

Sık Enfeksiyon ile İmmünoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Review of Patients Presenting to the Immunology Outpatient Clinic with Recurrent Infections

• Murat CANSEVER¹, • Alper ÖZCAN², • Türkan PATIROĞLU²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye



ÖZ

Amaç: Çocuklarda hastaneye başvurunun en önemli nedenlerinden olan sık enfeksiyon geçirme dikkat edilmesi ve ayrıntılı değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Sık enfeksiyon geçirme öyküsü ile immünoloji kliniğine başvuran olgularda birincil immün yetmezlikler (BİY) ve tekrarlayan enfeksiyonların diğer nedenlerini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Sık enfeksiyon geçirme öyküsü ile çocuk immünoloji polikliniğimize yönlendirilen çocukların hasta kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Sık enfeksiyona yol açan risk faktörleri olarak tüm olgularda sigara maruziyeti, gastroösofageal reflü, adenoid vejetasyon, ailesinde ve kendisinde atopi bulunması, kronik hastalık varlığı sorgulandı.

Bulgular: Olguların %40'ı (n=52) kız, %60'ı (n=78) erkekti. Çocukların %15.3'ünde (n=20) ailede akrabalık, %10.7'sinde (n=14) ailede BİY tanısı almış birey varlığı ve %26.1'inin (n=34) ailesinde atopi öyküsü saptandı. Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 2 ay ile 193 ay arasında değişmekteydi. Hastaların öykülerinden; %94.6'sının (n=123) yılda sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu, %15.4'ünün (n=20) yılda iki veya daha fazla alt solunum yolu enfeksiyonu, %13.8'nün (n=18) yılda iki veya daha fazla sinüzit, %14.6'sının da (n=19) yılda iki veya daha fazla otit geçirdiği öğrenildi.

Olguların %26.1'inde (n=34) enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış öyküsü vardı. Hastaların %30'unda (n=39) alta yatan atopi, %7.6'sında (n=10) adenoid vejetasyon, %15.3'ünde (n=20) gastroösofageal reflü öyküsü vardı. Olguların %11.5'i (n=15) BİY tanısı almıştı ve %35.6'sında (n=46) sık enfeksiyon açıklayacak hiçbir neden bulunamadı. BİY hastalığı olan olgular arasında selektif IgA eksikliği %61 (n=8)'di. İki ve daha fazla risk faktörüne sahip hastalar ile daha az risk faktörüne sahip hastalar üst solunum yolu enfeksiyonu hariç diğer enfeksiyonlar ve hastaneye yatış öyküleri açısından kıyaslandığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001).

Sonuç: Sık enfeksiyon geçiren çocuk olgularda risk faktörleri detaylı öykü, fizik muayene ve birinci basamak tetkikleri ile saptanabilir. Böylece olası birincil immün yetmezlikler daha erken tanı alabilir.

Anahtar Sözcükler: Birincil immün yetmezlik, Risk faktörleri, Sık enfeksiyon

ABSTRACT

Objective: Recurrent infection, one of the most important reasons for hospital presentation among children, is a clinical condition that should be considered carefully and assessed in detail. We aimed to identify primary immune deficiencies and other causes of recurrent infection in cases presenting to the immunology outpatient clinic with a history of recurrent infection.

Material and Methods: The records of children who were referred to our immunology outpatient clinic with recurrent infection were reviewed in a retrospective manner. Cigarette exposure, gastroesophageal reflux, adenoid vegetation, atopy in the family or the patient, and the presence of chronic illness were queried in all patients as risk factors.

Results: Of the cases included, 40% (n=52) were girls whereas 60% (n=78) were boys. Consanguinity was present in 15.3% (n=20), a positive family history for primary immunodeficiency in 10.7% (n=14), and a positive family history of atopy in 26.1% (n=34). In the study population, the age ranged from 2 to 193 months. A history of >8 upper respiratory tract infections per year was present in 94.6% (n=123), ≥2 lower respiratory tract infections per year in 15.4% (n=20), ≥2 sinusitis episodes per year in 13.8% (n=18) and ≥2 otitis media episodes per year in 14.6% (n=19).

