

Sık Hastalanan Çocuğa Yaklaşım

Murat SÜTÇÜ*[✉], Manolya KARA**[✉], Ayper SOMER**[✉]

Sık Hastalanan Çocuğa Yaklaşım

Aile hekimleri ve pediyatristler sık hastalanma yakınması ile başvuran çocuklarla sık olarak karşı karşıya kalmaktadırlar. Başka bir açıdan bakmak gerekirse aileler altta yatan ciddi hastalıklar hakkında endişe duymaktadırlar. Bu çocukların yaklaşık yarısı tamamıyla sağlıklı iken, 1/3'ü atopiktir. Primer immün yetmezliğin çocukluk çağı ana bulgusu yineleyen infeksiyonlardır. Hekimlerin ana görevi hızlı tanı ve tedavisi gereken primer immün yetmezlikli çocukları sağlıklı ve atopik çocuklardan ayırmaktır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, sık hastalanma, immün yetmezlik

Çocuk Dergisi 2018;18(2):47-51

Approach to the Child with Recurrent Infections

Family practitioners and pediatricians often come across with children who are presented with the recurrent complaints of becoming sick. Although families worry about the underlying serious disorders, approximately half of these children are completely healthy where as one third of them are atopic. Recurrent infections are the main features of the childhood presentation of primary immunodeficiency diseases. The primary duty of the physicians is to differentiate the children requiring prompt diagnosis and treatment from those healthy and the atopic ones.

Keywords: Child, recurrent infection, immune deficiency

J Child 2018;18(2):47-51

Pediyatri kliniğinde sık hastalanma çok sık bir yakındır. Bu yakınmanın aileleri tedirgin etmesine karşılık bu çocukların yaklaşık yarısı tamamen sağlıklıdır. Çok az bir kısmı ise immün yetersizliği ya da kronik hastalığı olan olgulardır. Burada, primer immün yetersizliği olan, sekonder immün disfonksiyona neden olan ya da kendisi infeksiyon kliniğini taklit eden veya belirli bazı infeksiyonlara yatkınlığı arttıran kronik hastalığı olan çocuğu normal çocuktan ayırmak son derece önemlidir. Bu hastaları değerlendirmede en önemli unsurlardan biri "sık infeksiyon"un tanımıdır. Çünkü özellikle beş yaş altı olup, kreşe/okula giden ya da kreşe/okula giden kardeşi olan çocuklar; yılda 10-12 kez solunum yolu infeksiyonu geçirebilmektedir. Ayrıca ortalama bir üst solunum yolu infeksiyonu periyodu 1 hafta sürerse ve maksimum 2 haftaya uzarsa, yılda 10 kez üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYE) geçiren bir çocuk yılın yarısında

hasta olabilir⁽¹⁾. Ancak yılda 2-3'ten fazla ciddi infeksiyon, ≥ 3 solunum yolu infeksiyonu geçiren (sinüzit, otit, bronşit vb.) ya da iki aydan uzun süreli antibiyotik kullanımı, olağan dışı etken ve/veya olağan dışı komplikasyon ve parenteral antibiyoterapi gereksinimi olan hastalar altta yatan immün yetmezlik açısından uyarıcı olmalıdır⁽²⁻⁴⁾.

Sağlıklı çocuklar yineleyen infeksiyon geçiren çocukların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Bu çocuklar şanssız çocuklar olarak da adlandırılmaktadır. Kreş/okul gibi kalabalık ortamlarda bulunan çocukların özellikle ilk yıllarında infeksiyon sıklığı yüksektir. Pasif sigara içiciliğinin de ÜSYE riskini arttırdığı gösterilmiştir⁽⁵⁾. Beş yaş altı çocuklar sonbahar-kış döneminde 5-6 infeksiyon geçirebilmektedir. Altta yatan bir hastalığı olmayan, sağlıklı çocuklar yaşamlarının ilk 3 yılında genelde 1 pnömoni ve 2 komplike

Alındığı tarih: 09.08.2017

Kabul tarihi: 14.02.2018

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları, Konya

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmunoloji Bilim Dalı, İstanbul

