdır. Helmint enfeksiyonlarında ve atopik allerji olgularında miktar olarak artan sitotropik özellik gösteren immünoglobulinlerdir. IgE sınıfı antikorlar, mast hücrelerindeki FC reseptörlerine bağlandıktan sonra Fab kısmıyla da allerjenlere bağlanarak mast hücrelerinden farmakolojik etkin mediatörlerin salınımına neden olmaktadır(31, 33, 41).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Klinik ve Polikliniklerinden Haziran 2001- Eylül 2001 tarihleri arasında, kan kültürü veya laboratuvar bulgularıyla tifo enfeksiyonu saptanan 21 kişi hasta grubunu oluşturdu. Gruber-Widal reaksiyonuyla *S.typhi*'nin O antijenine karşı 1/200 ve üzerinde titrelerde antikor bulunan tifolu hastalar 6-14 yaşlar arasında olup, 9'u erkek, 12'si kız idi. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 6 ile 14 arasındaydı. Hastaların T lenfosit subgruplarının yaşlara göre değerlendirilmesinde, Commans-Bitter ve arkadaşlarının(46) çocuklarda tespit ettikleri normal lenfosit subgrupları değerleri ile karşılaştırılması nedeniyle buradaki yaş grupları temel alındı. (Tablo 4).

Tam Kan ve Total Lenfosit Tayini

Hastalardan venöz yolla EDTA 'lı tüpe 2 cc. Kan alındı. Tam kan tetkiki Sysmex K-1000 (TOA Medical Electronics Cobe, JAPAN) cihazı ile yapıldı. Her hastadan yapılan periferik yaymalar Giemsa boyası ile boyandı. Lenfosit yüzdesi mikroskopta 100 büyütme ile değerlendirilmiş ve tam kan tetkikinde bulunan total beyaz küre sayısı ile çarpılarak milimetreküpte total lenfosit sayısı hesaplanmıştır.

İmmüoglobulinlerin tayini

IgA, IgM ve IgG tayini için hastalardan venöz kan alındı. Serumu ayrıştırılan kan örnekleri aynı gün çalışıldı. Hemen çalışılmayacaksa -20°C de saklandı.

IgA, IgM, IgG tayini nefelometrik yöntemle (Behring Nephelometer 100 Analizer Behring Diagnostic Inc. USA) ve Behringwerke firmasının (Germany) kitleri kullanıldı.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarında belirli yaş grupları için saptanan normal immünglobulin değerleri kontrol olarak alındı (47).

Gruber-Widal testi

Bu test için hastalardan 10 ml'lik steril vacutainer tüplerine 4'er ml kan alındı. Serumları ayrıldı ve çalışılincaya kadar -20°C ' de saklandı. Salmonella O ve H antijenleri için Spinrate firmasının (Spain) kitleri kullanıldı.

Testin Yapılışı: Her bir hasta için, S. typhi O, S. Typhi H, S. paratyphi B-O, S. paratyphi B-H antijenlerine karşı antikor titrelerini belirlemek için 7'şer serolojik tüplü 4 seri hazırlandı. Seri dilüsyon yapmak için her serinin 1. ve 7. tüpleri hariç 0,5 ml serum fizyolojik (SF:% 0.85'lik NaCl) konuldu. Büyük bir deney tüpüne de 7.2 ml SF ve üzerine 0.3 ml hasta serumu ilave edilerek 1:25'lik serum sulandırımı yapıldı. Her serinin 1. ve 2. tüplerine 0.5 ml 1:25'lik dilüe serum ilave edildi ve 1:25, 1:50, 1:100, 1:200 ve 1:400'lük dilüsyonlar hazırlandı. Son iki tüpten birisi antijen diğeri serum kontrolü olarak kullanıldı. Her bir antijen solüsyonundan 0.5'er ml alınarak birinci seri tüpe S. typhi O, 2. seri tüpe S. typhi H, 3. seriye S.paratyphi B-O ve 4. seriye S. paratyphi B-H antijenleri ilave edildi. Serum kontrol tüplerine antijen konulmadı. Böylece 1:50, 1:100, 1:200, 1:400 ve 1:800 serum dilüsyonları elde edildi. Bütün tüpler iyice çalkalanarak 37°C ' lik benmaride 2 saat ve bunu takiben bir gece oda ısısında bekletildi. Reaksiyonlar makroskopik olarak ve/veya aglutinasyon yardımıyla incelendi.

ALT ve AST enzimlerinin tayini

Bu test için hastalardan 10 ml'lik steril vacutainer tüplerine 2'şer ml kan alındı. Serumları ayrıldı. Roche-Hitachi modüler system (Japan) cihazında enzimatik yöntemle aynı adı taşıyan orijinal kitler ile hemen çalışıldı.

T lenfosit subgrup tayini

T Lenfosit subgruplarının tayini için hastalardan 2 cc. EDTA 'lı tüpe kan alındı. Bu kandan 100 µl alındı ve bu kan 15 µl monoklonal antikor ile muamele edildi. 30 dakika inkubasyonda bekletildikten sonra lysing solusyonu ile karıştırıldı ve 10 dakika karanlıkta tekrar inkubasyona bırakıldı. Ardından 800 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üzerindeki süpernatant dökülen materyal PBS (Fosfat Buffer Solusyonu) ile muamele edildi ve tekrar 1500 devirde 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üzerindeki süpernatant dökülen materyal çalışmaya hazır hale getirildi.

T lenfosit subgrupları tayini için FACSort Flowcytometry (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) cihazı kullanıldı. Monoklonal antikor olarak ise CD3/CD4 FITC/PE (Helper T hücreleri için), CD3/CD8 FITC/PE (supresör T hücreleri için), CD3/CD16/56 FITC/PE (NK hücreleri), CD3/CD25 FITC/PE, Control IgG1-IgG2 (Kontrol boyası), CD3/CD19 FITC/PE (Total T ve B hücreleri için) kullanıldı.

T lenfosit subgruplarının kontrolü için Commans-Bitter ve arkadaşlarının çocuklarda tespit ettikleri normal lenfosit subgrupları değerleri kullanıldı (46).

İstatistik yöntemleri

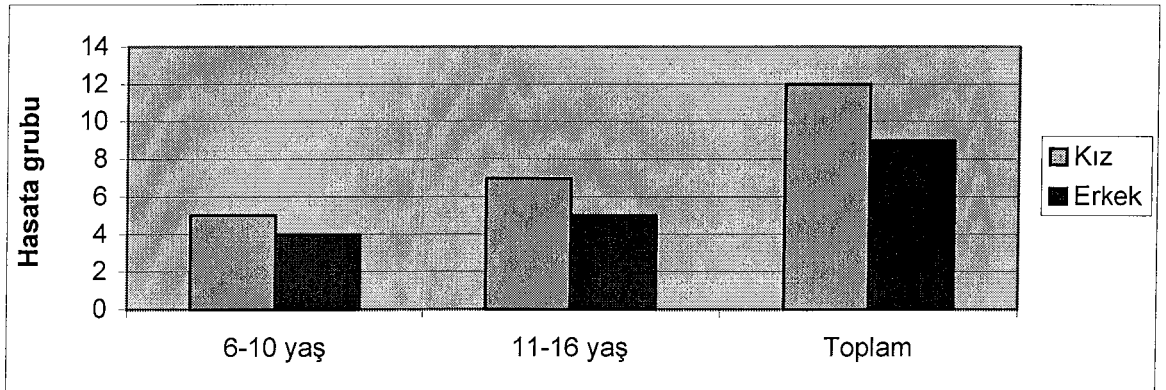
İstatislik için SPSS 10.0 programı, çalışılan parametrelerin değerlendirilmesinde nonparametrik testlerden Wilcoxon testi kullanıldı.

BULGULAR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniğine ve acil servisine 01.06.2001 ve 30.09.2001 tarihleri arasında, ateş, karın ağrısı, halsizlik şikayeti ile başvuranların hastaların 12 tanesine kan kültüründe üremesi, diğer 9 hastaya ise Gruber-Widal testinde 1/200 ve üzeri titrede TO pozitifliği ve klinik bulgular ile tifo tanısı konulmuş olup, hastaların yaş ortalamaları 9.9 ± 3.1 yıl olarak tespit edildi. Hastalarımızın 9 'u (%42.85) erkek, 12'si (%57.15) kız hasta idi.

Tablo 5: Hastaların yaş grubu ve cinsiyetlerine göre dağılımı

YAŞ	Kız		Erkek		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
6-10 Yaş	7	33.34	5	23.81	12	57.15
11-16 Yaş	5	23.81	4	19.04	9	42.85
TOPLAM	12	57.15	9	42.85	21	100

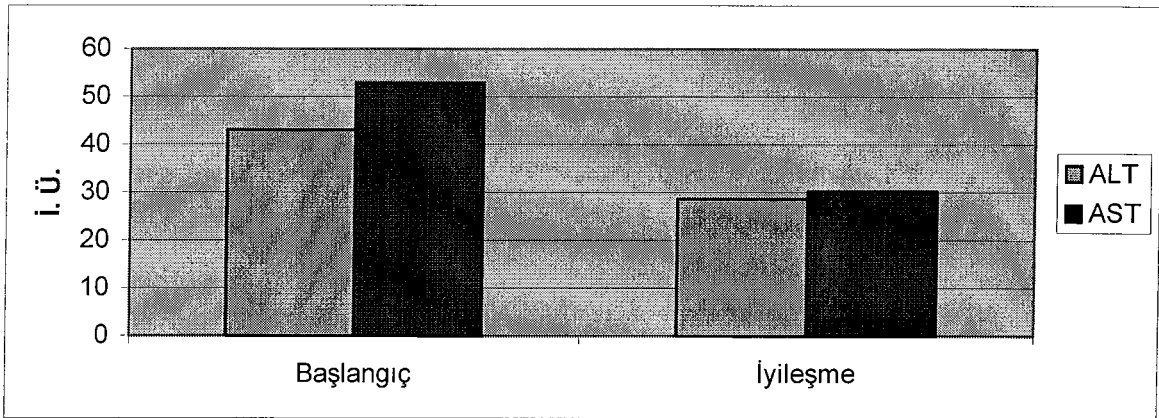


Şeki 7: Hastaların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılımı

Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki ALT ve AST değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 6: Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki ALT ve AST değerlerinin karşılaştırılması

	ALT	AST	
BAŞLANGIÇ	43,10 ± 19,19	52,95 ± 29,55	$p < 0.05$
İYİLEŞME	28,62 ± 9,85	30,33 ± 8,32	$p < 0.05$



Şekil 8: Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki ALT ve AST değerleri.