Of the cases, there was a history of hospitalization due to infection in 26.1% (n=34). Again, there was history of atopy in 30% (n=39), adenoid vegetation in 7.6% (n=10), and gastroesophageal reflux in 15.3% (n=20) of the patients. Of the patients, 11.5% was diagnosed as primary immune deficiency while no reason was found for recurrent infection in

35.6% (n=46). Selective IgA deficiency was the most common primary immunodeficiency (n=8; 6.1%) detected in the study population. When patients with ≥ 2 risk factors were compared to those with < 2 risk factors, statistically significant differences were found regarding infections other than upper respiratory tract infections and a history of hospitalization ($p < 0.001$).

Conclusion: In children with recurrent infections, the underlying risk factors can be identified by taking a detailed history, physical examination and primary laboratory evaluations. Timely diagnosis of potential primary immunodeficiency diseases can be possible in this manner.

Key Words: Primary immune deficiency, Risk factors, Recurrent infections

GİRİŞ

Çocuklarda hastaneye başvuru ve yatış nedenleri arasında ilk sırayı enfeksiyonlar alır. Sık enfeksiyon geçirme öyküsü ile başvuran çocuğun detaylı öykü ve dikkatli yapılan fizik muayenesi ile sık enfeksiyona sebep olan risk faktörleri hakkında önemli ipuçları yakalanabilir. Çocukluk çağında normal kabul edilen sayıdan daha fazla enfeksiyon geçiren veya üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ciddi komplikasyonların görüldüğü çocuklar 'sık hastalanan çocuk' olarak tanımlanır (1,2). Sık enfeksiyonu olan çocukların %50'sinde belirgin bir neden bulunmaz. Ancak olguların %30'unda atopi, %10'unda kronik hastalıklar, %10'unda ise primer veya sekonder immün yetmezlikler saptanabilir (3). Bebeklik ve erken çocukluk dönemi antijenlerin immün sistem tarafından tanınmaya başladığı ve bu nedenle enfeksiyonların daha sık olduğu bir dönemdir. Kreşe gitmek, atopi öyküsü, kalabalık ortamda yaşamak ve sigara maruziyeti sık enfeksiyon ile birliktedir (4). Özellikle kreşe ve okula giden çocuklarda yılda 6-8 kez üst solunum yolu enfeksiyonu ya da 1-2 kez basit gastroenterit görülebilmektedir. Bu durum çoğu zaman ebeveynlerin endişe ile doktora başvurmalarına ve çocukların gereksiz tetkik edilmesine yol açmaktadır.

Bağışıklık sisteminde görev yapan bir ya da birden fazla hücrel ve humoral komponentlerin işlevsel veya sayısal eksikliği nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık yaratan hastalıklar, Birincil immün yetmezlikler (BİY) hastalıkları olarak bilinir (1). Bu hastalıklar konusunda hekimlerin farkındalığının artması ve yeni moleküler yöntemlerin geliştirilmesi kesin tanı için kolaylık yaratmaktadır (1).

BİY hastalığı tanısı için en önemli bulgu tekrarlayan enfeksiyonlardır. Atipik ve dirençli enfeksiyonların yanı sıra bazen basit üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben de BİY tanısı konabilir. Jeffrey Model Vakfı tarafından yılda sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu, yılda ikiden fazla ciddi sinüs enfeksiyonu, iki aydan uzun süren etkisiz antibiyotik kullanımı, yılda ikiden fazla pnömoni geçirme öyküsü, büyüme ve gelişme geriliği, yineleyen derin doku veya organ abseleri, bir yaşından sonra ağızda veya ciltte süregen mantar enfeksiyonu, enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi, ikiden fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon (sepsis ve menenjit) ve aile öyküsü (kardeş ölümü veya erken bebek ölümleri) BİY hastalıklarından şüphelenmek için kriterler olarak tanımlanmıştır (2).

