

PNÖMOKOKSİK PNÖMONİ GEÇİREN ÇOCUKLARDA SERUM KOMPLEMAN VE İMMÜNGLOBULİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Binnaz Ege*

Halil Gümüş**

Nejat Akar***

Ali Pamir***

Pnömonokok pnömonilerinin tedavisinde, etkili antimikrobiyel ajanların kullanılmasından bu yana, bu hastalıktan ölenlerin sayısı önemli derecede azalmıştır. Fakat yine de, vak'alarından bir kısmı, tedaviye oldukça iyi yanıt verirken, bir kısmında hastalık çok ağır seyretmekte, hattâ fatal olarak sonuçlanmaktadır. Hastalığın ağır seyretmesinde, pnömonokokların tipi, hastanın yaşı ve vücudun pnömonokoklara karşı korunma mekanizması önemli rol oynar (7).

Pnömonokok enfeksiyonuna karşı, organizmanın gösterdiği ilk korunma mekanizmasında, opsoninler veya kompleman aktivasyonu sonucu oluşan faktörler önemlidir. Daha sonra ise spesifik antikorlar oluşarak host rezistansı sağlanır (13). Bu nedenle organizmanın pnömonokoklardan etkili bir şekilde temizlenebilmesi için, serum opsonic faktörlerine yani kompleman, immünglobulin ve lökositlere ihtiyaç vardır (8).

Bu çalışmada, host rezistansı ve bunun prognozla ilişkisini araştırmak amacı ile, kompleman komponenti olan C3 ve immünglobulinlerden; IgG, IgM, IgA incelenmiştir.

MATERYEL VE METOD

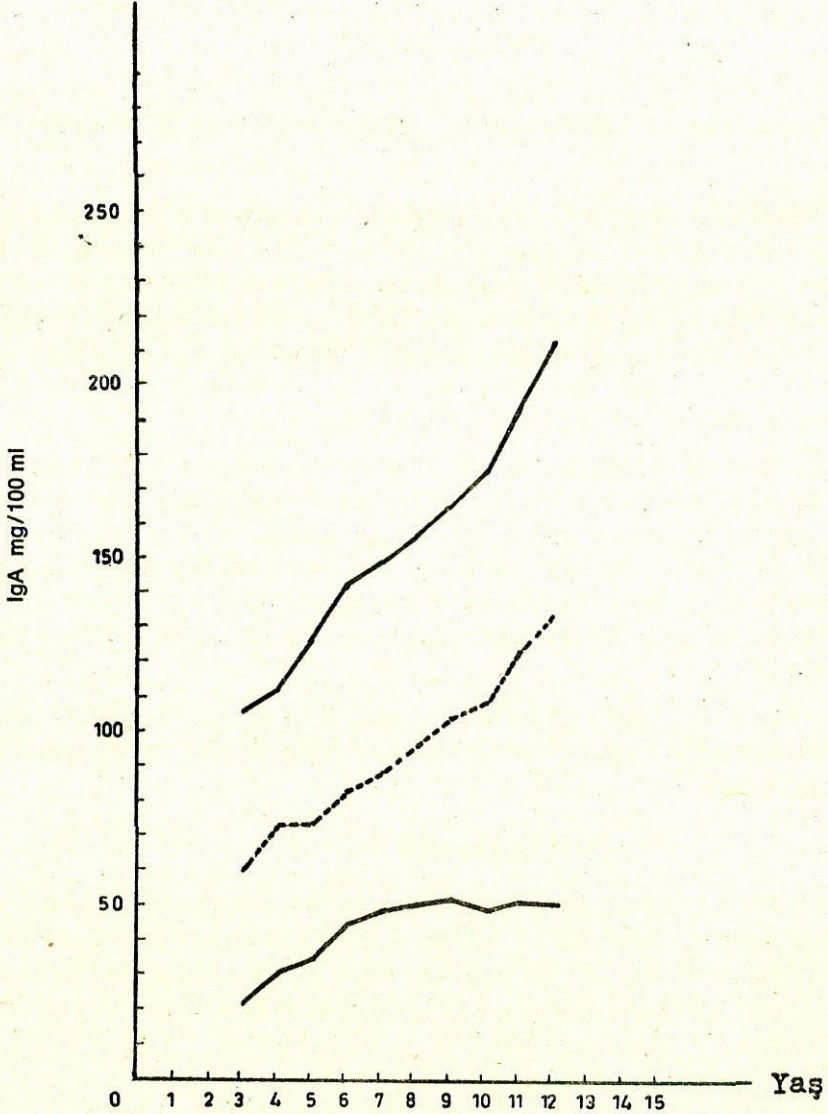
1981-1984 yıllarında kliniğe yatarak tedavi gören, tipik, klinik ve radyolojik bulgu gösteren ve boğaz kültüründe veya hemokültürde pnömonokokların ürediği 20 pnömonokok pnömonisi vakası incelenmeye alınmıştır. Bu vakaların yaşları 3-12 yaş arasında olup, yaş ortalaması 7'dir ve 9'u kız, 11'i erkektir.

