

Splenektomi, OPSI ve korunma stratejileri

Splenectomy, OPSI and preventive strategies

Umut GAZİ¹, Djursun KARASARTOVA², Ayşe Semra GÜRESER²

ÖZET

Vücudun en büyük ikincil bağışıklık organı olan dalağın en önemli görevlerinden bir tanesi kan yoluyla taşınan antijenlere karşı immün cevabı başlatarak kanı yabancı maddelerden temizlemektir. Dalakta kapsüllü mikroorganizmalara saldıran makrofajlar ve erken IgM üretiminden sorumlu B-hücreleri ile birlikte bol miktarda lenfoid doku ve hücre bulunmaktadır. Dalağın yokluğunda, yeni karşılaşılan bir antijene karşı hızlı antikor üretimi bozulur ve bakteriler hızla çoğalır. Post-splenektomik enfeksiyon (Overwhelming Post Splenectomy Infection, OPSI) mortalitesi yüksek bir hastalıktır. OPSI'nın başlangıç semptomları grip benzeri hastalıklardaki gibi hafif bir seyir izlemesine rağmen, klinik seyir iki gün içinde hızla koma ve ölüme sonuçlanabilir. Dalağı alınmış hastalarda OPSI görülme olasılığı yüksektir ve hastalar bir ömür boyu risk altındadır. OPSI vakaları çoğunlukla *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) ve *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) kaynaklıdır. Bu yüzden splenektomi yapılmadan en az iki hafta önce, ya da acil splenektomi uygulanacağı durumlarda cerrahi operasyondan en fazla iki hafta sonra pnömokok, meningokok ve Hib aşılması önerilmektedir. Zaman içerisinde aşılana bireylerde antikor düzeyinin azalmasından ötürü, splenektomili bireylerin her beş yılda bir yeniden aşılınmaları tavsiye

ABSTRACT

One of the most important functions of the spleen, which is the largest secondary immune system of the body, is to clear blood from foreign substances by initiating an immune response against antigens carried by blood. There are abundant amounts of lymphoid tissue and cells in spleen including macrophages attacking encapsulated microorganisms and B-cells responsible for early IgM production. In the absence of the spleen, rapid antibody production against a newly encountered antigen is impaired and the bacteria can multiply rapidly. Post-splenectomy infection (OPSI) is a highly mortal disease. Although the initial symptoms of OPSI follow a mild course as in flu-like illnesses, the clinical course can quickly lead to coma and death within two days. Splenectomized patients are susceptible to develop OPSI and possess the risk for lifetime. OPSI cases are mostly caused by *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) and *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*). Therefore, pneumococcal, meningococcal and Hib vaccination is recommended at least two weeks prior to splenectomy treatment, or at most two weeks after surgery if emergency splenectomy is required. Since the antibody levels decrease in individuals vaccinated over time, splenectomy patients should be re-vaccinated for

¹Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Lefkoşa, Kıbrıs

²Hittit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Çorum



İletişim / Corresponding Author : Umut GAZİ

Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Lefkoşa - K.K.T.C.

Tel : +90 533 861 30 07 E-posta / E-mail : umut.gazi@neu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 15.01.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 16.05.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.89990

Gazi U, Karasartova D, Güreser AS. Splenektomi, OPSI ve korunma stratejileri. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(1): 109-122

edir. Öte yandan, OPSİ'nin önlenmesinde antibiyotik kullanımının ve hasta eğitiminin de önemli bir yeri vardır. Hastaların OPSİ riski ile ilgili bilgilendirilmeleri, özellikle yurt dışı ziyaretleri öncesinde doktorlarına danışmaları gerekmektedir. Bu kadar önemli olmasına rağmen, OPSİ riskini azaltmaya yönelik hasta ve hekim eğitimi günümüzde yeterli düzeyde değildir. Bu yüzden, hekimlerin konuya daha duyarlı olmaları ve hastalarının takibini sağlamaları tavsiye edilmektedir. Bu derlememizde dalağı alınmış hastalarda OPSİ'nin önlenmesi için kullanılan stratejilerin etkinliği, günümüz literatürü kapsamında, yaptığımız laboratuvar ve klinik çalışmalarını içerecek şekilde tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Splenektomi, OPSİ, aşı, korunma

every 5 years. On the other hand, antibiotic use and patient training have also an important role in the prevention of OPSİ. Patients need to be informed about the OPSİ risk, and need to consult their doctor before going abroad. Even though it is so important the level of patient and physician education is not required to reduce OPSİ risk today. Therefore, physicians are recommended to be more active in informing their patients about OPSİ and carefully follow up their patients. In this review, the efficacy of the strategies used to prevent OPSİ will be discussed in the context of current literature, including our own laboratory and clinical study results.

Key Words: Splenectomy, OPSİ, vaccination, prevention

GİRİŞ

Dalağın enfeksiyonlara karşı koruyucu rolü ilk olarak 20.yüzyılın başlarında Morris ve Bullock tarafından belgelenmiştir (1). Söz konusu çalışmada, splenektomi uygulanmış sıçanların cerrahi sonrası mortalitesinin, sahte ameliyat olan sıçanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir. Yıllar sonra yapılan bir diğer çalışmada, King ve Schumacker, splenektomi yapılan çocuk hastaların kapsüllü bakterilerin yol açtığı post-splenektomik enfeksiyonlara (Overwhelming Post Splenectomy infection, OPSİ) karşı daha duyarlı hale geldiğini bildirmişlerdir (2).

Vücudun en büyük ikincil bağışıklık organı olan dalak, abdomen bölgesinin sol tarafında bulunan, koyu kırmızı ile mavi-siyah renkte bir organ olup kardiyak çıktının %25'i ile beslenmektedir. En önemli görevi ise kan yoluyla taşınan antijenlere karşı immün cevabı başlatmak ve kanı yabancı maddeler ve eski ya da hasar görmüş kırmızı kan hücrelerinden temizlemektir (3). Dalak birbirinden mimari, damar

organizasyonu ve hücresel kompozisyon açısından çok farklı iki bölmeden oluşmuştur: Kırmızı pulpa ve beyaz pulpa (3).

Kırmızı pulpa; sinüsler ve kordlardan akan kanla doldurulmuş sünger benzeri bir yapıdır ve demir, eritrosit ve trombosit için bir depolama yeri işlevini görmektedir. Ayrıca, kanla taşınan mikro-organizmalar ile yaşlanmış ya da hasar görmüş eritrositlerin kandan ayrıştırılmasını sağlamada önemli bir yeri vardır (3).