Ayrırcı tanıda sık enfeksiyona yol açan kalabalık aile ortamı, allerjik astım, sigara maruziyeti, kronik hastalık varlığı, beslenme yetersizliği, metabolik hastalıklar, anatomik anomaliler gibi pek

çok olasılık göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışma ile sık enfeksiyon geçiren çocuklarda BİY oranları ve altta yatan risk faktörlerini aydınlatarak elde edilen bilgiler doğrultusunda sık enfeksiyon ile başvuran hastalarda yeterli tanı ve tedavi akış yolunu belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2017/122 sayılı onamı ile çalışmamızda Temmuz 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi Bilim Dalı'na sık enfeksiyon geçirme nedeniyle yönlendirilen 130 hastanın verileri dosya kayıtları incelenerek geriye dönük olarak değerlendirildi. Hasta verileri geriye dönük tarandığından ve hasta kimlik bilgileri saklı tutulduğundan dolayı ailelerden onam alınmadı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, klinik özellikleri, aile öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları incelendi. Sık enfeksiyon tanımı; normal bir immün sistemi olan çocuklarda dahi yılda 6-8 enfeksiyon tablosu görülebileceği için bu sayının üzeri sık enfeksiyon geçirme olarak kabul edilmiş ve bu kriterlere uyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu ve ciddi enfeksiyon yönünden değerlendirildi. Sigara maruziyeti, gastroöfageal reflü, adenoid vejetasyon, ailesinde ve kendisinde atopi ve kronik hastalık varlığı tüm olgularda risk faktörü olarak sorgulandı. Hastalarda tam kan sayımı ve periferik kan yayması ile mutlak nötrofil ve lenfosit sayıları hesaplandı, başvuru anındaki IgG, IgM, IgA ve IgE düzeyleri ile birlikte lenfosit alt grupları (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16-56+) değerlendirildi. Yaşa göre ortalamadan iki standart sapmanın altında olan değerler düşük kabul edildi (5).

BİY tanısı Uluslararası Primer İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) tarafından belirlenen kriterlere göre kondu (5). BİY saptanmayan çocuklarda gastroöfageal reflü, atopik hastalıklar, adenoid vejetasyon, sigara maruziyeti, kronik hastalıklar ve kreşe/okula gitme veya giden kardeşi olma gibi risk faktörleri açısından elde edilen veriler kaydedildi. Herhangi bir hastalık saptanmayan çocuklar sık enfeksiyon geçiren sağlıklı çocuklar olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans, yüzde değerler, ortanca (çeyrekler arası açıklık), ortalama ve standart sapma değerleri

verilmiş olup, verilerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Sık enfeksiyon geçirmeye bağlı hastaneye yatışı etkileyen değişkenlerin belirlenmesinde tekli (univariate) ve çoklu logistik regresyon (blackward wald) analizinden yararlandı. Veriler SPSS 22.0 (IBM, Armonk, NY, ABD) istatistiksel paket

programında değerlendirildi, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