* A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Profesörü

** A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Doçenti

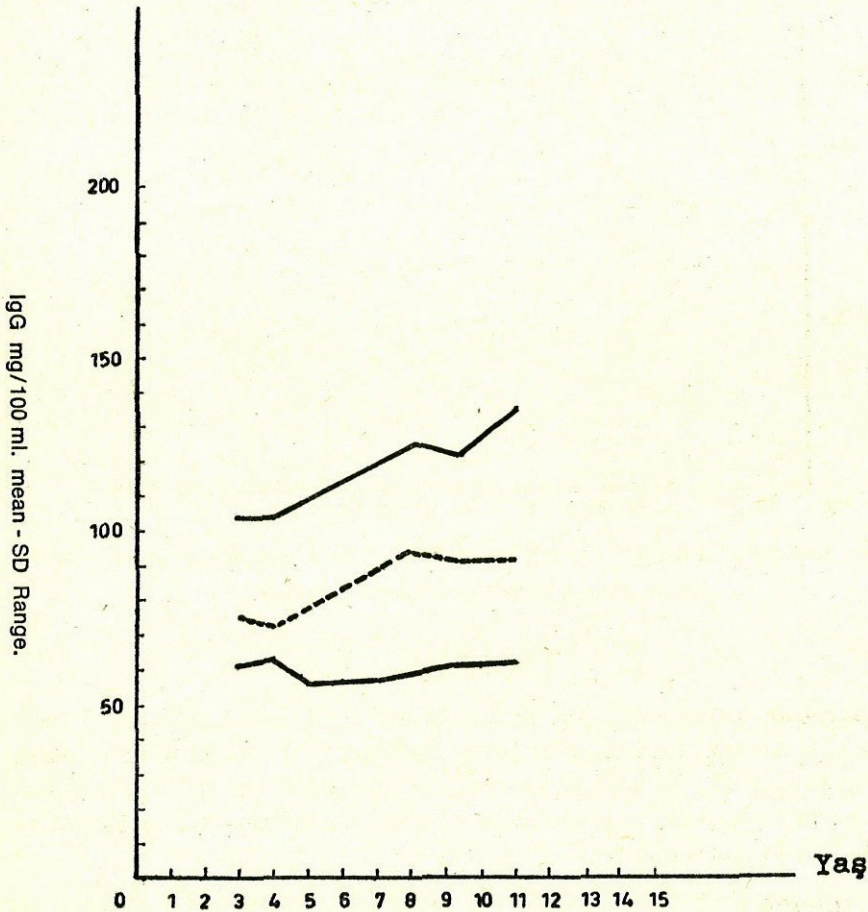
*** A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Asistanı

Bu vak'alarda, antibiyotik tedaviye başlamadan önce, akut dönemde ve hastalığın 15. gününde yani konvalessans döneminde boğaz kültürü, hemokültür yapılmış, C3, IgG, IgM, IgA tayinleri için kan alınmıştır. Alınan kan örnekleri, oda ısısında 30-60 dak. pıhtılaşmaya bırakılmış ve ayrılan serum - 20°C de muhafaza edilerek en kısa za-