Öte yandan, beyaz pulpa, splenik arterden dallanan merkezi arterioller boyunca yayılır. T hücreleri, merkezi arteriyollerin etrafında bir zarf (periarteriyolar lenfoid kılıf) halindedir ve B-hücresi foliküllerini ince bir tabaka oluşturarak çevrelemektedir. Bu ince tabaka iki bölümden oluşur: Küçük, bölünen B-hücrelerinin oluşturduğu dış karanlık bölüm (mantle zon) ve B-hücre seleksiyonun gerçekleştirildiği merkezi açık bölüm (germinal merkez) (2). Hafıza B hücrelerini içeren marjinal

bölge, beyaz pulpanın perifoliküler alanla doğrudan temas halindeki en uç kısımdır ve kırmızı ile beyaz pulpanın arasında bulunmaktadır (4).

Beyaz pulpanın, antikor üretimi ve antijen sunumu gibi mekanizmalar aracılığıyla immün cevapta etkin bir rolü bulunmaktadır. Öyle ki, opsonize edilmiş bakteriler dalak ve karaciğerdeki makrofajlar tarafından kolayca uzaklaştırılabilirken; kapsüllü türler, zayıf opsonize edilebilen bakteriler olması nedeniyle yalnızca dalak tarafından temizlenebilirler (4). Bu temizlenmede anahtar rolü, doğal immunglobulin M (IgM) antikorlarının üretiminden sorumlu marjinal zon hafıza IgM hücrelerinin oynadığı gösterilmiştir (5, 6).

Bahsi geçen IgM antikorları, spesifik immün cevap sırasında ortaya çıkan “bağışıklık” antikorlarının aksine herhangi bir dış antijenik etkiye maruz kalmadan, doğuştan üretilebildiklerinden “doğal antikorlar” olarak adlandırılmışlardır (7). Bu antikorların, kapsüllü bakterilerin fagositozunu doğrudan etkileyerek ya da kapsül üzerinde kompleman fragmanlarını biriktirerek konağa koruma sağladıkları düşünülmektedir (2, 4).

OPSI

Splenektomi ilk olarak Quittenbaum tarafından 1826 yılında gerçekleştirilmiş ve yüzyılı aşkın bir süre boyunca dalağın yaşam için gereksiz olduğu varsayılmıştır. Bu görüş, ilk postsplenektomi enfeksiyonu vakası 1929’da O’Donnel tarafından bildirilmiş olmasına rağmen, ancak 1952 yılında King ve Schumacker’in yaptığı çalışma ile değişime uğramıştır (8). Bahsi geçen çalışmada dalağı alınan çocuk hastaların kapsüllü bakteri aracılı OPSI’ya karşı daha duyarlı oldukları bildirilmiştir (9).

OPSI nadir ama mortalitesi yüksek bir hastalıktır; gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, görülme oranının %0.1-9, mortalite oranının da %35-80 dolaylarında olduğu düşünülmektedir (10). OPSI’ya genellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis* bakterileri neden olur. Bunlardan *S. pneumoniae* en sık rastlanan

etken mikroorganizma olup, OPSI vakalarının %50-90’ından sorumludur (11).

Dalağı alınmış hastalarda OPSI riski bir ömür boyu devam etmekle birlikte, çoğu atak, splenektomiden sonraki ilk iki yıl içinde meydana gelir ve insidansı yaşa, daha önce enfeksiyona maruz kalma ve altta yatan hastalık öyküsüne bağlı olarak değişir (10). Buna ek olarak, bebeklerde kapsüllü organizmalara spesifik antikor üretiminin immün cevabın geç safhasına kadar yeterli düzeye erişememesi nedeniyle özellikle iki yaşın altındaki çocuklarda OPSI riski daha yüksektir (12).

Dalakta kapsüllü mikroorganizmalara saldırın splenik makrofajlar da dâhil olmak üzere bol miktarda lenfoid doku ve hücre bulunmaktadır. Dolayısıyla, dalak yokluğunda, bu patojenlerle mücadele etme yeteneği ciddi şekilde azalır. Dalak, aynı zamanda dolaşımındaki patojenlerin akut olarak temizlenmesinde etkin olan erken IgM üretiminden de sorumlu önemli bir organdır (13). Dalak olmadan, yeni karşılaşılan bir antijene karşı hızlı antikor üretimi bozulur ve bakteri hızla çoğalır (12). Ayrıca, splenektomi durumunda lenfosit hücre popülasyonları ve duyarlılıklarının yanı sıra opsonizasyon sisteminde de oluşan değişimler OPSI oluşmasına zemin oluşturmaktadır (12, 14, 15). İlginç bir şekilde, yakın tarihli bir araştırmanın bulguları, dalağın insanda monositlerin ekstramedüller bir rezervuarını oluşturabileceğini düşündürmektedir (16).

OPSI’nın başlangıç semptomları grip benzeri hastalıklardaki gibi hafiftir ve erken safhasında yorgunluk, karın ağrısı veya mide bulantısı gözlenebilir. Bunu takiben ateş, baş ağrısı, miyalji, kusma, ciltte renk değişikliği, diyare ve kabızlık bulguları ortaya çıkabilir. Daha ağır vakalarda pnömoni ve menenjit gözlenir. Şok, hipoglisemi, belirgin asidoz, elektrolit anormallikleri, solunum sıkıntısı ve diseminat intravasküler pıhtılaşma bozukluğu nedeniyle klinik seyir 24-48 saat içinde hızla koma ve ölüme sonuçlanır (13).

OPSI ve NAZOFARİNGIAL KOLONİZASYON

İnsan nazofarenksi, *S. pneumoniae* ile kolaylıkla kolonize olabilmekte, bu kolonizasyon da pnömokok enfeksiyonu için rezervuar görevi yaparak pnömokokal yayılımın kaynağını oluşturabilmektedir. Bazen kolonize pnömokok nazofarenksten çevresindeki dokuya yayılarak kan dolaşımına geçer ve hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonundan hayatı tehdit eden şiddetli hastalıklara (pnömoni, bakteriyemi, menenjit) kadar değişen rahatsızlıklara neden olabilir. Genellikle sağlıklı yetişkinlerde pnömokoklara doğal maruziyet sonrasında, ağırlıklı olarak tip spesifik IgG ve IgG2 alt sınıfı antikorların üretilmesi nedeniyle pnömokok kolonizasyonu, hastalığa sebep olmamaktadır. Bununla birlikte, özellikle fonksiyonel veya anatomik aspleni, karaciğer sirozu, onkolojik hastalıklar gibi immün yetmezlikli bireylerde *S. pneumoniae* kolonizasyonu hastalık için risk faktörüdür (17-20).

