



T.C.

İZMİR EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ
OLGULARDA ENFEKSİYONUN TANISI VE
İZLEMİNDE PRESEPSİN VE NEOPTERİNİN
CRP VE PROKALSİTONİN İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlke BAŞ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Neslihan EDEER KARACA

İzmir, Aralık 2021

ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, başta kliniğimiz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özgür Çoğulu olmak üzere, tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğretim Üyelerine,

Yıllar önce hasta olarak geldiğim Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi İmmünoloji Bilim Dalında lise yıllarımdan bu yana bana doktorluğu sevdiren, asistanlığım boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, akademik anlamda ilerlememi sağlayan, bilgisi ve deneyimi ile tezimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Neslihan Edeer KARACA' ya sabrı ve özverisi için,

Çalışmamın gerçekleşmesinde katkıda bulunan Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Necil KÜTÜKÇÜLER ve Sayın Prof. Dr. Güzide AKSU' ya,

Asistanlığım boyunca, birlikte olmanın gücünü hissettiren ve kendi ailelerinden önce çocukların sağlığı için özveri ile çalışan Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki tüm asistan arkadaşlarıma, uzmanlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize,

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerini gerçekleştiren Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma görevlisi Sayın Gülden HAKVERDİ'ye

Tez çalışmam boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen EÜTF Çocuk İmmünoloji / Klinik Servis Laboratuvarı çalışanlarına, EÜTF Biyokimya Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Elif Azarsız'a ve EÜTF Araştırma ve Eğitim Laboratuvarı (AREL)' nda çalışan Kimya Yüksek Mühendisi Serap GÜVEN TOP' a

Asistanlığımın ilk gününden beri her zaman desteğini yanımda hissettiğim, kıdemli değil abi olmanın ne olduğunu öğreten, hekimliğine ve bilgisine gıpta ettiğim Uzm. Dr. Mehmet ATEŞ'e

Doğduğu günden beri benden küçük olduğu halde hayatımın büyük kısmının destekçisi, ailemizin küçük doktoru, en iyi arkadaşım, kardeşim Ecem Akile Gülçe'ye

Hayatım boyunca yanımda olan, çocukları olmaktan gurur duyduğum, öncelikle iyi bir insan olmayı öğreten, eğitim hayatımın zorlu yollarının şahitleri annem Kadriye BAŞ ve babam Tevfik BAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlke BAŞ

İZMİR, 2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
-----------------------	---

2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Doğal ve Kazanılmış İmmünite	4
2.2.1. Doğal (innate) İmmün Sistem	4
2.2.2. Kazanılmış (Adaptif) İmmün Yanıt.....	5
2.3. Primer İmmün Yetmezliklerde Klinik ve Tanı	5
2.3.1. Laboratuvar İncelemeleri	7
2.3.1.1. Genel İncelemeler	7
2.3.1.2. Humoral immünite tetkikleri	8
2.3.1.3. Hücresel immünite tetkikleri	9
2.3.1.4. Fagositik hücrelerin değerlendirilmesi için tetkikler	9
2.3.1.5. Kompleman Sistem tetkikleri.....	9
2.4. Primer immün yetmezliklerde sıklık	10
2.5. Primer İmmün Yetmezliklerin Sınıflaması.....	10
2.5.1. Kombine İmmün Yetmezlikler	11
2.5.2. Sendromik özellikleri olan Kombine İmmün Yetmezlikler	13
2.5.3. Antikor Eksikliğinin ön planda olduğu Primer İmmün Yetmezlikler ..	15
2.5.4. İmmün Disregulasyonla seyreden Primer İmmün Yetmezlikler	16
2.5.5. Fagositlerin Sayı ve/veya Fonksiyonlarındaki bozuklukla giden Primer İmmün Yetmezlikler	18
2.5.6. Doğal İmmünite Bozuklukları.....	19
2.5.7. Otoinflatuar Hastalıklar	20

2.5.8. Kompleman Eksiklikleri	21
2.5.9. Kemik iliği yetmezliği ile giden Primer İmmün Yetmezlikler	22
2.5.10. Primer İmmün Yetmezlik Fenokopileri	23
2.6. Primer İmmün Yetmezlikli Hastalarda Tedavi	23
2.6.1.Genel Tedavi Yaklaşımları.....	23
2.7. Primer İmmün Yetmezlikli Hastalarda Enfeksiyon	25
2.7.1. C Reaktif protein (CRP).....	28
2.7.2. Prokalsitonin (PCT)	29
2.7.3. Eritrosit Sedimentasyon hızı (ESR - Sedimentasyon)	29
2.7.5. Neopterin (NPT)	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi	31
3.2. Serum Örneklerinin Alınması	32
3.3. Biyokimyasal Parametrelerin Analizi.....	33
3.4. İstatiksel Analiz	34
4. BULGULAR.....	36
4.1. Demografik Bilgiler	36
4.2.Tanı Grupları	37
4.3. Klinik ve Laboratuvar Özellikler	38
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ	68
KAYNAKÇA.....	71
EKLER.....	77
Ek 1. Araştırma Başvurusu Etik Kurul Onay Belgesi	77
Ek 2. Olgu Rapor Formu	80
Ek 3. Benzeşim Raporu	81

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1:	Klinik özellikler ve yaşa göre olası immün yetmezlik tanıları.....	7
Tablo 2:	Laboratuvar bulguları ve olası immün yetmezlik tanıları.....	8
Tablo 3:	Kombine immün yetmezliklerin sınıflandırılması	11
Tablo 4:	Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezliklerin sınıflandırılması.....	13
Tablo 5:	Antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezliklerin sınıflandırılması.....	15
Tablo 6:	İmmün disregulasyonla seyreden immün yetmezliklerin sınıflandırılması	16
Tablo 7:	Fagositlerin sayı ve/veya fonksiyonlarındaki bozuklukla giden immün yetmezliklerin sınıflandırılması	18
Tablo 8:	Doğal immünite bozuklukları	19
Tablo 9:	Otoinflamatuar hastalıkların sınıflandırılması.....	20
Tablo 10:	Kompleman eksiklikleri sınıflandırılması	21
Tablo 11:	Kemik iliği yetmezliği ile giden primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması	22
Tablo 12:	Primer immün yetmezlik fenokopilerinin sınıflandırılması.....	23
Tablo 13:	Primer İmmün Yetmezlik hastalıklarında ana gruplara göre enfeksiyon etkenleri.....	26
Tablo 14:	Pozitif Akut Faz Proteinleri	27
Tablo 15:	Negatif Akut Faz Proteinleri	27
Tablo 16:	İnflamatuar uyarı sonrasında bazı biyobelirteçlerin düzeylerinin değişim zamanı ve eşik değerleri	28
Tablo 17:	Araştırma grubunun demografik bilgileri	37
Tablo 18:	Hasta grupta primer immün yetmezlik zemininde görülen komplikasyonlar ve görülme yaşları.....	39
Tablo 19:	Hasta grubun tanı anında laboratuvar ve görüntüleme bulguları	40
Tablo 20:	Hasta grubun tanı anındaki laboratuvar bulgularının normal/yüksek/düşük olarak sınıflandırılması	41
Tablo 21:	Hasta grubunda enfeksiyon sırasında saptanan mikroorganizmalar ve dağılımı	41

Tablo 22:	Hasta ve kontrol gruplarında laboratuvar bulguları ve karşılaştırılması..	42
Tablo 23:	Hemogram parametreleri ve biyobelirteçlerin enfeksiyonu tahmin gücü için yapılan ROC analizi sonuçları.....	43
Tablo 24:	Hemogram parametreleri ve biyobelirteçlerin CRP pozitifliğine göre enfeksiyonu tahmin gücü için yapılan ROC analizi sonuçları	44
Tablo 25:	Hasta grubunda etken mikroorganizmanın varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	47
Tablo 26:	Hasta grubunda hemogram parametreleri ve biyobelirteçlerin mikroorganizma varlığını tahmin gücü için yapılan ROC analizi sonuçları	47
Tablo 27:	Hasta grubunda mikroorganizma tipine göre hemogram parametreleri ve biyobelirteçlerin ölçümleri ve karşılaştırılması	48
Tablo 28:	Hasta grubunda bakteriyel ve nonbakteriyel grubun karşılaştırılması	49
Tablo 29:	Hasta grubunda enfeksiyonun lokalize/invaziv oluşuna göre hemogram parametreleri ve biyobelirteçlerin ölçümleri ve karşılaştırılması.....	50
Tablo 30:	Hasta grubunda sepsisemi varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	51
Tablo 31:	Biyobelirteçlerin spearman korelasyon katsayıları.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	İmmün sistem bileşenleri	3
Şekil 2:	Doğal ve Adaptif immün sistem elemanları ve iletişimi	5
Şekil 3:	ESİD 2014 verilerine göre primer immün yetmezliklerde sıklık	10
Şekil 4:	Avrupa verilerine göre primer immün yetmezliklerde sıklık.....	10
Şekil 5:	İnflamatuvar uyarı sonrasında bazı akut faz proteinlerinin plazma konsantrasyonlarının günler içinde değişimi	27
Şekil 6:	İnflamatuvar uyarı sonrasında biyobelirteçlerden bazılarının saatler içinde değişimi	28
Şekil 7:	Tanı grupları.....	38
Şekil 8:	Enfeksiyon varlığına göre CRP ROC eğrisi.....	44
Şekil 9:	Enfeksiyon varlığına göre presepsin ROC eğrisi	44
Şekil 10:	CRP pozitifliğine göre presepsin ROC eğrisi	44
Şekil 11:	Enfeksiyon varlığına göre PCT ROC eğrisi	45
Şekil 12:	CRP pozitifliğine göre PCT ROC eğrisi.....	45
Şekil 13:	Enfeksiyon varlığına göre NPT ROC eğrisi.....	45
Şekil 14:	CRP pozitifliğine göre NPT ROC eğrisi.....	45
Şekil 15:	BKH ve presepsin arasında korelasyon grafiği	52
Şekil 16:	BKH ve neopterin arasında korelasyon grafiği	52
Şekil 17:	BKH ve CRP arasında korelasyon grafiği	52
Şekil 18:	CRP ve prokalsitonin arasında korelasyon grafiği	53
Şekil 19:	CRP ve presepsin arasında korelasyon grafiği.....	53
Şekil 20:	Prokalsitonin ve neopterin arasında korelasyon grafiği.....	53
Şekil 21:	Presepsin ve neopterin arasında korelasyon grafiği	54
Şekil 22:	Presepsin ve prokalsitonin arasında korelasyon grafiği.....	54

KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	Adenozin deaminaz
AGE	Akut gastroenterit
AKİY	Ağır kombine immün yetmezlik
ALS	Absolü (mutlak) lenfosit sayısı
ANOVA	Tek yönlü varyans analizi
ANS	Absolü (mutlak) nötrofil sayısı
APACED sendromu	Otoimmün poliendokrinopati, kandidiazis, ektodermal distrofi sendromu
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AREL	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Eğitim Laboratuvarı
ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonu
AUC	Area under of a ROC curve (eğri altındaki alan)
BKH	Beyaz kan hücresi (lökosit)
CHS	Chediak–Higashi Sendromu
CRP	C reaktif protein
CVID	Yaygın değişken immün yetmezlik
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESID	European Society for Immunodeficiencies
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
FN	Febril nötropeni
GA	Güven aralığı
G-CSF	Granülosit koloni stimülan faktör
GM-CSF	Granülosit- makrofaj stimülan faktör
gr/dl	gram/desilitre
Hb	Hemoglobin
HLA	Human Lökosit Antijen
HRCT	Yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografisi
HRP	Horseradish peroksidaz
HSHT	Hematopoietik kök hücre nakli

IFN	İnterferon
Ig	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
IUIS	International Union of Immunological Societies
İVİG	İntravenöz İmmünglobulin
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KGH	Kronik granüloamatöz hastalık
kyn	Kynurenine
mg/l	miligram/litre
MODS	Çoklu organ disfonksiyon sendromu
MPV	Ortalama trombosit hacmi
NBT	Nitro blue tetrazolium testi
ng/ml	nanogram/ml
NK	Natural Killer (doğal öldürücü)
NPT	Neopterin
NPV	Negatif prediktif değer
PCT	Prokalsitonin
pg/ml	pikogram/mililitre
PİY	Primer immün yetmezlik
PLT	Platelet (Trombosit)
PNP	Pürin Nükleozid Fosforilaz
PPV	Pozitif prediktif değer
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAA	Serum amiloid A
SARS-CoV-2	Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2
SCIG	Subkutan immünglobulin
sCD14	Soluble (çözünebilir) CD14
SD	Standart deviasyon
SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
trp	Triptofan
USG	Ultrasonografi
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu

α	Alfa
γ	Gama
γ_c	Gama zinciri



ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin bir ya da daha fazla bileşeninde kusur sonucu oluşan, klinik olarak yineleyici enfeksiyonlarla karakterize, heterojen bir hastalık grubudur. Erken tanı koymak, hayat kurtarıcı tedavilerin erken başlanmasında, gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde önem taşımaktadır. PİY’de bakteriyel, mikobakteriyel, viral, fungal ve protozoal enfeksiyonların yol açtığı komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Enfeksiyonun tanısında, izleminde ve prognozun belirlenmesinde çeşitli biyobelirteçler kullanılmaktadır. Klinik pratikte en çok kullanılan ve enfeksiyonda artış gösteren akut faz reaktanları; C-Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin (PCT), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serum amiloid A (SAA)’dır. Presepsin, neopterin gibi biyobelirteçler klinik tanıda, hastalıkların izleminde kullanılan yeni biyobelirteçlerdir. Bu parametreler enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz inflamatuvar durumlarda (otoimmün hastalıklar ve kronik inflamatuvar durumlar gibi) kanda yükselmektedir. Primer immün yetmezlikli hastalarda enfeksiyonların erken tanısı uygun tedavi ile morbidite ve mortalitenin önlenmesi, enfeksiyonlara bağlı komplikasyonların azaltılması açısından önemlidir. Araştırmamızda; yeni biyobelirteçlerden presepsin ve neopterin immün yetmezlikli olgularda enfeksiyonun tanısındaki yerinin ve diğer akut faz reaktanlarından CRP ve prokalsitonine göre üstünlük ve/veya güvenilirliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi’ne Ocak 2020 – Ekim 2021 tarihleri arasında ateş, dolaşım bozukluğu, solunum zorluğu gibi yakınma ve bulgularla başvuran ve/veya bakteriyemi, sepsis, septik şok ön tanısı ile hospitalize edilen 0-18 yaş arası, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı takibinde olan ya da yeni saptanan primer immün yetmezlikli hastalar dahil edilmiştir.

Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı izlem dosyaları ve elektronik kayıtlarından hastaların laboratuvar ve klinik bilgilerine ulaşılmıştır. Hastaların sepsis/enfeksiyon nedeniyle yatış döneminde yapılan laboratuvar bulguları (hemogram, CRP, presepsin, prokalsitonin, neopterin), etken mikroorganizma/odak varlığı, mikroorganizma tipi incelenmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ($n < 50$) ve Kolmogorov-Smirnov ($n \geq 50$) testleriyle incelenmiştir. Parametrelerin tanısıl

doğruluğu ve optimal eşik değeri elde etmek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamıza dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında 39 hastanın 13'ü (%33.3) kız, 26'sı (%66.7) erkek idi. Hasta grubunun yaş ortancası 111 ay (4-216 ay) idi. Sağlıklı kontrol grubunun 17'si (%45.9) kız, 20'si (%54.1) erkekti, yaş ortancası 92 ay (9 – 199 ay) dı. Hasta grupta antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler (%20.5, n=8) ile fagositik hücrelerin sayısı ve/veya işlev bozuklukları ile giden immün yetmezlikler (%20.5, n=8) en sık görülen gruplardı. Hasta grubun %87'sinin (n=34) tanı almadan önce ilk başvuru semptomu enfeksiyondu. En sık görülen enfeksiyon tipi %87 (n=34) alt solunum yolu enfeksiyonu idi. Tüm gruplarda enfeksiyon durumunun varlığını saptamada tahmin gücü için yapılan analiz sonucuna göre hemogram, CRP, presepsin, prokalsitonin, neopterin parametrelerinden enfeksiyon tespitinde en sensitif (duyarlı) presepsin, en spesifik (özellik) neopterin olarak belirlendi. Hasta grupta enfeksiyon anında etken mikroorganizmanın varlığına göre, enfeksiyonun lokalize/invaziv oluşuna göre ya da üreyen mikroorganizmanın türüne göre laboratuvar bulguları arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. Biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi sonucuna göre CRP ve BKH, CRP ve presepsin, presepsin ve neopterin arasındaki korelasyonlar anlamlı fakat zayıf bir ilişki olarak değerlendirildi.

SONUÇ: PİY tanılı hastalarda enfeksiyonların önlenmesi, enfeksiyonların erken tanınması ve sepsis riskine yönelik bunların hızlı ve agresif tedavisi, oluşacak organ hasarlarının engellenmesi önemlidir. Yakın gelecekte; presepsin ve neopterin sık kullandığımız CRP, PCT, hemogram parametrelerine göre özellikle duyarlı oluşlarıyla daha sık kullanılacaktır. Literatürde bu parametrelerin sepsis, septik şoktaki rolünü araştıran birçok çalışma olmasına rağmen PİY'li hastalarda enfeksiyonu tespit etme gücünü gösteren çalışma yoktur ve bu açıdan araştırmamız önemli hale gelmektedir. Yeni biyobelirteçlerin güvenilirliği ve kullanılabilirliği için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Primer immün yetmezlik, biyobelirteç, presepsin, neopterin

ABSTRACT

INTRODUCTION and AIM: Primary immunodeficiency disorders (PIDs) are a heterogeneous group of diseases that result from defects in one or more components of the immune system and are clinically characterized by recurrent infections. Early diagnosis is important for early initiation of life-saving treatments and prevention of possible complications. Bacterial, mycobacterial, viral, fungal and protozoal infections may lead to severe complications in PID patients. Various biomarkers are used in the diagnosis, follow-up and prognosis of the infection. The most used acute phase reactants in clinical practice are; C-Reactive Protein (CRP), procalcitonin (PCT), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and serum amyloid A (SAA). Biomarkers such as presepsin and neopterin are new biomarkers that are used in clinical diagnosis and in the follow-up of diseases. These parameters are elevated in the blood in infectious and non-infectious inflammatory conditions (such as autoimmune diseases and chronic inflammatory conditions). Early diagnosis of infections is important in terms of reducing complications due to recurrent infections and preventing morbidity and mortality with appropriate treatment. The aim of the study is to investigate the role of presepsin and neopterin, which are new biomarkers, in the diagnosis of infection in immunocompromised patients, and investigate their superiority and/or safety compared to other well-known acute phase reactants such as CRP and procalcitonin.

MATERIALS and METHOD: Patients aged 0-18 years, who presented with complaints and findings such as fever, circulatory disorder, and respiratory distress and were hospitalized with the preliminary diagnosis of bacteremia, sepsis, and septic shock were included between January 2020 and October 2021 in *Ege University Faculty of Medicine Children's Hospital*. The laboratory and clinical information of these patients were obtained from their files and electronic records. Laboratory findings (hemogram, CRP, presepsin, procalcitonin, neopterin), presence of causative microorganism/focal, and type of microorganism isolated during hospitalization due to sepsis/infection were recorded. The conformity of the variables to the normal distribution was examined using the Shapiro-Wilk ($n < 50$) and Kolmogorov-Smirnov ($n \geq 50$) tests. ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis was performed to obtain the diagnostic accuracy of the parameters and the optimal cutoff point.

RESULTS: Of 39 patients in the study, 13 (33.3%) were female and 26 (66.7%) were male. The median age of the patient group was 111 months (4-216 months). Of the control group, 17 (45.9%) were female and 20 (54.1%) were male. The median age of control group was 92 months (9 – 199 months). Predominantly antibody deficiency (20.5%, n=8) and quantitative and/or functional defects of phagocytic cells (20.5%, n=8) were the most common groups in the patient group. Infection was the first presenting symptom in 87% (n=34) of the patient group. The most common type of infection was lower respiratory tract infection in 87% (n=34). The most sensitive and specific biomarkers for the detection of infection were presepsin and neopterin, respectively. There was no significant difference between the laboratory findings (hemogram, CRP, presepsin, procalcitonin, neopterin) in the patient group according to the presence of the causative microorganism at the time of infection, localized/invasive nature of the infection, or the type of isolated microorganism. According to the results of the correlation analysis between biomarkers, the correlations between CRP and WBC, CRP and presepsin, presepsin and neopterin were statistically significant with weak relationship.

CONCLUSION: It is important to prevent infections in patients with PID, to recognize infections early and to treat them quickly and aggressively for the risk of sepsis, and to prevent organ damage. In the near future; presepsin and neopterin will be used more frequently as they are specific and sensitive compared to CRP, PCT, and hemogram parameters. Although there are many studies in the literature investigating the role of these parameters in sepsis and septic shock, there is no study showing the power of these biomarkers in diagnosis of infections in patients with PID, and in this respect, our research becomes important. More clinical studies are needed for the reliability and usability of new biomarkers.

Key words: Primary immunodeficiencies, biomarker, presepsin, neopterin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin bir ya da daha fazla bileşeninde kusur sonucu oluşan, klinik olarak şiddetli ve/veya yineleyici enfeksiyonlarla karakterize, alerji, lenfoproliferasyon, otoimmünite ve malignitenin eşlik edebildiği klinik, genetik ve immünolojik açıdan heterojen hastalıklar grubudur (1). PİY'lerin erken tanısı, hayat kurtarıcı tedavilerin erken başlanılmasında, gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde ve yaşam kalitesinin artırılmasında büyük önem taşımaktadır (2).

Primer immün yetmezlik hastalıkları baskın olan işlevsel bozukluğa göre incelenmektedir. Bu hastalıklar, en sık görüldenden başlayarak aşağıdaki şekilde sıralanmaktadır:

- 1) Antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler
- 2) Fagositik hücrelerin sayısı ve/veya işlev bozukluğu ile giden immün yetmezlikler
- 3) Kompleman eksiklikleri
- 4) Otoimmün ve/veya immün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler
- 5) Otoinflamatuvar hastalıklar
- 6) İntrinsik ve doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar
- 7) Kombine immün yetmezlikler (Hücrel ve humoral immün sistem defektleri)
- 8) Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler
- 9) Kemik iliği yetmezliği ile seyreden primer immün yetmezlikler
- 10) Primer immün yetmezliklerin fenokopileri (somatik mutasyonlar ve otoantikorlarla seyreden immün yetmezlikler)

Son yıllarda teknolojik gelişmelerle birlikte daha iyi tanısal yöntemler geliştirilmiş olup PİY'lerin tanı alma oranlarında artış görülmüştür. Tam kan sayımı (absolü lenfosit sayısı, absolü nötrofil sayısı ve morfolojisi, trombosit sayısı ve büyüklüğü, anemi-hemoliz varlığı), immünoglobulin (IgG, IgM, IgA, IgE), albumin düzeyi, izohemoglütininlerin ölçümü, kandida, kabakulak ve tetanoz deri testleri, total hemolitik kompleman ölçümü, nitro blue tetrazolium testi (NBT), dihidrorodamin ile oksidatif patlama testi gibi temel tanı yöntemleri bulunmaktadır. Bunların yanında enzim tayini, mikroarray, yeni nesil dizi analizi gibi ayrıntılı tetkiklerin kullanımının

artmasıyla PİY hastalıklarına sebep olan yeni genetik bozukluklar tespit edilmiş ve tanı oranı artmıştır (3).

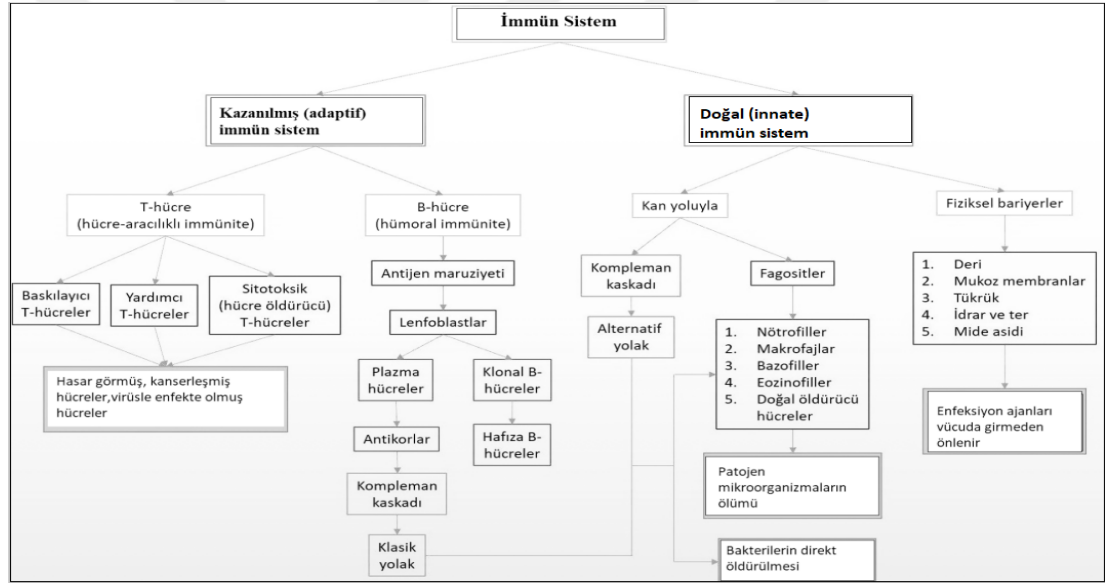
PİY'lerin en önemli klinik bulgularından biri; enfeksiyon sıklığının fazla olmasıdır (4). Enfeksiyonun tanısında ve izleminde çeşitli biyobelirteçler kullanılmaktadır. Klinik pratikte en çok kullanılan ve enfeksiyonda artış gösteren akut faz reaktanları; C-Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin (PCT), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serum amiloid A (SAA)'dır. Bunların dışında presepsin, neopterin gibi biyobelirteçler biyoizlem çalışmalarında, risk değerlendirmelerinde, klinik tanıda, hastalıkların prognozunu belirlemede, ilaç endüstrisinde ve daha birçok alanda kullanılmaktadır. CRP, karaciğerde sentezlenen inflamasyon veya doku hasarı belirteci olarak kullanılan parametredir. Patojen mikroorganizmalarda fosfokolini, hasarlı konakçı hücrelerinde de fosfolipidleri bağlayarak yanıt oluşturur (5). Prokalsitonin, kalsitoninin prekürsörü bir peptid olarak tiroid bezi parafoliküler hücrelerinden salınmaktadır. Presepsin; CD14'ten köken alan (sCD14), monositler ve makrofajlar üzerinde üretilen lipopolisakkarid yanıtını tetikleyen mediyörlerdendir (6). Neopterin, monositler/makrofajlar tarafından çoğunlukla interferon-gama stimülasyonuna yanıt olarak salınan bir belirteçtir (7). Bu parametreler enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz inflamatuvar durumlarda (otoimmün hastalıklar ve kronik inflamatuvar durumlar gibi) kanda yükselmektedir.