Tifolu hastaların akut dönemdeki serum immünoglobulinleri değerlendirildiğinde serum IgA bir hastada (%5) yaşa göre normal değerlerin altında çıkarken, yüksek değer tespit edilmedi. Serum IgM ise bir hastada (%5) normal değerlerin üzerinde tespit edildi. Akut dönemde tüm hastaların serum IgG değerleri normal sınırlar içerisindeydi. İyileşme döneminde ise serum IgA bir (%5) hastada normal değerlerin altında bulundu. Serum IgG ise bir (%5) hastada yaşa göre normal değerlerin üzerinde bulundu. Serum IgM değerleri ise normal düzeylerde bulundu.

Tablo 7:Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki serum Ig değerlerinin yaşlarına göre normal değerler ile karşılaştırılması

	BAŞLANGIÇ DÖNEMİ (n=21)								İYİLEŞME DÖNEMİ (n=21)							
	NORMAL		DÜŞÜK		YÜKSEK		Toplam		NORMAL		DÜŞÜK		YÜKSEK		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
IgA	20	95	1	5	0	100	21	100	20	100	1	5	0	100	21	100
IgM	20	95	0	5	1	5	21	100	21	100	0	100	0	100	21	100
IgG	21	100	0	100	0	100	21	100	20	95	0	100	1	5	21	100

Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerinde serum IgM ve IgG değerleri arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Serum IgA değerlerinde ise akut dönemde iyileşme dönemine göre değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

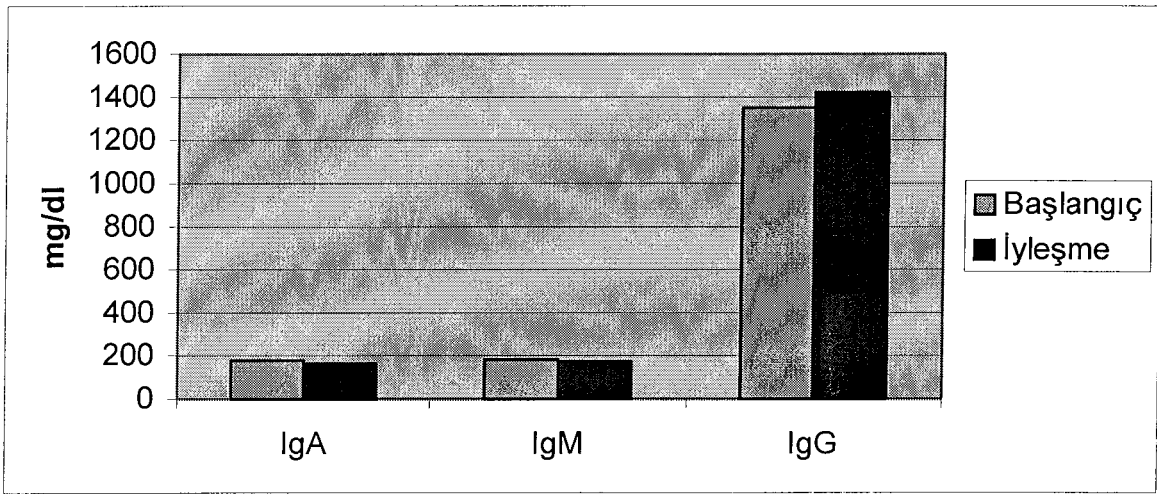
Tablo 8: Sağlıklı Türk çocuklarının serum immünglobulinlerinin yaşa göre normal değerleri (47).

IMMÜNGLOBULINLER						
YAŞ GRUPLARI	IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3
	30	81	612	381	62	48
6-8 AY (2 SS)	7-123	32-283	324-1231	152-951	18-216	18-129
3SS	4-258	20-322	215-1745	96-1504	10-488	11-212
	34	86	683	402	46	46
9-12 AY (2 SS)	17-69	46-159	463-1006	243-662	16-124	26-91
3SS	99-12	34-215	381-1221	190-851	10-285	20-100
	56	123	931	645	93	60
13-24 AY (2 SS)	30-107	66-228	685-1430	409-1018	42-206	37-97
3SS	21-148	49-310	488-1774	326-1279	28-307	29-124
	88	129	1082	716	110	55
25-36 AY (2 SS)	26-296	73-235	604-1941	442-1159	45-271	29-103
3SS	14-544	52-317	451-2599	347-1474	29-425	21-141
	103	124	1135	797	137	60
37-48 AY (2 SS)	44-244	52-297	640-2010	474-1348	64-298	26-136
3SS	28-376	33-459	481-2675	365-1739	43-439	18-285
	126	143	1160	740	161	56
49-72 AY (2 SS)	57-282	78-261	745-1884	447-1224	75-350	28-110
3SS	38-421	50-410	598-2250	347-1575	51-515	20-154
	146	169	1277	768	191	78
7-8 YIL (2SS)	70-303	69-387	764-2134	468-1262	95-438	32-191
3SS	49-437	44-644	591-2760	365-1518	30-644	22-368
	156	145	1279	881	238	86
9-10 YIL (2SS)	62-390	54-392	842-1943	431-1803	126-449	45-164
3SS	39-616	33-644	683-2394	301-2528	92-618	30-226
	170	151	1322	1026	216	89
11-12 YIL (2SS)	67-433	47-484	835-2094	519-2028	107-437	28-287
3SS	42-692	30-747	663-2635	369-2852	75-530	15-516
	211	178	1334	800	209	86
13-14 YIL (2SS)	96-465	83-282	907-1958	509-1258	186-535	40-184
3SS	64-690	56-560	748-2380	406-1522	60-790	14-269
	211	183	1387	898	233	93
15-16YIL (2SS)	100-447	75-448	876-2197	547-1474	77-706	36-239
3SS	69-649	48-700	696-2765	426-1889	44-121	14-240

SS: Standart Sapma

Tablo 9: Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki serum IgA, IgM ve IgG değerleri

	BAŞLANGIÇ DÖNEMİ (n=21)	İYİLEŞME DÖNEMİ (n=21)	
IgA	181,70 ± 60,57	164,70 ± 63,27	p < 0.05
IgM	181,95 ± 47,17	173,19 ± 73,47	p > 0.05
IgG	1352,81 ± 257,33	1421,34 ± 378,94	p > 0.05



Şekil 9: Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki serum IgA, IgM ve IgG değerlerinin karşılaştırılması

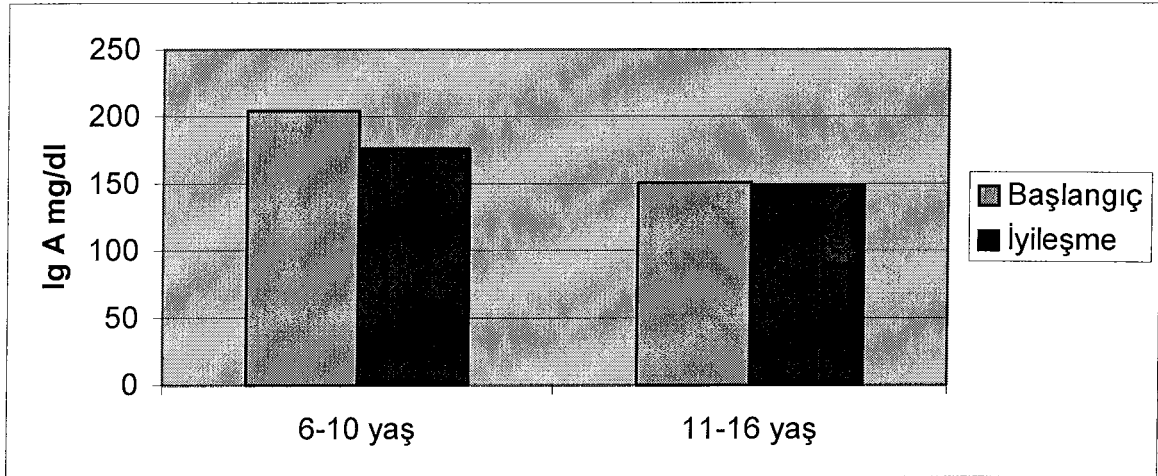
Serum immünglobulinlerinin tablo 5 'de belirtildiği gibi normal değerlerinin yaşa göre değişmesi nedeniyle daha homojen bir çalışma sağlamak için başlangıç ve iyileşme dönemindeki hasta grupları uygun yaş gruplarına ayrıldı. T lenfosit subgruplarının kontrolü için Commans-Bitter ve arkadaşlarının(46) çocuklarda tespit ettikleri normal lenfosit subgrupları değerleri ile karşılaştırılması nedeniyle buradaki yaş grupları temel alınarak her hastanın T lenfosit subgrup değerleri kontrol değerleri ile karşılaştırılmasına ek olarak her yaş grubu kendi aralarında IgA, IgM ve IgG açısından da ayrı ayrı değerlendirildi.

IgA: Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde 6-10 yaş grubunda, başlangıç ve iyileşme dönemlerinde serum IgA değerleri arasındaki değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

11-16 yaş grubunda ise istatistiksel açıdan bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 10: Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki serum IgA değerleri.