Yazışma adresi: Doç. Dr. Murat Sütçü, Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniği 42000 Konya / Türkiye
e-posta: sutcu13@yahoo.com

Yazarların ORCID bilgileri:

M. S. 0000-0002-2078-9796, M. K. 0000-0001-6234-7024, A. S. 0000-0002-7827-1113

olmamış otitis medyadan fazlasını geçirmezler. Büyüme gelişmeleri normaldir. Uygun tedaviye çabucak yanıt verirler. İnfeksiyonlar arasında tamamen sağlıklıdırlar. Fizik muayene ve laboratuvar testleri normaldir. Bu çocuklarda ayrıca çocuk istismarının bir alt başlığı olan “Munchausen by proxy” akılda tutulmalıdır ⁽¹⁾.

Yineleyen infeksiyonları olan çocukların yaklaşık %30’u atopiktir. Kronik alerjik rinit yanlılıkla kronik veya yineleyen ÜSYE tanısı alabilir. Öksürük, hışıltı gibi semptomlar, reaktif hava yolu/astım yerine sıklıkla pnömoni ya da bronşit gibi yanlış tanılarının konulmasına neden olur. Bunun yanında, atopik hastalığı olan çocukların sinüzit, rinit, otit gibi yineleyen veya persistan ÜSYE geliştirme olasılıkları yüksektir ⁽⁶⁾. İnfeksiyona artmış duyarlılık, enflame solunum epiteline patojenlerin çok daha kolay bir şekilde tutunabilmeleri veya mukozal geçirgenlikte oluşan değişiklikler nedeniyledir ⁽⁷⁾. Büyüme gelişme genellikle normaldir. Bu çocuklarda alerjik yüz görünümü (transvers nazal çizgi) gibi fizik muayene bulguları olabilir. Ebeyenlerde veya kardeşlerde alerji öyküsü önemlidir. Serum IgE düzeyinin 100 IU/mL üzerinde olması atopik bünyeye işaret eder, ancak tek başına atopik hastalık için tanı koydurucu değildir. Diğer yandan düşük olması çocuğun atopik olmadığını göstermez. Bu arada primer immün yetersizliklerin (PİY) alerjik hastalıklarla birlikte olabileceği unutulmamalıdır. Primer immün yetersizlik araştırılan çocuklar üzerinde yapılmış retrospektif bir çalışmada, immün yetmezlik saptanan hastaların %31’inde IgE aracılı atopi saptanmıştır ⁽⁸⁾. Selektif IgA eksikliği, yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), kronik granümatöz hastalık (KGH), DiGeorge sendromu atopi ilişkili iken, Hiper IgE sendromu, Wiskott-Aldrich, Omenn sendromu artmış IgE düzeyleri ile seyreden immün yetmezliklerdir ⁽¹⁾.

Sık hastalanan çocukların %10’unda altta yatan kronik bir hastalık bulunmaktadır. Bu çocuklarda çoğunlukla yetersiz gelişme, kilo alımında azlık, hasta görünüm ve altta yatan kronik hastalığa özgü bulgular mevcuttur. Bu hastalarda bariyer fonksiyon

bozukluğu, sekresyonların yeterli temizlenememesi, tıkanıklık (tonsiller/adenoidal hipertrofi, östaki tüp disfonksiyonu, üretero-pelvik bileşke darlığı gibi), kardiyovasküler sistem hastalıkları, nörolojik hastalıklar, yabancı cisim (santral kateter, ventrikülo-peritoneal şant gibi), hastane florası, dirençli etkenler yineleyen infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır ^(1,9).