Primer immün yetmezliklerin erken tanı ve tedavisi ölüm ve komplikasyonların azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu hastalarda enfeksiyonların erken tanısı; komplikasyonların azaltılması ve uygun tedavi ile mortalitenin önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Araştırmamızda; yeni biyobelirteçlerden presepsin ve neopterin immün yetmezlikli olgularda enfeksiyonun tanısındaki yeri ve diğer akut faz reaktanlarından CRP ve prokalsitonine göre üstünlük ve/veya güvenilirliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

İmmünite (bağışıklık) özellikle enfeksiyon hastalıkları olmak üzere hastalıklara karşı direnç olarak tanımlanır. İmmün sistem (bağışıklık sistemi); molekül, hücre, dokular gibi bileşenler ve bileşenlerin uyum içinde çalışmasını kapsar. İmmün yanıt (bağışık yanıt), immün sistemin vücuda yabancı olarak algılanan maddelere karşı oluşturduğu koordineli cevaptır. İmmün sistem humoral, hücrel ve fagositer sistem, kompleman sistemi, sitokinler ve sitokin sinyal yollarından oluşur. İmmün sistem bileşenleri Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: İmmün sistem bileşenleri (Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai - Cellular and Molecular Immunology (2017, Elsevier))

İmmün yetmezlikler primer (doğuştan) immün yetmezlikler ve sekonder (kazanılmış) immün yetmezlikler olmak üzere ikiye ayrılır.

Primer immün yetmezlikler (PİY) immün sistemin bir ya da daha fazla bileşeninde kusur sonucu oluşan, klinik olarak tekrarlayıcı ve/veya şiddetli enfeksiyonlarla seyreden, otoimmünite, granülomatöz hastalıklar, lenfoproliferasyon, hepatosplenomegali, alerji ve maligniteye yatkınlık yaratan, sıklıkla genetik kalıtım gösteren tablolardır (1). Sekonder immün yetmezlik, konağın savunma sisteminin başka bir hastalık sonucu bozulmasıdır. Herediter, enfeksiyöz, hematolojik, metabolik

ya da enfeksiyöz bir hastalığa bağlı olarak gelişebilmektedir. Primer immün yetmezliklerden daha fazla görülmektedir. Edinsel hipogamaglobulinemi (nefrotik sendrom, gastrointestinal sistemin absorpsiyon bozuklukları vb.), immünosupresif ilaç kullanımı, malignite, insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV), radyasyon ve splenektomi en sık sekonder immün yetmezliğe yol açan nedenler arasındadır (8).

2.2. Doğal ve Kazanılmış İmmünite

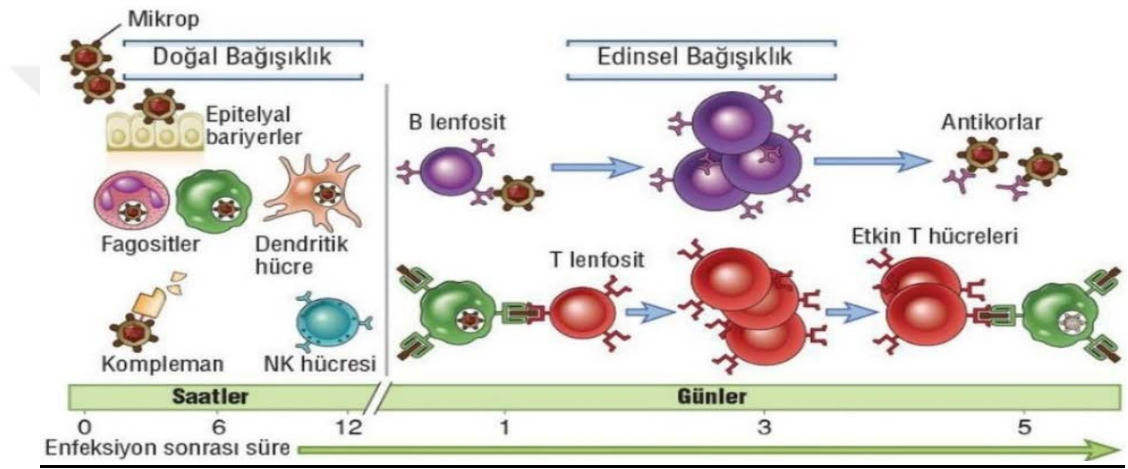
İmmün sistem; verilen yanıtın özgüllüğü ve hızına göre doğal (innate) immünite ve özgül (adaptif, edinsel) immünite olarak ikiye ayrılır. Enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu engeli oluşturan doğal immünitedir. Sonrasında daha yavaş devreye giren ancak enfeksiyonlara karşı daha etkili savunma sağlayan özgül (adaptif) immüniteyi oluşturur.

2.2.1. Doğal (innate) İmmün Sistem

Konakçı tarafından bir antijenle karşılaştıktan hemen sonra veya saatler içinde antijenden bağımsız (spesifik olmayan) bir savunma mekanizmasıdır. Doğal bağışıklığın immünolojik hafızası yoktur ve bu nedenle ileride aynı patojene maruz kalınması durumunda patojen tanınmaz (9). Doğal immün sistemin hücresel bileşenleri; fagositler (nötrofiller, mononükleer hücreler), doğal öldürücü (Natural Killer - NK) hücreler, eozinofillerdir. (Şekil 2) Humoral bileşenleri; kompleman sistemi (klasik yol, alternatif yol ve mannoz bağlayan lektin yolu) (10), defensin, lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinleridir. Doğal immün sistem hücreleri mikroorganizmaları tanımak için farklı yöntemler kullanır. Patern tanıma reseptörleri, patojen ilişkili moleküler paternleri “pathogen-associated molecular patterns” (PAMPs) tanıyarak antijeni tanır. Bunlar patojenin hayatta kalması için gerekli olduğundan evrimsel olarak korunmuşlardır. Patern tanıma reseptörleri ailesinde “Toll-like receptor” (TLRs) (TLR4-5), NOD-like reseptör (NOD2, IPAF), RIG-like reseptörler ve kollektin ailesi bulunmaktadır (9).

2.2.2. Kazanılmış (Adaptif) İmmün Yanıt

Hayat boyunca çeşitli patojenlere spesifik yanıt veren sistemdir. Antikorlar, B lenfositler, plazma hücrelerinin içinde yer aldığı humoral sistem ile, T lenfositler ve sitokinlerin yer aldığı hücresel sistemden oluşur (Şekil 2). Doğal immün sisteme göre daha geç cevap oluşturur. Hafızası vardır, bir antijenle karşılaştığında uyarılarak özelleşmiş bir cevap verir, daha sonra aynı uyararla tekrar karşılaştığında hafızası olduğundan onu tanıyacak ve daha güçlü, hızlı bir şekilde yanıt verecek özelliğe sahiptir (11).



Şekil 2: Doğal ve Adaptif immün sistem elemanları ve iletişimi (Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai – Temel İmmünoloji, 2015)

2.3. Primer İmmün Yetmezliklerde Klinik ve Tanı

PİY’li hastalarda tanı; ayrıntılı öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konulur. Hastanın semptom ve enfeksiyonların detaylı sorgulanması önemlidir. Hastada bulunan semptomların başlama yaşı, süresi, sıklığı, antibiyotik kullanımı, yan etkileri, tedaviye yanıt dikkatle araştırılmalıdır. Hastanın kreşe devam etmesi, sigaraya maruz kalması, hijyen koşulları, kalabalık ev ortamında yaşama gibi çevresel faktörleri sorgulanmalıdır (12). Sık enfeksiyon geçiren çocukların çoğunda saptanmış bir immün yetmezlik yoktur. Enfeksiyonların bu dönemde sık görülmesinin nedeni daha önce karşılaşmamış olduğu enfeksiyöz etkenlerle ilk kez karşılaşması ve bağışıklık sisteminin henüz tam olgunlaşmamış olmasıdır (13). Ailede benzer şekilde etkilenmiş birey varlığı, düşük, ölü doğum ve ölen çocuk öyküsü olması primer immün yetmezlikler açısından önemlidir (12). Sağlıklı çocuklarda enfeksiyon sıklığı belirli

sayıya kadar normal sayılmaktadır. PİY'leri gözden kaçırmamak için bazı uyarıcı semptomlar belirlenmiştir. Bunlardan bir tanesi *Jeffrey Model 1 Vakfı* 10 uyarıcı işarettir (14):

- 1- Bir yıl içinde dört veya daha fazla kulak enfeksiyonu geçirilmesi
- 2- Bir yıl içinde iki veya daha fazla ciddi sinüs enfeksiyonu geçirilmesi
- 3- Bir yıl içinde iki ay veya daha uzun süre antibiyotik kullanımına rağmen enfeksiyonların düzelmemesi
- 4- Bir yıl içinde iki veya daha fazla pnömoni geçirilmesi
- 5- Normal kilo alamama veya büyüme geriliği
- 6- Tekrarlayan derin doku veya organ abseleri
- 7- Ağızda veya deride tekrarlayan / persistan mantar enfeksiyonları
- 8- Enfeksiyon tedavisi için damar içi antibiyotik ihtiyacı
- 9- Sepsis dahil olmak üzere iki veya daha fazla derin yerleşimli enfeksiyon geçirilmesi
- 10- Ailede primer immün yetmezlik öyküsü olması

Ayrıca bu 10 belirtiyeye ek olarak aşağıda sıralanan belirtilerde de PİY akla getirilmelidir (15–17)

- 11- Ailede 30 yaşından önce açıklanamayan erken ölüm
- 12- Canlı aşıya bağlı komplikasyonlar
- 13- Kronik ishal
- 14- Çocuklukta lenfoma
- 15- Granülomlar
- 16- Hemofagositik lenfohistiositoz
- 17- Açıklanamayan otoimmünite, ateş
- 18- Kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmadan kronik GVH (Graft-versus-Host Hastalığı)
- 19- Atipik mikobakteri'ye bağlı sistemik bir hastalık
- 20- *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi
- 21- Nedeni bilinmeyen egzama

Bazı klinik özellikler ve yaşa göre olası immün yetmezlik tanıları Tablo-1'de özetlenmiştir (18)

Tablo 1: Klinik özellikler ve yaşa göre olası immün yetmezlik tanıları

Yaş Grubu	Klinik Özellik	Tanı
Yenidoğan ve 6 aya kadar olan küçük bebekler	Büyüme geriliği, tekrarlayan inatçı moniliyazis, pnömoni, ishal, lenfopeni	Ağır kombine immün yetmezlik
	Göbek kordonunun geç düşmesi, tekrarlayan yüzeyel bakteri enfeksiyonları, lökositoz	Lökosit adezyon defekti
	Konjenital kalp hastalığı, atipik yüz görünümü, konuşma bozukluğu, timüs hipoplazisi / aplazisi, hipokalsemi	Di George sendromu
	Atopik egzama, peteşi, tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar, kanlı ishal, trombositopeni, küçük trombositler	Wiskott-Aldrich sendromu
	Pnömoni (<i>Pneumocytis jiroveci</i>), tekrarlayan enfeksiyonlar, nötropeni	X'e bağlı hiper IgM sendromu (CD40L eksikliği)
6 ay - 5 yaş arası süt çocuğu ve oyun çocuğu	Ağır enfeksiyöz mononükleoz	X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom
	Yineleyen stafilokoksik abse, pnömoni, pnömatosel/bronşektazi, kaba yüz görünümü, kaşıntılı dermatit ile ilişkili cilt lezyonları, süt dişlerinin dökülmesinde gecikme, IgE yüksekliği, eozinofili	Hiper IgE sendromu (STAT3 – DOCK8 mutasyonu)
	Inatçı yineleyen moniliyazis, onikomikoz, tırnak distrofisi, endokrinopati, vitiligo, alopesi	Kronik mukokutanöz kandidiyazis
	Boy kısalığı, ince saç, ağır geçirilen suçiçeği enfeksiyonu	Kıkırdak saç hipoplazisi
	Okulokutanöz albinizm, kanama diyatezi, progresif periferik nöropati, defektif nötrofil degranülasyonu	Chediak-Higashi sendromu
	Tekrarlayan yüzeyel ve derin doku abseleri, pnömoni, lenfadenopati, osteomyelit, reaktif hipergamaglobulinemi	Kronik granüloamatöz hastalık
Büyük çocuklar (5 yaş üzeri) ve erişkinler	Kronik enterovirüs ensefaliti, pnömoni, yineleyen ishal, hipoplazik tonsiller	X'e bağlı agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı)
	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, koreoatetoid hareketler, nöromotor gerileme, telenjiyektazi, atopik dermatit	Ataksi telenjiyektazi
	Tekrarlayan <i>Neisseria</i> menenjit	C5, C6, C7, C8 veya C9 eksikliği
	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, splenomegali, malabsorpsiyon, otoimmünite	Sık rastlanan değişken immün yetersizlik

2.3.1. Laboratuvar İncelemeleri

Yapılan laboratuvar incelemelerinde düşük veya yüksek bulunan veriler en az iki kez tekrarlanmalıdır.

2.3.1.1. Genel İncelemeler

- **Tam kan sayımı** (hemoglobin, lökosit, lenfosit, nötrofil, trombosit) ve periferik kandaki hücrelerin morfolojileri PİY tanısında önemlidir. Bu bulgular ve olası immün yetmezlik tanıları Tablo 2'de gösterilmiştir. Bunlara ek olarak örneğin;

lenfosit sayısının normal olması klasik ağır kombine immün yetmezliklerinden uzaklaştırırken; T⁺ kombine immün yetmezliği dışlamaz (19–21).

Tablo 2: Laboratuvar bulguları ve olası immün yetmezlik tanıları

Laboratuvar bulgusu	Tanı
Parçalanmış eritrositler	G6PD eksikliği
Belirgin lenfopeni	Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler
Lenfositoz +eozinofili	Omenn Sendromu
Enfeksiyon semptomu olmadan sebat eden lökositoz ve nötrofili	Lökosit Adezyon Defekti
Nötropeni	Konjenital nötropeni Siklik nötropeni Bruton Hastalığı CD40L eksikliği
Trombositopeni ve küçük trombositler	Wiskott Aldrich Sendromu
Kemik iliğinde myelositer seri hücrelerinde gözlenen dev intrasellüler granüllerin varlığı	Chediak-Higashi Sendromu

- **Tam idrar analizi**
- **Mikrobiyoloji:** Enfeksiyon odağına yönelik farklı yerlerden alınan kültürler
- **Nazofarenks - Akciğer grafisi:** Adenoid doku ve timüs gölgesi varlığına bakılır. Timüs gölgesinin yokluğu T hücre yetmezlikleri (ağır kombine immün yetmezlik, Di George sendromu) için uyarıcıdır.