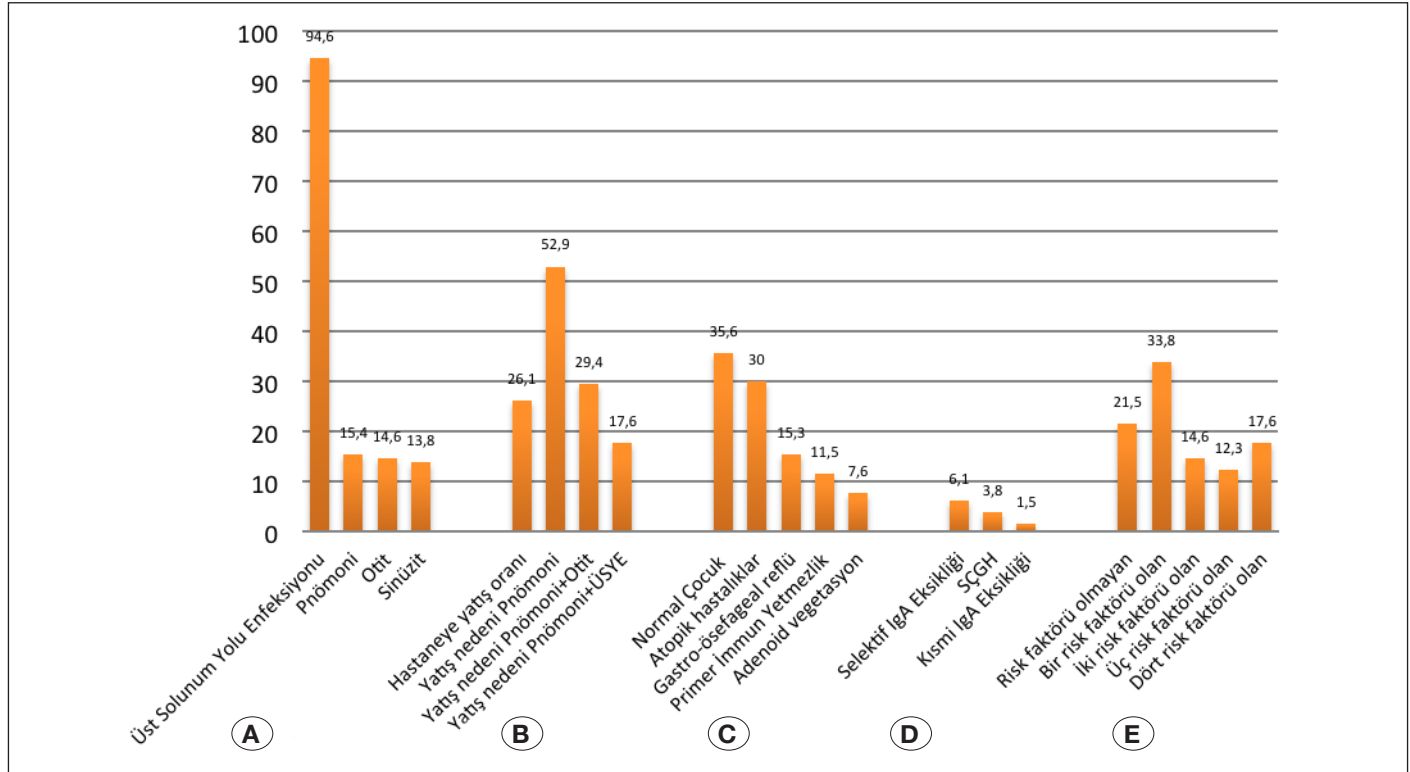
Tablo I: Olguların özellikleri.		
	(n)	(%)
Yaş Grupları		
0-1 yaş	11	8.4
1-5 yaş	77	59.2
5-16 yaş	41	31.5
16 yaş üstü	1	0.7
Cinsiyet		
Kız	52	40
Erkek	78	60
Ailede BİY öyküsü		
Var	14	10.7
Yok	116	89.3
Ailede atopi öyküsü		
Var	34	26.1
Yok	96	73.9
Kendisinde atopi öyküsü		
Var	39	30
Yok	91	70

BİY: Birincil immün yetmezlik.

Sık enfeksiyon geçirme nedeniyle çalışmaya dahil edilen olguların medyan yaşı 36 (min:2 – mak:193 ay) aydı. Olguların %40'ı (n=52) kız, %60'ı (n=78) erkekti. Çocukların %15.3'ünün (n=20) ailesinde akrabalık öyküsü, %10.7'sinde (n=14) ise ailede BİY öyküsü diğer aile bireylerindeki birincil immün yetmezliklerin tümü selektif IgA eksikliği olarak saptandı), %26.1'inde (n=34) ailede atopi öyküsü ve %30'unun (n=39) kendisinde atopi öyküsü olduğu öğrenildi (Tablo I).

Olguların %94.6'sının (n=123) yılda sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu, %15.4'inin (n=20) yılda iki veya daha fazla alt solunum yolu enfeksiyonu, %13.8'inin (n=18) yılda iki veya daha fazla sinüzit, %14.6'sının (n=19) ise yılda iki veya daha fazla otit geçirdiği saptandı (Şekil 1A).

Olguların hiçbirinde menenjit, sepsis gibi ciddi enfeksiyon geçirme öyküsü yoktu ve %26.1'inde (n=34) enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış öyküsü vardı (Şekil 1B). Olguların %30'unda (n=39) atopi, %7.6'sında (n=10) adenoid vegetasyon, %15.3'ünde (n=20) gastroöfageal reflü saptandığı, %11.5'inde (n=15) ise BİY hastalığı olduğu bulundu. Olguların %35.6'sında (n=46) altta yatan hiçbir neden saptanamadı (Şekil 1C). BİY tanısı alan olgularımız arasında en sık görülen selektif



Şekil 1: A) Hastaların başvuru yakınmalarının sıklığı. **B)** Hastaneye yatış oranı ve nedenleri. **C)** Altta yatan nedenlere göre sık enfeksiyon geçiren çocuk sınıflandırması. **D)** Saptanılan Birincil İmmün Yetmezlikler. **E)** Olguların risk faktörü sayısına göre sınıflandırılması.