İmmün yetmezlikler sık hastalanan çocukların yaklaşık %10’unu oluşturmaktadır. Primer immün yetmezliklerin ise %50-60’ını hümorale immün sistem bozuklukları, %10-15’ini hücresele immün sistem defektleri, %15-29’unu kombine immün yetmezlikler, %10-15’ini fagositer sistem bozuklukları ve %1-3’ünü kompleman sistem eksiklikleri oluşturur. Ailede immün yetersizlik öyküsü, erken yaşta kardeş ölüm öyküsü, büyüme gelişme geriliği, infeksiyon sırasında parenteral antibiyotik ya da hastaneye yatış ihtiyacı, yineleyen dirençli kandida infeksiyonları, yineleyen doku ya da organ apseleri immün yetmezlikler açısından uyarıcı olmalıdır. Bunların yanında; fırsatçı mikroorganizmalar ile infeksiyonlar, canlı aşı sonrası komplikasyon, kronik ishal, iyileşmeyen yaralar, yaygın deri lezyonları, persistan lenfopeni, açıklanamayan otoimmünite ya da ateş, sütçocukluğu döneminde hipokalsemi, konjenital kalp defektleri, göğüs grafisinde timik gölgenin yokluğu, göbek kordonunun geç düşmesi diğer önemli belirtilerdir ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Sekonder immün yetersizlik ise PİY’e göre daha çok karşımıza çıkmakta olup, konağın savunma sisteminin başka bir hastalık sonucu bozulmasıdır. Herediter, metabolik, hematolojik ya da infeksiyöz bir hastalığa bağlı olarak gelişebilmekte ve primer immün yetmezliklere nazaran daha fazla görülmektedir. İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV), malignite, immün-süpresif ilaç kullanımı, edinsel hipogamaglobulinemi (malabsorpsiyon, nefrotik sendrom vb.) radyasyon ve splenektomi en sık sekonder immün yetmezliğe yol açan nedenlerdir ⁽¹³⁾.

Sık hastalanan çocuğun değerlendirmesi, ayrıntılı bir

öykü ve fizik muayene ile başlamalı, ilk incelemenin ardından ileri laboratuvar testlerine karar verilmelidir. Öyküde infeksiyonların başlangıç yaşı, sayısı, etkeni, tipi ve seyri sorgulanmalıdır. Aile öyküsünde immün yetmezlik öyküsü, akraba evliliği ve ailede bireylerinde sık hastalanma varlığı dikkat edilmelidir. Kreşe gitme, pasif sigara içiciliği ve hava kirliliği olumsuz çevre koşullarıdır. Fizik muayenelerinde büyüme-gelişmeleri değerlendirilmeli, olağandışı bulgular belirtilmelidir.

İnfeksiyon başlangıç yaşı önemli olup 0-6 ay arasında ise immün yetmezlikler ve konjenital defektler daha ön plandadır. Özellikle 2-6 yaş arası çocuklarda kalabalık ortama (kreş/okul) başlama nedeniyle solunum yolu ve gastrointestinal sistem infeksiyonları sık görülür. Yineleyen infeksiyonların ilk kez 6 yaş üzerinde görülmeye başlaması olası değildir. Adolesanlarda HIV infeksiyonu ve CVID bu dönemde ortaya çıkabilir. Vaskülitik lezyonlar, artrit ve yineleyen ateş varlığında ise otoimmünite akılda tutulmalıdır ⁽¹⁾.

İnfeksiyonun yeri hastalar hakkında ipucu verebilir. Üst solunum yolu infeksiyonlarının çoğunlukla etkeni virüslerdir. Kronik sinüzit ve yineleyen otitis media gastroözofageal reflü hastalığının bir bulgusu olabilir. Antibiyotiğe dirençli bakteriyel infeksiyonlarda antikor eksikliği ve kistik fibröz akılda tutulmalıdır. Kronik ya da mevsimsel berrak burun akıntısı, konjesyon, kaşman gözler, gece öksürüğü alerjik rinit için tipiktir. Üç aydan büyük çocuklarda dirençli kandidiazis T hücre ve fagositik hücre defektlerinde görülebilir. Yineleyen farenjit ya da tonsillit tipik olarak her zaman immün yetersizlik ile ilişkili değildir ⁽¹⁾.

Küçük çocuklarda reaktif hava yolu hastalığı/astım sıkça pnömoni ya da bronşit olarak tanı almaktadır. Yineleyen pnömoni atakları normal çocuklar ya da alerjik çocuklarda ender olup, kronik kardiyopulmoner hastalık ya da immün yetersizlik düşündürmelidir. Belli bir bölgede yineleyen pnömonilerde ise lokal anatomik defektler, yabancı cisim aspirasyonu, kistik fibroz, tüberküloz düşünülmelidir ⁽¹⁾.