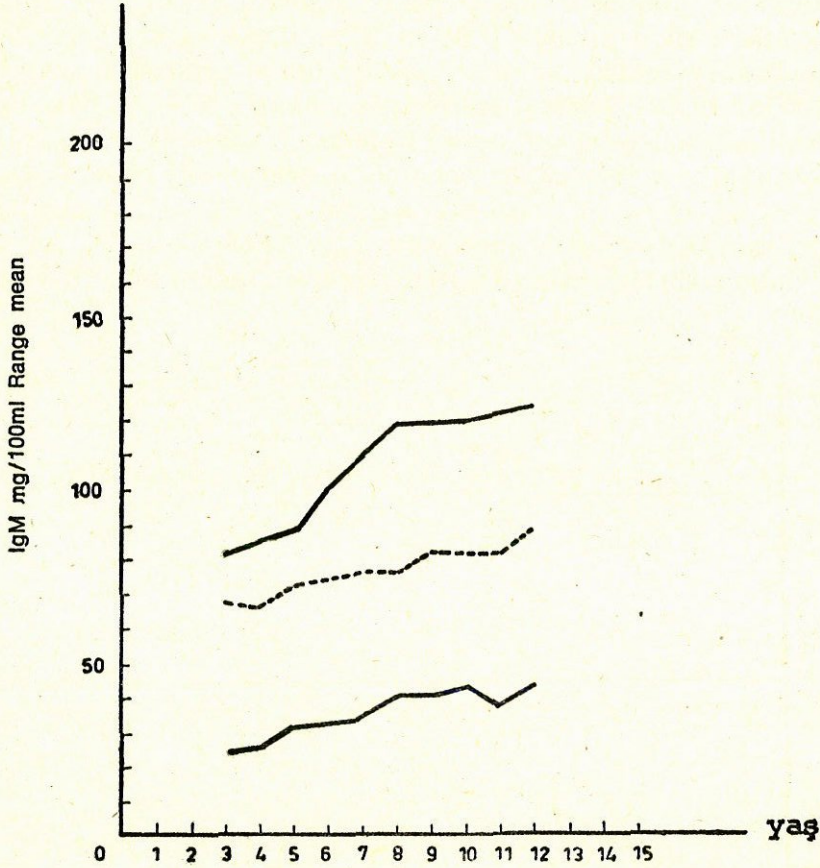


Şekil : 1 - IgA konsantrasyonu mg/100 ml, normal sağlıklı çocuklarda, normal ortalama değer, normal minima ve maksima değerler.

manda tayinler yapılmıştır. Kompleman ve immünglobulinlerin quantitatif tayinleri, Mancini metodu ile ve radial immünodiffüzyon tekniği kullanılarak yapılmış, standart solüsyonlarla kalibrasyon kurbu çizilmiştir (5,9,10,12). Ayrıca, çocuklarda immünglobulin düzeyleri yaşla ilişkili olarak değişiklik gösterdiğinden (4), her yaş grubundan sağlıklı çocukların C3 ve immünglobulin düzeyleri tayin edilerek, normal kontrol değerler saptanmış, hastalardan elde edilen bulgular normal değerlerle karşılaştırılmıştır (Şekil : 1,2,3; Tablo : I, II, III, IV, V, VI, VII). Bulguların istatistik değerlendirilmesi Student testi ile yapılmıştır (3).



Şekil : 2 - IgG konsantrasyonu mg/100 ml; normal sağlıklı çocuklarda, normal ortalama değer, normal minima ve maksima değerler.



Şekil : 3 - IgM konsantrasyonu mg/100 ml; normal sağlıklı çocuklarda normal ortalama değer, normal minima ve maksima değerler.