IgA eksikliği olup bunların hepsinin ailelerinde de selektif IgA eksikliği tanısı bulunan birey bulunduğu saptandı.

BİY hastalığına sahip olguların sekizinde (%6.1) selektif IgA eksikliği, beşinde (%3.8) süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, ikisinde (%1.5) kısmi IgA eksikliği olup hiçbir olguda ağır BİY hastalığı yoktu (Şekil 1D). Olguların %3.8'inde (n=5) mutlak nötropeni ve %3'ünde (n=4) mutlak lenfopeni olduğu gözlemlendi.

Olgular risk faktörü olmayan, bir veya daha fazla risk faktörü olan şekilde gruplandırıldı (Şekil 1E). İki ve daha fazla risk faktörü olan hastalarda pnömöni, otit ve sinüzit enfeksiyonlarının istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptandı ($p<0.001$). Ayrıca iki ve daha fazla risk faktörü taşıyan hastaların hastaneye yatış oranı anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). Olguların hastaneye yatış sıklığına etki eden risk faktörlerinin univariate analiz incelemesinde sigara maruziyeti ($p=0.044$), ailede BİY ($p=0.047$), kendisinde atopi ($p=0.037$) ve kreş/okula gitmeyen kardeşi olma ($p=0.012$) anlamlı iken, çoklu regresyon analizinde sigara maruziyeti varlığında 18.2 kat (%95 CI 2.13-34.6, $p=0.001$), kendisinde atopi varlığının 4.64 kat (%95 CI 1.24-28.4, $p<0.001$), kreşe/okula gitme-giden kardeşi olma durumlarının varlığında 31.7 kat (%95 CI 2.35-41.0, $p=0.005$) hastaneye yatış oranının daha yüksek olduğu saptandı (Tablo II).

TARTIŞMA

Çocuklarda doktora başvuruların en sık nedeni tekrarlayan ve kronik enfeksiyonlardır. Bu nedenle başvuran çocukların çoğunda bir neden saptanamamakla birlikte mutlaka atopi, anatomik ve fonksiyonel anormallikler, primer veya sekonder immün yetmezlik olup olmadığı araştırılmalıdır (6,7).

Yaşamın ilk 5 yılında, normal bir immün sisteme sahip olan çocuklar dahil özellikle sonbahar ve kış mevsiminde yılda 6-8 solunum yolu enfeksiyonu geçirebilirler. Kreşte bulunmak ve sigara

dumanına maruz kalmak yaygın risk faktörleri olup yılda solunum yolu enfeksiyonlarının sayısını 10-12 atağa kadar artırabilir (8). Tekrarlayan enfeksiyonların tanımlanmasında, enfeksiyonun sayısı ile birlikte şiddeti, uzun sürmesi, tedaviye dirençli olması, alışılmadık mikroorganizmalar ile oluşması ve alışılmadık komplikasyonların görülmesi de dikkate alınmalıdır (9,10). Biz çalışmamızda üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu ve ciddi enfeksiyon yönünden kliniğimize sık enfeksiyon nedeniyle başvuran hastaları değerlendirdik.

BİY hastalıkları nadir olmakla birlikte son yıllarda gelişmiş ülkelerde sıklığın 1/10000-1/100000 arasında değiştiği kaydedilmektedir (9). Tekrarlayan enfeksiyonlar bu kalıtsal hastalıkların ilk göstergesidir (9). Bu çalışmada sık enfeksiyon ile başvuran hasta verileri değerlendirildiğinde tüm olguların %11.5'inin (n=15) literatüre benzer şekilde BİY tanısı aldığı saptandı. Tekrarlayan enfeksiyonu olan 260 olgulu bir çalışmada olguların 123'ünün sağlıklı (%47.3), 81'inin alerjik (%31.1), 29'unun (%11.1) anatomik ve fonksiyonel anormalliklere sahip olduğu, 27'sinin (%10.5)'de BİY tanısı aldığı rapor edilmiştir (8).