2.3.1.2. Humoral immünite tetkikleri

- Serum immünoglobülin düzeyleri (IgG, IgA, IgM, IgE)
- İzohemagülitinin düzeyi: Kan grubu antijenlerine karşı serumda bulunan doğal antikorlardır. Genelde IgM yapısındadırlar.
- Aşılarla karşı antikor yanıtları
- Flow sitometri ile B lenfositler ve alt gruplarının (CD19, CD19⁺IgM⁺IgD⁺CD27⁻, CD19⁺CD27⁺IgM-IgD⁻) ölçümü
- Mitojenlere veya diğer uyaranlara yanıt olarak in vitro immunoglobulin ölçümü (19,21,22)

2.3.1.3. Hücresel immünite tetkikleri

- Tam kan sayımı: Lökopeni ve lenfopeni (mutlak lenfosit sayısı yenidoğan-1 yaş arasında $<3000/\text{mm}^3$, 1 yaş üstünde $<1500/\text{mm}^3$) T hücre yetersizliğinde ipucudur.
- Geç aşırı deri duyarlık testleri (*Candida albicans* intradermal deri testi)
- Lenfosit alt grupları: (flow sitometri ile), Total T hücresi (CD3+), T hücre alt grupları (CD4+, CD8+), B hücresi (CD19+, CD20+), NK hücresi (CD16+CD56+), HLA-DR (insan lökosit antijeni-DR: HLA-DR), MHC (Major histokompatibilite kompleksi), CD45RA, CD45RO
- T hücre alt gruplarının flowsitometrik ölçümü

2.3.1.4. Fagositik hücrelerin değerlendirilmesi için tetkikler

- Tam kan sayımı (özellikle nötrofil sayısı) ve periferik yayma
- NBT (Nitroblue tetrazolium), kemotaksis (migratest), oksidatif patlama (Dihidrorodamin testi)
- Adezyon Moleküllerinin (CD11, CD18) flow sitometrik incelemesi
- Enzim testleri (miyeloperoksidaz- glukoz 6 fosfat dehidrogenaz) (19,21,22)
- Kemik iliği biyopsisi (19,21,22)

2.3.1.5. Kompleman Sistem tetkikleri

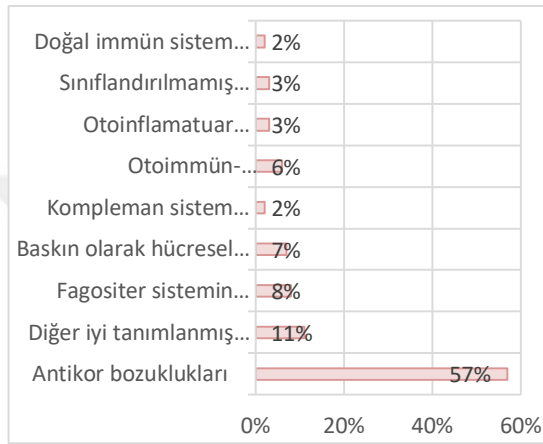
- C3, C4 düzeyi
- Total/Alternatif hemolitik kompleman düzeyi (CH50/AH50)
- Lektin yolak fonksiyonu
- Kompleman komponentlerinin sayı ve fonksiyonel olarak tespiti

Ayırıcı tanı için: Ter testi (kistik fibrozis tanısı), α -1 antitripsin düzeyi (19,21–23)

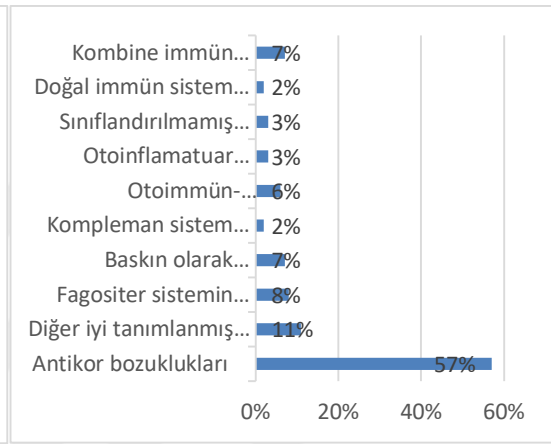
Tanıda rutin laboratuvar incelemeleri yetersiz kalırsa daha ileri moleküler ve genetik incelemeler gerekebilir. (Örn: microarray, hedef gen sekansı, yeni nesil dizi analizi vb.)

2.4. Primer immün yetmezliklerde sıklık

PİY'lerin çoğu erken çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır. Tanı gruplarına göre toplumdaki sıklık oranları değişir. Yüksek akraba evlilikleri (%20-50) nedeniyle, otozomal resessif kalıtımla geçen PİY sıklığı Türkiye, Kuzey Afrika ve Orta doğu ülkelerinde yüksektir. 2014 ESİD verilerine göre PİY'lerin sıklığı şekil 3'te, Avrupa verilerine göre Şekil 4'te gösterilmektedir (24,25).



Şekil 3: ESİD 2014 verilerine göre primer immün yetmezliklerde sıklık



Şekil 4: Avrupa verilerine göre primer immün yetmezliklerde sıklık

2.5. Primer İmmün Yetmezliklerin Sınıflaması

Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği "International Union of Immunological Societies" (IUIS), İmmünitenin Kalıtsal Bozuklukları Komitesi, 1990'dan beri PİY hastalıklarını sınıflandırmaktadır. Tanı grupları ile alt grupları Tablo 3-12'de gösterilmektedir. İki yılda bir yeni tanımlanan genetik defektler eklenerek yenilenmektedir.

2019'da yayımlanan son PİY sınıflandırması şu şekildedir (26).

- 1.Kombine immün yetmezlikler
- 2.Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler
- 3.Antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler
- 4.İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler
- 5.Fagositik hücrelerin sayı ve/veya işlev bozukluğu ile giden immün yetmezlikler
- 6.Doğal immün sisteme ait bozukluklar

- 7.Otoinflamatuvar hastalıklar
- 8.Kompleman eksiklikleri
- 9.Doğuştan immün yetmezliklerin fenokopileri (somatik mutasyonlar ve otoantikorlarla seyreden)
- 10.Kemik iliği yetmezliğine yol açan immün yetmezlikler

2.5.1. Kombine İmmün Yetmezlikler

Tablo 3: Kombine immün yetmezliklerin sınıflandırılması (IUIS 2019)

A) T-B+ Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY)

Hastalık	Defektif gen
γc eksikliği	<i>IL2RG</i>
JAK3 eksikliği	<i>JAK3</i>
IL7Rα eksikliği (IL7RA)	<i>IL-7</i>
CD45 eksikliği	<i>PTPRC</i>
LAT eksikliği	<i>LAT</i>
Winged helix eksikliği	<i>FOXP1</i>
CD3δ eksikliği	<i>CD3D</i>
CD3ε eksikliği	<i>CD3E</i>
CD3ζ eksikliği	<i>CD3Z</i>
Coronin-1A eksikliği	<i>CORO1A</i>

B) T-B- Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY)

T-B-NK- AKİY	
Hastalık	Defektif gen
Retiküler disgenezi	<i>Adenilat Kinaz 2</i>
Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği	<i>ADA</i>
Aktive Rac 2 eksikliği	<i>RAC2, GOF</i>
T-B-NK+ AKİY	
Hastalık	Defektif gen
DNA PKcs eksikliği*	<i>PRKDC</i>
Cernunnos/XLF eksikliği*	<i>Cernunnos</i>
DNA ligaz IV eksikliği*	<i>LIG4</i>
RAG1 eksikliği	<i>RAG1</i>
RAG2 eksikliği	<i>RAG2</i>
Artemis eksikliği	<i>DCLRE1C, ARTEMIS</i>

Not: *Mikrosefali(+)

C) T+ Kombine İmmün Yetmezlikler

Hastalık	Defektif gen
DOCK2 eksikliği	<i>DOCK2</i>
CD40 ligand (CD154) eksikliği	<i>CD40LG</i>
CD40 eksikliği	<i>CD40 (TNFRSF5)</i>
ICOS eksikliği	<i>ICOS</i>
CD3 γ eksikliği	<i>CD3G</i>
CD8 eksikliği	<i>CD8A</i>
ZAP-70 eksikliği	<i>ZAP70</i>
MHC class I eksikliği	<i>TAP2, TAPBP (tapasin), B2M</i>
MHC class II eksikliği	<i>CIITA, RFX5, RFXAP, RFXANK</i>
ITK eksikliği	<i>ITK</i>
MAGT1 eksikliği (XMEN)	<i>MAGT1</i>
DOCK8 eksikliği	<i>DOCK8</i>
RhoH eksikliği	<i>RHOH</i>
MST1 eksikliği	<i>STK4</i>
TCR α eksikliği	<i>TRAC</i>
LCK eksikliği	<i>LCK</i>
MALT1 eksikliği	<i>MALT1</i>
CARD11 eksikliği	<i>CARD11</i>
BCL10 eksikliği	<i>BCL10</i>
IL-21 eksikliği	<i>IL21</i>
OX40 eksikliği	<i>OX40 (TNFRSF4)</i>
IKBKB eksikliği	<i>IKBKB</i>
CD27 eksikliği	<i>CD27 (TNFRSF7)</i>
NIK eksikliği	<i>MAP3K14</i>
CTPS1 eksikliği	<i>CTPS1</i>
Moesin eksikliği	<i>MSN</i>
RelA haploinsufficiency	<i>RELA</i>
TFRC eksikliği	<i>TFRC</i>
FCHO1 eksikliği	<i>FCHO1</i>
Polimeraz δ eksikliği	<i>POLD1, POLD2</i>
Omenn sendromu	<i>RAG1, RAG2, Artemis, IL7RA, RMRP, ADA, DNA Ligase IV, IL2RG, AK2 hipomorfik mutasyonları</i>
C-REL eksikliği	<i>REL</i>
ICDSL eksikliği	<i>ICOSL</i>
IKAROS (CD154) eksikliği	<i>IKZF1</i>

2.5.2. Sendromik özellikleri olan Kombine İmmün Yetmezlikler

Tablo 4: Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezliklerin sınıflandırılması (IUIS 2019)

A) Konjenital Trombositopeninin eşlik ettiği hastalıklar

Hastalık	Defektif gen
Wiskott-Aldrich sendromu (WAS)	WAS
WIP eksikliği	WIPF1
Defektif Arp 2/3 aracılı dallanma	ARPC1B

B) DNA tamir bozuklukları ile giden hastalıklar

Hastalık	Defektif gen
Ataksi telenjiyektazi	ATM
Nijmegen breakage sendromu	NBS1 (Nibrin)
Bloom sendromu	BLM
İmmün yetmezlikle birlikte olan sentromerik instabilite ve fasiyal anomali sendromu (ICF1, ICF2)	DNMT3B, ZBTB24
PMS2 eksikliği	PMS2
RNF168 eksikliği	RNF168
MCM4 eksikliği minichromosome maintenance complex component 4	MCM4
RIDDLE sendromu	RNF168
Polymerase ε subunit 1- 2 eksikliği	POLE1-POLE2
NSMCE3 eksikliği	NSMCE3
Ligaz 1 eksikliği	LIG1
GINS1 eksikliği	GINS1
BMFS2 (Hebo eksikliği). ERCC6L2	ERCC6L2

C) Timik defektler ve konjenital anomalilerin eşlik ettiği hastalıklar

Hastalık	Defektif gen
Di George sendromu	22q11.2 delesyonu
CHARGE sendromu	CHD, SEMA3E
Kromozom 10p13-p14 delesyon sendromu	10p13-p14 delesyonu
FOXN1 haploetersizliği	FOXN1

D) İmmün-Osseöz Displazi

Hastalık	Defektif gen
Kıkırdak-saç hipoplazisi	RMRP
Schimke immunoosseöz displazi	SMARCA1
MOPD1 eksikliği	RNU4ATAC
İmmünoiskeletal displazi ile birlikte nörogelişimsel anormallikler	EXTL3
MYSM1 eksikliği	MYSM1

E) Hiper-IgE sendromları (HIES)

Hastalık	Defektif gen
Otozomal dominant Hiper IgE sendromu (Job veya Buckley Sendromu)	STAT3
Comel-Netherton sendromu	SPINK5
PGM3 eksikliği	PGM3
ZNF341 eksikliği	ZNF341
Kombine immün yetmezlikle birlikte olan astım, egzama ve besin alerjisi, otoimmünite ile giden atopik dermatit (CADINS)	CARD11
ERBIN eksikliği	ERBB21P
IL6R/ IL6ST eksikliği	IL6R/ IL6ST

F) Vitamin B12 ve Folat metabolizma defektleri

Hastalık	Defektif gen
Transkobalamin 2 (TCN2) eksikliği	TCN2
SLC46A1/PCFT eksikliği	SLC46A1
Metilen tetrahidrofolat dehidrogenaz 1 (MTHFD1) eksikliği	MTHFD tarafından kodlanan enzim mutasyonu

G) Anhidrotik ektodermal displazi, immün yetmezlikle birlikte (EDA-ID)

Hastalık	Defektif gen
EDA-ID, NEMO /IKBKG eksikliği	NEMO(IKBKG)
EDA-ID, IKBA fonksiyon kazanım mutasyonu	IKBA (NFKIAB)
EDA-ID, IKBK fonksiyon kazanım mutasyonu	IKBB