	IgA (mg/dl)		
	BAŞLANGIÇ	İYİLEŞME	
6-10 Yaş	204,69 ± 59,59	176,40 ± 63,33	$p < 0.05$
11-16 Yaş	151,03 ± 49,35	149,08 ± 63,34	$p > 0.05$

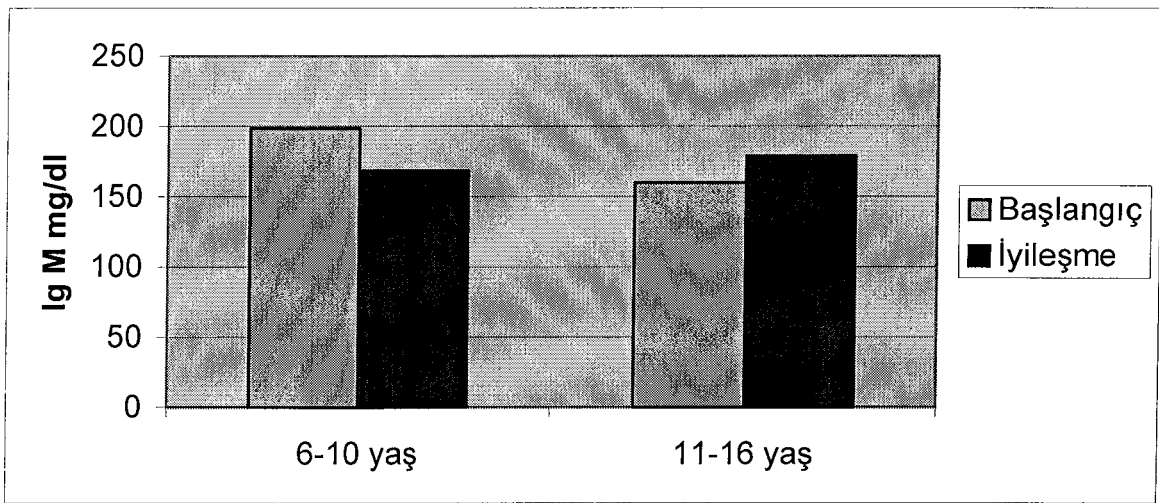


Şekil 10: Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki serum IgA değerlerinin karşılaştırılması

IgM: Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde 6-10 yaş grubunda, başlangıç ve iyileşme dönemlerinde serum IgM değerleri arasındaki değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.05$). 11-16 yaş grubunda ise istatistiksel açıdan bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 11: Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki serum IgM değerleri.

	IgM (mg/dl)		
	AKUT	İYİLEŞME	
6-10 Yaş	198,42 ± 45,57	168,70 ± 56,73	p < 0.05
11-16 Yaş	160,00 ± 41,93	179,17 ± 94,85	p > 0.05

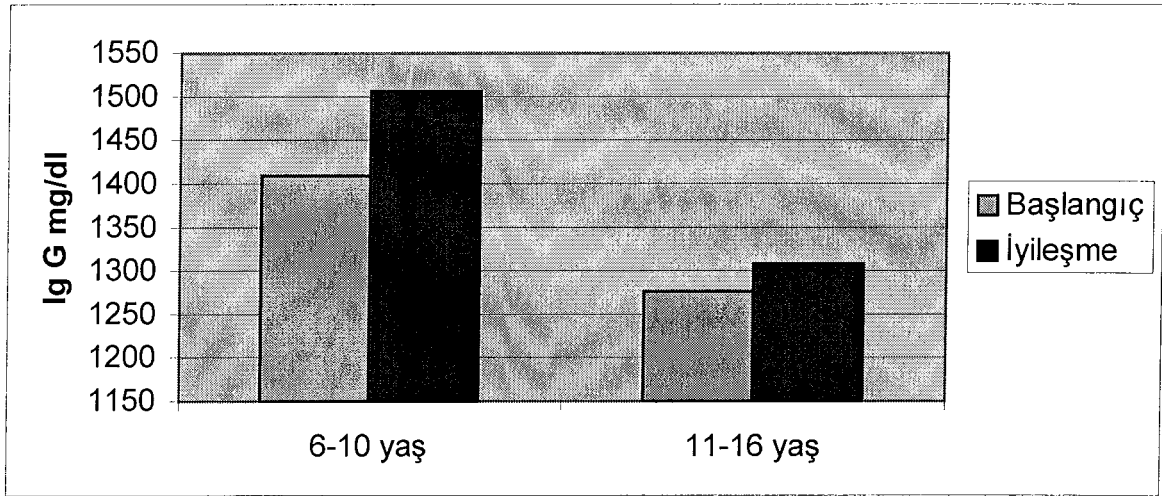


Şekil 11: Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki serum IgM değerlerinin karşılaştırılması.

IgG: Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde başlangıç ve iyileşme dönemlerinde serum IgG değerleri arasında istatistiksel açıdan bir fark tespit edilmemiştir (p > 0.05).

Tablo 12: Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemindeki serum IgG değerleri

	IgG mg/dl		
	AKUT	İYİLEŞME	
6-10 Yaş	1409,83 ± 266,22	1506,17 ± 450,21	p > 0.05
11-16 Yaş	1276,78 ± 238,14	1308,22 ± 234,74	p > 0.05



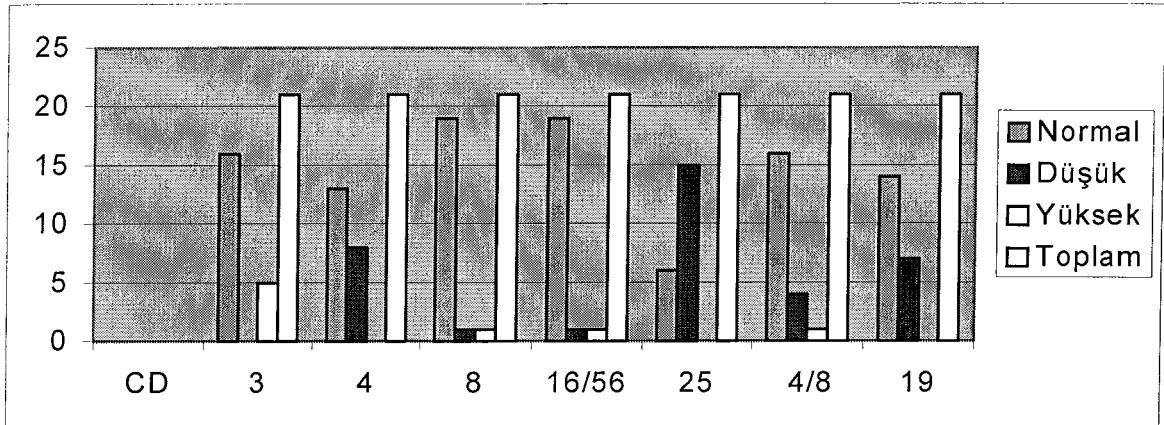
Şekil 12: Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemindeki serum IgG değerlerinin karşılaştırılması.

Tifolu hastaların lenfosit subgrupları tablo 15 ve 16'de belirtilen normal değerlere göre incelendiğinde; total T lenfosit (CD3) sayıları başlangıç döneminde 5 (%24) hastada yüksek, 16 (%76) hastada normal düzeylerde bulundu. İyileşme döneminde ise total T lenfosit sayısı, 15 (%71) hastada normal, 1 (%5) hastada düşük, 5 (%24) hastada yüksek değerlerde bulundu. Total B lenfosit (CD19) sayıları başlangıç döneminde 14 (%67) hastada normal, 7 (%33) hastada düşük düzeylerde bulundu. İyileşme döneminde ise 14 (%67) hastada normal, 7 (%33) hastada düşük düzeylerde bulundu. CD4 başlangıç döneminde 13 (%62) hastada normal, 8 (%38) hastada düşük düzeylerde bulundu. İyileşme döneminde 12 (%57) hastada normal, 8 (%38) hastada düşük, 1 (%5) hastada yüksek düzeylerde bulundu. CD8 başlangıç döneminde 19 (%90) hastada normal, 1 (%5) hastada düşük, 1 (%5) hastada yüksek düzeylerde bulundu. İyileşme döneminde 20 (%95) hastada normal, 1 (%5) hastada düşük düzeylerde bulundu. CD 16/56 başlangıç döneminde 19 (%90) hastada normal 1 (%5) hastada düşük, 1 (%5) hastada yüksek düzeylerde bulundu. İyileşme döneminde 20 (%95) hastada normal, 1 (%5) hastada düşük bulundu. CD25 başlangıç döneminde 6 (%29) hastada normal, 15 (%81) hastada düşük düzeylerde bulundu. İyileşme döneminde 7 (%33) hastada normal, 11 (%52) hastada düşük, 3 (%15) hastada yüksek düzeylerde bulundu.

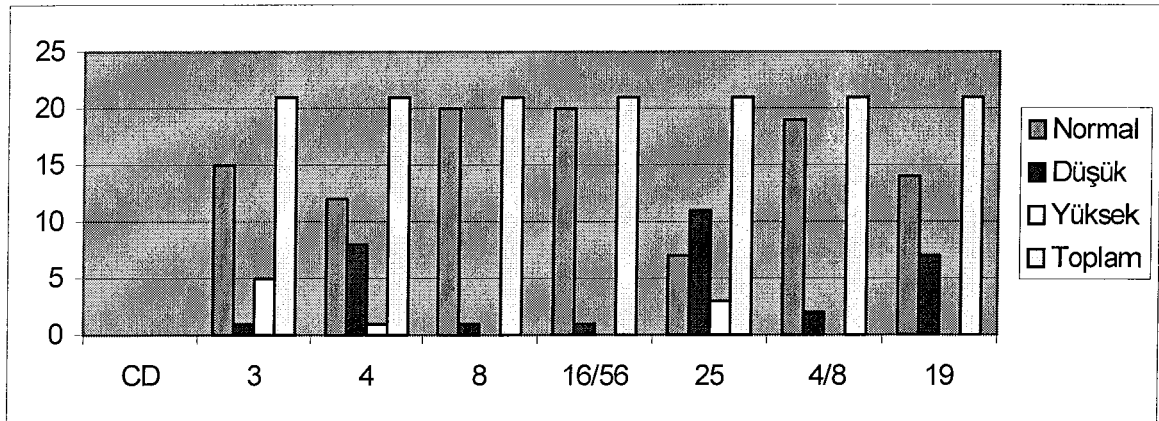
CD4/8 oranı ise başlangıç döneminde 16 (%76) hastada normal, 4 (%19) hastada düşük, 1 (%5) hastada yüksek oranda bulundu. İyileşme döneminde 19 (%90) hastada normal, 2 (%10) hastada düşük oranda bulundu.

Tablo 13: Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki T lenfosit subgruplarının yaşlarına göre normal değerler ile karşılaştırılması.