Çocukluk çağında atopi görülme oranı %15-20 olup solunum yollarında kronik inflamasyona neden olarak patojenlerin epitele yapışmasını ve enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırır. Alerjik rinit ve astımı muhtemel immün yetmezlikten ayırmak zordur (11,12). Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak sık enfeksiyon ile başvuran hastaların %30'unda (n=39) atopi, %26.1'inin (n=34)'de ailelerinde atopi saptanmıştır.

Gastroözofageal reflü, trakeobronşiyal yabancı cisim aspirasyonu, kistik fibrozis, immotil siliya sendromu ve konjenital kalp hastalıkları gibi anatomik bozukluklar da tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturabilir (6). Gastroözofageal reflü (GÖR) çocuklarda tekrarlayan aspirasyonun ana nedenidir ve üst solunum yollarında inflamasyonu tetikleyerek enfeksiyon oluşumuna katkıda bulunur (13). Olgularımızın %7.6'sında (n=10) adenoid vejetasyon, %15.3'ünde (n=20) gastroözofageal reflü saptanmıştır.

Tablo II: Sık enfeksiyon geçirme şikayeti ile başvuran hastaların hastaneye yatış sıklığının risk faktörlerine göre logistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

Değişken	Tekli logistik regresyon			Çoklu logistik regresyon		
	p değeri	Odds oranı	% 95 CI	p değeri	Odds oranı	% 95 CI
Yaş	0.167	1	(0.99-1.0)			
Cinsiyet	0.176	6.6	(0.73-7.42)			
Sigara	0.44*	45.9	(1.24-152)	0.001	18.2	(2.13-34.6)
Akrabalık	0.173	7.8	(0.88-64.3)			
Ailede BİY	0.047*	16.03	(1.16-22.3)			
Ailede Atopi	0.073	14.6	(0.91-46.3)			
Adenoid Vejetasyon	0.999	1	(0.92-1.09)			
Gastroözofageal Reflü	0.096	1.22	(0.82-10.5)			
Kendisinde Atopi	0.037*	9	(1.31-44.5)	<0.001	4.64	(1.24-28.4)
Kreş/Okula Gitme	0.012*	33.4	(2.1-38.7)	0.005	31.7	(2.35-41.0)

*: Sadece işaretli p değerlerine ait değişkenler ile istatistiksel anlamlılık mevcuttur. **BİY:** Birincil immün yetmezlik.

Amerika Birleşik Devletleri'nde sekonder immün yetmezliğe bağlı gelişen tekrarlayan enfeksiyonlar yılda 200.000-1.000.000 kişiyi etkilemektedir. Malnütrisyon, enfeksiyöz hastalıklar (özellikle HIV, konjenital kızamık, EBV ve CMV gibi diğer viral hastalıklar), immünoşüpresif kullanımı, radyasyon, maligniteler, diğer infiltratif hastalıklar (lösemi, lenfomalar, multipmyelom ve metastatik kanser gibi), protein kaybettiren enteropatiler ve travma gibi çevresel faktörler immün sistemde hasara yol açar. Protein-kalori malnütrisyonu, vitamin ve mineral eksiklikleri, özellikle vitamin A, çinko ve selenyum eksiklikleri sekonder immün yetmezliklerin en sık sebeplerindedir. Nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati ve intestinal lenfanjiyektazi varlığında immünooglobülin kaybı olur (14-16). Ancak hiçbir olgumuzda bu tip bulgular tespit edilmedi.

