

# ÇOCUK SAĞLIĞININ DÜZENLİ İZLEMİ VE PRİMER İMMÜN YETMEZLİK HASTALARININ ERKEN TANINABİLİRLİĞİ

## REGULAR FOLLOW-UP IN CHILD HEALTH AND EARLY RECOGNITION OF PRIMARY IMMUNE DEFICIENCY DISORDERS

Gonca Keskindemirci\* , Funda Çiçe\*\* , Çiğdem Aydoğmuş\*\* 

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Cite this article as:** Keskindemirci G, Çiçe F, Aydoğmuş Ç. Regular Follow-Up in Child Health and Early Recognition of Primary Immune Deficiency Disorders. J Ist Faculty Med 2018; 81(4): 145-148.

### ÖZET

**Amaç:** Çocuk sağlığı izlemi temel ilkeleri arasında çocuklarda büyüme ve gelişmeyi değerlendirmek, riskli durumları belirlemek, riskli durumlarda çözüm planı oluşturmak yer almaktadır. Çalışmamızın amacı, çocuk sağlığı izleminde primer immün yetmezliklerin tanısının, bulgular ortaya çıkmadan konmasını sağlayabilmektir

**Gereç ve Yöntem:** Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Kliniğinde Ocak 2011-Ekim 2016 tarihlerinde başvuran Ağır Kombine İmmün Yetersizlik (AKİY) tanılı 18 hastanın dosyaları geriye dönük incelendi. Oral kandidiyazis olup olmadığı, tekrarlayıp tekrarlamadığı, ilk tanı anında bakılan tam kan sayımında lenfosit değerleri ile birlikte kemik iliği nakli yapılan olgular ve komplikasyonlar kaydedildi.

**Bulgular:** Tanılı 18 AKİY hastalarının %55,5'i (n=10) hayatta olup %44,4'ü, (n=8) birincil hastalığı ve araya giren enfeksiyona bağlı olarak kaybedildi. Tekrarlayan oral kandidiazis öyküsü %83,3 (n=15) hastada mevcut olup %77,7'sinde (n=14) tanı için ilk bakılan tam kan sayımında lenfopeni olduğu görüldü. Hastaların %77,7'sinde tanı anında BCG aşısının yapılmış olduğu görüldü. Olguların 12'sine kemik iliği nakli uygulanmış, bunların 7'sinde BCG bağlı komplikasyon gelişmişti.

**Sonuç:** Çocuk sağlığı izleminde, en etkili koruyucu sağlık hizmetlerinden olan aşı uygulamaları öncesi aşı güvenliğini arttırmak için sorulan sorulara ilave olarak ilk canlı aşı uygulaması olan BCG aşısı uygulaması öncesi tekrarlayan veya düzelmeyen oral kandidiazis varlığını sorgulamanın AKİY'in en erken tanısınaışık tutacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk sağlığı izlemi, AKİY, oral kandidiazis

### ABSTRACT

**Objective:** The primary goals of good child care are the assessment of growth and development, early detection of diseases in children at risk, and constructing an algorithm for these children. The aim of our study was to diagnose primary immunodeficiencies before the occurrence of symptoms through child health monitoring.

**Materials and Methods:** We reviewed the medical files of 18 children suffering from severe combined immune deficiency (SCID) who were diagnosed between January 2011 and September 2016 in Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital. The presence and recurrence of oral candidiasis and the blood lymphocyte counts at the time of diagnosis were recorded from the files. Cases with bone marrow transplantation and related complications were also recorded.

**Results:** Ten of the study subjects (55.5%) were alive, and 8 patients (44.4%) had died from infections. At the time of diagnosis, a history of recurrent oral candidiasis was present in 83.3% (n=15) and lymphopenia in complete blood cell counts was present in 77.7% (n=14) of the children with SCID. A total of 14 patients had received BCG vaccinations before the diagnosis of SCID, 12 patients had undergone bone marrow transplantations, and 7 patients had developed BCG-related complications.

**Conclusion:** Vaccination is one of the most important issues in the field of preventive pediatric health care. We believe that before the first live vaccine (the BCG vaccine), the presence or a history of recurrent or recalcitrant oral candidiasis must be evaluated to both increase the vaccine safety and potentially help the diagnosis of SCID.