Bakteriyel menenjit ve sepsis antikor ya da kompleman eksikliklerinde sıktır. Kronik enteroviral ensefalomyelit ağır antikor yetersizliklerinde oluşur. Yineleyen menenjit ya da alışılmadık bir etken ile menenjit, kribiform kemik, iç kulak (Mondini defekti), sinüslerdeki yapısal defektler nedeni ile olabilir ⁽¹⁾.

Deri, lenf nodu ve iç organlara ait apseler fagositer hücre ya da antikor yetersizliğini gösterir. Aynı yerde yineleyen apseler altta yatan bir anatomik defekti gösterebilir (konjenital brankiyal yarı kisti, pilonidal kist, süpüratif hidradenit, yabancı cisim gibi).

İnfeksiyon etkeni olabilen mikroorganizmalar immün yetmezlik tipi için yardımcı bir bulgudur. B hücre yetersizliklerinde kapsüllü bakteriler ön planda bakteriyel etkendir. T hücre yetersizliklerinde kapsüllü bakterilere ek olarak listeria, enteroviruslar, mantarlar ve toksoplazma ile infeksiyonlar sıktır. Kompleman eksikliklerinde *Neisseria meningitidis*'e bağlı yineleyen menenjit infeksiyonları görülür ⁽¹⁴⁾. *P. jirovecii* pnömonisi primer ya da sekonder T hücre yetersizliklerinde (HIV, immünsupresif tedavi gibi) saptanır ⁽¹⁵⁾. Yineleyen stafilokokal deri infeksiyonları, apseler, akciğer kistleri veya pnömoni Hiper IgE'de tipiktir. Ayrıca stafilokok pnömonisi KGH'ta da sıktır. Bukkal mukoza, dil, damakta uzamış ve ağır kandida infeksiyonları anormal T hücre fonksiyonlarının ilk bulgusu olabilir ⁽¹⁾.

Sık hastalanan bir çocukta sendromik bulguların olması tanıda yardımcı olabilir. Ataksi, telenjektazi, kaba yüz, kondrodistrofi, ince saç, alopesi, impetigo, yaygın siğiller immün yetmezliklere eşlik eden bulgulardır ⁽¹⁰⁾.

Sık hastalanan çocuklarda birinci basamak tetkikler olarak tam kan sayımı, periferik yayma, serumda elektrolitler, glukoz, üre, kreatinin, albümin bakılması, tam idrar tahlili yapılmalıdır. Total lenfosit sayısına dikkat edilmelidir; 5 yaş üzeri, çocuklarda <1.500 hücre/uL, daha küçük çocuklarda <2.500 hücre/uL lenfopeni olarak kabul edilir. Özellikle persiste lenfopeni immün yetmezlik için uyarıcı bulgudur. Anemi,

kronik bir hastalık bulgusu olabilirken, bazı immün yetmezliklere trombositopeni eşlik edebilir. Eozinofili atopi için bir ipucu iken, trombositoz kronik enflamasyon göstergesidir. Bir sonraki aşamada serum immunglobulinleri (Ig) değerlendirilmelidir. Sütçocuğunda serum IgG <200 mg/dL, total Ig (IgG, IgA, IgM) <400 mg/dL antikor eksikliği bulgusudur. IgE >100 IU/mL olması; alerji, egzema, kronik cilt infeksiyonları, Omenn sendromu, fagositer defektlerde rastlanabilir. Hiper IgE'de genelde >2.000 IU/mL üzerindedir. Radyolojik incelemelerde timus dokusu ile adenoid doku değerlendirilmelidir ⁽¹⁾.