H) Diğer defektler

Hastalık	Defektif gen
Kalsiyum kanal defektleri(ORAI-1 eksikliği, STIM1 eksikliği)	ORAI1, STIM1
Hepatik veno-oklüziv hastalık, immün yetmezlikle birlikte (VODI)	SP110 tarafından kodlanan nükleer body protein mutasyonu
Fasiyal dismorfizm, immünyetmezlik, livedo, boy kısalığı (FILS) sendromu	POLE1
İmmün yetmezlikle birlikte görülen multiple intestinal atrezi	TTC7A
Vici sendromu, EPG5 eksikliği	EPG5
Pürin nukleosid fosforilaz (PNP) eksikliği	PNP
HOIL1 eksikliği	HOIL1/RBCK1
HOIP eksikliği	HOIP1 (/RNF31)
Hennekam-lenfanjektazi, lenfödem sendromu	CCBE1
STAT5B eksikliği	STAT5B
BCL11B eksikliği	BCL11B
Kabuki sendromu	KMT2D(MLL2), KDM6A
Wiedemann-Steiner sendromu	KMT2A(MLL)
İmmün yetmezlikle birlikte gelişim geriliği, hipohomosisteinemi, IMDDHH	NFE2L2
Trikohepatoenterik sendrom	TTC37, SKIV2L

2.5.3. Antikor Eksikliğinin ön planda olduğu Primer İmmün Yetmezlikler

Tablo 5: Antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezliklerin sınıflandırılması (IUIS 2019)

A) B lenfositlerde azalma veya B lenfosit yokluğu ve tüm immunglobulin izotiplerinde düşüklük ile karakterize PİY

Hastalık	Defektif gen
Bruton hastalığı, Bruton tirozin kinaz eksikliği (X'e bağlı agammaglobulinemi)	<i>BTK</i>
μ ağır zincir eksikliği	μ ağır zincir (<i>IGHM</i>)
$\lambda 5$ eksikliği	$\lambda 5$ (<i>IGLL1</i>)
Ig α eksikliği	<i>Iga</i> (<i>CD79A</i>)
Ig β eksikliği	<i>Igb</i> (<i>CD79B</i>)
BLNK eksikliği	<i>BLNK</i>
PI3KR1 eksikliği (p85 eksikliği)	<i>PIK3R1</i>
p110 δ eksikliği	<i>PIK3CD</i>
ZIP7 eksikliği	<i>SCL39A7</i>
E47 transkripsiyon faktör eksikliği	<i>TCF3</i>
Hoffman sendromu	<i>TOP2B</i>

B) Düşük veya normal B hücre sayısı ve en az 2 Ig izotipinde düşüklük ile karakterize PİY (Yaygın değişken immün yetmezlik)

Hastalık	Defektif gen
CD19 eksikliği	<i>CD19</i>
CD81 eksikliği	<i>CD81</i>
CD20 eksikliği	<i>CD20</i>
CD21 eksikliği	<i>CD21</i>
TACI eksikliği	<i>TNFRSF13B</i> (<i>TACI</i>)
BAFF reseptör eksikliği	<i>TNFRSF13C</i> (<i>BAFF-R</i>)
TWEAK eksikliği	<i>TWEAK</i> (<i>TNFSF12</i>)
IRF2BP2 eksikliği	<i>IRF2BP2</i>
IKAROS haploinsufficiency	<i>IKZF1</i>
ATP6AP1 eksikliği	<i>ATP6AP1</i>
NFKB1 eksikliği	<i>NFKB1</i>
NFKB2 eksikliği	<i>NFKB2</i>
MOGS (Mannozi oligosakkarid glukozidaz) eksikliği	<i>MOGS</i>
TRNT1 eksikliği	<i>TRNT1</i>
TTC37 eksikliği	<i>TTC37</i>
Aktive p110 δ sendromu (APDS)	<i>PIK3CD, PIK3R1</i>
PTEN eksikliği	<i>PTEN</i>
ARHGEF1 eksikliği	<i>ARHGEF</i>
SH3KBP1 eksikliği	<i>SEC61A1</i>
RAC2 eksikliği	<i>RAC2</i>

C) Immunglobulin İzotip Dönüşüm Bozuklukları (Hiper IgM Sendromları)

Hastalık	Defektif gen
AID eksikliği	<i>AICDA</i>
UNG eksikliği	<i>UNG</i>
INO80	<i>INO80</i> kromatin remodeling kompleks; DNA tamir bozukluğu
MSH6 eksikliği	<i>MSH6</i>

D) Genellikle Normal B Hücreler ile Birlikte Görülen İzotip, Hafif Zincir veya Fonksiyonel Eksiklikleri

Hastalık	Defektif gen
Selektif IgA eksikliği	
Selektif IgM eksikliği	
Ig ağır zincir mutasyon ve delesyonu	14q32'de mutasyon veya kromozomal delesyon
IGKC eksikliği	Kappa constant gen mutasyonu
İzole IgG subgrup eksikliği	
IgA ile birlikte IgG subgrup eksikliği	
Spesifik antikor eksikliği normal Ig konstantrasyonu ve normal B hücre sayısı ile birlikte	
Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi	
CARD11 fonksiyon kazanımı mutasyonu	CARD 11

2.5.4. İmmün Disregulasyonla seyreden Primer İmmün Yetmezlikler

Tablo 6: İmmün disregulasyonla seyreden immün yetmezliklerin sınıflandırılması (IUIS 2019)

A) Familial hemofagositik lenfhistiyositoz (FHL) ve EBV'ye yatkınlıkla giden sendromlar

Hastalık	Defektif gen
FHL sendromu –hipopigmentasyonun eşlik etmediği	
Perforin eksikliği (FHL2)	PRF1
UNC13D / Munc13-4 eksikliği (FHL3)	UNC13D
Syntaxin 11 eksikliği (FHL4)	STX11
STXBP2 / Munc18-2 eksikliği (FHL5)	STXBP2
FAAP24 eksikliği	FAAP24
SLC7A7 eksikliği	SLC7A7
FHL sendromu-hipopigmentasyonla birlikte giden sendromlar	
Chediak-Higashi sendromu	LYST
Griscelli sendromu type 2	RAB27A
Hermansky-Pudlak sendromu, tip 2	AP3B1
Hermansky-Pudlak sendromu, tip 9	PLDN
EBV'ye yatkınlıkla giden sendromlar	
RASGRP1 eksikliği	RASGRP1
CD70 eksikliği	CD70(TNFSF7)
CTPS1 eksikliği	CTPS1
CD137 eksikliği	TNFRSF9
RLTPR (CARMIL 2) eksikliği	RLTPR
X'e bağlı magnezyum EBV ve neoplazi ile ilişkili sendrom (XMEN)	MAGT1
PRKCD eksikliği	PRKCD
XLP1	SH2DIA
XLP2	XIAP
CD27 eksikliği	CD27 (TNFRSF7)

B) Otoimmünite ve/veya lenfoproliferasyon ile karakterize immün disregülasyon sendromları

Hastalık	Defektif gen
Tregülatör hücre defektleri ile gitmeyen	
APECED (APS-1), otoimmün poliendokrinopati, candidiazis ve ektodermal distrofi	<i>AIRE</i>
ITCH eksikliği	<i>ITCH</i>
Tripeptidil-Peptidaz II eksikliği	<i>TPP2</i>
JAK eksikliği	<i>JAK1</i>
Prolidaz eksikliği	<i>PEPD</i>
Tregülatör hücre defektleri ile giden	
IPEX, immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X' e bağlı	<i>FOXP3</i>
CD25 eksikliği	<i>IL2RA</i>
CTLA4 eksikliği	<i>CTLA4</i>
LRBA eksikliği	<i>LRBA</i>
STAT3 fonksiyon kazanımı mutasyonları	<i>STAT3</i>
BACH2 eksikliği	<i>BACH2</i>
CD122 eksikliği	<i>IL2RB</i>
DEF6 eksikliği	<i>DEF6</i>
FERMT1 eksikliği	<i>FERMT1</i>
Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS)	
ALPS-FAS	<i>TNFRSF6</i>
ALPS-FASLG	<i>TNFSF6</i>
ALPS-Caspase10	<i>CASP10</i>
ALPS-Caspase 8	<i>CASP8</i>
FADD eksikliği	<i>FADD</i>
Erken başlangıçlı kolit ile birlikte olan immün disregülasyon	
IL-10 eksikliği	<i>IL10</i>
IL-10R α eksikliği	<i>IL10RA</i>
IL-10R β eksikliği	<i>IL10RB</i>
NFAT5 haploetersizliği	<i>NFAT5</i>
TGFR1 eksikliği	<i>TGFB1</i>
RIPK1 eksikliği	<i>RIPK1</i>

2.5.5. Fagositlerin Sayı ve/veya Fonksiyonlarındaki bozuklukla giden Primer İmmün Yetmezlikler

Tablo 7: Fagositlerin sayı ve/veya fonksiyonlarındaki bozuklukla giden immün yetmezliklerin sınıflandırılması (IUIS 2019)

Hastalık	Defektif gen
Konjenital Nötropeniler- Sendromla ilişkili olan	
Shwachman-Diamond Sendromu	<i>DNAIC21, EFL1, SBDS</i>
G6PC3 eksikliği (SCN4)	<i>G6PC3</i>
Glikojen depo hastalığı tip 1b	<i>G6PT1 (Glucose-6-phosphate transporter 1)</i>
Cohen sendromu	<i>COH1</i>
3-Metilglutakonik asidüri	<i>CLPB</i>
Barth Sendromu (3-Metilglutakonik asidüri Tip2)	<i>TAZ</i>
Clericuzio sendromu, nötropeni ile birlikte poikiloderma	<i>C16ORF57 (USB1)</i>
VPS45 eksikliği(SCN5)	<i>VPS45</i>
JAGN1 eksikliği	<i>JAGN1</i>
WDR1 eksikliği	<i>WDR1</i>
SMARCD2 eksikliği	<i>SMARCD2</i>
Spesifik granül eksikliği	<i>CEBPE</i>
HYOU1 eksikliği	<i>HYOU1</i>
P14/LAMTOR2 eksikliği	<i>LAMTOR2</i>
Konjenital Nötropeniler- Sendromla ilişkili olmayan	
Elastaz eksikliği (SCN1)	<i>ELANE</i>
Kostmann Hastalığı (SCN3)	<i>HAX1</i>
GFI 1 eksikliği (SCN2),	<i>GFI1</i>
X'e bağlı nötropeni/myelodisplazi	<i>WAS</i>
G-CSF reseptör eksikliği	<i>CSF3R</i>
Nötropeni ile giden kombine immün yetmezlik	<i>MKL1</i>
Konjenital fagosit işlev defekti ile giden (Sendromla ilişkili olan)	
Lökosit adhezyon defekti tip 1 (LAD1)	<i>ITGB2</i>
Lökosit adhezyon defekti tip 2 (LAD2)	<i>SLC35C1</i>
Lökosit adhezyon defekti tip 3 (LAD3)	<i>KINDLIN3</i>
Kistik fibrozis	<i>CFTR</i>
Lokalize juvenil periodontis	<i>FPR1</i>
Papillon-Lefèvre Sendromu	<i>CTSC</i>
β-actin eksikliği	<i>ACTB</i>
Konjenital fagosit işlev defekti ile giden (Sendromla ilişkili olmayan)	
NBT testi normal	
GATA 2 eksikliği	<i>GATA2</i>
Pulmoner alveolar proteinozis	<i>CSF2RA, CSF2RB</i>
NBT testi anormal	
Kronik granümatöz hastalık	<i>CYBB (gp91phox), NCF1 (p47phox), CYBA (p22phox), NCF4 (p40phox), NCF2 (p67phox), CYBC1</i>
Rac 2 eksikliği	<i>Rac2</i>
G6PD eksikliği	<i>G6PD</i>

2.5.6. Doğal İmmünite Bozuklukları

Tablo 8: Doğal immünite bozuklukları (UIS 2019)

Hastalık	Defektif gen
İnvaziv bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlıkla giden	
IRAK4 eksikliği	<i>IRAK4</i>
MyD88 eksikliği	<i>MYD88</i>
IRAK1 eksikliği	<i>IRAK1</i>
TIRAP eksikliği	<i>TIRAP</i>
İzole konjenital aspleni	<i>RPSA, HMOX</i>
Parazitik ve Fungal enfeksiyonlara yatkınlıkla giden	
Mukokutanöz kandidiyazis	
STAT1 defekti	<i>STAT1</i> fonksiyon kazandırıcı mutasyon
IL17F eksikliği	<i>IL17F</i>
IL17RA eksikliği	<i>IL17RA</i>
IL17RC eksikliği	<i>IL17RC</i>
ACT1 eksikliği	<i>ACT1</i>
CARD9 eksikliği	<i>CARD9</i>
Trypanosomiazis	<i>APOL1</i>
Diğerleri	
Osteopetrozis	<i>TNFRSF11A, PLEKHM1, TCIRG1, CLCN7, OSTM1, SNX10, TNFSF11</i>
Hidradenitis süpürativa	<i>PSENEN, NCSTN, PSEN</i>
Akut karaciğer yetmezliği ile giden NBAS eksikliği	<i>NBAS</i>
Akut nekrozitan ensefalopati	<i>RANBP2</i>
IRF4 haploinsufficiency	<i>IRF4</i>
Mikobakteriyel Hastalıklara Mendelien Yatkınlıkla Giden (MSMD)	
IL-12 ve IL-23 reseptör $\beta 1$ zincir eksikliği	<i>IL12RB1</i>
IL-12p40 eksikliği	<i>IL12B</i>
IFN- γ reseptör 1 eksikliği	<i>IFNGR1</i>
IFN- γ reseptör 2 eksikliği	<i>IFNGR2</i>
STAT1 eksikliği	<i>STAT1</i>
Makrofaj gp91 phox eksikliği	<i>CYBB</i>
IRF8 eksikliği	<i>IRF8</i>
Tyk2 eksikliği	<i>TYK2</i>
ISG15 eksikliği	<i>ISG15</i>
RORc eksikliği	<i>RORC</i>
JAK1 eksikliği	<i>JAK1</i>
SPPL2a eksikliği	<i>SPPL2A</i>
Viral enfeksiyonlara yatkınlıkla giden	
EVER1 eksikliği	<i>TMC6</i>
EVER2 eksikliği	<i>TMC8</i>
CIB1 eksikliği	<i>CIB1</i>
WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, infections, Myelokathexis) sendromu	<i>CXCR4</i>
STAT1 eksikliği	<i>STAT1</i>
STAT2 eksikliği	<i>STAT2</i>
IRF7 eksikliği	<i>IRF7</i>
IRF9 eksikliği	<i>IRF9</i>
IFNAR1 eksikliği	<i>IFNAR1</i>
IFNAR2 eksikliği	<i>IFNAR2</i>
CD16 eksikliği	<i>CD16</i>
MDA5 eksikliği (fonksiyon kaybettiren mutasyon)	<i>IFIH1</i>
RNA polimeraz 3 eksikliği	<i>POLR3A, POLR3C, POLR3F</i>
IL-18BP delesyonu	<i>IL18BP</i>