	BAŞLANGIÇ DÖNEMİ (n=21)								İYİLEŞME DÖNEMİ (n=21)							
	NORMAL		DÜŞÜK		YÜKSEK		Toplam		NORMAL		DÜŞÜK		YÜKSEK		Toplam	
CD	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
3	16	76	0	0	5	24	21	100	15	71	1	5	5	24	21	100
4	13	62	8	38	0	0	21	100	12	57	8	38	1	5	21	100
8	19	90	1	5	1	5	21	100	20	95	1	5	0	0	21	100
16/ 56	19	90	1	5	1	5	21	100	20	95	1	5	0	0	21	100
25	6	29	15	71	0	0	21	100	7	33	11	53	3	14	21	100
4/8	16	76	4	19	1	5	21	100	19	90	2	10	0	0	21	100
19	14	67	7	33	0	0	21	100	14	67	7	33	0	0	21	100



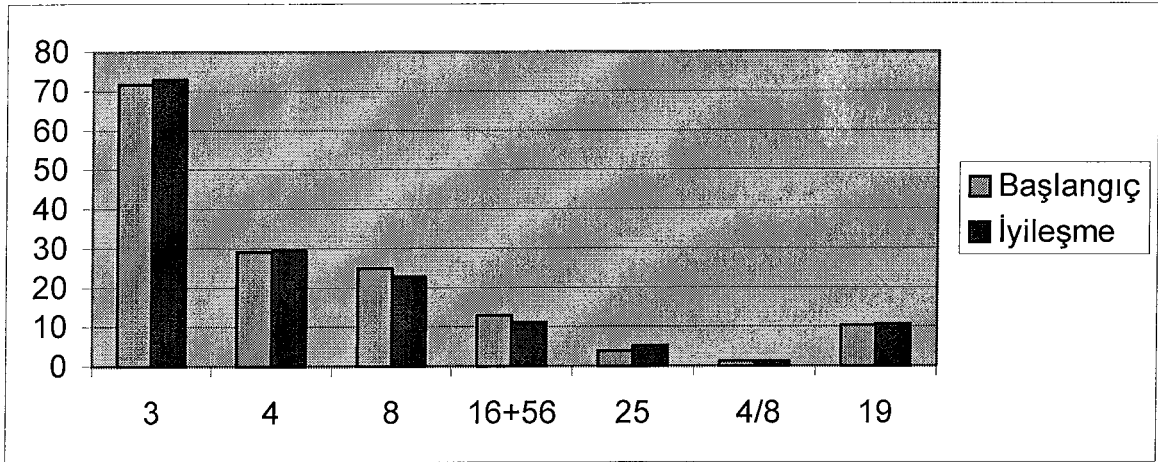
Şekil 13: Tifolu hastaların başlangıç dönemindeki lenfosit subgruplarının yaşlarına göre normal değerler ile karşılaştırılması



Şekil 14: Tifolu hastalarda iyileşme dönemindeki lenfosit subgruplarının yaşlarına göre normal değerler ile karşılaştırılması.

Tablo 14: Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerinde tespit edilen T lenfosit subgrup değerlerinin karşılaştırılması

CD	DÖNEM		
	BAŞLANGIÇ (n=21)	İYİLEŞME (n=21)	
3	71,71 ± 7,18	73,10 ± 8,37	p > 0.05
4	29,23 ± 9,63	29,52 ± 9,46	p > 0.05
8	24,86 ± 5,97	22,90 ± 5,10	p > 0.05
16/56	12,90 ± 7,10	11,19 ± 5,59	p > 0.05
25	3,91 ± 1,73	5,11 ± 2,36	p < 0.05
4/8	1,29 ± 0,68	1,30 ± 0,44	p > 0.05
19	10,41 ± 3,13	10,67 ± 3,97	p > 0.05



Şekil 15: Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerinde tespit edilen T lenfosit subgrup değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 15: Kanda lenfosit subpopulasyonlarının relatif (%) normal değerleri (46)

Yaş Grupları	CD3	CD4	CD8	4/8 Oranı	16/56	CD19
Yenidoęan	62 (28-76)	41 (17-52)	24 (10-41)	1,8 (1,0-2,6)	20 (6-58)	12 (5-22)
1Hft- 2 Ay	72 (60-85)	55 (41-68)	16 (9-23)	3,8 (1,3-6,3)	8 (3-13)	15 (4-54)
3-5 Ay	63 (48-75)	45 (33-58)	17 (11-25)	2,7 (1,7-3,9)	6 (2-14)	24 (14-39)
6-9 Ay	66 (50-77)	45 (33-58)	18 (13-54)	2,5 (1,6-3,8)	5 (2-13)	21 (13-35)
10-15 Ay	65 (54-76)	44 (31-54)	18 (12-28)	2,4 (1,3-3,9)	7 (3-17)	25 (15-39)
16-24 Ay	64 (39-73)	41 (25-50)	20 (11-32)	1,9 (0,9-3,7)	8 (3-16)	28 (17-41)
3-5 Yaş	64 (43-76)	37 (23-48)	24 (14-33)	1,6 (0,9-2,9)	10 (4-23)	24 (14-474)
6-10 Yaş	69 (55-78)	35 (27-53)	28 (19-34)	1,2 (0,9-2,6)	12 (4-54)	18 (10-31)
11-16 Yaş	67 (52-78)	39 (25-48)	23 (9-35)	1,7 (0,9-3,4)	15 (6-27)	16 (8-24)
Adult	72 (55-83)	44 (10-39)	24 (10-39)	1,9 (1,0-3,6)	13 (7-31)	12 (6-19)

Parantez içindekiler 5. ve 95. persentillerdir

Tablo 16: Kanda lenfosit subpopulasyonlarının absöüt normal değerleri (46)

Yaş Grupları	Total Lenfosit	CD19	CD3	CD4	CD8 T	16/56
Yenidoęan	4,8 (0,7-7,3)	0,6 (0,04-1,1)	2,8 (0,6-5,0)	1,9 (0,4-3,5)	1,1 (0,2-1,9)	1 (0,1-1,9)
1Hft- 2 Ay	6,7 (3,5-13,1)	1 (0,6-1,9)	4,6 (2,3-7,0)	3,5 (1,7-5,3)	1 (0,4-1,7)	0,5 (0,2-1,4)
3-5 Ay	5,9 (3,7-9,6)	1,3 (0,6-3,0)	3,6 (2,3-6,5)	2,5 (1,5-5,0)	1 (0,5-1,6)	0,3 (0,5-1,3)
6-9 Ay	6 (3,8-9,9)	1,3 (0,7-2,5)	3,8 (2,4-6,9)	2,8 (1,4-5,1)	1,1 (0,6-2,2)	0,3 (0,1-1,0)
10-15 Ay	5,5 (2,6-10,4)	1,4 (0,6-2,7)	3,4 (1,6-6,7)	2,3 (1,0-4,6)	1,1 (0,4-2,1)	0,4 (0,2-1,2)
16-24 Ay	5,6 (2,7-11,9)	1,3 (0,6-3,1)	3,5 (1,4-8,0)	2,2 (0,9-5,5)	1,2 (0,4-2,3)	0,4 (0,1-1,4)
3-5 Yaş	3,3 (1,7-6,9)	0,8 (0,2-2,1)	2,3 (0,9-4,5)	1,3 (0,5-2,4)	0,8 (0,3-1,6)	0,4 (0,1-1,0)
6-10 Yaş	2,8 (1,1-5,9)	0,5 (0,2-1,6)	1,9 (0,7-4,2)	1 (0,3-2,0)	0,8 (0,3-1,8)	0,3 (0,09-0,9)
11-16 Yaş	2,2 (1,0-5,3)	0,3 (0,2-0,6)	1,5 (0,8-3,5)	0,8 (0,3-1,8)	0,4 (0,2-1,2)	0,3 (0,07-1,2)
Adult	1,8 (1,0-2,8)	0,2 (0,1-0,5)	1,2 (0,7-2,1)	0,7 (0,3-1,4)	0,4 (0,2-0,9)	0,3 (0,09-0,6)

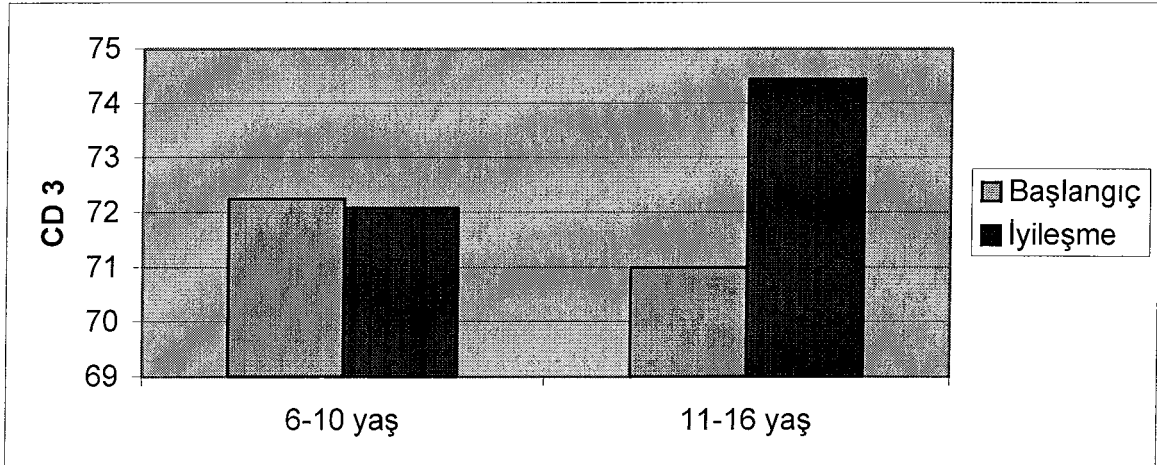
Parantez içindekiler 5. ve 95. persentillerdir

Total T lenfosit (CD 3):

Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerinde Total T lenfosit değerleri arasında istatistiksel açıdan bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 17:Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki total T lenfosit değerleri

	DÖNEM		
	BAŞLANGIÇ	İYİLEŞME	
6-10 Yaş	72,25 ± 7,83	72,08 ± 8,58	$p > 0.05$
11-16 Yaş	71,00 ± 6,61	74,44 ± 8,38	$p > 0.05$



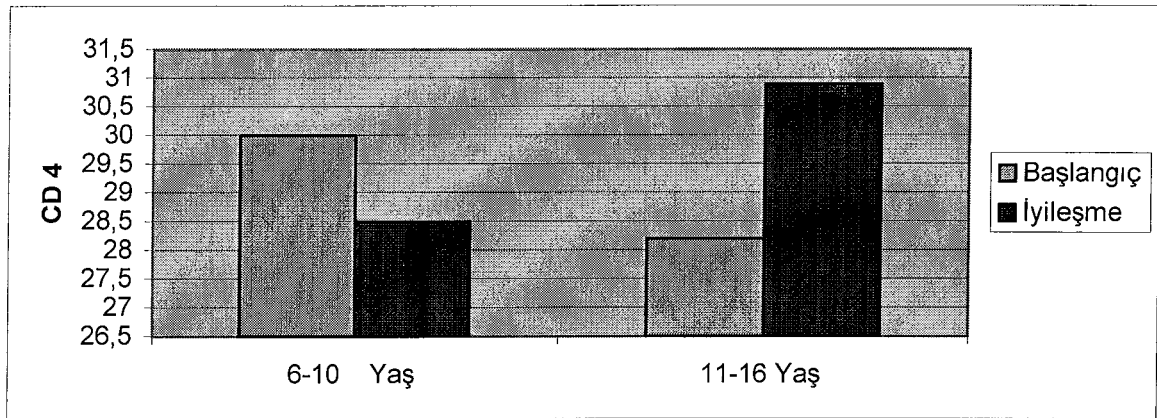
Şekil 16:Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki total T lenfosit değerleri.