Pnömokok kolonizasyonunun temizlenmesi, tip spesifik antikorlar ile (IgG, IgA, IgM), kompleman sistemin ve fagositik hücrelerin etkileşimine bağlıdır (21). Son çalışmalarda, Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-17A'nın, pnömokok kolonizasyona karşı koruyucu özelliği olduğu tespit edilmiştir (22, 23). IL-17A, nazofarenkstekteki makrofajları ve nötrofilleri aktive ederek, pnömokokların temizlenmesine neden olmaktadır (24). Lu ve ark, IL-17A reseptör eksikliği olan farelerin pnömokok hastalığına karşı hassas hale gelmiş iken; IFN γ veya IL-4 eksikliği olan farelerin ise pnömokok enfeksiyonundan başarılı bir şekilde korunabildiklerini tespit etmişlerdir. Bu durum IL-17A'nın pnömokok enfeksiyonunda koruyucu etki gösterdiğini işaret etmektedir (23). Diğer çalışmalarda ise IL-17A ve Th17 hücre popülasyonunun, akciğeri pnömokok enfeksiyonundan korumada önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (25, 26).

S. pneumoniae dışında, *Moraxella cattarrhalis*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *Staphylococcus aureus* ve çeşitli hemolitik streptokoklar nazofarinksi kolonize ederek çeşitli enfeksiyonlara neden

olabilmektedir (19).

OPSI'DAN KORUNMA STRATEJİLERİ

Aşı

Yukarıda da bahsedildiği gibi splenektomi hastalarında gözlemlenen OPSİ vakaları çoğunlukla *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* kaynaklıdır. Bu kapsüllü organizmaların yüzeyindeki ana bileşen ve önemli virülans faktörü polisakaritlerdir (27). Bu polisakaritler dalak dışında, protein antijenlerine kıyasla, pek immünolojik değildir ve tercihen dalağın marjinal bölgesine lokalize olmuşlardır (12, 27).

Marjinal zonda bulunan B-hücrelerinin, polisakaritlere karşı gelişen T-hücrelerinden bağımsız immün yanıtta merkezi bir önemi vardır. Öyle ki, marjinal zon B-hücreleri bulunmayan farelerde polisakaritlere karşı gelişen humoral immün yanıtta ciddi boyutta bir eksiklik ortaya çıkmaktadır (28, 29). Öte yandan, aynı bölgede bulunan makrofajların da polisakaritlere karşı gelişen immün yanıtta etkinliği araştırılmış ve gelişen immün cevapta etkin olmadıkları rapor edilmiştir (30).

Dalağın yokluğunda, yeni karşılaşılan bir antijene karşı hızlı antikor üretimi bozulur ve bakteri hızla çoğalır. Bu nedenle, dalağı olmayan hastalarda invaziv pnömokok hastalığı riski genel popülasyondan daha fazladır (12). Bunun yanında, splenektomi hastalarında nispeten daha düşük seviyede hafıza B-hücresi, IgM hafıza hücresi ve izotipi dönüşmüş B-hücresi tespit edilmiştir (31).

Bütün bu nedenlerden dolayı, splenektomi tedavisinden en az iki hafta önce, ya da acil splenektomi tedavisinin uygulanacağı durumlarda cerrahi operasyondan en az iki hafta sonra pnömokok, meningokok ve Hib aşılması önerilmektedir. Zaman içerisinde aşılana bireylerde antikor düzeyinin azalmasından ötürü, splenektomi hastalarının her beş

yılda bir yeniden aşılanmaları tavsiye edilir.

Aşı için kullanılacak antijenin, T-lenfosit epitoplarını içeren protein taşıyıcıları ile birleştirilmesi, aşıya T-hücelere bağlı immün cevabı başlatabilme özelliği verir. Bu konjugasyon, antijene verilen immünolojik tepki düzeyini artırır ve immünolojik belleğin oluşmasını sağlar. Konjuge aşılardan bu yüzden, sadece polisakaritlerin kullanıldığı aşılardan daha immünojeniktir.

Bugüne kadar, lisanslı aşılarda beş farklı taşıyıcı protein kullanılmıştır: Tetanoz toksoid (T), meningokok dış membran protein kompleksi (OMPC), difteri toksoidi (D), difteri toksininin genetik olarak modifiye edilmiş çapraz reaksiyona giren materyali (CRM) ve *H. influenzae* proteini D (HiD) (32). Bu beş taşıyıcı protein, indükleyebildikleri antikorun

miktarı ve aviditesi, çoklu polisakarit taşıyabilme kapasiteleri ve diğer aşılarda aynı anda verilebilmesi özellikleri açısından birbirlerinden farklıdır (32).

Pnömonokok için aşılanma

Şu anda mevcut olan iki tip pnömokok aşısı vardır: 1) Pnömonokokal 13-valent konjuge aşısı (PCV13) ve 2) Pnömonokok polisakarid aşısı (PPSV23). Bunlardan PCV13; *S. pneumoniae* türlerinden elde edilen 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F polisakaritlerini, PPSV23 ise 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F polisakaritlerini içerir. Bu polisakaritler, PCV13 aşısında CRM197 taşıyıcı proteinine konjuge edilmiş ve alüminyum fosfat üzerine adsorbe edilmiştir. PPSV23 ve PCV aşılardan özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. PPSV23 ve PCV aşılardan özellikleri

PCV	PPSV23
PCV-13 aşısı 13 serotip içermektedir, ama 10 veya 7 serotip içeren PCV aşılardan da mevcuttur.	Aşı 23 serotip içermektedir.
PCV-13 aşısının içerdiği serotipler: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, ve 23F.	Aşının içerdiği serotipler: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.
PCV-10 aşısının içerdiği serotipler: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F.	Taşıyıcı protein: Yok
PCV-7 aşısının içerdiği serotipler: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, ve 23F.	
Taşıyıcı protein : CRM197	
T-hücelere bağımlı antijen	T-hücelere bağımsız antijen
Güçlü bir şekilde B- memory hücreleri üzerinde etkisi vardır.	Genelde B-memory hücreleri üzerinde etkisi yoktur.
Güçlü immünojenik özelliindedir	Zayıf immünojenik özelliindedir
Nazofarengeal kolonizasyonu azaltmaktadır veya yok etmektedir	Genelde etkisi yok diye bilinmektedir
Aşının etkisi 5 yıl	Genelde aşının etkisi 5 yıl

PCV13 her yaşta etkilidir; pnömokokal pnömoni, invaziv pnömokokal hastalık ve otite karşı kullanılması onaylanmıştır. PPSV23 aşısı ise iki yaşın üstündeki kişilerde kullanılır. Tetiklediği immün yanıt, iki yaşın altındaki çocuklar ve bağışıklık sistemi yetersizliği olan hastalarda zayıftır. PPSV23 kullanımı da, pnömokokal invaziv hastalıkların önlenmesi için onaylanmıştır (33). Buna uygun olarak, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) günümüzde splenektomi operasyonu sonrası her yaş için iki aşının etkisini bir araya getirmek amacıyla ilk doz olarak PCV13 ve minimum sekiz hafta sonrasında da PPSV23 yapılmasını önermektedir (34).