Herpes Simplex Ensefaliti (HSE) ile giden	
TLR3 eksikliği	<i>TLR3</i>
DBR1 eksikliği	<i>DBR1</i>
TICAM1 (TRIF) eksikliği	<i>TRIF</i>
IRF3 eksikliği	<i>IRF3</i>
UNC93B1 eksikliği	<i>UNC93B1</i>
TRAF3 eksikliği	<i>TRAF3</i>
TRIF eksikliği	<i>TRIF (TICAM1)</i>
TBK1 eksikliği	<i>NTBK1</i>

2.5.7. Otoinflatuar Hastalıklar

Tablo 9: Otoinflatuar hastahkların sınıflandırılması (IUIS 2019)

A) Tekrarlayan inflamasyonla giden hastalıklar

Hastalık	Defektif gen
Ailevi Akdeniz Ateşi	<i>MEFV</i>
Mevalonat kinaz eksikliği (Hyper IgD sendromu)	<i>MVK</i>
TNF reseptör-ilişkili periyodik sendromu (TRAPS)	<i>TNFRSF1A</i>

B) Ürtikeryal döküntü ve sistemik inflamasyon ile giden hastalıklar

Hastalık	Defektif gen
Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (CAPS)	<i>NLRP3, NLRP12</i>
Muckle-Wells sendromu	<i>NLRP3 (NALP3, CIAS1, PYPAF1)</i>
Neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık (NOMID) veya kronik infantil nörolojik kutanöz ve eklem sendromu (CINCA)	<i>NLRP3 CIAS1</i>
A20 haploinsufficiency	<i>TNFAIP3</i>
PLAID (PLCγ2 ilişkili antikor eksikliği ve immün disregülasyon) Ailevi soğuk otoenflatuvar sendrom	<i>PLCG2</i>
NLRP1 eksikliği	<i>NLRP1</i>

C) Diğerleri

Hastalık	Defektif gen
CANDLE sendromu	<i>PSMB8, PSMG2</i>
COPA eksikliği	<i>COPA</i>
NLR4-MAS (Makrofaj aktivasyon sendromu)	<i>NLR4</i>
NLRP1 fonksiyon kazandıran mutasyonu	<i>NLRP1</i>
ALPI eksikliği	<i>ALP1</i>
TRIM22 eksikliği	<i>TRIM22</i>
TIM3 eksikliği	<i>HAVCR2</i>

D) Steril inflamasyon (cilt, kemik, eklem) ile giden hastalıklar

Hastalık	Defektif gen
Kemik – Eklem bulguları baskın olan	
Pyojenik steril artrit, pyoderma gangrenozum, akne (PAPA) sendromu	<i>PSTPIP1 (2BP1)</i>
Kronik rekürren multifokal osteomyelit ve konjenital diseritropoetik anemi (Majeed sendromu)	<i>LPIN2</i>
DIRA (İnterlökin 1 Reseptör Antagonist eksikliği)	<i>IL1RN</i>
Kerubism	<i>SH3BP2</i>

Cilt bulguları baskın olan	
Blau sendromu	<i>NOD2</i>
CAMPS (CARD14 mediated psoriasis)	<i>CARD14</i>
DITRA (IL-36 reseptör antagonist eksikliği)	<i>IL36RN</i>
ADAM17 delesyonu	<i>ADAM17</i>
SLC29A3 mutasyonu	<i>SLC29A3</i>
Otulipeni / ORAS	<i>OTULIN</i>
AP1S3 eksikliği	<i>AP1S3</i>

E) Tip1 İnterferonopatiler

Hastalık	Defektif gen
TREX1 eksikliği, Aicardi- Goutieres sendromu 1 (AGS1)	<i>TREX1</i>
RNASEH2B eksikliği, AGS2	<i>RNASEH2B</i>
RNASEH2C eksikliği, AGS3	<i>RNASEH2C</i>
RNASEH2A eksikliği, AGS4	<i>RNASEH2A</i>
SAMHD1 eksikliği, AGS5	<i>SAMHD1</i>
ADAR1 eksikliği, AGS6	<i>ADAR1</i>
Aicardi-Goutieres syndrome 7 (AGS7)	<i>IFIH1</i>
İmmün disregülasyon ile birlikte olan spondiloenkondrodisplazi (SPENCD)	<i>ACP5</i>
STING–ilişkili vaskülopati, infantil başlangıç	<i>TMEM173</i>
ADA2 eksikliği	<i>CECR1</i>
X’e bağlı retikülat pigmenter bozukluk	<i>POLA1</i>
USP18 eksikliği	<i>USP18</i>
Pediyatrik sistemik lupus eritematozus	<i>DNASE1L3</i>
OAS eksikliği	<i>OAS1</i>

2.5.8. Kompleman Eksiklikleri

Tablo 10: Kompleman eksiklikleri sınıflandırılması (IUIS 2019)

A) Enfeksiyona yüksek yatkınlıkla seyreden hastalıklar

Hastalık	Defektif gen
Neisseria enfeksiyonları	
C5 eksikliği	<i>C5</i>
C6 eksikliği	<i>C6</i>
C7 eksikliği	<i>C7</i>
C8 α - γ eksikliği	<i>C8A, C8G</i>
C8 β eksikliği	<i>C8B</i>
C9 eksikliği	<i>C9</i>
Properdin eksikliği	<i>CFP</i>
Faktör D eksikliği	<i>CFD</i>
Tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar	
C3 ün fonksiyon kaybettiren mutasyonu	<i>C3</i>
MASP2 eksikliği	<i>MASP2</i>
Ficolin 3 eksikliği	<i>FCN3</i>
Factor B eksikliği	<i>CFB</i>

B) Enfeksiyona düşük yatkınlıkla seyreden hastalıklar

Hastalık	Defektif gen
SLE benzeri sendrom	
C1q eksikliği	<i>C1QA, C1QB, C1QC</i>
C1r eksikliği	<i>C1R</i>
C1s eksikliği	<i>C1S</i>
C4 eksikliği	<i>C4A, C4B</i>
C2 eksikliği	<i>C2</i>
Atipik Hemolitik Üremik Sendrom	
C3 eksikliği	<i>C3</i>
Faktör B nin fonksiyon kazandıran mutasyonu	<i>CFB</i>
Faktör H eksikliği	<i>CFH</i>
Factor H ilişkili protein eksikliği	<i>CFHR1-5</i>
Faktör I eksikliği	<i>CFI</i>
Trombomodulin eksikliği	<i>THBD</i>
Membran Kofactor Protein (CD46)	<i>CD46</i>
Diğerleri	
C1 inhibitör eksikliği	<i>SERPING1</i>
Membran Atak Kompleks İnhibitor (CD59)	<i>CD59</i>
CD55 eksikliği (CHAPLE hastalığı)	<i>CD55</i>
Periodontal Ehlers Danlos	<i>C1R,C1S</i>

2.5.9. Kemik iliği yetmezliği ile giden Primer İmmün Yetmezlikler**Tablo 11:** Kemik iliği yetmezliği ile giden primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması (IUIS 2019)

Hastalık	Defektif gen
Fanconi anemisi Tip A-W	<i>FANCA, FANCC, BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, XRCC9, FANCI, BRIP1, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51C, SLX4, ERCC4, RAD51, BRCA1, UBE2T, XRCC2, MAD2L2, RFW3, FANCB</i>
Diskeratozis konjenita (DKC)	
Dyskerin eksikliğine bağlı X'e bağlı DKC	<i>DKC1</i>
Otozomal resesif DKC, NHP 2 (nucleolar protein family A member 2) eksikliği	<i>NOLA2</i>
Otozomal resesif DKC, NHP3 (nucleolar protein family A member 3) veya NOP10 eksikliği	<i>NOLA3 (NOP10, PCFT)</i>
Otozomal resesif DKC, RTEL1 (regulator of telomere elongation) eksikliği	<i>RTEL1</i>
Otozomal dominant DKC, TERC eksikliği	<i>TERC</i>
Otozomal dominant DKC, TERT eksikliği	<i>TERT</i>
Otozomal dominant DKC, TINF2 eksikliği	<i>TINF2</i>
Otozomal dominant/resesif DKC, TPP1 eksikliği	<i>TPP1</i>
Otozomal resesif DKC, DCLRE1B eksikliği	<i>DCLRE1B/ SNM1/ APOLLO: DNA CROSS-LINK REPAIR PROTEIN 1B</i>
Otozomal resesif DKC, PARN eksikliği	<i>PARN (polyadenylatespecific ribonuclease)</i>
Kemik iliği yetmezliği sendromu	
SRP72 eksikliği	<i>SRP72</i>
BMFSS (Bone marrow failure sendromu)	<i>TP53</i>
Diğerleri	
MIRAGE sendromu	<i>SAMD9</i>
Ataksi pansitopeni sendromu	<i>SAMD9L</i>
COATS plus Sendromu	<i>STN1, CTC1</i>

2.5.10. Primer İmmün Yetmezlik Fenokopileri

Tablo 12: Primer immün yetmezlik fenokopilerinin sınıflandırılması (IUIS 2019)

A) Somatik mutasyonlarla ilişkili hastalıklar

Hastalık	Defektif gen
Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS–SFAS)	<i>TNFRSF6</i>
RAS-ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalık (RALD)	<i>KRAS</i>
RAS-ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalık (RALD)	<i>NRAS</i>
Kryopyrinopati (Muckle-Wells /CINCA/NOMID like syndrome),	<i>NLRP3</i>
Hipereozinofilik sendrom	<i>STAT5b</i>

B) Otoantikorlarla ilişkili hastalıklar

Hastalık	Defektif gen
Kronik mukokütanöz candidiazis (izole veya APECED sendromu ile birlikte)	<i>AIRE</i> <i>IL-17 ve/veya IL-22'ye karşı otoantikor</i>
Erişkin başlangıçlı immün yetmezlik	<i>IFN gamma'ya karşı otoantikor</i>
Tekrarlayan deri enfeksiyonları	<i>IL-6'ya karşı otoantikor</i>
Pulmoner alveolar proteinozis	<i>GM-CSF'ye karşı otoantikor</i>
Hereditör anjiyoödem	<i>CI inhibitör'e karşı otoantikor</i>
Atipik Hemolitik Üremik Sendrom	<i>Kompleman faktör H'ye karşı otoantikor</i>
Timoma ile birlikte hipogamaglobulinemi (Good sendromu)	<i>Çeşitli sitokinlere karşı otoantikorlar</i>

2.6. Primer İmmün Yetmezlikli Hastalarda Tedavi

Primer immün yetmezlik tanısı alan hastalarda immün yetmezliğin tipine ve derecesine göre farklı tedaviler uygulanmaktadır. Tedavide amaç; yaşam kalitesini artırmak ve hastalıkla yaşamayı öğretebilmektir. Tedavide prensipler; enfeksiyonların önlenmesi, enfeksiyonların erken tanınması ve sepsis riskine yönelik bunların hızlı ve agresif tedavisi, organ hasarlarının engellenmesi, malnütrisyonun önlenmesi, büyüme ve gelişmenin sağlanmasıdır (27).

2.6.1.Genel Tedavi Yaklaşımları

I. Spesifik ve/veya küratif tedaviler

✓ İVİG

✓ Hematopoetik büyüme faktörleri (G-CSF, GM-CSF)

- ✓ Sitokinler (IFN-gama, IL-2)
- ✓ Enzim replasmanı (ADA eksikliği)
- ✓ Granülosit transfüzyonları
- ✓ HSHT (hematopoietik kök hücre nakli)
- ✓ Gen tedavisi

II. Destekleyici tedaviler:

- ✓ Beslenme (ihtiyacı olan protein ve kalori ihtiyacının karşılanması, TPN)
- ✓ Kan ve kan ürünleri (eritrosit, trombosit süspansiyonları, plazma, albümin gibi)
- ✓ Antimikrobiyal ajanlar

III. Koruyucu yaklaşımlar:

- ✓ Özel aşılama
- ✓ Profilaktik antibiyotik kullanımı
- ✓ Profilaktik immünoglobulin kullanımı

2.6.1.i. IVIG (İntravenöz İmmünglobulin): Semptomatik IgG düşüklüğü ve/veya spesifik antikor eksikliği olan primer immün yetmezliklerde tedavinin ana parçasıdır. IgG'nin katabolizma hızı ve amaçlanan IgG düzeyi (>500 mg/dl) hastalarda uygulanması gereken İVİG dozu ve dozlar arasındaki süreyi belirler. Başlangıç dozu 400 mg/kg/ay'dır (28).

2.6.1.ii. SCIG (Subkutan İmmünglobulin): Hastanın kendi uygulayabilir olması, güvenli bir yöntem olması, hastaların yaşam kalitesini artırması nedeniyle önem kazanmıştır (29,30).