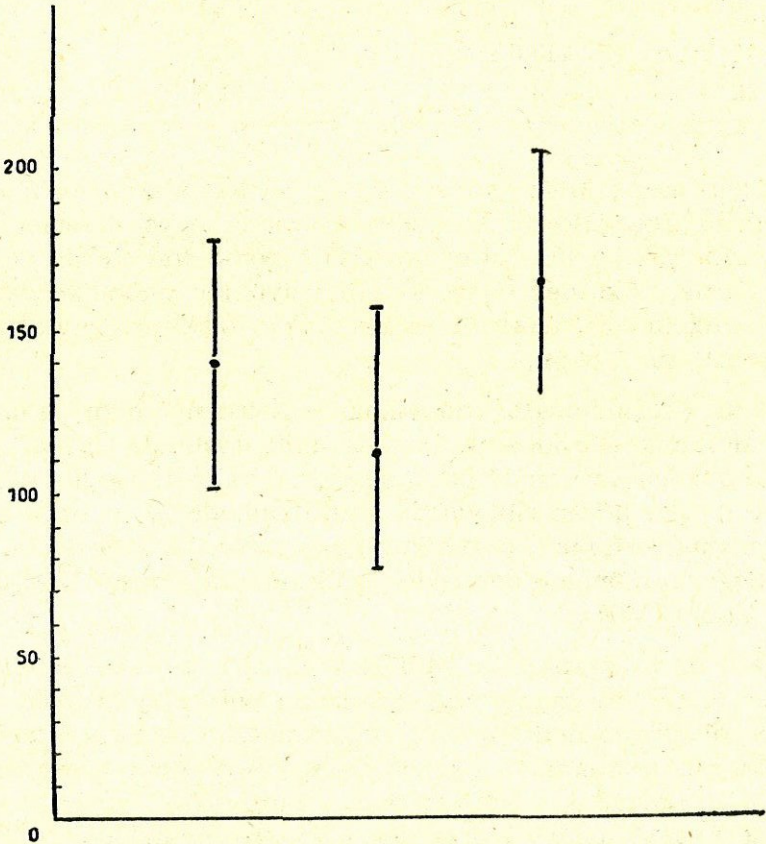
TARTIŞMA

Pnömonokok enfeksiyonuna karşı, erken host rezistansının mekanizması hakkındaki bilgiler pek fazla değildir (13). Yapılan araştırmalar göstermiştir ki, ilk korunma mekanizmasında rol oynayan etkenler antikorlar olmayıp, kompleman sistemi ve bunun aktivasyonu sonucu oluşan faktörlerdir (13).

Kompleman sistemi, pnömonokok enfeksiyonuna karşı inflamatuvar cevabın oluşmasında ve enfeksiyona karşı korunmada, özellikle antikorların çok az olduğu, enfeksiyonun erken döneminde önemli rol oynar. Komplemanın 3. komponenti olan C3'ün aktivasyonu sonucu

oluşan faktör veya faktörler, makrofajların çoğalmasına ve fagositoz kapasitelerinin artmasına neden olur (11). Böylece, pnömokoklar ortadan kaldırılır. Ayrıca komplemanın aktive olması ile immünkomplekslerin eliminizasyonu da hızlanır.

Pnomokoksik pnömonide C3'ün aktivasyonu pnömokoklar tarafından başlatılır. Pnömokokların hücre duvarında bulunan teichoic asidin, komplemanı aktive ettiği gösterilmiştir. Ayrıca aktivasyonda pnömokok kapsüler polisakkaritleri de önemli rol oynar (6). Kompleman aktivasyonu esnasında kompleman harcandığından, kompleman düzeyi düşer, fakat oluşan faktörlerle pnömokokların opsonizasyonu sağlandığından, kompleman düzeyi yeniden yükselmeye başlar. Akut faz reactanı olarak ta kabul edilen C3'ün hastalığın akut döneminde, normalin altında değerler göstermesi, konvalessans dönemine doğru



Şekil : 4 - Normal çocuklarda ve hastalığın akut ve konvalessans dönemlerinde, ortalama minima ve maxima kompleman₃ değerleri.

Tablo I - IgA konsantrasyonu mg/100 ml., normal sağlıklı çocuklarda, normal ortalama değer, standart sapma, normal minima ve maksima değerleri.

Yaş (Yıl)	Ortalama Değer	Minima Değer	Maksima Değer
3	65.2 ± 29.6	23.5	107.2
4	76.2 ± 26.2	32.1	112.2
5	77.2 ± 57	27.3	127.2
6	85 ± 58	46.2	145.3
7	88.2 ± 33	50.5	150.2
8	95.2 ± 41	51.2	158
9	105.2 ± 39	52.1	166
10	110 ± 53	50.1	172.5
11	117.5 ± 56	53.1	202
12	124.2 ± 72	52.5	216

ise düzenli bir şekilde artması, C3'ün bu hastalarda normal fonksiyon gördüğünü gösterir. Bu nedenle, C3 bakteriyel invasyonun erken döneminde çok önemli rol oynar. C3'ün konjenital olarak yok olduğu durumlarda, nükseden piyojenik enfeksiyonlar, pnömokoksik pnömoni, menengokoksik menenjit ve immünkomplekslere bağlı hastalıklara sık rastlanır (1,2,14).