**Keywords:** Child care follow-up, SCID, oral candidiasis

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** keskindemirci@hotmail.com

**Geliş tarihi/Received Date:** 31.10.2017 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 08.10.2018

©Copyright 2018 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

©Telif Hakkı 2018 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

## GİRİŞ

Çocuk sağlığı izlemi temel ilkeleri arasında çocuklarda büyüme ve gelişmeyi değerlendirmek, riskli durumları belirlemek, riskli durumlarda çözüm planı oluşturmak yer almaktadır (1). Ülkemizde, "hipotiroidi", "fenilketonüri", "biyotinidaz eksikliği" ve "kistik fibroz" açısından yenidoğan tarama programları uygulanmaktadır (2, 3). Bunun yanı sıra yenidoğanda "işitme" ve "gelişimsel kalça displazisi" açısından da taramalar yapılmaktadır (1). Primer immün yetmezlik (PİY), immün sistemin farklı aşamalarında işlev/olgunlaşma bozukluğuna neden olan genetik bozukluklar ile oluşmaktadır. B ve T hücre işlev/olgunlaşma bozukluğundan kaynaklanan PİY'lerin alt gruplarından biri Ağır Kombine İmmün Yetersizlik (AKİY) olup bu hastalıkta erken tanı hayat kurtarıcıdır. Çocuk sağlığı izleminde öykü ve muayene ile bulgular ortaya çıkmadan AKİY'den şüphelenmek mümkün olabilmektedir. Çalışmamızın amacı bebeklik döneminde özellikle ilk 2 ayda çocuk sağlığı rutin izleminde öykü, muayene ve gerekli durumda bakılacak tam kan sayımı ile primer immün yetmezlikleri yaşamı tehdit eden bulgular ortaya çıkmadan şüphelenme ve en erken zamanda müdahale edebilmeyi sağlamaya ışık tutmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Kliniğinde takipli Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY) tanılı 18 hastanın dosyaları geriye dönük incelendi. Hastaların ilk başvuru anında sorgulanan oral kandidiazis olup olmama durumu, olduğu başlangıç süresi, ne kadar sürdüğü, tekrarlayıp tekrarlamadığı, immün yetmezlik düşündürülen şikayetlerinin başlangıç yaşı, immün yetmezlik tanı yaşı, ilk canlı aşı uygulaması olan BCG aşısı sonrası vücutta döküntü, aşı bölgesinde akıntılı lezyon veya koltuk altında lenfadenit

olup olmadığı, ilk bakılan tam kan sayımında lökosit ve total lenfosit sayıları kaydedildi. Tam kan sayımında lökosit değeri  $3000/\text{mm}^3$ 'ün altındaki değerler lenfopeni olarak kabul edildi (4), dosya taraması sırasında kemik iliği nakli (KİT) olup olmadığı, olduysa yaşanan sorunlar ve sağ olup olmadığı bilgileri kaydedildi.

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) kullanılmıştır. Veriler tanımlayıcı ölçütler kullanılarak incelenmiştir.

## BULGULAR

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Kliniğinde Ocak 2011-Ekim 2016 tarihleri arasında takipli 18 AKİY hastalarından %55,5'i (n=10) hayatta olup %44,4'ü (n=8) birincil hastalığı ve araya giren enfeksiyona bağlı olarak kaybedildi. Hastaların AKİY tanısı alma yaşı ortanca değeri 4 ay (min: 1 ay, max: 11ay) idi. Tekrarlayan oral kandidiazis öyküsü %83,3 (n=15) hastada mevcuttu, oral kandidiazis görülme yaşı ilk 1 ay içinde idi. Hastaların %77,7'sinde (n=14) tanı için ilk bakılan tam kan sayımında lenfopeni gözlemlendi. Olguların %77,7'sine (n=14) tanı anında BCG aşısının uygulanmış olduğu saptandı. KİT, %66,6 (n=12) hastaya uygulandı. KİT öncesi BCG aşısı yapılmış olan 7 hastada nakil sonrası BCG'ye bağlı aksiller lenfadenit, pnömoni, cilt absesi gibi komplikasyonlar geliştiği gözlemlendi. Bu hastalara rutin antitüberküloz tedavilerinden farklı olarak en az 1 yıl, 2. kuşak antitüberküloz ilaçları ile tedavi verilmesi gerektiği görüldü. Bir olgu sistemik BCGitis nedeniyle nakil sonrası kaybedildi.