2.6.1.iii. Kök Hücre Nakli ile İyileşebilen Primer İmmün Yetmezlikler: PİY hızlı tanı sayesinde etkilenen çocukların HSHT ile kür şansı olmaktadır. Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY) ler ve diğer pek çok PİY'ler allojenik HSHT ile tedavi edilmektedir. AKİY, pediatrik bir acildir. Kemik iliği transplantasyonu yapılmadığı takdirde bir yaş içerisinde ölümle sonuçlanabilmektedir. İlk 3,5 ayda yapılacak idantik / non-idantik nakiller yaşam kurtarıcıdır. HSHT ile iyileşen diğer PİY'lerden bazıları; Diğer kombine immün yetmezlikler (KİY), Omenn Sendromu, LAD-I eksikliği, MHC Klas II Eksikliği, WAS (Wiskott Aldrich Sendromu), Di-George Sendromu, KGH (Kronik granüloematöz hastalık), PNP eksikliğidir (31,32). Kök hücre kaynakları HLA

uyumlu kardeş veya diğer aile üyeleri, HLA uyumlu veya kısmi uyumlu akraba dışı donör ve HLA haploidentikal donör (genellikle ebeveyn)'den oluşur. Umbilikal kordon kanı, periferik kan ve kemik iliği kök hücre kaynağı olarak kullanılır (33).

PİY hastalıkları yenidoğan döneminden erişkinliğe her yaşta, farklı bulgularla ortaya çıkabilir. Bunların başlıcaları; enfeksiyon, otoimmünite, inflamasyon, malignite, alerji, bronşiektazidir.

2.7. Primer İmmün Yetmezlikli Hastalarda Enfeksiyon

Primer immün yetmezliklerde sıklığı artmış enfeksiyonlar ilk başvuru semptomu olarak karşımıza çıkmaktadır. Genellikle sık, süresi uzun, beklenenden ağır geçirilen, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ya da alışılmışın dışında ajanlarla oluşan enfeksiyonlar görülmektedir. Literatürdeki çalışmalarda PİY'li hastalarda genel olarak ilk başvuru semptomları olarak sırasıyla; tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, kronik diyare, persistan oral kandidiyazis olarak gösterilmiştir (34). Hastaların enfeksiyonları antibiyotiklerin sık ve uzun süreli kullanımını ve hatta bazı durumlarda gereksiz hastane yatışlarını gerektirse de, bu gruptaki hastalar sağlıklı çocuklardan farklı olarak daha dikkatli tedavi edilmelidir.

Enfeksiyon döneminde izole edilen mikroorganizmaların tipi de etkilenmiş olan immün sistem komponenti konusunda ipucu vermektedir. Gram negatif organizmalar, virüsler, protozoalar veya mikobakteriler hücresel immün yetmezliği olan bireylerde görülürken, *Streptococcus pneumoniae* veya *Haemophilus influenzae* gibi gram pozitif kapsüllü bakteriler ve mikoplazma enfeksiyonlarına yatkınlık humoral immün yetmezliklerde ortaya çıkmaktadır. Kronik granülomatöz hastalık gibi fagositer sistem defektlerinde stafilokokkal enfeksiyonlara gram negatif ajanlara (*Klebsiella*, *Serratia* gibi) ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlık olmaktadır. Kompleman sisteminin membran atak kompleks eksikliklerinde tekrarlayan neisserial enfeksiyonlar görülebilmektedir. PİY alt gruplarına göre enfeksiyon etkenleri Tablo 13'te bulunmaktadır (35).

Tablo 13: Primer İmmün Yetmezlik hastalıklarında ana gruplara göre enfeksiyon etkenleri

PİY Grup Etken	Antikor eksiklikleri	Kombine immün yetmezlikler	Fagositer defektler	Kompleman eksiklikleri
Virüs	Enterovirüsler	Tüm viruslar özellikle; Parainfluenza tip 3 CMV RSV EBV	-	-
Bakteri	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Antikor eksikliklerinde görülenlere ek olarak; <i>S. typhi</i> <i>L. Monocytogenes</i> ve enterik flora	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Nocardia asteroides</i> <i>S. typhi</i>	Antikor eksikliklerinde görülenlere ek olarak; <i>N. meningitidis</i> özellikle geç kompleman eksikliklerinde
Mikobakteri	-	BCG dahil non- tuberküloz etkenler	BCG dahil non-tuberküloz etkenler	-
Mantar	-	<i>Candida</i> türleri <i>Aspergillus</i> türleri <i>C. neoformans</i> <i>H. capsulatum</i>	<i>Candida</i> türleri <i>Aspergillus</i> türleri	-
Parazit	<i>Giardia lamblia</i>	<i>P. jiroveci</i>	-	-

Enfeksiyon hastalıklarının kesin tanısı etken mikroorganizmanın ortaya çıkarılması ile konur ki, bunun için mikrobiyolojik ve serolojik yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu testler genelde zaman alıcı ve bazen de pahalı olabilmektedir. Tanıda daha hızlı ve kolay uygulanabilen indirekt yöntemler ise enfeksiyon hastalığının varlığı konusunda hekime yol gösterici olmaktadır. Enfeksiyon, travma, inflamatuvar hastalıklar ve benzeri durumlarda inflamasyona yanıt olarak değişiklikler meydana gelmektedir. Oluşan bu yanıt akut faz olarak adlandırılır. Akut faz yanıtı metabolik, nöroendokrin, hematopoetik değişiklikleri kapsar. İnterlökin-1, interlökin-6, interlökin-8 ve tümör nekroz faktörü gibi pro-inflamatuvar sitokinler bu yanıtı başlatarak immün sistemi uyarır (36). Böylece enfeksiyonun vücuda olan zararlarının kontrol edilmesi amaçlanır. Ancak bu durum her zaman hastanın yararına sonuçlanmaz ve hatta septik şoka sebep olup ölüme neden olabilir. Akut faz yanıtı esnasında plazmada artan proteinler “pozitif akut faz proteinleri”, plazmada azalan proteinler ise “negatif akut faz proteinleri” olarak adlandırılırlar (Tablo 14-15) (37).

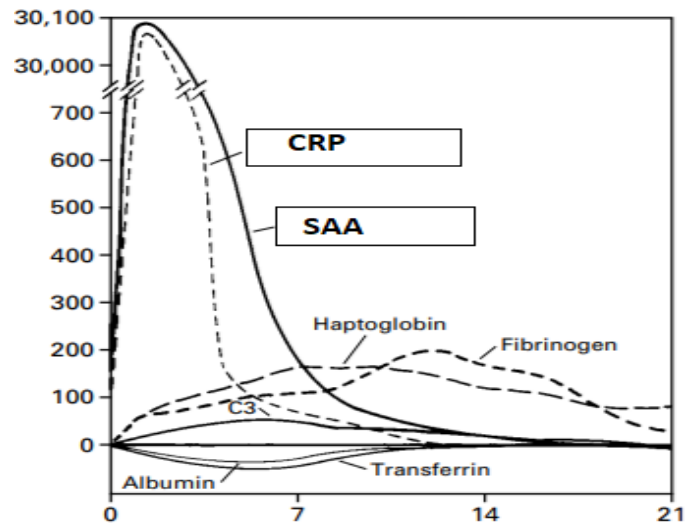
Tablo 14: Pozitif Akut Faz Proteinleri

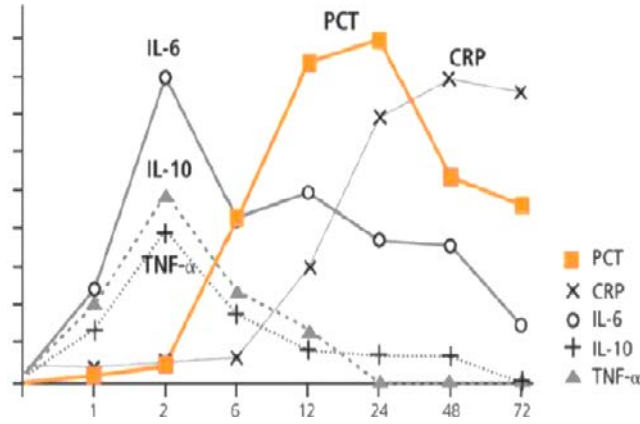
Pozitif Akut Faz Reaktanları	
C-reaktif protein (CRP)	Angiotensinojen
Kompleman sistemi (C3, C4, C5, C9)	Fibrinojen
Prokalsitonin	Plazminojen
Serum amiloid A (SAA)	α 1 Proteaz inhibitörü
Faktör B	Doku plazminojen aktivatörü
Lipopolisakkarit bağlayıcı protein	α 1 Antikimotripsin
α 1-Asit glikoprotein	Ürokinaz
C1 inhibitör	Protein S
Fibronektin	İnter α -tripsin inhibitörü
C4b bağlayıcı protein	Vitronektin
Ferritin	Seruloplazmin
Mannoz bağlayıcı lektin	Plazminojen aktivatör inhibitörü 1
IL-1 reseptör antagonisti	Haptoglobulin
Hemopeksin	Kininojen
Plazminojen	Sekretuar fosfolipaz A2
Granülosit koloni stimulan faktör	Pankreatik sekretuar tripsin

Tablo 15: Negatif Akut Faz Proteinleri

Negatif Akut Faz Reaktanları	
Albumin	Transferrin
Transtiretin	α 2-HS glikoprotein
α -fetoprotein (AFP)	Tiroksin bağlayan globulin
İnsülin büyüme faktörü-1	Faktör XII

İnflamasyon sonrasında akut faz reaktanlarının (AFR) artmaya başladığı zaman ve yarılanma ömrü birbirinden farklıdır. Şekil 5'te AFR'lerin bazıları gösterilmiştir (38). Biyobelirteçlerin bazılarına ilişkin veriler de Şekil 6 ve Tablo 16'da verilmiştir (39,40).

**Şekil 5:** İnflamatuvar uyarı sonrasında bazı akut faz proteinlerinin plazma konsantrasyonlarının günler içinde değişimi (38)



Şekil 6: İnflamatuvar uyarı sonrasında biyobelirteçlerden bazılarının saatler içinde değişimi (40)

Tablo 16: İnflamatuvar uyarı sonrasında bazı biyobelirteçlerin düzeylerinin değişim zamanı ve eşik değerleri

Biyobelirteç	Tip	Artmaya başladığı zaman	Yarılama ömrü
CRP	Akut faz proteini	4-6 sa	19 sa
Prokalsitonin	Pro-hormon	3-4 sa	24 - 48 sa
IL-6	Sitokin	1 sa	8 sa
Presepsin	sCD14	2 sa	4-5 sa

2.7.1. C Reaktif protein (CRP):

C-Reaktif Protein, 120 kDa ağırlığında, non-kovalent bağlı, beş alt birimden meydana gelen, "pentraxin" ailesinden bir prototip "akut faz proteini" dir. Bu yapı, serum amiloid A gibi diğer akut faz proteinleriyle benzerlik göstermektedir (41). CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24 - 48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. CRP düzeyi inflamasyon devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. İnflamasyon bittiğinde 3 - 7 gün içerisinde normale döner (42). CRP' nin hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkileri vardır (43). Önemli bir işlevi, fosfokolin bağlama yeteneğidir, böylece hem bu parçayı bulunduran yabancı patojenlerin, hem de hasarlı hücrelerin fosfolipid bileşenlerinin tanınmasını sağlar (44). CRP ayrıca kompleman sistemini aktive edebilir ve Fc reseptörleri aracılığıyla fagositik hücrelere bağlanabilir; böylece hem humoral hem de hücrel sistemler ile etkileşim yoluyla patojenlerin ortadan kaldırılmasına yardımcı olur. CRP düzeyi sağlıklı kişilerde 0-5 mg/l arasındadır.

2.7.2. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin; kalsitoninin prekürsörü bir peptid olup (prohormon), tiroid bezi parafoliküler hücrelerinden salınan, 116 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. Özgül bir proteazla kalsitonine döner. PCT yükselişi enfeksiyon başladıktan 2 - 6 saat sonra olur. 6 - 12 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Yarılanma ömrü 24 - 30 saattir. Yüksek PCT değerlerinin görüldüğü durumlar; bakteriyel sepsis, ciddi lokalize bakteriyel enfeksiyon (ağır pnömoni, menenjit, peritonit, akut piyelonefriti gibi), ağır nonenfeksiyöz inflamatuvar durumlar (majör yanıklar, ağır travma, akut multi organ yetmezliği, majör abdominal veya kardiyotorasik cerrahi gibi), medüller tiroid karsinomlarıdır (> 10.000 ng/mL) (45). Yapılan çalışmalarda PCT'nin bakteriyel sepsis vakalarını gösteren bir biyobelirteç olduğu ve mikrobiyal enfeksiyonun şiddeti ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (46,47). Bakteriyel / viral enfeksiyonların, enfeksiyöz / non-enfeksiyöz SIRS'ın ayırımında kullanıldığı saptanmıştır (48). Prokalsitonin düzeyi sağlıklı kişilerde 0.1 ng/mL'nin altındadır.

2.7.3. Eritrosit Sedimentasyon hızı (ESR - Sedimentasyon)

Plazmadaki eritrositlerin bir tüpte çökme hızı (mm/saat) olarak tanımlanır. ESR, akut faz yanıtının özellikle fibrinojen düzeylerinin dolaylı bir ölçümüdür (49). Sistemik ve lokalize inflamatuvar durumlar ve enfeksiyon hastalıkları, malign neoplazmalar, doku hasarı / iskemisi, travma durumlarında artış gösterir. ESR, eritrosit boyutu, şekli ve sayısındaki değişiklikler dahil olmak üzere, başka değişikliklerden de etkilenebilir. Yüksek konsantrasyonda antikoagülan makromoleküllerin olması, antikoagülan olarak heparin kullanılması, hiperkolesterolemi, pipetin eğik olması ve eritrositlerin sayısında azalma gibi durumlarda yalancı olarak hızlanırken; polisitemi (eritrositlerin çökeltilmesi diğer eritrositler tarafından engellenir), ağır lökositoz, orak hücreli anemi, anizositoz, akantositoz, yüksek doz steroidlerle tedavi, hipofibrinojenemi, kalp yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, pipetin dar olması, yüksek oda sıcaklığı gibi nedenlerle yalancı olarak yavaşlamaktadır (50). ESR değerleri yaşla birlikte artar ve kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Referans aralığının üst sınırı erkekler için (yıl olarak yaş) / 2 ve kadınlar için (yıl olarak yaş + 10) / 2'ye eşittir (51). Obezitede hem ESR hem de CRP yükselebilir (52); bu durum kısmen yağ dokusu tarafından interlökin-6 salgılanmasına bağlıdır.