Bizim çalışmamızda, pnömokoksik pnömonisi olan ve incelenmeye aldığımız 20 vak'anın 13'ünde akut dönemde serum C3 düzeyi normal değerlerin altında bulunmuştur, 7 vak'ada ise normal sınırlar içindedir. Eğer bütün vak'alarda akut dönemde C3'ün ortalama değeri ile normal ortalama değer karşılaştırılırsa, hastalarda C3'ün ortalama değerinin önemli derecede düşük olduğu görülür ($P < 0.05$) (Şekil : 4; Tablo : VII).

Hastalığın 15. gününde yani konvalessans döneminde yapılan serum C3 düzeyi incelemesinde, 3 vak'ada normalin üstünde değerler, 15 vak'ada ise normal değerler saptanmıştır. İncelenen 20 vak'anın konvalessans ortalama değeri ile, normal ortalama değer karşılaştırıldığında, aralarındaki farkın önemli olmadığı görülür. Fakat aynı hastalarda, akut dönemdeki ortalama C3 kompleman düzeyi ile, konvalessans döneminin C3 ortalama düzeyleri karşılaştırıldığında, aradaki farkın önemli olduğu ortaya çıkar ($P < 0.01$) (Şekil : 4; Tablo : IV).

Tablo II - Pnömonokoksik pnömonisi olan hastalarda akut ve konvalessans döneminde IgA düzeyleri.

Vak'a	Yaş	IgA mgr/100 ml. Serum	
		Akut dönem	Konvalessans dönem
1	6	82.3	92.6
2	3	57.6	66.5
3	7	96.3	112.2
4	8	83.2	98.5
5	6	65.7	76.3
6	9	112.2	193.1
7	10	131.5	133.2
8	5	65.2	68.3
9	5	72.5	78.1
10	7	85.2	92.5
11	12	112.6	118.2
12	3	56.1	60.1
13	4	73.2	72.1
14	8	97.1	97.5
15	11	105.8	117.2
16	11	96.2	101.2
17	10	76.5	82.5
18	9	86.2	84.1
19	6	65.5	69.3
20	8	95.2	98.1

Tablo III - IgG konsantrasyonu mg/100 ml : normal sağlıklı çocuklarda, normal ortalama değer, standart sapma, normal minima ve maksima değerler.

Yaş (Yl)	Ortalama Değer	Minima Değer	Maksima Değer
3	886 ± 257	626	1049
4	857 ± 109	636	1050
5 - 6	954 ± 200	527	1150
7 - 8	986 ± 216	575	1281
9 - 10	965 ± 168	716	1227
11 - 12	1057 ± 235	716	1385

Tablo IV - Pnömokoksik pnömonisi olan hastalarda akut ve konvalessans döneminde IgG düzeyleri.

Vak'a	Yaş	Ig G mgr / 100 ml. Serum	
		Akut Dönem	Konvalessans dönem
1	6	785	812
2	3	712	765
3	7	985	1050
4	8	962	1355
5	6	912	965
6	9	852	916
7	10	882	925
8	5	715	810
9	5	950	980
10	7	1020	1100
11	12	1050	1425
12	3	715	750
13	4	685	880
14	8	878	912
15	11	965	1050
16	11	865	1435
17	10	782	821
18	9	975	970
19	6	768	825
20	8	960	982

Bu durum, enfeksiyonun akut döneminde pnömokoklar tarafından C₃'ün aktive edildiğini ve buna bağlı olarak aktif kompleman ürünlerinin oluştuğunu ve bu esnada C₃ harcandığından serum C₃ düzeyinin düştüğünü, fakat C₃ aktivasyonu sonucu oluşan ürünler, pnömokokların ortadan kalkmasına neden olduklarından, konvalessans döneminde C₃ düzeyinin yeniden yükseldiğini düşündürür. Aynı zamanda, bu bulgular incelediğimiz hastalarda C₃'ün normal fonksiyon gördüğünü ve konjenital C₃ yetersizliğinin olmadığını da ortaya koyar. Pnömokoksik pnömonili hastaların prognozu ile antikorların oluşması arasındaki ilişkiyi ilk olarak 1912 senesinde Ochez değinmiş, yaşayan hastalarda serum aglutininlerinin oluştuğunu, ölenlerde ise bulunmadığını bildirmiştir (7).

TABLO : V - IgM konsantrasyonu mg/100 ml; normal sağlıklı çocuklarda normal ortalama değer, standart sapma, normal minima ve maksima değerler.