Tekrarlayan enfeksiyona atipik mikro organizmaların neden olması veya tedaviye direnç olması durumunda immün yetmezlikten şüphe edilmelidir. Ancak hekimlerin BİY hastalıkları hakkında farkındalığının yeterli olmaması, tanıda ve tedavide gecikmelere neden olmaktadır (17-21). Selektif IgA eksikliği genellikle asemptomatiktir ve toplumda 1/142-1/15000 sıklıkta görülür (22,23). On beş BİY'li olgumuzun sekizinde selektif IgA eksikliği olduğu ve bu olguların 4 yaşından büyük olduğu saptandı. Altıncı aydan sonra IgG'nin normal seviyesinin 2 standart sapma altında olması ve 2-3 yaşa kadar normale dönmesi ve normal B hücre sayısı ile tanımlanan süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH) saptanılan ikinci en sık immün yetmezlik ve takiplerde Ig değerlerinin normal düzeye ulaştığı görüldü (24). Bazı BİY hastalıkları yenidoğan döneminden itibaren bulgu verirken, bazıları adölesan çağa kadar asemptomatik kalabilir (13). Çalışmamızda sık enfeksiyon ile başvuran olguların %59.2'si (n=77) 1-5 yaş aralığındaydı. Bu dönem kreş veya okul başta olmak üzere çocukların kalabalık ortamlarda bulunduğu dönem olup BİY'lerin gözden kaçırılmaması gerekir.

Tek bir organda saptanan enfeksiyon, alerji veya etkilenen organın anatomik veya fonksiyonel anomalilerini gösterirken, farklı organlarda enfeksiyonların varlığı sistemik bir immün fonksiyon bozukluğunu destekler (13). Bu çalışmadaki tüm olgularda yılda 8'den fazla üst solunum yolu enfeksiyonu saptanmış (%94.6) olup, pnömoni dışında derin doku ve organ enfeksiyonuna rastlanmadı. Olguların %26.1'inin (n=34) hastaneye yatış öyküsü mevcuttu. İki ve daha fazla risk faktörüne sahip hastalar daha az risk faktörüne sahip hastalar ile kıyaslandığında ÜSYE dışında pnömoni, otit, sinüzit gibi enfeksiyonların anlamlı olarak daha fazla olduğu ($p<0.001$) ve hastaneye yatış oranının da yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Aynı zamanda başvuru esnasında üst solunum yolu enfeksiyonuna eşlik eden pnömoni öyküleri olgularda daha sıklıkla BİY tanısı konduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu saptandı ($p<0.05$).

Pasif sigara maruziyeti üst, alt solunum yolları ve orta kulak enfeksiyonları sıklığında ciddi artışa neden olmaktadır (8). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde pasif sigara

maruziyetinin sık enfeksiyon geçirmede anlamlı olarak etkin olduğu ve hastaneye yatışı 18.2 kat artırdığı saptanmıştır.

Atopi solunum yolları mukozasında inflamasyonu artırarak enfeksiyona zemin hazırlayıp daha sık enfeksiyon geçirmeye yatkınlık oluşturmaktadır (8). Çalışmamızda kendisinde atopi olan olgularda daha sık enfeksiyon geçirme öyküsü olduğu ve hastaneye yatış riskinin atopisi olmayanlara göre 4.64 kat arttığı saptanmıştır.

Kreşe/okula gitme veya giden kardeşi olma durumunda yaşanan fiziki çevrenin kalabalıklığının artması, hijyen koşullarının etkilenmesi ve karşılaşılan enfeksiyon ajanları farklılığının artışı nedeniyle sık enfeksiyon geçirme olasılığı artmaktadır (8). Çalışmamızda bu risk faktörünü taşıyan olgularda çok daha sık enfeksiyon geçirme öyküsünün olduğu ve hastaneye yatış riskinin bu risk faktörünü taşımayanlara göre 31.7 kat arttığı saptanmıştır.

Türkiye gibi akraba evliliğinin sık olduğu (%25-35) toplumlarda otozomal resesif geçişli BİY hastalıklarının sıklığının yüksek olduğu bildirilmektedir (25). Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü, yenidoğan veya erken çocukluk döneminde muhtemel enfeksiyöz nedenlere bağlı sebebi bilinmeyen ölümler ağır kombine immün yetmezlik olasılığını artırır (8,26). Ülkemizde yapılan bir çalışmada BİY tanısı alan hastalarda akraba evliliği %37.5-%40 oranında saptanmıştır (27,28). Bizim çalışmamızda %15.4 (n=20) olgumuzun anne-baba akrabalığı vardı ve tüm olgularımızın ailede BİY öyküsünün %10.8 (n=14) olguda olduğu saptanmıştır.

İmmün yetmezlik hastalarında ağır BİY'lerde daha belirgin olmak üzere büyüme geriliği görülebilir (28). Bu çalışmaya alınan tüm olgularda sendromik görünüm veya büyüme ve gelişme geriliği gözlenmedi.