T helper lenfosit (CD 4):

Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerinde T helper Lenfosit değerleri arasında istatistiksel açıdan bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 18:Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki T helper lenfosit değerlerinin karşılaştırılması

	DÖNEM		
	BAŞLANGIÇ	İYİLEŞME	
6-10 Yaş	30,00 ± 8,72	28,50 ± 9,25	$p > 0.05$
11-16 Yaş	28,20 ± 11,19	30,89 ± 10,13	$p > 0.05$



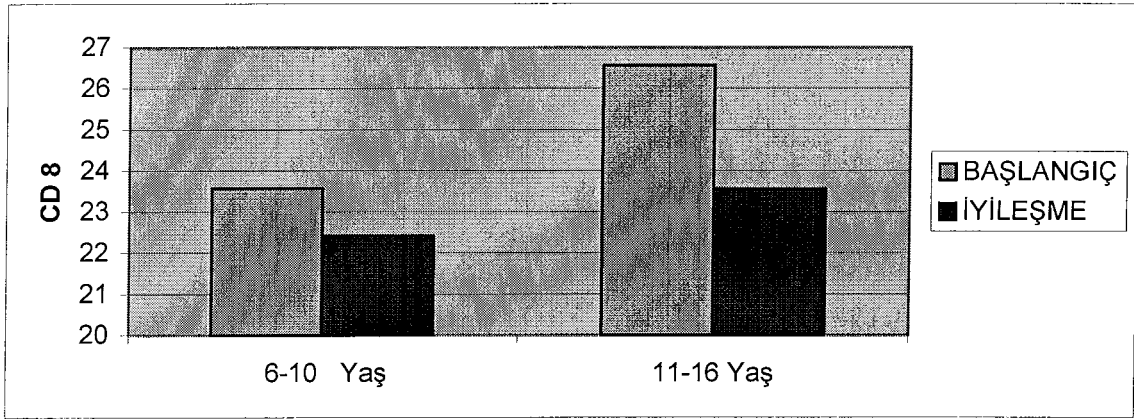
Şekil 17: Tifolu hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki T helper lenfosit değerlerinin karşılaştırılması.

T supresör/sitotoksik lenfositler (CD8):

Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki T Supresör/Sitotoksik Lenfosit değerleri arasında istatistiksel açıdan bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 19:Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki T Supresör/Sitotoksik lenfosit değerlerinin karşılaştırılması

	DÖNEM		
	BAŞLANGIÇ	İYİLEŞME	
6-10 Yaş	23,58 ± 5,25	22,42 ± 5,53	p > 0.05
11-16 Yaş	26,56 ± 6,75	23,56 ± 4,69	p > 0.05



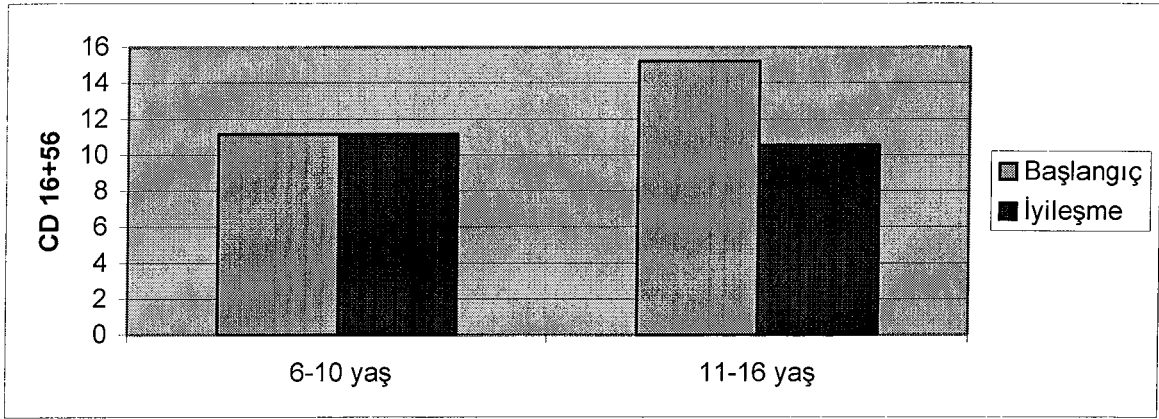
Şekil 18:Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki T Supresör/Sitotoksik lenfosit değerleri

Natural killer lenfosit (CD16+56):

Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki Naturel Killer lenfosit değerleri 11-16 yaş grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p < 0.05). 6-11 yaş grubunda ise istatistiksel açıdan bir fark tespit edilmemiştir (p > 0.05).

Tablo 20: Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki Naturel Killer lenfosit değerlerinin karşılaştırılması

	DÖNEM		
	BAŞLANGIÇ	İYİLEŞME	
6-10 Yaş	11,17 ± 4,28	11,67 ± 6,44	P > 0.05
11-16 Yaş	15,22 ± 9,50	10,56 ± 4,50	P < 0.05



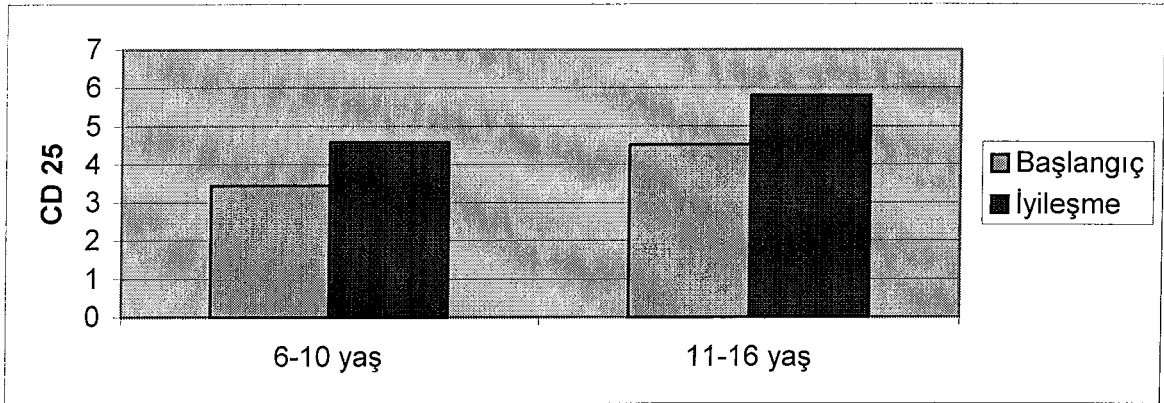
Şekil 19: Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki Naturel Killer lenfosit değerleri

Aktif T lenfosit (CD 25):

Tifolu hastaların yaş gruplarına göre aktif T lenfosit değerleri karşılaştırıldığında 11-16 yaş grubunda değerler arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$), 6-11 yaş grubunda ise istatistiksel açıdan bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 21: Aktif T lenfositlerin yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki değerlerinin karşılaştırılması

	DÖNEM		
	BAŞLANGIÇ	İYİLEŞME	
6-10 Yaş	3,45 ± 1,57	4,59 ± 2,28	P > 0.05
11-16 Yaş	4,52 ± 1,82	5,81 ± 2,42	P < 0.05



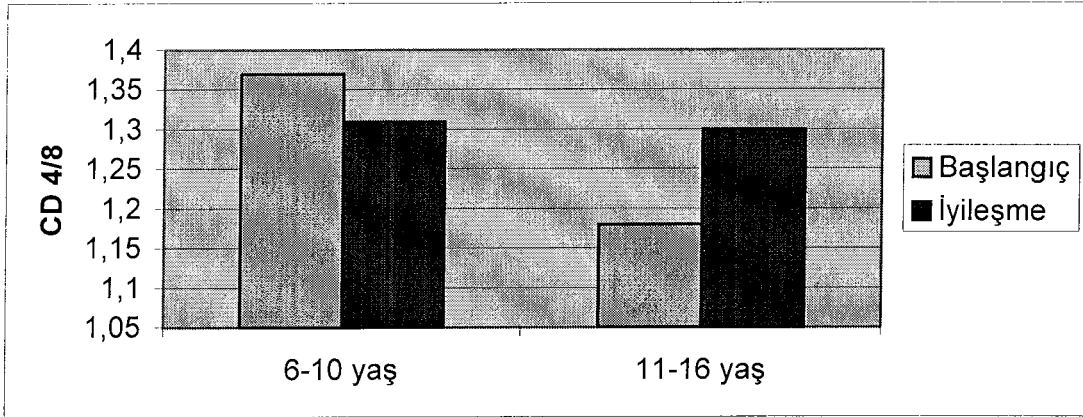
Şekil 20: Aktif T lenfositlerin yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki değerleri

T helper/ T supresör oranı (CD4/CD8):

Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerinde T helper/ Tsupresör değerleri arasında istatistiksel açıdan bir fark tespit edilmemiştir.