Splenektomili hastalarda IgG, IgG2 ve IgA miktarları araştırılarak koruyuculuk oranının tespit edilmesi de gerekmektedir. Bazı çalışmalarda asplenik erişkinlerin polisakarit antijenlerine karşı normal veya neredeyse normal antikor yanıt geliştirdiği gösterilmiştir (35, 36). Diğer çalışmalarda ise bu seviyenin dalağın alınmasıyla negatif yönde etkilendiği rapor edilmiştir (37-41). Yayınlanmamış bir çalışmamızda, splenektomi yapılan ve aşı uygulanan hastalarımızda IgG, IgG2 ve IgA antikor seviyelerinin koruyucu düzeyde olduğu ancak splenektomiden sonra geçen sürenin (5-10 yıl ve >10 yıl) özellikle IgG ve IgG2 konsantrasyonlarını negatif yönde etkilediği tespit edilmiştir (42).

Splenektomi sonrası uygulanan aşı politikalarının en önemli amacı, pnömokokal kolonizasyonu önleyerek pnömokoka bağlı hastalığı azaltmaktır (19). Yakın zamanda yapılan randomize, kontrollü çalışmalarda, PCV aşısının doğrudan hem pnömokok kolonizasyonunu hem de pnömokok enfeksiyonlarını azalttığı ortaya koyulmuştur (43-46). PPV aşısı ile ilgili çalışmalar ise çok sınırlıdır. Genelde, PPV'nin pnömokok kolonizasyonunun üzerinde bir etkisi olmadığı bilinmektedir (47). Bununla birlikte, yakın zamanda Klugman ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, PPV'nin madencilik yapanlarda, pnömokok taşıyıcılığında %70 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir ve kapsüllü pnömokok aşısının,

pnömokok kolonizasyonunu azaltarak pnömoniden koruduğu öne sürülmüştür (48). Bizim çalışmamızda, PPV23 ve PCV13 ile aşılanmış hastaların hiçbirinde nazofarinkste *S. pneumoniae* kolonizasyonu saptanmamasına rağmen aşılanmamış bir hastada (%3.13) nazofarinkse pnömokok kolonizasyonu saptanmıştı (42).

Kamborj ve ark., sağlıklı bireylerde PCV aşısının aktif CD4(+) T hücre proliferasyonu ve sitokin üretimini (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IFN γ) arttırdığını göstermiştir (49). Bununla birlikte yakın zamanda yayımlanan bir çalışmamızda, splenektomi hastalarında konjuge aşının indüklediği T-hücre immün cevap seviyelerinin sağlıklı hastalara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (50). Çalışmamızın en önemli bulgusu ise konjuge aşılardan sağlıklı bireylerde, pnömokok enfeksiyonlarına karşı kritik koruyucu etkisi olan IL-17 düzeylerini tetiklerken, bu sitokinin splenektomize hastalarda anlamlı olarak düşük olduğunun saptanmasıydı (50). Bu bulgu ayrıca asplenik hastaların OPSİ'ye karşı olan duyarlılığını açıklamaktadır. Yayımlanma aşamasında olan bir başka çalışmamızda ise, literatürdeki birçok çalışma ile uygun şekilde splenektominin, aşı-spesifik hafıza T- ve B-hücre seviyelerini ciddi bir şekilde negatif yönde etkilediği rapor edilmiştir (51). Bu bulgular splenektomi hastalarının aşılanmalarına rağmen neden hâlâ OPSİ'ye maruz kaldıklarını kısmen de olsa açıklamaktadır (31).

H. influenzae tip b aşısı

Birçok kişinin, doğal maruz kalma yoluyla *H. influenzae*'ye karşı bağışıklık geliştirdiği ama bunun hiposplenik veya asplenik hastalar için koruma sağlayacak düzeyde olmadığı düşünülmektedir (52). Günümüzde sadece *H. influenzae* tip b (Hib) suşlarına karşı aşılama mevcuttur (2).

Aşı, bakteri kapsülünün saflaştırılmış bileşeninden (poliribozilribitol fosfat; PRP) oluşmaktadır (2). Günümüzde dört farklı tip taşıyıcı proteinin kullanıldığı dört farklı konjuge Hib aşısı vardır: PRP-D, HbOC, PRP-OMP ve PRP-T aşıları sırasıyla difteri toksoidini,

CRM197 proteinini, meningokok dış membran protein kompleksini ve tetanoz toksoidini içermektedir (53). Üç farklı Hib konjüгатının (HbOC, PRP-OMP ve PRP-T) karşılaştırıldığı bir çalışmada, önceden verilen üç ayrı (doğduktan sonra 2., 3. ve 4. aylarda) dozdan sonra aynı aşının birinci yaşta da verilmesini takiben elde edilen immün cevap seviyesinin, PRP-T için diğer iki aşından daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (54). Bunun uzun vadeli aşı etkinliğiyle ilgisi hâlâ açık değildir (53).

Öte yandan, dalağın Hib aşısına karşı üretilen antikor seviyesine olan etkisi kesin olarak bilinmemekte olup literatürde splenektominin hiçbir etkiye sebep olmadığını (55) veya negatif etkiye sebep olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (56). Buna rağmen, splenektominin aşı-spesifik antikor üretimini olumsuz yönde etkilediğini gösteren bir çalışmada, antikor düzeylerinin yine de koruyucu seviyenin üzerinde olduğu rapor edilmiştir (56).

Meningokok aşısı

Bugün hem protein, hem polisakkarit hem de konjüge polisakkarit meningokok aşıları kullanımdadır. Polisakkarit aşılara A, C, W ve Y meningokok serogruplarına karşı koruma sağlayan Menomune, Mencevax ve ACWYVax aşıları örnek olarak verilebilir. Protein aşıları daha çok B sero-grubuna yöneliktir ve Bexsero ile Trumenba örnek olarak verilebilir. Mevcut meningokok konjüge aşılar, monovalent (A veya C), dört değerlikli (A, C, Y ve W) ve kombinasyon (serogrup C veya C ve Y, *H. influenzae* b) aşıları içermektedir (57).

Konjüge aşılarından Nimenrix, Menveo, Meningitec ve Menjugate'de CRM197; Menactra'da difteri toksoidi, NeisVac-C ve MenafriVac'da tetanoz toksoidi taşıyıcı protein olarak kullanılmıştır. Bu aşılar ayrıca spesifik oldukları meningokok serogrubuna göre de farklılık gösterir: Nimenrix, Manveo ve Menactra A, C, Y ve W serogrubuna; Meningitec, Menjugate ve NeisVac-V C serogrubuna; ve MenAfriVac da A serogrubuna spesifiktir. Bunlara ilaveten Menitorix ve MenHibrix ise hem meningokok hem de *H. influenzae* tip

b'ye karşı koruma sağlar ve tetanoz toksoidini içerir. Menitorix, C serogrubuna spesifik iken, MenHibrix hem C hem de Y serogrubuna karşı etkilidir (57, 58). Dalağı alınan hastalara dört değerlikli konjüge meningokok aşısı önerilmektedir (33).