Tanısal testlerde lenfosit alt grupları ilk sırada yer alır. CD4 sayısı hücresel immün sistemin en değerli göstergesidir. Beş yaşın üzerinde CD4 sayısının <500 hücre/uL olması daha küçük çocuklarda <1.000 hücre/uL olması hücresel immün yetersizlik düşündürür. Mutlak CD19 < 100 hücre/uL herediter agammaglobulinemi için tipiktir. CD16/56 <%2 olması NK eksikliğini düşündürür. Aşı antikor yanıtı immün sistem araştırılmasında diğer önemli bir testtir. Protein antijenlere yanıt için difteri, tetanoz aşılı, polisakkarit antijen için 23 valanlı pnömokok aşısı (erişkin ve 2 yaş üzeri çocuklar) ile değerlendirilir. İki-beş yaş arası çocuklar aşı içerisindeki polisakkarit antijenlerin en az %50'sine, 6-60 yaş en az %70'ine antikor yanıtı oluşturmaktadır. Kompleman aktivitesi değerlendirmede, tarama testi olarak total hemolitik (CH50) kompleman bakılır. Normal düzeyde ise neredeyse tüm herediter kompleman eksiklikleri dışlanır. Eğer çok düşükse tek tek komponentlere bakılır. IgG alt grup tayini hafif düşük IgG düzeyleri, selektif IgA eksikliğinde ya da aşya yetersiz yanıt durumunda bakılabilir. Fagositer sistem hastalıklarında tarama testi olarak Nitroblue tetrazolium (NBT) testi kullanılır. Oksidatif fagositik yanıt NBT ye göre daha duyarlı olup, lökositlerin bakteriyi öldürme yetersizliğini gösterir. En iyi flow sitometri ve floresan boya kullanılarak değerlendirilir (dihidrorhodamine). Kronik granüloematöz hastalıkta bu testlere yanıt yoktur ⁽¹⁾.

Sonuç olarak, sık hastalanma ile başvuran çocuklar öncelikli olarak ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilmeli, birinci basamak testler uygulandıktan sonra ileri inceleme gerektiren olgular seçilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Stiehm ER. Approach to the child with recurrent infections. www.uptodate.com. last updated: Dec 07, 2015.
2. Akhater SA. Approach to the child with recurrent infections. J Family Community Med. 2009;16:77-82.
3. Primary İmmündeficiency Association. Publications: 10 warning signs of a primary immündeficiency. www.pia.org.uk/publications/10_signs_of_pia/10_signs_01.htm. Accessed March 14, 2011.
4. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. Pediatrics 2011;127:810-6. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3680>
5. Environmental tobacco smoke: a hazard to children. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Pediatrics 1997;99:639-46. <https://doi.org/10.1542/peds.99.4.639>
6. Daly KA, Hoffman HJ, Kvaerner KJ, et al. Epidemiology, natural history, and risk factors: panel report from the Ninth International Research Conference on Otitis Media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010;74:231-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.09.006>
7. James KM, Peebles RS Jr, Hartert TV. Response to infections in patients with asthma and atopic disease: an epiphenomenon or reflection of host susceptibility? J Allergy Clin Immunol. 2012;130:343-51. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.056>
8. MacGinnitie A, Aloï F, Mishra S. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. Pediatr Allergy Immunol. 2011;22:671-5. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01167.x>
9. Skoda-Smith S, Barrett DJ. When earaches and sore throats become more than a pain in the neck. Contemp Pediatr. 2000;17:156-66.
10. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary

- immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1186-205.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>
11. Tosi FM. Normal and impaired immunologic responses to infection. In Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th Edition, Philadelphia, Saunders. 2014: 55-106.
 12. Tiller TL Jr, Liddle KJ. Immunodeficiency problems in children. *JSC Med Assoc.* 2000;96:225-8.
 13. Cantoni N, Recher M. Primary and secondary immunodeficiencies. *Ther Umsch.* 2014;71:31-43.
<https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000479>
 14. Ellison RT, Kohler PF, Curd JG, Judson FN, Reller LB. Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. *N Engl J Med.* 1983;308:913-6.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198304213081601>
 15. Buckley RH. The multiple causes of human SCID. *J Clin Invest.* 2004;114:1409-11.
<https://doi.org/10.1172/JCI200423571>