Yaş Yıl	ortalama değer	minima değer	maksima değer
3	69.2 ± 7.2	22.3	80.3
4	67.5 ± 41.2	25.2	86.3
5	72.6 ± 31.2	30.5	88.3
6	74.5 ± 27.2	30.3	100.1
7	75.7 ± 31.2	33.1	112.3
8	76.5 ± 32.1	40.1	119.1
9	81.3 ± 27.5	40.3	119.1
10	80.3 ± 35.5	41.3	119.3
11	87.3 ± 41	36.2	121.2
12	87.3 ± 32.5	42.1	121.5

Vak'alarımızda akut dönemde yapılan serum immünglobulin incelemesinde IgG, IgM ve IgA düzeyleri normal sınırlar içinde bulunmuştur.

Hastalığın 15. gününde yapılan konvalessans serum immünglobulin incelemesinde ise, 20 vak'anın 9'unda (% 45), serum immünglobulinlerinde artma şeklinde bir immün cevap saptanmıştır. Bu artma, 3 vak'ada serum immünglobulin G (4,11,16 no'lu vak'alar) (Tablo : III, IV), 5 vak'ada serum immünglobulin M (1,3,8,10,15 no'lu vak'alar) (Tablo : V, VI), 1 vak'ada ise serum immünglobulin A da görülmüştür (6 no'lu vak'a) (Tablo : I, II). Bu vak'alarda normal maksima değerlerin üzerinde bir artma saptanmıştır.

Sonuç olarak; incelediğimiz 20 pnömonokoksik pnömonili çocukta, hastalığın akut döneminde Serum C3 düzeyinde azalma saptanmış, immünglobulin A, G ve M düzeylerinin ise normal olduğu görülmüştür. Konvalessans döneminde ise C₃ düzeyinin artarak normal sınırlara ulaştığı, hattâ bazı vak'alarda normalin üstünde değerler gösterdiği, vak'aların % 45'inde immünolojik yanıt alındığı ve bunun bilhassa IgG ve IgM'de artma şeklinde olduğu dikkati çekmiştir. Bu tip host reaksiyonu gösteren vak'alarda prognoz iyi olmuş, vak'aların hiçbirisi fatal olarak sonuçlanmamıştır.

Sonuç olarak, pnömonokoksik pnömonilerde hastalığın akut döneminde, vücut korunma mekanizmasında daha ziyade komplemanlar, sonraki dönemlerde ise immünglobulinler rol oynamaktadır.

Tablo VI - Pnomokoksik pnemonisi olan hastalarda akut ve konvalessans döneminde IgM düzeyleri.

Vak'a	Yaş	IgM mgr/100 ml Serum	
		Akut Dönem	Konvelessans
1	6	70.3	119.2
2	3	68.5	72.4
3	7	81.2	121.1
4	8	80.1	82.3
5	6	68.3	74.5
6	9	75.2	80.1
7	10	85.2	82.5
8	5	67.5	115.2
9	5	56.3	58.5
10	7	73.1	118.5
11	12	95.3	96.1
12	3	38.5	49.1
13	4	63.4	78.2
14	8	61.2	65.1
15	11	88.5	129.1
16	11	76.1	82.5
17	10	68.1	82.3
18	9	72.5	79.1
19	6	53.5	58.2
20	8	76.5	82.2

Tablo VII - Normal çocuklarda, hastalığın akut ve konvalessan dönemlerinde, kompleman C₃ ün ortalama ,minimal ve maxima değerleri standart deviasyon (SD) ve normal-akut dönem, normal-konvalessans dönem, akut dönem-konvalessans dönem, önem farkı.

C ₃	Ortalama değer, standart sapma		t Testi	(Önem farkı)
	minimal ve maxi- ma değerler			
Normal	141 ± 32	Normal-Akut	dönem	p<0.05
	103.2 — 178.5			
Akut	113 ± 28.2	Normal-Konva	lessans dönem	Önemli değil
	76.1 — 157.3			
Konva. dönem	164.4 ± 21.5	Akut-Konvales	sans dönem	p<0.01
	127 — 215			

ÖZET

1981 - 1984 yıllarında kliniğe yatırılarak tedavi gören 20 pnömonokoksik pnömoni vak'asında hastalığın akut ve konvalessans döneminde IgG, IgM, IgA ve C₃ düzeyleri incelenmiştir. Hastalığın akut döneminde C₃'ün ortalama değeri ile, normal ortalama değer karşılaştırıldığında, hastalarda C₃'ün ortalama değerinin önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır ($P < 0.05$). Konvalessans döneminde ise, hastalar-daki C₃ ortalama değeri ile normal ortalama değer arasındaki farkın önemli olmadığı görülmüştür. Bu bulgulara göre hastalığın akut döneminde C₃ düzeyi azalmakta, konvalessans dönemde tekrar normal değerlere ulaşmaktadır.