Aşılamanın indüklediği antikor üretim düzeyinin asplenik hastalarda, sağlıklı kişilere kıyasla, daha düşük olduğu, ama yine de koruyucu seviyenin üzerinde olduğu rapor edilmiştir (59). Buna ek olarak, yapılan diğer iki çalışmada da aynı düşük seviye tespit edilmiş ve splenektomili hastalarda ikinci doz aşının uygulanmasının önemi vurgulanmıştır (60, 61).

Profilaktik Antimikrobiyal Tedavi

Fonksiyonel ya da anatomik aspleniye sahip kişilere aşı uygulaması, kapsüllü bakteri enfeksiyonlarının önemli bir oranda azalmasını sağlamıştır. Bununla birlikte, hiçbir aşı %100 etkinliğe ulaşamaz; bu, streptokok ve meningokok enfeksiyonlarını önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımının önünü açmıştır (33).

Bununla birlikte, OPSI'nın önlenmesi için antibiyotik kullanımı uygulaması kanıtta dayalı bir uygulama değildir. Antibiyotiklerin etkinliği bilinmemektedir ve özellikle uzun vadede dirençli bakteri suşlarının gelişimine katkıda bulunabileceği dikkate alındığında bu ilaçların ne zamana kadar alınması gerektiği veya hangi alt grupların tedavi edileceği konusunda herhangi bir görüş birliği bulunmamaktadır (2).

Profilaktik penisilin kullanımının etkinliği üzerine yapılmış olan çalışmalar, pnömokok konjüge aşılarının kullanıma girmesi ve penisiline dirençli pnömokoklarla kolonizasyon ve enfeksiyon prevalansının artması öncesi döneme dayanmaktadır (33). Uluslararası kabul gören yönetmeliğe göre beş yaşın altındaki aspleni hastalarına antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (33, 62). Diğer taraftan, antibiyotik profilaksisinin yetişkinlerdeki etkinliği konusunda randomize kontrol denemelerinden elde edilen herhangi bir bulgu bulunmamaktadır (33).

Penisilin yanında, penisiline alerjisi olan

hastalar için alternatif olarak ko-trimoksazol, eritromisin, pristinamisin, vankomisin, seftriakson veya moksifloksasin verilmesi düşünülebilir (2, 12, 13, 63, 64).

Eğitim

Splenektominin yüksek OPSİ riski ile ilişkisi 60 yılı aşkın bir süredir bilinmesine rağmen, bazı çalışmaların gösterdiği gibi splenektomik hasta popülasyonunun OPSİ riski hakkında yeterli düzeyde bilgilendirilmemeleri ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir (65-68). Bu durum hasta için gerekli önlemlerin alınamamasına ve hayat kurtarıcı erken müdahalenin yapılamamasına yol açmaktadır.

Hasta eğitimi OPSİ'yi önlemeye yönelik zorunlu bir stratejidir ve hastaların OPSİ'nin ciddi ve hızla ilerleyip ölüme sonuçlanabilen bir durum olduğu hakkında bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Hastaların, özellikle sistemik semptomlar ile birlikte seyreden akut ateşli hastalık varlığında ve köpek ya da başka hayvan ısırılması durumlarında doktorlarına ivedi bir şekilde haber vermeleri önerilmektedir (2). Hayvan ısırıklarının da Gram negatif bakteri *Capnocytophaga canimorsus* aracılığıyla OPSİ'ya sebep olabileceği bildirilmiştir (69). Ayrıca dalakları alınmış kişilerin sıtma veya babesiasis gibi paraziter enfeksiyon riskinin yüksek olduğu tropikal bölgelere ziyaret planladıklarında doktorlarına bildirmeleri, hastalıktan korunma stratejilerinden haberdar olmaları ve aşılama dozlarını takip etmeleri önerilmektedir (52). Bir araştırmamız sırasında asplenik hastaların sıklıkla gastrointestinal şikâyetleri olması dikkatimizi çekmiş ve hastalardan dışkı örnekleri alınarak ve bütün bakteriyel ve parazitik etkenler açısından değerlendirilmiştir. Sonuçta asplenik hastalarda *Blastocystis* spp. prevalansı sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede fazla bulunarak gastrointestinal şikâyetlerden sorumlu olabileceği tespit edilmiştir (70).

Uzmanlar, splenektomi olan hastaların tıbbi uyarı, bilezik veya kolye kullanmasını ve acil durumlar için,

kullanılan antibiyotik ve aşılama bilgilerini belgeleyen bir kart taşımalarını önermektedirler (52, 63, 71). Öte yandan, hekimlerin de bu tavsiyelere önem vermeleri ve bir ömür boyu devam eden OPSİ riskini azaltmak için, hastalarının takibini bırakmamaları gerekmektedir (2). Çalışmalar, hastaların yaklaşık% 40-84'ünün OPSİ riskini dikkate almadıklarını tespit etmiştir (68, 72). Yaptığımız bir araştırmada splenektomi olan hastaların %91'inin aspleni ile ilgili aşılama programı ve enfeksiyon riskleri hakkında bilgisi olmadığını gördük. Hastalardan sadece 10 (31%)'u postsplenektomi sonrası eğitim almıştı, 25 (78%) hasta splenektomi sonrası yüksek enfeksiyon riskine sahip olduğunun farkında bile değildi ve hastaların 25 (78%)'i yüksek ateş olduğunda hemen doktora başvurması gerektiğini bilmiyordu (73). Bu veriler doğrultusunda, cerrah, mikrobiyolog ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından, tekrar çağrılan hastalara eğitim verildi (73, 74) ve son CDC standartlarına uygun olarak aşılamaları yapıldı (34) (Şekil 1). Yapılan aşının türü, tarihi, hastanın adı ve soyadı, oluşturulan splenektomili hasta takip kartına yazıldı (Şekil 2). Bu kartlar da hastalara verilerek her zaman yanlarında taşınmaları, özellikle sağlık kuruluşlarına başvurduklarında göstermeleri tavsiye edildi. Aynı zamanda her hastaya OPSİ'ya karşı profilaktik önlemlerle ilgili özel olarak dizayn edilen bilgi broşürü de verildi (Şekil 3).