Tablo 22: Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerinde T helper/ T supresör değerlerinin karşılaştırılması

	DÖNEM		
	BAŞLANGIÇ	İYİLEŞME	
6-10 Yaş	1,37 ± 0,72	1,31 ± 0,49	p > 0.05
11-16 Yaş	1,18 ± 0,65	1,30 ± 0,38	p > 0.05



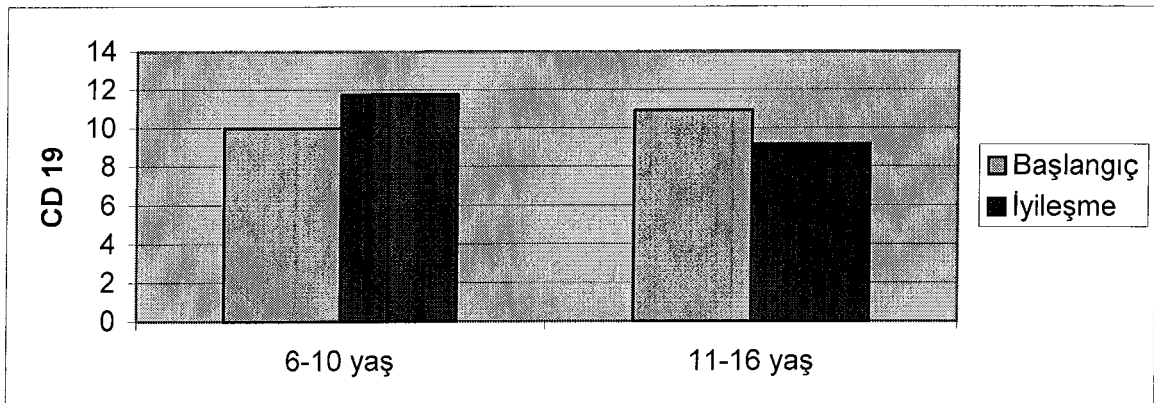
Şekil 21: Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerinde T helper/ T supresör değerleri

Total B lenfosit (CD 19):

Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerinde Total B lenfosit değerleri arasında istatistiksel açıdan bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 23: Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki Total B lenfosit değerlerinin karşılaştırılması

	DÖNEM		
	BAŞLANGIÇ	İYİLEŞME	
6-10 Yaş	10,00 ± 3,44	11,78 ± 4,45	$p > 0.05$
11-16 Yaş	10,95 ± 2,77	9,18 ± 2,79	$p > 0.05$



Şekil 22: Tifolu hastaların yaş gruplarına göre başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki Total B lenfosit değerleri

TARTIŞMA

Dünyanın her bölgesinde ırk, cins, yaş ayrımı gözetmeksizin yaygın olarak bulunan salmonella enfeksiyon etkenlerinden ilki 1880 yılında, diğerleri daha sonraki yıllarda bulunmuştur. Salmonella birçok ülkede ve ülkemizde endemik ve sporadik olarak görülmektedir. Bugüne kadar dünyada bulunan salmonella serotiplerinin sayısı 2200'ü geçmektedir(1). WHO tarafından yapılan tahminlere göre Çin hariç dünyada yılda 12.5 milyon yeni tifo vakası oluşmaktadır(25). Salmonella enfeksiyonları sıklık sırasıyla çocuk, erişkin erkek ve kadında görülmektedir. Ülkemizde daha çok genç erişkinlerin hastalığıdır. (21, 48).

Tifo, paratifo klinik olarak birçok hastalıklarla özellikle uzun süren ateşli bruselloz, tifüsler, sıtma ve pnömoni gibi hastalıklarla karıştırılmaktadır. Salmonella enfeksiyonlarında klinik bulguların tanı koymada yetersiz kaldığı veya subklinik seyreden olgularda bakteriyolojik, serolojik tetkiklere başvurulur. Bakteriyolojik ve serolojik bulguların klinik görünümü desteklemesiyle tanı konulmaktadır. Antikor hastalığın 7. ve 10. gününden sonra ortaya çıkmakta ve 3. haftada en yüksek düzeye erişmektedir. O antikorlarındaki yükseklik aktif hastalığı, H antikorlarındaki yükseklik ise geçirilmiş enfeksiyonu veya aşılınmayı ifade etmektedir. Salmonella bakteri enfeksiyonlarının tanımında, klinik gözlemlerin yanında laboratuvar bulgularının önemi ve bu tür enfeksiyonlarda seropozitiflik oranlarının yüksek olduğu belirlenmiştir(49-51). Tifo hastalığının tanısında oldukça yaygın bir şekilde kullanılmakta olan Gruber-Widal tüp aglütinasyon testi Elisa yöntemi ile karşılaştırılmış, Elisa yönteminin daha duyarlı olduğu ve bunun da Elisa'da kullanılan antijenlerin saflığından ileri geldiği belirtilmiştir.. Pahalı olması, komplike bir test olduğu için ancak yetişmiş personel tarafından yürütülebilir olması gibi nedenlerle uygulama zorluğu vurgulanmakta ve Gruber-Widal aglütinasyon testinin herşeye rağmen endemik bölgelerde amaca uygun yeterlilikte bir test olduğu belirtilmiştir(52).

Grup aglutinasyon yöntemi ile Tekeli ve arkadaşları(53) tifo pozitifliğini hastalığın ilk iki haftasında % 57, üçüncü haftasında % 83; Wilke ve arkadaşları ise aynı yöntemle TO ve TH pozitifliğini hastalığın ikinci haftasında % 50 , 4-5'inci haftasında % 80 bulmuşlardır. Aynı yöntem uygulanarak yapılan çalışmamızda; tifolu hastaların başlangıç döneminde bütün hastalarda S.typhi O antikorları pozitif iken hastaların % 38'inde S. typhi H antikorları pozitif idi. İyileşme döneminde bu hastaların % 38'inde S.typhi O ve % 47'inde S.typhi H antikorları pozitif bulundu. Yapılan bu çalışmada iyileşme döneminde O antikor titrelerinin çoğunda azaldığı görüldü. H antikor titrelerinin ise iyileşme döneminde, hastalığın başlangıç dönemine göre yükseldiği saptandı.

Çalışmamızda hastalığın başlangıç ve iyileşme dönemlerindeki ALT ve AST değerleri karşılaştırılmış ve başlangıç dönemindeki değer artışı, iyileşme dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, Seçmeer (27) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Başlangıç döneminde hastaların %47.6'sında ALT, %52.3'ünde AST yüksek değerlerde bulunmuştur. Bu sonuçlar reaktif hepatit lehine yorumlanmıştır. Salmonellaların somatik antijenlerinin yapısında bulunan lipopolisakkaritlere karşı meydana gelen antikorlar IgM, kirpik antijenlerine karşı meydana gelen antikorlar ise IgG sınıfındadır. Bağırsaklarda bulunan sekretuar IgA, salmonella bakterilerinin bağırsak epiteline yapışmasını önlemekte ve hastalığın aktif döneminde anlamlı miktarda yükselmektedir. (54). Kumar ve arkadaşları (55) tifolu hastalarda ve aşılanmış kişilerde immünoglobulin düzeylerini araştırarak, IgM ile IgA'yı hastalığın ilk haftasında , IgG'yi ise hastalığın üçüncü haftasında yüksek düzeyde saptamışlardır. Sarasombath ve arkadaşları (54) tifoya karşı, hastalarda sistemik ve intestinal immünitenin koruyucu olduğunu, IgG'nin 2 yıl, IgM'in 16 hafta bile kanda varlığını koruduğunu belirtmişlerdir. Kalaycı ve arkadaşları (30) su kaynaklı tifo salgını sırasında 90 tifo olgusundan 40'ında immünoglobulin düzeylerini araştırmışlar ve IgA, IgM, ve IgG'in önemli ölçüde yükseldiğini bildirmişlerdir.

Arslan (38) tarafından yapılan bir çalışmada ise 27 tifolu hastanın serum IgG değerleri iyileşme döneminde, serum IgA değerleri ise başlangıç döneminde yüksek bulunmuş olup serum IgM değerleri arasında ise bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda tifolu toplam 21 hastanın başlangıç ve iyileşme dönemlerinde nefelometrik yöntem ile serum immünglobulin değerleri tespit edildi. Başlangıç döneminde IgA 181.70 ± 60.57 mg/dl, IgM 181.95 ± 47.17 mg/dl, IgG 1352.81 ± 257.33 mg/dl bulundu. İyileşme döneminde ise IgA 164.70 ± 63.27 mg/dl, IgM 173.19 ± 73.47 mg/dl, IgG 1421.34 ± 378.94 mg/dl bulundu. Tifolu hastaların başlangıç dönemindeki serum immünoglobulinleri değerlendirildiğinde serum IgA bir hastada (%5) yaşa göre normal değerlerin altında, serum IgM ise bir hastada (%5) normal değerlerin üzerinde tespit edildi. Akut dönemde tüm hastaların serum IgG değerleri normal sınırlar içerisindeydi. İyileşme döneminde ise serum IgA bir (%5) hastada normal değerlerin altında, serum IgG ise bir (%5) hastada yaşa göre normal değerlerin üzerinde bulundu. Serum IgM değerleri ise normal düzeylerde bulundu.

İmmünoglobulinler başlangıç ve iyileşme dönemleriyle karşılaştırıldığında ise başlangıç serum IgA değerlerindeki artışın iyileşme dönemine göre istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$). Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde 6-10 yaş grubu başlangıç serum IgA değerlerindeki artışın iyileşme dönemine göre istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$). Onbir onaltı yaş grubunda ise bir fark tespit edilmedi. Bu sonuç, barsak enfeksiyonlarındaki patojenlere karşı önemli bir mukozal savunma faktörü olan salgısal IgA'nın artışını sağlayan faktörlerin, dolaylı olarak sistemik IgA artışına da yol açtiklerini düşündürmektedir. Serum IgM değerlerinin başlangıç ve iyileşme dönemleri arasında istatistiksel açıdan bir fark tespit edilmedi. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ise 6-10 yaş grubu başlangıç serum IgM değerlerindeki artışın iyileşme dönemine göre istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$). Onbir onaltı yaş grubunda ise bir fark tespit edilmedi. Serum IgG değerlerinde ise başlangıç ve iyileşme dönemlerinde genel ve yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmelerde istatistiksel açıdan bir fark tespit edilmedi.

Çalışma sonuçlarında, serum IgA değerlerindeki sonuçlar Kalaycı ve arkadaşları (21) tarafından yapılan çalışmayla, serum IgM değerlerindeki sonuçlar ise Arslan (38) tarafından yapılan araştırmayla uyumluluk gösterirken, serum IgG değerlerindeki uyumsuzluğun, diğer çalışmalara göre hasta sayımızın az olması diğer çalışmaların salgın hastalıklar sırasında ve antibiyotik kullanmamış hastalar ile yapılmış olmasında kaynaklanabilir. Çalışmamıza alınan hastaların 15 (%71)'i 5 ile 14 gün arasında çeşitli antibiyotik kullanmışlardı.