İmmünglobulinlerin incelenmesinde ise, akut dönemde IgG, IgM ve IgA normal sınırlar içinde bulunmuştur. Konvalessans döneminde ise vak'aların % 45'inde immünglobulinlerde artma saptanmıştır, bu bilhassa IgG ve IgM'de dir.

SUMMARY

Serum Complement and immunglobulin levels in pneumococcal pneumonia infection in children

During the period from 1981 to 1984, the levels of IgG, IgM, IgA and C₃ have been evaluated in the acute and convalescent stages in 20 patients who were admitted and treated at our department with pneumococcal pneumonia. In the acute stage of the disease, when the mean value of C₃ and the normal mean value were compared, it was observed that in patients, the mean value of C₃ showed a significant decline ($P < 0.05$). While in the convalescent stage, there were no significant difference between the mean value of C₃ and the normal mean value in these patients. These findings indicate that in the acute stage of the disease, the level of C₃ declines whereas in the convalescent stage it reaches back to normal values.

With respect to studies undertaken with the immunoglobulins in the acute stage, the levels of IgG, IgM and IgA have been found to be within normal values. In the convalescent stage, however, there has been an increase in the immunoglobulins in 45 % of cases, especially in IgG and IgM.

LİTERATÜR

1. Alper CA., Abramson N., Johnston RB., Jandle JH. and Rosen FS. : Studies in-vivo and invitro on an abnormality in the metabolism of C_3 in a patient with increased susceptibility to infection. *J. Clin. Invest.* 49 : 1975 - 1985, 1970.
2. Alper CA., Colten HR., Rosen FS : Homozygous deficiency of C_3 in a patient with repeated infections. *Lancet* 2 : 1179 - 1181, 1972.
3. Beard LJ., Maxwell GM., Thong YH. : Immunocompetence of children with frequent respiratory infections. *Arch. Dis. Child.* 56 : 101-105, 1981.
4. Berg T. and Johansson SGO. : Immunoglobulin levels during childhood with special regard to IgE. *Acta Paediat. Scand.* 58 : 513-524, 1969.
5. Coonrod JD. and Bylko Bauer B. : Complement levels in pneumococcal pneumonia infection and immunity. 18 : 14-22, 1977.
6. Coonrod JD. Rylko-Bauer B. : Complement-fixing antibody response in pneumococcal pneumonia. *Infection and immunity* 18 : 617-623, 1977.
7. Dee TH., Schiffman G., Sottile MI. and Rytel MW. : Immunologic studies in pneumococcal disease. *J. Lab. Clin. Med.* 83 : 1198-1207, 1977.
8. Giebink GS., Dee TH., Kim Y. and Quie PG. : Alterations in serum opsonic activity and complement levels in pneumococcal disease. *Infection and immunity.* 29 : 1062-1066, 1980.
9. Hobbs JR. and Warwick MT. : Assay of circulating immunoglobulins in patients with fibrosing alveolitis. *Clin. Exp. Immunol.* 2 : 645-652, 1967.
10. Johansson SGO., Berg T. : Immunoglobulin levels in healthy children. *Acta Paediat. Scand.* 56 : 572-579, 1967.
11. Johnston RB. and Stroud RM. : Complement and host defense against infection. *J. Pediat.* 90 : 169-179, 1977.
12. Mancini G., Carbonara AO. and Heremans JF. : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 2 : 235-238, 1965.
13. Reed WP., Davidson MS., Williams R. : Complement system in pneumococcal infections. *Infection and Immunity*, 13 : 1120-1125, 1976.
14. Winkelstein JA., Smith MR., Shin HS. : The role of C_3 as an opsonin in the early stages of infection. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 149 : 397-401, 1975.