**Tablo 1.** İmmün Yetmezlik Düşündürülen 10 Uyarıcı Bulgu (8)

1. Bir yılda 8'den fazla üst solunum yolu enfeksiyon
2. Bir yılda 2'den fazla ciddi sinüs enfeksiyonu
3. İki aydan uzun süren etkisiz antibiyotik kullanımı
4. Bir yılda 2'den fazla pnömoni
5. Büyüme gelişme geriliği
6. Yineleyen cilt, derin doku veya organ apseleri
7. Ağızda veya ciltte süregen mantar enfeksiyonu
8. Enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi
9. İki'den fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon,
10. Ailede primer immün yetersizlik öyküsü varlığı

**Tablo 2.** Aşı uygulaması öncesi aşıya bağlı yan etkilerin minimum olması için olan tarama soruları (13, 14)

- 1.Çocuğun bugün rahatsızlığı var mı?
2. Çocuğun herhangi bir ilaca, besine ya da aşıya karşı allerjisi var mı?
3. Çocuğun geçmişte herhangi bir aşıya karşı ciddi reaksiyonu oldu mu?
4. Çocuğun havale geçirdi mi, beyin ya da sinir hastalığı var mı?
5. Çocuğun astım,kalp hastalığı, böbrek hastalığı, şeker hastalığı ya da kan hastalığı gibi bir sorunu var mı?
6. Çocuğun kanser, lösemi, AIDS ya da başka bir bağışıklık sistemi sorunu var mı?
7. Çocuk son 3 ayda kortizon, kanser ilacı aldı mı ya da radyoterapi gördü mü?
8. Çocuğa son 3 ayda kan ve kan ürünü ya da immunglobülin isimli bir ilaç verildi mi?
9. Son 4 haftada aşı oldu mu?
10. Ev halkı içinde kanser tedavisi gören, bağışıklık sistemi sorunu olan ya da immun yetersizliği olan birey var mı?

## TARTIŞMA

PİY, 300'ü aşan genetik bozukluktan oluşmakta ve 1/10000-1/100000 oranında rastlanılan, nadir görülen hastalıklar sınıfında yer almaktadır (5). PİY'ler içinde AKİY'de tanı konmaz ise ilk 2 yaşta hastalar kaybedilmektedirler (6). Ülkemizde akraba evlilikleri görüldüğünden AKİY 'in de daha sık olacağı düşünülmektedir. (7). PİY için bir tarama testi olmadığından tanısı oldukça zordur. Klinikte hastalarda PİY düşündürülen uyarıcı bulgular vardır. Bunlar 10 maddede toplanmıştır (Tablo 1) (8). Bu 10 maddeden ikisinin varlığında ileri tetkik yapılması düşünülmelidir. On uyarıcı bulgu dışında bazı bulgular varlığında da PİY düşünülmelidir. Bunlar; nedeni bilinmeyen egzema, telenjiektaziler, canlı aşıya bağlı komplikasyonlar olarak sayılabilir (9, 10, 11). Tam kan sayımı, immunglobülinler, lenfosit alt grupları, izohemaglutininler, spesifik antikor yanıtları bakılabilecek tetkikler arasındadır. Tam kan sayımında ilk 1 yaşta total lenfosit sayısının 3000/mm3'ün altında tespit edilmesi durumunda kombine immun yetmezlik açısından ileri tetkik gereklidir (4).

Çalışmamızda AKİY tanısı alan %83,3 hastada ilk 1 ay içinde oral kandidiazis yakınması başladığı, persistan seyrettiği ve %77,7'sinde tanı anında BCG aşısı uygulandığı belirlendi. İki aylıkken yapılan ilk canlı aşı uygulaması olan BCG aşısı için gelen hastalarda tekrarlayan veya geçmeyen oral kandidiazis varlığının sorgulanmasının bu hastalarda tanı açısından çok anlamlı olabileceğini ve AKİY olgularının erken tespit edilebileceği düşünmekteyiz. Böylece düzenli, çocuk sağlığı izlemlerinde ilk canlı aşı uygulaması öncesi bu durumun tespiti ile uzun dönem hem mortalite hem de nakil sonrası morbidite azaltılabilir.

Oral kandidiazis çocukluk çağında özellikle ilk 6 ayda pratikte sık görülen bir durumdur. Ancak bu durumun tekrarlaması veya persiste etmesi immune yetmezlikler açısından uyarıcı olmalıdır (12).