Salmonella typhi ve diğer salmonella enfeksiyonlarında, humoral bağışıklığın yanında hücresel bağışık yanıtın da etkin olduğu düşünülmektedir (1, 56, 57). İntrasellüler mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda TH1'in ürettiği TNF- α ve İFN γ ile oluşan makrofaj aktivasyonu mutlak gerekmektedir (58)

Ölü *S. typhi* bakterileriyle hazırlanan aşılarda tam bir koruma yoktur. Canlı virülansı azaltılmış tifo basilleriyle yapılan aşılamalarda tam bağışıklık elde edilmektedir(59). Tagliabue ve arkadaşları(60) 17 gönüllüye canlı zayıflatılmış *S. typhi* aşısını oral olarak uygulamışlar ve olguların 16 (%94)'sında üç yıla kadar süren hücresel bağışık yanıt gözlemişlerdir. Sarma ve arkadaşları(61) komplikasyonlu olmayan tifo olgularında hastalığın ilk haftasında hücresel immün yanıtın ortaya çıktığını, komplikasyonlu olgularda hücresel immüntenin zayıf kaldığını saptamışlardır. Kumar ve arkadaşları(55) lökosit migrasyon inhibisyon testiyle tifolu 22 hastanın 15 (%68)'inde hücresel immün yanıtın varlığını göstermişlerdir.

Salmonella enfeksiyonlarında değişik T lenfosit subpopulasyonlarının hastalıkta değişimini inceleyen çalışmalar oldukça az sayıdadır. Arslan (38) tarafından tifolu hastalarda yapılan çalışmada, hastalığın başlangıç dönemindeki total T lenfosit değerleri iyileşme dönemine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Mittrucker (62) ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında ise CD4 ve CD8 T lenfositlerinin tamamının aktive olduğu fakat sayıca artışın olmadığı belirlenmiştir. Sasai (63) ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında ise timus ve dalakta CD4 ile CD8 artışı gösterilmiş fakat periferik kanda bu artış gösterilememiştir. Bizim yaptığımız çalışma sonuçlarında ise CD4 ve CD8 sayılarında hastalığın başlangıç ve iyileşme dönemlerine göre bir artış saptanmadı.

Arslan(38) tarafından yapılan çalışmada T lenfositleri E rozet tekniği ile tespit edilmiştir. Bizim yöntemimizde ise T lenfosit subgrupları monoklonal antikör kullanılarak “flowcytometry” tekniği ile tespit edilmiştir. Bu nedenle sonuçlar arasındaki farklılık değişik yöntemlerin kullanılmasından kaynaklanabilir. Hücre yüzeyinde IL-2 reseptörlerinin artması ile aktif halde olduğu belirlenen T lenfosit (CD25) sayısında ise hastalığın iyileşme dönemindeki artış, başlangıç dönemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$). Javier (64) ve arkadaşları tarafından invitro ortamda yapılan bir çalışmada ise tifoda O antijeninin NK aktivasyonunda temel rol oynadığı, CD25 ve NK lenfosit sayılarında artış olmadığı, NK hücrelerinin erken aktivasyon göstergesi olan CD69’ un arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise NK sayılarında benzer olarak bir farklılık görülmemiştir. CD25 değerlerinde ise hastalığın iyileşme döneminde anlamlı artış bulunmuştur. Buradaki sonuç farklılığının çalışmanın invitro ortamda yapılması bizde ise hastalığı geçiren çocuklarda, doğal seyrinde yapılmış olmasından kaynaklanabilir.

CD25 artışının intrasellüler patojenlerin eliminasyonunda aktif TH1 lenfositlerin makrofajları aktive etmesi ve IL-2’nin bellek T lenfositleri oluşumunda önemli bir rol oynaması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak bu çalışmada tifo enfeksiyonu geçiren çocuklarda hastalığın başlangıç ve iyileşme dönemleri karşılaştırıldığında serum IgA değerlerinin başlangıç döneminde arttığı diğer immünoglobulin değerlerinde ise bir değişiklik olmadığı, T lenfosit subgruplarında ise aktive olmuş T lenfositlerini gösteren CD25 değerlerinde, iyileşme dönemindeki artışın anlamlı olduğu belirlendi. CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD4/CD8 ve CD19 değerlerinde ise hastalığın başlangıç ve iyileşme dönemlerinde bir değişiklik olmadığını belirlendi.

Çalışma sonuçlarının daha fazla hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bizim bu çalışmada yapamadığımız hücresel immün sisteme ilişkin T lenfosit subgruplarının fonksiyonel olarak da değerlendirilmesi S. typhi ve benzeri intrasellüler mikroorganizmaların patogeneğinde immünolojik olayların aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

SONUÇLAR

1. Tifo enfeksiyonu geçiren çocuklarda hastalığın başlangıç döneminde ALT ve AST değerleri yükselmekte, iyileşme döneminde ise azalmaktadır.

2. Hastaların başlangıç dönemi serum IgA değerleri, iyileşme dönemi değerlerine göre yüksek bulunmuştur. Bir hastanın 1 (%5) başlangıç ve iyileşme dönemindeki değerleri yaşa göre normal değerlerin altında bulunmuştur.

3. Hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerinde serum IgM değerleri arasında bir fark bulunamamıştır. İyileşme döneminde 1 (%5) hastanın değerleri yaşa göre normal değerlerin üzerinde bulunmuştur.

4. Hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerinde serum IgG değerleri arasında bir fark bulunamamıştır. İyileşme döneminde 1 (%5) hastanın değerleri yaşa göre normal değerlerin üzerinde bulunmuştur.

5. Hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerinde CD3 değerleri arasında bir fark bulunamamıştır. Yaşa göre normal değerlerle karşılaştırıldığında; başlangıç döneminde 5 (%24) hastanın değerleri yüksek, iyileşme döneminde ise 1 (%5) hastanın değerleri düşük, 5 (%24) hastanın değerleri ise yüksek bulunmuştur.

6. Hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerinde CD4 değerleri arasında bir fark bulunamamıştır. Yaşa göre normal değerlerle karşılaştırıldığında; başlangıç döneminde 8 (%38) hastanın değerleri düşük, iyileşme döneminde ise 8 (%38) hastanın değerleri düşük, 1 (%5) hastanın değerleri ise yüksek bulunmuştu.

7. Hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerinde CD8 değerleri arasında bir fark bulunamamıştır. Yaşa göre normal değerlerle karşılaştırıldığında; başlangıç döneminde 1 (%5) hastanın değerleri düşük, 1 (%5) hastanın değerleri yüksek bulunmuştur. İyileşme döneminde ise 1 (%5) hastanın değerleri düşük bulunmuştur.

8. Hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerinde CD16/56 değerleri arasında bir fark bulunamamıştır. Yaşa göre normal değerlerle karşılaştırıldığında; başlangıç döneminde 1 (%5) hastanın değerleri düşük, 1 (%5) hastanın değerleri yüksek bulunmuştur.

9. Hastaların iyileşme dönemi CD25 değerleri başlangıç değerlerine göre yüksek bulunmuştur. Başlangıç döneminde 15 (%71) hastanın değerleri düşük bulunmuş, iyileşme döneminde ise 11 (%53) hastanın değerleri düşük, 3 (%14) hastanın değerleri yüksek bulunmuştur.

10. Hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerinde CD4/8 değerleri arasında bir fark bulunamamıştır. Yaşa göre normal değerlerle karşılaştırıldığında; başlangıç döneminde 4 (%19) hastanın değerleri düşük, 1 (%5) hastanın değerleri yüksek bulunmuştur. İyileşme döneminde ise 2 (%10) hastanın değerleri düşük bulunmuştur.

11. Hastaların başlangıç ve iyileşme dönemlerinde CD19 değerleri arasında bir fark bulunamamıştır. Yaşa göre normal değerlerle karşılaştırıldığında; başlangıç döneminde 7 (%33) hastanın değerleri düşük bulunmuştur. İyileşme döneminde ise 5 tanesi aynı hasta olmak üzere 7 (%33) hastanın değerleri düşük bulunmuştur.

ÖZET

Salmonella enfeksiyonları; dünyanın her bölgesinde, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, bütün yaş gruplarında görülen ve yılın her mevsiminde rastlanılan, 2.200'den fazla serotipi tanımlanan Enterobacteriaceae ailesinden Salmonellaların meydana getirdiği enfeksiyonlardır. *S. typhi* ve *S. paratyphi* enfeksiyonlarını geçiren hastaların kanında antikorların oluştuğu ve enfeksiyonlara karşı kuvvetli bir bağışıklığın geliştiği, ikinci kez karşılaşmada, humoral ve hücrel immüniteye bağlı olarak, enfeksiyon birinciden daha hafif seyrettiği bilinmektedir. Yaptığımız bu çalışmada tifo teşhisi konmuş hastalarda hücrel ve humoral immünitenin nasıl etkilendiği; hastaların serum immünoglobulinleri, total T lenfosit, total B lenfosit ve T lenfosit subgrupları değerleri araştırıldı.

Yaş ortalaması 9.9 ± 3.1 yıl olan ve tifo teşhisi konmuş 21 (9 erkek, 12 kız) hastada, hastalığın başlangıç ve iyileşme dönemlerinde ALT ve AST değerleri enzimatik yöntem, serum IgA, IgM, IgG düzeyleri nefelometrik yöntem ile, CD3 lenfosit, CD4 lenfosit, CD8 lenfosit, CD16/56 lenfosit, CD25 lenfosit, CD4/CD8 ve CD19 lenfosit değerleri ise flowsitometrik yöntemle tespit edildi.

Hastalığın başlangıç döneminde ALT ve AST değerleri, iyileşme dönemine göre daha yüksek değerlerde bulundu ($p < 0.05$).

Serum IgA değerleri başlangıç döneminde iyileşme dönemine göre yüksek düzeylerde bulundu ($p < 0.05$).

Enfeksiyonlar sırasında kazandığı IL-2 reseptörü nedeniyle aktive olan T lenfositlerini gösteren CD25 değerleri ise hastalığın iyileşme döneminde daha yüksek değerlerde bulundu ($p < 0.05$).

Çalışmamızda çocuklardaki *S. typhi* enfeksiyonunda humoral ve hücrel immün sistem yanıtı, Ig ve T hücrelerinin kantitatif değişiklikleri ortaya konularak gösterildi.

SUMMARY

HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY IN SALMONELLA TYPHI INFECTIONS IN CHILDHOOD.