Araştırmalar, hematoloji doktorlarının, splenektomili hastaların eğitimine etkili bir şekilde katkıda bulunmalarına rağmen cerrahların ve pratisyenlerin katkılarının daha zayıf olduğunu göstermiştir (75). Çalışmamızda cerrahlara uyguladığımız anket sonucunda, %81'inin postsplenektomi enfeksiyonlarının profilaktik önlemlerini bildiğini tespit ettik. *S. pneumoniae*'nin OPSİ'da en önemli etken olduğunu ve mutlaka aşı yapılması gerektiğinin farkındalardı fakat CDC'nin yeni takvimine göre hem PCV hem de PPV23 aşısı uygulanması gerektiğini bilmiyorlardı, ayrıca OPSİ'nin mortalitesinin yüksek olduğunu da bilmiyorlardı (76).



Şekil 1. Splenektomili hastaların eğitimi ve aşlanması



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
NİĞNİ ÜNİVERSİTESİ ÇORUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



Splenektomili (Dalağı Olmayan) Hasta Takip Kartı

HASTA

Adı Soyadı:

Telefon :

Adres :

ACİL DURUMLAR İÇİN ULAŞILACAK HASTA YAKINI

Adı Soyadı:

Telefon :

Adres :

Splenektomili Tarihi:/...../.....

AŞI ADI	TARİH	TARİH	TARİH	TARİH
Pnömekok (PCV)				
Pnömekok (PPV23)				
Hib				
Meningokok				

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI NİĞNİ ÜNİVERSİTESİ ÇORUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Doktor
Adı Soyadı:

Şekil 2. Splenektomili hasta takip kartı



Şekil 3. Splenektomili Hasta Eğitim Bilgi Formu

Uluğ ve ark., Ozkeran-Calık ve ark., çalışmalarında postsplenektomi profilaksisi ile ilgili olarak yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıkları için sadece hastaların değil, hekimlerin de bu konuda eğitim almalarının gerektiğini belirtmişlerdir (77, 78).

SONUÇ

Teorik olarak OPSİ riski, yukarıda bahsedilen önlemlerle düşürülebilir. Bununla birlikte, kapsüllü organizmaların yanı sıra asplenik hastalarda hastalık tablosuna bakteri, virüs, mantar veya protozoon gibi herhangi bir organizma da yol açabilmektedir. Bu nedenle, splenektomi yapılan hastaların diğer patojenlere, özellikle influenza, tetanoz, difteri, boğmaca, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve varicellaya karşı da aşılanmaları tavsiye edilmektedir (33).



Öte yandan, farklı immünolojik yaklaşımlarla yeni aşilar geliştirilebilir ve kullanılan aşıların etkinliği arttırılabilir. Örnek olarak, parenteral aşılama kullanılan en yaygın yol olmasına rağmen, çoğu enfeksiyonun başladığı mukozal yüzeylerde tatmin edici düzeyde koruma sağlayamadığı ve bunun için mukozal aşı yolunun kullanılmasının gerektiği düşünülmektedir (79). Bu aşı yolunun kullanılabilmesiyle OPSİ'ya karşı daha etkili koruma sağlanabilmektedir.

Aşı etkinliğinin arttırmasına katkıda bulunabilecek bir diğer yaklaşım da patojen giriş portalında bulunan lokal hafıza B- ve T-hücre popülasyonlarının geliştirilmesi olabilir (80). Bu iki hücre tipinin, lokalizasyonları nedeniyle, periferik bariyer dokularını istila eden patojenlere karşı savunmada anahtar rolü üstlendikleri düşünülmektedir (80). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yapay olarak

geliştirilen resident hafıza T-hücre popülasyonunun, dolaşımdaki hafıza T hücreleriyle karşılaştırıldığında genital herpes enfeksiyonuna karşı daha etkileyici bir koruma sağladığı gösterilmiştir (81).

Etkin bir koruma için ayrıca kullanılan aşılardan folliküler T-hücre (Tfh) popülasyonunu da yeterli düzeyde indüklemesi gerektiği düşünülmektedir (82). Bu hücreler germinal merkez (GC) B-hücrelerine

büyüme ve farklılaşma sinyalleri verip GC'de yüksek afiniteli B hücre klonlarının pozitif seçimine aracılık eder ve böylece GC yanıt seviyesi ve kalitesi direkt katkıda bulunur. Uzun süreli humoral bağışıklık üretiminde merkezi rolleri nedeniyle, Tfh hücreleri rasyonel aşı tasarımı için ilginç bir hedef oluşturmaktadır (82).

KAYNAKLAR

- Morris DH, Bullock FD. the Importance of the Spleen in Resistance To Infection. *Ann Surg*, 1919; 70 (5): 513-21.
- Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *The Lancet*, 2011; 378 (9785): 86-97.
- Pearse G. Normal Structure, Function and Histology of the Thymus. *Toxicol Pathol*, 2006; 34 (5): 504-14.
- Rodeghiero F, Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: Should we revisit the indications? *Br J Haematol*, 2012; 158(1):16-29.
- Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, Germing U, Tournilhac O, Peter H-H, et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med*, 2003; 197 (7): 939-45.
- Weller S, Braun MC, Tan BK, Rosenwald A, Cordier C, Conley ME, et al. Human blood IgM 'memory' B cells are circulating splenic marginal zone B cells harboring a prediversified immunoglobulin repertoire. *Blood*, 2004; 104 (12): 3647-54.
- Grönwall C, Vas J, Silverman GJ. Protective roles of natural IgM antibodies. *Front in Immunol*, 2012;3:66. doi: 10.3389/fimmu.2012.00066. eCollection 2012.
- Weledji EP. Benefits and risks of splenectomy. *Int J Surg*, 2014; 12 (2): 113-9.
- King H, Shumacker Jr. HB. Splenic studies. I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg*, 1952; 136 (2): 239-42.
- Skattum J, Naess P a, Gaarder C. Non-operative management and immune function after splenic injury. *Br J Surg*, 2012; 99 Suppl 1(Suppl 1):59-65.
- Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect*, 2001; 7 (12): 657-60.
- Okabayashi T, Hanazaki K. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults - A clinically preventable disease. *World J Gastroenterol*, 2008; 14 (2): 176-9.
- Sinwar PD. Overwhelming post splenectomy infection syndrome - Review study. *Int J Surg*, 2014; 12 (12): 1314-6.
- Wolf HM, Eibl MM, Georgi E, Samstag A, Spatz M, Uranüs S, et al. Long-term decrease of CD4+CD45RA+ T cells and impaired primary immune response after post-traumatic splenectomy. *Br J Haematol*, 1999; 107 (1): 55-68.
- Karakantza M, Theodorou GL, Mouzaki A, Theodori E, Vagianos C, Maniatis A. In vitro study of the long-term effects of post-traumatic splenectomy on cellular immunity. *Scand J Immunol*, 2004; 59 (2): 209-19.
- Van Der Laan AM, Ter Horst EN, Delewi R, Begieneman MP V, Krijnen PAJ, Hirsch A, et al. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. *Eur Heart J*, 2014; 35 (6): 376-85.
- Hament JM, Kimpen JL, Fleer a, Wolfs TF. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 1999; 26 (3-4): 189-95.
- Landgren O, Björkholm M, Konradsen HB, Söderqvist M, Nilsson B, Gustavsson A, et al. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med*, 2004; 255 (6): 664-73.

19. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: The key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*, 2004; 4 (3): 144-54.
20. Goldblatt D, Hussain M, Andrews N, Ashton L, Virta C, Melegaro A, et al. Antibody responses to nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in adults: a longitudinal household study. *J Infect Dis*, 2005; 192 (3): 387-93.
21. Bogaert D, Hermans PW, Adrian P V, Rümke HC, De Groot R. Pneumococcal vaccines: An update on current strategies. *Vaccine*, 2004; 22(17-18): 2209-20.
22. Hoe E, Boelsen LK, Toh ZQ, Sun GW, Koo GC, Balloch A, et al. Reduced IL-17A secretion is associated with high levels of pneumococcal nasopharyngeal carriage in fujian children. *PLoS One*, 2015; 10(6): e0129199. doi: 10.1371/journal.pone.0129199.
23. Lu YJ, Gross J, Bogaert D, Finn A, Bagrade L, Zhang Q, et al. Interleukin-17A mediates acquired immunity to pneumococcal colonization. *PLoS Pathog*, 2008; 4 (9): e1000159. doi: 10.1371/journal.ppat.1000159.
24. Zhang Z, Clarke TB, Weiser JN. Cellular effectors mediating Th17-dependent clearance of pneumococcal colonization in mice. *J Clin Invest*, 2009; 119 (7): 1899-909.
25. Marqués JM, Rial A, Muñoz N, Pellay FX, Van Maele L, Léger H, et al. Protection against *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 acute infection shows a signature of Th17- and IFN- γ -mediated immunity. *Immunobiology*, 2012; 217 (4): 420-9.
26. Wright AK, Bangert M, Gritzfeld JF, Ferreira DM, Jambo KC, Wright AD, et al. Experimental human pneumococcal carriage augments IL-17A-dependent T-cell defence of the lung. *PLoS Pathog*, 2013; 9 (3): e1003274. doi: 10.1371/journal.ppat.1003274.
27. Klein Klouwenberg P, Bont L. Neonatal and infantile immune responses to encapsulated bacteria and conjugate vaccines. *Clin Dev Immunol*, 2008;2008:628963. doi: 10.1155/2008/628963.
28. Guinamard R, Okigaki M, Schlessinger J, Ravetch J V. Absence of marginal zone B cells in *Pyk-2*-deficient mice defines their role in the humoral response. *Nat Immunol*, 2000; 1 (1): 31-6.
29. Lane PJ, Gray D, Oldfield S, MacLennan IC. Differences in the recruitment of virgin B cells into antibody responses to thymus-dependent and thymus-independent type-2 antigens. *Eur J Immunol*, 1986; 16 (12): 1569-75.
30. Kraal G, Hart H Ter, Meelhuizen C, Venneker G, Claassen E. Marginal zone macrophages and their role in the immune response against T-independent type 2 antigens: modulation of the cells with specific antibody. *Eur J Immunol*, 1989; 19 (4): 675-80.
31. Cameron PU, Jones P, Gorniak M, Dunster K, Paul E, Lewin S, et al. Splenectomy associated changes in IgM memory B cells in an adult spleen registry cohort. *Plos One*, 2011; 6 (8): e23164. doi: 10.1371/journal.pone.0023164.
32. Pichichero ME. Protein carriers of conjugate vaccines: characteristics, development, and clinical trials. *Hum Vaccin Immunother*, 2013; 9 (12): 2505-23.
33. Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother*, 2017; 13 (2): 359-68.
34. No WV, March J, June A. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2013; 62 (25): 521-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803961>.
35. Giebink GS, Le CT, Cosio FG, Spika JS, Schiffman G. Serum antibody responses of high-risk children and adults to vaccination with capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Infect Dis*, 1981; 3 Suppl:S168-78.
36. Siber GR, Gorham C, Martin P, Corkery JC, Schiffman G. Antibody response to pretreatment immunization and post-treatment boosting with bacterial polysaccharide vaccines in patients with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*, 1986; 104 (4): 467-75.
37. Konradsen HB, Rasmussen C, Ejstrup P, Hansen JB. Antibody levels against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status. *Epidemiol Infect*, 1997; 119 (2): 167-74.
38. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome C V, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA*, 1993; 270 (15): 1826-31.
39. Hosea SW, Burch CG, Brown EJ, Berg RA, Frank MM. Impaired immune response of splenectomized patients to polyvalent pneumococcal vaccine. *Lancet*, 1981; 11 (8224): 804-7.