Aşı uygulamaları, hastalıkların önlenmesi için en etkili yöntemlerden olan koruyucu sağlık hizmetidir (13). Aşı uygulamalarında aşı güvenliğini artırmak amacıyla uygulama öncesi "aşı tarama soruları" sorulmaktadır (Tablo 2) (13, 14). Bu on soruya ilave olarak oral kandidiazis olup olmadığının da sorgulanması ve etkili tedaviye rağmen iyileşmeyen veya tekrarlayan oral kandidiazis şikayeti, bulgusunun saptanması şüphe ile karşılanmalı ve AKİY açısından ileri inceleme düşünülmelidir. Şüpheli durum varlığında canlı aşı ertelenmesi ve ilk tetkik olarak tam kan sayımı yapılarak lenfopeni açısından değerlendirme yararlı olacaktır.

Bulgularımızın daha geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz. AKİY erken tanısı konusunda çok merkezli, geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

**Etik Komite Onayı:** Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüştür.

**Hasta Onamı:** Çalışmamızda retrospektif dosya taraması olduğundan hasta onamına gerek duyulmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - G.K., F.Ç., Ç.A.; Tasarım - G.K., F.Ç.; Denetleme - G.K., F.Ç.; Kaynaklar: G.K., F.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - G.K., F.Ç., Ç.A.; Analiz ve/veya Yorum - G.K., F.Ç., Ç.A.; Literatür Taraması - G.K., F.Ç.; Yazıyı Yazan - G.K., F.Ç., Ç.A.; Eleştirel İnceleme - G.K., F.Ç., Ç.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

**Ethics Committee Approval:** Our study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

**Informed Consent:** Informed consent is not necessary due to the retrospective nature of this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - G.K., F.Ç., Ç.A.; Design - G.K., F.Ç.; Supervision - G.K., F.Ç.; Resources - G.K., F.Ç.; Data Collection and/or Processing - G.K., F.Ç., Ç.A.; Analysis and/or Interpretation - G.K., F.Ç., Ç.A.; Literature Search - G.K., F.Ç.; Writing Manuscript - G.K., F.Ç., Ç.A.; Critical Review - G.K., F.Ç., Ç.A.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

#### KAYNAKLAR

1. Gökçay G, Tuğrul Aksakal M. Çocuk Sağlığı İzlem İlkeleri. Gökçay G, Beyazova U (Ed). İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, Türkiye, 1. Baskı, 2017; p:3-15.
2. Gür E. Yenidoğan Tarama Programları. Gökçay G, Beyazova U (Ed). İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, Türkiye, 1. Baskı, 2017; p:17-24.
3. Yenidoğan Tarama Programları. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı. Erişim: cocukergençthsk.saglik.gov.tr
4. McWilliams LM, Railey Dell M, Buckley RH. Positive Family History, Infection, Low Absolute Lymphocyte Count (ALC) and Absent Thymic Shadow: Diagnostic Clues for all Molecular Forms of Severe Combined Immunodeficiency (SCID). J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3(4):585-91. [CrossRef]
5. Kılıç M, Taşkın E, Selmanoğlu A. Primer immün yetmezlikli olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. Fırat Med J 2015;20:37-42.
6. Chinn IK, Shearer WT. Severe Combined Immunodeficiency Disorders. Immunol Allergy Clin North Am 2015;35(4):671-94. [CrossRef]
7. Turul T, Tezcan İ. Primer İmmün Yetmezlik Hastalarına Yaklaşım. Sted 2003;12:253-7.
8. Jeffrey Modell Foundation. Erişim: www.info4pi.org
9. Aydoğmuş Ç, Şiraneci R. İmmün Yetersizlikte Tanısal Yaklaşım. JOPP Derg 2010;2:52-4.
10. Camcıoğlu Y. Primer İmmün Yetersizliklere Güncel Yaklaşım. J Pediatr Sci 2005;1:1-6.
11. Türkiye Milli Pediatri Derneği Türk İmmünoloji Derneği Ortak Kılavuzu. Erişim: http://millipediatri.org.tr.
12. Darwazeh AMG, Darwazeh T. What Makes Oral Candidiasis Recurrent Infection? A Clinical View. Journal of Mycology 2014 DOI: 10.1155/2014/758394. [CrossRef]
13. Koç F, Gökçay G. Çocuklarda Aşı Uygulamaları. Gökçay G, Beyazova U (Ed). İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi. Nobel tıp Kitabevi. İstanbul, Türkiye, 1. Baskı, 2017; p451-6.
14. Gökçay G, Kılıç A, Devocioğlu E. Sosyal Pediatri. Devocioğlu Ö, Çıtak A (Ed). Pediatriye Rutinler. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti. İstanbul 3. Baskı, 2014; p:145.