Salmonella infections are caused by salmonella species of enterobacteriaceae group, of which more than 2200 serotypes has been identified. These infections can be seen worldwide particularly in the developing countries as well as in all age groups, and throughout a year. It has been known that antibodies develop in the blood of the patients who are infected with *S. typhi* and *S. paratyphi* with resultant strong immunity against these infections. By means of the humoral and cellular immunity, the course of the infections process becomes mild as the patients infected for the second time. In this study, we assessed the humoral and cellular immunity in the patients with typhoid fever by measuring the serum levels of immunoglobulins, total T and B lymphocytes, and T cell subgroups.

In 21 patients (9 male, 12 female and mean age 9.9 ± 3.1 years) who were diagnosed as having typhoid fever, ALT and AST levels, serum immunoglobulin levels (IgA, IgM, IgG), and lymphocyte counts (CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD25, CD4/8, CD19) were assessed both in the initial and recovery phases of the disease by using enzymatic, nephometric and flowcytometric methods, respectively.

The AST and ALT levels were higher in the initial phase of the disease than in the recovery phase ($p < 0.05$).

The serum IgA levels were also higher in the initial phase than the recovery phase ($p < 0.05$).

The CD25 level, that indicates activated T lymphocytes due to their of IL-2 receptors that were acquired during infections, was found to be higher in the recovery period ($p < 0.05$).

In our study, the responses of the humoral and cellular immune systems to salmonella typhi infections in children were shown by demonstrating the quantitative changes in the immunoglobulin and T cell levels.

Keyword: Childhood, Humoral and cellular immunity, Salmonella infections.

KAYNAKLAR

1. Willke A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1996;491-504.
2. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1993; 647-651.
3. Barker J, Bloomfield SF. Survival of *Salmonella* in bathrooms and toilets in domestic homes following salmonellosis. *J Appl Microbiol* 2000; 89(1):137-44.
4. Mittrucker HW, Kaufmann SH. Immune response to infection with *Salmonella typhimurium* in mice. *J Leukoc Biol* 2000; 67(4):457-63.
5. Ispahani P, Slack RC. Enteric fever and other extraintestinal salmonellosis in University Hospital, Nottingham, UK, between 1980 and 1997. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(9):679-87.
6. Ohl ME, Miller SI. *Salmonella*: a model for bacterial pathogenesis. *Annu Rev Med* 2001; 52:259-74.
7. Hoffner RJ, Slaven E, Perez J, Magana RN, Henderson SO. Emergency department presentations of typhoid fever. *J Emerg Med* 2000;19(4):317-21.
8. Eisenstein TK, Killar LM, Stocker BAD, and Sultzzer BM. Cellular immunity induced by avirulent *Salmonella* in LPS-detektive C3H/HeJ mice. *Immunol* 1984; 133:958.
9. Nencioni L, Villa L, Boraschi D, Berti B, and Tagliabue A. Natural and antibody-dependent cell-mediated activity againsts *Salmonella typhimurium* by periferal and intestinal lymphoid cells in mice. *Immunol* 1983; 130(2):903.
10. Dougan G, Hormaeche CE, and Maskell DJ. Live oral *Salmonella* vaccines: attenuated strains as carries of heterologous antijens to the immune system. *Parasite Immunology* 1987; 9:151.
11. Miller SI, Hohman EL, Pegues DA. *Salmonella* (Including *Salmonella typhi*). Pearson RD, Guerrant RL. Enterik fever and other causes of abdominal symptoms with fever. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. (4th ed). New York, Churchill Livingstone. 1995; 998. 2013.
12. Hornick RB. Typhoid fever. In: Evans AS, Brachman PS (eds). *Bacterial Infections of Humans. Epidemiology and Control*. (2nd ed). New York, Plenum Medical Book . 1991;803.

13. Hornick RB. Typhoid fever. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. Philadelphia, WB Saunders. 1992; 585.
14. Zwadyk P. Enterobacteriaceae: Salmonella and Shigella, intestinal pathogens, *Zinsser Microbiology*, (18th ed). Norwalk, Connecticut. 1984; 613-621.
15. Bilgehan H. Salmonella, Klinik mikrobiyoloji. İzmir, Bilgehan Basımevi, 1986;31.
16. Jawetz E, Melnic JL, Adelberg EA. Enterik Gram negative microorganisms, *Review of Medical Microbiology*, Los Altos, Lang Med Publ, 1987; 241.
17. Onul B. Enfeksiyon Hastalıkları. Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1980;533.816.
18. Altay G. Typhoid fever outbreak in Ankara in 1981. *Ankara tıp bülteni*. 1982; 4:1.
19. Willke A, Sözen TH, Gültan K, Kurt H, Balık İ. Tifo: 100 hastanın klinik, laboratuvar ve tedavi yönünden değerlendirilmesi. *Ankara Tıp Bülteni*. 1988; 10:53.
20. Büke M, Karakartal G, Günhan C, Serter D, Yüce K, Özkan F. Ege Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde son on yılda saptanan tifo ve paratifo olguları. *İnfeksiyon Dergisi*. 1987; 1(4):231.
21. Kalaycı C, Karacadağ Ş, Kansu E, Baykal M, Sözen T, Batman F ve ark. Typhoid fever a report of 90 cases. *İnfeksiyon Dergisi*. 1987; 3(1):89.
22. Aysev AD, Uysal G, Erdem B, Doğru İ. Çocuklarda salmonella infeksiyonları. *MN Klinik Bilimler*. 1995; 1(7)1.
23. Colon AR, Gross DR, Tamer MA. Typhoid fever in children. *Pediatrics*. 1975; 56:606.
24. Chui CH, Joseph VT, Chong CY. Salmonella typhimurium: a rare cause of colonic ulceration and perforation in infancy. *J Pediatr Surg* 2000;10:1494-5.
25. Ashkenazi S, Cleary GT. Enteric fever. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. (15th ed). Philadelphia, WB Saunders, 2000; 788-790.
26. Akbulut A. Tifo. *Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları*. Nobel tıp kitapçıları. 1997 ;168-169.

27. Seçmeer G, Kanra G, Cemeroğlu AP, Özen H, Ceyhan M, Ecevit Z. Salmonella typhi infections. A 10- year retrospective study. Turk J Pediatr 1995;37:339-344.
28. Fey PD, Safranek TJ, Rupp ME, Dunne EF, Ribot E, Iwen PC et al. Ceftriaxone-resistant salmonella infection acquired by a child from cattle N Engl J Med 2000 ;27;342(17):1242-9.
29. Gendrel D, Moulin F. Fluoroquinolones in pediatrics. Pediatr Drugs. 2001;3(5):365-377.
30. Michetti P, Porta N, Mahan MJ, Slauch JM, Mekalanos JJ, Blum AL et al. Monoclonal immunoglobulin A prevents adherence and invasion of polarized epithelial cell monolayers by Salmonella typhimurium. Gastroenterology 1994; 107(4):915-23.
31. Buckley RH. T-, B-, and NK-Cell Systems. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. (15th) ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000;590-596
32. Stites DB, Terr IA, Parslow TG. Basic & Clinical Immunology. 8th ed. Connecticut, Appleton & Lange, 1994; Sec 1-11.
33. Abbas AK, Andrew HL, Jordan SP. Cellular and molecular immunology. (2nd) ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994; Sec 1-3.
34. Ikuta et al. Lymphocyte development from stem cell. Annu Rev Immunol 1992;10:759.
35. Vitetta ES et al. Memory B and T cell. Annu Rev Cell Biol. 1991;9:193.
36. Perker DC. T cell-dependent B-cell activation. Annu Rev Immunol 1993;11:331.
37. Kılıçturgay K. İmmünoloji. Bursa, Güneş & Nobel Kitabevleri. 1994;15-23.
38. Arslan N. Salmonella infeksiyonlarında humoral ve hücrel immünite. Uzmanlık tezi. 1990.
39. Özbal Y. Temel immünoloji. (2.baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000;186-193.
40. Clark EA, Lane PJL. Regulation of human B-cell activation and adhesion. Annu Rev Immunol 1991;9:97.
41. Özbal Y. Temel immünoloji. (2.baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000 ;106-121.

42. Berkel AI. IgG subklasları ve çocuk hekimliğinde IgG subklas eksikliğinin önemi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Der. 1994;37:509-518.
43. Ambrosino DN, Black MC, Plikaytis BD, Reimer CB, Lee MC, Evatt BL, Carlone GM. Immunglobulin G subclass values in healthy black and white children. J Pediatr 1991;119(6): 875-879.
44. Coşkun Y, Ersoy F, Sanal Ö. Clinical and immunological evaluation of patients with selective IgA deficiency. Turkish J Pediatr 1989;31:201-208.
45. Volta U, Molinaro N, Fratangelo D, Bianchi B. IgA subclass to gliadin in serum and intestinal juice of patients with coeliac disease. Clin Exp Immunol 1990;80:192-195.
46. Comans-Bitter WM, Groot R, Beemd R, Neijens HJ, Hop CJ, Groeneveld K, Hooijkaas H, Dongen JM. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. J Pediatr 1997; 130:388-393.
47. Berkel AI, Tezcan İ, Ersoy F, Sanal O. Serum Immnuoglobulin G subclass values in healty Turkish children and adults. Turk J Pediatri 1994;36:197-204
48. Aksoycan N, Willke A, Erdem B, Sağanak İ. Türkiyede ilk kez izole edilen Salmonella manhattan serovarı. Enfeksiyon Dergisi 1989;3(1):53.
49. Çolak H. Salmonelozisli 27 olgunun klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. Anadolu Tıp Dergisi 1985;7:109.
50. Alaçam R, Akman M. Tifo kuşkulu hastaların serumlarında klasik Widal ve mikroaglutinasyon yöntemleri ile antikor aranması. Mikrobiyol Bült 1984;18:160.
51. Ayyıldız A, Demir Y, Tuncel E, Babacan M, Leloğlu S. Salmonella typhi ve salmonella paratyphi kuşkulu hastalardan alınan kan serumları ile Gruber-Widal ve Elisa yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bült 1990;24:144.
52. Yaramış A. Çocukluk çağı enterik ateşi. 27-28 Nisan 2000 II. Ulusal Pediatrik Enfeksiyon Sempozyumu kitabı 2000;17-23.
53. Tekeli E, Cengiz T, Yavaşoğlu O. Tifonun ilk ve son haftalarında semptom, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması. Mikrobiyol Bült 1988;10:53.
54. Sarasombath S, Banchuin N, Sukosol T, Rungpitaragsi B, Manasatit S. Systemic and intestinal immunities after natural typhoid infection. J Clin Microbiol 1987;25(6):1088.