40. Molrine DC, Siber GR, Samra Y, Shevy DS, MacDonald K, Cieri R, et al. Normal IgG and impaired IgM responses to polysaccharide vaccines in asplenic patients. *J Infect Dis*, 1999; 179 (2): 513-7.
41. Eigenberger K, Sillaber C, Greitbauer M, Herkner H, Wolf H, Graninger W, et al. Antibody responses to pneumococcal and hemophilus vaccinations in splenectomized patients with hematological malignancies or trauma. *Wien Klin Wochenschr*, 2007; 119 (7-8): 228-34
42. Zorlu M, Karasartova D, Şahiner İ, Güreser AS, Özünel L, Boyacıoğlu İZ, et al. Investigation of antibody levels against *Streptococcus pneumoniae* and infection risks in splenectomized patients. In: 9th Balkan Congress of Microbiology. 2015. 22-24 October 2015. Greece.
43. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis*, 1996; 174 (6): 1271-8.
44. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J*, 2001; 20 (10): 951-8.
45. Obaro SK, Adegbola R, Banya W, Greenwood B. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. *Lancet*, 1996; 348 (9022): 271-2.
46. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis*, 1999; 180 (4): 1171-6.
47. Herva E, Luotonen J, Timonen M, Sibakov M, Karma P, Mäkelä PH. The effect of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine on nasopharyngeal and nasal carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Scand J Infect Dis*, 1980; 12 (2): 97-100.
48. Klugman PKP, Hayden Smith SW, Koornhof HJ. Evidence that prevention of carriage by pneumococcal capsular vaccines may be the mechanism of protection from pneumococcal pneumonia. *South African J Infect Dis*, 2011; 26 (4): 221-4.
49. Kamboj KK, Kirchner HL, Kimmel R, Greenspan NS, Schreiber JR. Significant variation in serotype-specific immunogenicity of the seven-valent *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide-CRM197 conjugate vaccine occurs despite vigorous T cell help induced by the carrier protein. *J Infect Dis*, 2003; 187 (10): 1629-38.
50. Karasartova D, Gazi U, Tosun O, Gureser AS, Sahiner IT, Dolapci M, et al. Anti-pneumococcal vaccine-induced cellular immune responses in post-traumatic splenectomized individuals. *J Clin Immunol*, 2017; 37 (4): 388-96.
51. Gazi U, Karasartova D, Sahiner IT, Gureser S, Tosun O, Derici KM, et al. The effect of splenectomy on the PCV-13-induced memory B- and T-cell levels. *Int J Clin Pract*, 2018; e13077. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13077>.
52. Melles DC, de Marie S. Prevention of infections in hyposplenic and asplenic patients: An update. *Neth J Med*, 2004; 62 (2): 45-52.
53. Kelly DF, Moxon ER, Pollard AJ. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Immunology*, 2004; 113 (2): 163-74.
54. Granoff DM, Holmes SJ, Osterholm MT, McHugh JE, Lucas AH, Anderson EL, et al. Induction of immunologic memory in infants primed with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Infect Dis*, 1993; 168 (3): 663-71.
55. Cimaz R, Mensi C, D'Angelo E, Fantola E, Milone V, Biasio LR, et al. Safety and immunogenicity of a conjugate vaccine against *Haemophilus influenzae* type b in splenectomized and nonsplenectomized patients with Cooley anemia. *J Infect Dis*, 2001; 183 (12): 1819-21.
56. Mikoluc B, Motkowsk R, Käyhty H, Heropolitanska-Pliszka E, Pietrucha B, Bernatowska E. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type-b conjugate vaccine in children and young adults with congenital asplenia or after undergoing splenectomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012; 31 (5): 805-9.
57. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal vaccinations. *Infect Dis Ther*, 2016; 5 (2): 89-112.
58. Cohn AC, Harrison LH. Meningococcal vaccines: Current issues and future strategies. *Drugs*, 2013; 73(11): 1147-55.
59. Balmer P, Falconer M, McDonald P, Andrews N, Fuller E, Riley C, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun*, 2004; 72 (1): 332-7.
60. Spoulou V, Tzanakaki G, Lekka S, Chouliaras G, Ladis V, Theodoridou M. Natural and vaccine-induced immunity to *Neisseria meningitidis* serogroup C in asplenic patients with B-thalassemia. *Vaccine*, 2011; 29 (27): 4435-8.
61. Meerveld-Eggink A, De Weerd O, De Voer RM, Berbers GAM, Van Velzen-Blad H, Vlamincx BJ, et al. Impaired antibody response to conjugated meningococcal serogroup C vaccine in asplenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011; 30 (5): 611-8

62. Salvadori MI, Price VE. Preventing and treating infections in children with asplenia or hyposplenia. *Paediatr Child Health*, 2014; 19 (5): 271-4.
63. Harji DP, Jaunoo SS, Mistry P, Nesargikar PN. Immunoprophylaxis in asplenic patients. *Int J Surg*, 2009; 7(5): 421-3.
64. Buzel  R, Barbier L, Sauvanet A, Fantin B. Medical complications following splenectomy. *J Visc Surg*, 2016; 153(4); 277-86.
65. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: Current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol*, 2001; 54 (3): 214-8.
66. Coignard-Biehler H, Lanternier F, Hot A, Salmon D, Berger A, de Montalembert M, et al. Adherence to preventive measures after splenectomy in the hospital setting and in the community. *J Infect Public Health*, 2011; 4 (4): 187-94.
67. Di Carlo I, Primo S, Pulvirenti E, Toro A. Should all splenectomised patients be vaccinated to avoid OPSI? Revisiting an old concept: An Italian retrospective monocentric study. *Hepatogastroenterology*, 2008; 55 (82-83): 308-10.
68. El-Alfy MS, El-Sayed MH. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol J*, 2004; 5 (1): 77-80.
69. Butler T. Capnocytophaga canimorsus: an emerging cause of sepsis, meningitis, and post-splenectomy infection after dog bites. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015; 34 (7): 1271-80.
70. Karasartova D, Gureser AS, Zorlu M, Turegun-Atasoy B, Taylan-Ozkan A, Dolapci M. Blastocystosis in post-traumatic splenectomized patients. *Parasitol Int*, 2016; 65 (6): 802-5.
71. Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PHB. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Br J Haematol*, 2011; 155(3): 308-17.
72. White K, Covington D, Churchill P, Maxwell GJ, Norman KS, Clancy T V. Patient awareness of health precautions after splenectomy. *Am J Infect Control*, 1991; 19(1): 36-41.
73. Zorlu M, Karasartova D, Gureser AS, Sahiner IT, Ozunel L, Boyacı İ, et al. Splenektomili hastalarda pnömokok aşıısına karşı oluşan hümoral immunit  cevabı ve eğitimin  nemi. Ulusal Cerrahi Kongresi 20. 13-17 Nisan 2016. Antalya.Türkiye.
74. <http://www.tip.hitit.edu.tr/tr/haberler/2015/9/1/splenektomili-dalagi-alinmis-olan-hastalara-egitim-verildi-ve-asi-uygulandi>.
75. Hegarty P, Tan B, O'Sullivan R, Cronin C, Brady M. Prevention of postsplenectomy sepsis: how much do patients know? *Hematol J*, 2000;1 (5): 357-9.
76. Ozkan AT, Karasartova D, Gazi U, Gureser AS, Sahiner İT, Derici K, et al. Splenektomili hastalarda pnömokok aşıılması ve aşı etkinliği. In: III Eriřkin Aşı Sempozyumu. Nisan 2017. İzmir. Türkiye.
77. Ozkoren CS, Pullukcu H, Isıkgoz TM, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S, et al. The rate of pneumococcal vaccination-immunization and knowledge about other vaccines in splenectomized patients. *Turkish J Inject*, 2007;21(2):71-4.
78. Ulug M, Aslan V, Yılmaz N, Dolu I. An evaluation of immunization practices and their knowledge about this issue in splenectomized patients. *Marmara Med*. 2014;27:195-8.
79. Czerkinsky C, Holmgren J. Topical immunization strategies. *Czerkinsky C, Holmgren J. Topical immunization strategies. Mucosal Immunol*, 2010; (3(6): 545-55.
80. Schenkel JM, Masopust D. Tissue-resident memory T cells. *Immunity*, 2014; 41(6): 886-97.
81. Shin H, Iwasaki A. A vaccine strategy that protects against genital herpes by establishing local memory T cells. *Nature*, 2012; 491 (7424): 463-7.
82. Linterman MA, Hill DL. Can follicular helper T cells be targeted to improve vaccine efficacy? *F1000Research*, 2016;5 F1000 Faculty Rev-88. doi: 10.12688/f1000research.7388.1.