SONUÇ

Sık enfeksiyon ile başvuran çocuk hastalarda dikkatli öykü ve fizik muayene ile basit tarama testleri BİY veya diğer risk faktörlerinin ayırımı için önemlidir. Ailelerde ciddi endişe nedeni olan sık enfeksiyon geçirme şikayetinin altında olası birincil immün yetmezliklerle birlikte birçok risk faktörünün de rol alabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle pasif sigara maruziyeti olan, kreşe veya okula gitme/giden kardeşi olma, ailede ve kendisinde atopi öyküsü olan çocuklarda immün yetmezlik olmasa bile enfeksiyon geçirme sıklığının normalden çok fazla olacağı akıld tutulmalıdır. BİY şüphesi olan olguların erken tanısı morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Buckley R. Evaluation of suspected Immuno deficiency. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:715-22.

2. Paul ME, Shearer WT. The child who has recurrent infection. *Immunol Aller Clin North Am* 1999;19:423-33.
3. Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V; MAS-90 Study Group. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:505-12.
4. Kilic SS. Recurrent respiratory tract infection. In: *Recent Advances in Pediatrics*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2004;1-18.
5. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID 2015.
6. Ballou M. Approach to the patient with recurrent infections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:129-40.
7. Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections. *Br Med Bull* 2002;61:115-32.
8. Asghar A, Hassan A, Payam M, Nima R. The approach to children with recurrent infections. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2012;11:89-109.
9. Oliveira B, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immuno deficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:297-305.
10. Campbell H. Acute respiratory infection: A global challenge. *Arch Dis Child* 1995;73:281-3.
11. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:520-9.
12. Mucha SM, Barody FM. Relation ships between atopy and bacterial infections. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:232-7.
13. Khorasani EN, Fallahi GH, Mansouri F, Rezaei N. The effect of omeprazole on asthmatic adolescents with gastroesophageal reflux disease. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:517-20.
14. Chinen J, Shearer WT. Secondary immuno deficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:195-203.
15. Kolesnikov AP, Khabarov AS, Kozlov VA. Diagnosis and differentiated treatment of secondary immuno deficiencies. *Ter Arkh* 2001;73:55-9.
16. Gibbons T, Fuchs GJ. Chronic enteropathy: Clinical aspects. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007;59:89-101.
17. Aghamohammadi A, Pouladi N, Parvaneh N, Yeganeh M, Movahedi M, Gharagolou M, et al. Mortality and morbidity in common variable immunodeficiency. *J Trop Pediatr* 2007;53:32-8.
18. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immuno deficiency diseases: An update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immuno deficiency. *Front Immun* 2011;2:54.
19. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary immuno deficiency diseases in Egyptian children: A single-center study. *J Clin Immunol* 2009;29:343-51.
20. Al-Herz W. Primary immuno deficiency disorders in Kuwait: First report from Kuwait National Primary Immuno deficiency Registry (2004-2006). *J Clin Immunol* 2008; 28:186-93.
21. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: The second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007;27:101-8.
22. Al-Attas RA, Rahi AH. Primary antibody deficiency in Arabs: First report from eastern Saudi Arabia. *J Clin Immunol* 1998;18:368-71.
23. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N. Selective IgA deficiency in early life: Association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol* 2009;133:78-85.
24. Kilic SS, Tezcan I, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000;42:647-50.
25. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences and patient characteristics of primary immuno deficiency diseases in Turkey-two center study. *J Clin Immunol* 2012;5:1007-14.
26. Rezaei N, Mohammadinejad P, Aghamohammadi A. The demographics of primary immuno deficiency diseases across the unique ethnic groups in Iran, and approaches to diagnosis and treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1238:24-32.
27. Kutukculer N, Aksu G. Frequency of primary immuno deficiencies diagnosed in 10 years in a pediatric immunology department in Turkey (480 cases). XII th Meeting of the European Society for Immuno deficiencies (ESID). Budapest, Hungary 2006;4-7:229.
28. Reisli İ, Karaarslan S. Primer immün yetersizlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi (uzmanlık tezi). Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Konya, 2007.