2.7.4. Presepsin

Presepsin - CD14; mononükleer hücrelerin membranlarında bulunan, lipopolisakkaritlere (LPS) ve lipopolisakkarit / lipopolisakkarit bağlayıcı protein kompleksine (LPBP) yüksek afiniteli bir reseptör görevi yapan, yaklaşık 55 kDa ağırlığında bir proteindir. LPS-LPBP-CD14 kompleksi, kanda çözünebilir CD14'ü oluşturur (s CD14) (53). İnflamasyonda çeşitli sitokinlerin salınmasına yol açar ve TLR- 4 aracılığıyla endotoksin sinyalinin transdüksiyonu sağlar. Böylece sistematik inflamatuvar yanıtın aktivasyonunu sağlamaktadır (54).

Enfeksiyonun başlangıcından 2 saat sonra presepsin düzeylerinin arttığı, 3 saatte zirveye ulaştığı ve daha sonra 4-8 saatte kademeli olarak azaldığı gösterilmiştir. Presepsinin plazma yarılanma ömrü 4-5 saattir (55). Presepsinin üretim mekanizması, tavşan peritoneal lökositleri kullanılarak yapılan bir *in vitro* çalışmada gösterilmiştir (56-60). Presepsin konsantrasyonlarının ölçümünün sepsis teşhisinde, sepsisin şiddetinin değerlendirilmesinde, terapötik müdahalelere verilen klinik yanıtların izlenmesinde, mortalitenin öngörülmesinde yararlı olduğu bildirilmektedir (56).

2.7.5. Neopterin (NPT)

Neopterin, interferon gama (INF- γ) tarafından T lenfositlerce uyarıldıktan sonra aktive monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilir (61). Aktif yardımcı T lenfositler (Th1) ve NK hücreler tarafından salınan interferon- γ , NPT üretiminin en güçlü indükleyicisidir. Neopterinin biyolojik işlevi tam net değildir. Nitrik oksit sentezi ve oksijenin reaktif metabolitlerinin oluşumu ile ilişkilidir ve mikroorganizmalar için toksik olabilir. Artan konsantrasyonları endotel hasarı ve septik komplikasyon riski ile ilişkilidir (62). Kimyasal yapısı nedeniyle neopterin, pteridinler sınıfına aittir. Böbrekten değişmeden atılır.

Sağlıklı kişilerde 10 nmol/L'nin altındadır. Neopterin seviyeleri enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, allogreft reddi, kalp ve böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı gibi durumlarda yükselir. En yüksek NPT düzeylerinin septik şokta olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Enfeksiyonlarda belirli antikorların ortaya çıkmasından önce erken inflamasyon belirteci olarak yükselebilir (63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesine Ocak 2020 – Ekim 2021 tarihleri arasında ateş, dolaşım bozukluğu, solunum zorluğu gibi yakınma ve bulgularla başvuran ve/veya bakteriyemi, sepsis, septik şok ön tanısı ile hospitalize edilen 0-18 yaş arası, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı takibinde olan ya da yeni saptanan PİY hastaları dahil edilmiştir.

Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı izlem dosyaları ve elektronik kayıtlarından bu hastaların ilk semptomlarının görülme yaşı, tanı yaşı, izlem süresi, cinsiyet, anne baba arasındaki akrabalık durumu, ailede PİY öyküsü gibi demografik özelliklerin yanı sıra; başvuru anındaki semptomu, enfeksiyon tipi, enfeksiyon sıklığı, enfeksiyonla hospitalizasyon durumu, yoğun bakım ihtiyacı, takipte saptanan mikroorganizmalar ve tipleri, primer hastalık zemininde gelişen komplikasyonlar ve görülme yaşı, ilk tanı anındaki laboratuvar bulguları, akciğer grafisi, batin ultrasonografi (USG), yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) bulguları kaydedilmiştir. Hastaların sepsis ya da ciddi bakteriyel enfeksiyon ön tanısıyla yatışları döneminde yapılan laboratuvar verileri (hemogram, periferi yayma, CRP), etken mikroorganizma/odak varlığı, mikroorganizma tipi incelenmiştir. Bu sırada presepsin, prokalsitonin, neopterin için kan örnekleri alınmıştır.

Hastalar 2019 IUIS primer immün yetmezlikler sınıflandırmasına göre sınıflandırılmıştır. Tanı ve tanı gruplarını;

- 1) Antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler (Bruton hastalığı, izole IgG düşüklüğü olan PİY ön tanısı olan hasta grubu)
- 2) Fagositik hücrelerin sayısı ve/veya işlev bozukluğu ile giden immün yetmezlikler (Kronik granülomatoz hastalık)
- 3) İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler (LRBA mutasyonu, APACED sendromu, IL10RB mutasyonu)
- 4) Otoinflamatuvar hastalıklar (ADA2 eksikliği, NOD2 mutasyonu)
- 5) İntrinsik ve doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar (STAT1 defekti)

6) Kombine immün yetmezlikler (KÖY) (Hücresel ve humoral immün sistem defektleri) (T⁺AK Y, AK Y)

7) Sendromik  zellikleri olan kombine immün yetmezlikler (Di George sendromu, PNP eksikliği, Ataksi Telenjiektazi) oluşturmuştur.

Çalışmaya alınan araştırma ve kontrol grupları aşağıdaki gibidir.

Grup 1 (P Y tanılı hasta grup): P Y tanısı yeni almış ve/veya bilinen bir hastalık tanısıyla  ocuk  mm noloji takibinde olan 0-18 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların ateş, dolaşım bozukluğu, solunum zorluğu gibi yakınmalarının olması ve/veya bakteriyemi, sepsis, septik şok ön tanısı ile hospitalize edilmesi durumunda kanları ayrılmıştır. Otuz dokuz hastadan farklı zamanlarda enfeksiyon nedeniyle yatışlarında 43 ayrı örnek alınmıştır. Hastalarda intestinal lenfanjiektazi, protein kaybettiren enteropati gibi sekonder immün yetersizlik durumlarının varlığı, >18 yaşını geçmiş olması ve hasta ve/veya ailenin katılmak istememeleri çalışmanın dışlanma kriterlerini oluşturmuştur.

Grup 2 (Kontrol grubu): P Y tanılı hasta grup ile benzer yaş ve cinsiyette, komorbid herhangi bir hastalığı (endokrinolojik, immünolojik, romatolojik vb.) olmayan, genel pediatri polikliniğine kontrol amaçlı başvuran sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir (n=20). Aynı zamanda primer immün yetmezlik kesin tanısı olmayan, yaşına göre IgG değeri sınırda düşük olması nedeniyle tetkik edilmekte olan, başvuru anında aktif yakınması ya da semptomu olmayan, enfeksiyona bağlı sekel bulgusu eşlik etmeyen, rutin kontrol amaçlı gelen olgular sağlıklı kontrol grubuna dahil edilmiştir (n=17). Tüm grubun ayrıntılı fizik muayenesi yapılmıştır. Tam kan sayımı ve kan biyokimyasında enfeksiyon ya da başka bir hastalığı düşündürecek semptom ve bulgularının olmamasına ve herhangi bir ilaç tedavisi almamalarına dikkat edilmiştir.

3.2. Serum  rneklerinin Alınması

Tüm gruplardaki hastalardan ve kontrollerinden hastaneye başvuruları sırasında 2 cc kan  rneği EDTA'lı tüpe alınmıştır.  rnek alındıktan sonraki yarım saat içinde 1000 rpm devirde 15 dakika süre ile 2-8 C'de santrifüj edilip elde edilen

süpernatant plazma örnekleri ayrılarak; presepsin, neopterin ve prokalsitonin ELISA ile çalışılmasına kadar -80°C’de saklanmıştır.

3.3. Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Plazma presepsin, neopterin ve prokalsitonin düzeylerinin ölçümü Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Eğitim Laboratuvarı (AREL)’nda “enzyme-linked immunosorbent assay-ELISA” metodu ile ticari mikroELISA kiti kullanılarak yapılmıştır.

Plazma presepsin düzeyi ölçümünde kullanılan kitin (Human presepsin ELISA Kit, SunRed Biological Technology, Shanghai, Çin) analitik sensitivitesi 26.3 pg/mL, her yaş ve cinsiyette alt limit 30 pg/mL, üst limit 9000 pg/mL olarak belirtilmiştir. Test çift yönlü sandviç enzim immunoassay prensibine dayanmaktadır. Plazma örnekleri 1:20 dilüe (10 µL + 200 µL) edilerek çalışılmıştır. Plazma ve standart örnekleri, insan presepsin monoklonal antikoruna ile kaplanmış mikro-kuyucuklara eklenmiştir. Mikro-kuyucukların yüzeyinde kaplı olan antikorlar örnekteki antijenleri bağlamaktadır. İnkübasyon sonrasında ikincil antikor olarak biotin işaretli presepsin antikoruna ve HRP ile konjuge edilmiş streptavidin ilavesi ile immün kompleks oluşturulmuştur. Tekrar inkübasyon sonrasında yıkama prosedürü ile bağlanmayan enzim ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kromojen- substrat ilavesi ile renk değişimi izlenmiş, asit solüsyon eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır. Renk reaksiyonundaki absorbans değişim 450 nm’de ölçülmüştür (Multiskan EX spektrofotometre, Thermo Fisher Scientific, ABD). Mikro-kuyucuklarda ölçülen optik dansite, doğrudan plazma örneğinde ölçülen presepsin miktarı ile orantılıdır. Altı (6) farklı konsantrasyonda (0, 300, 600, 1200, 2400, 4800 pg/mL) standart dilüsyonları ile hazırlanan standart eğrisi kullanılarak presepsin düzeyleri hesaplanmıştır.

Plazma neopterin düzeyi ölçümünde kullanılan kitin (Human neopterin ELISA Kit, Fine Test, Wuhan, Çin) analitik sensitivitesi 0.094 ng/mL, her yaş ve cinsiyette alt limit 0.156 ng/mL, üst limit 10 ng/mL olarak belirtilmiştir. Test kompetitif (yarışmalı) ELISA prensibine dayanmaktadır. Plazma örnekleri 1:20 dilüe (10 µL + 200 µL) edilerek çalışılmıştır. Plazma ve standart örnekleri, neopterin ile kaplanmış mikro-kuyucuklara eklenmiştir. Örneklerde bulunan neopterin, mikro-kuyucuklarda sabit miktarda bulunan neopterin ile neopterin spesifik biotinlenmiş antikorlara bağlanmak için yarışmaktadır. Konjugat fazlası ve ‘bağlanmamış neopterin ve

standart' yıkama prosedürü ile ortamdan uzaklaştırılmıştır. HRP ile konjuge edilmiş streptavidin ilavesi ile immün kompleks oluşturulmuştur. İnkübasyon sonrasında kromojen substrat eklenmiş ve asit solüsyon ilavesi ile enzim-substrat reaksiyonu sonlandırılmıştır. Oluşan renk değişimi spektrofotometrik olarak 450 nm'de ölçülmüştür (Multiskan EX spektrofotometre, Thermo Fisher Scientific, ABD). Mikro-kuyucuklarda ölçülen optik dansite, doğrudan plazma örneğinde ölçülen analit miktarı ile orantılıdır. Sekiz (8) farklı konsantrasyonda (0, 0.156, 0.312, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10 ng/mL) standart dilüsyonları ile hazırlanan standart eğrisi kullanılarak neopterin düzeyleri hesaplanmıştır.

Plazma prokalsitonin düzeyi ölçümlerinde kullanılan kitin (Human prokalsitonin ELISA Kit, Fine Test, Wuhan, Çin) analitik sensitivitesi 18.75 pg/mL, her yaş ve cinsiyette alt limit 31.25 pg/mL, üst limit 2000 pg/mL olarak belirtilmiştir. Test sandviç enzim immunoassay prensibine dayanmaktadır. Plazma örnekleri 1:10 dilüe (10 µL + 100 µL) edilerek çalışılmıştır. Plazma ve standart örnekleri, insan prokalsitonin monoklonal antikoruna ile kaplanmış mikro-kuyucuklara eklenmiştir. İkincil antikor olarak biotin işaretli prokalsitonin antikoruna eklenerek yıkama prosedürü uygulanmış, HRP ile konjuge edilmiş streptavidin ilavesi ile immün kompleks oluşturulmuştur. Sonrasında tekrar yıkama prosedürü ile bağlanmayan konjugat ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kromojen-substrat ilavesi ile renk değişimi izlenmiş, asit solüsyon eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır. Renk reaksiyonundaki absorbans değişim 450 nm'de ölçülmüştür (Multiskan EX spektrofotometre, Thermo Fisher Scientific, ABD). Mikro-kuyucuklarda ölçülen optik dansite, doğrudan plazma örneğinde ölçülen prokalsitonin miktarı ile orantılıdır. Sekiz (8) farklı konsantrasyonda (0, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000 2000 pg/mL) standart dilüsyonları ile hazırlanan standart eğrisi kullanılarak presepsin düzeyleri hesaplanmıştır.

3.4. İstatiksel Analiz

IBM SPSS Statistics 25.0 Programı kullanılmıştır. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ($n < 50$) ve Kolmogorov-Smirnov ($n \geq 50$) testleriyle incelenmiştir. Nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma ve medyan (min-max) olarak verilmiştir. Nümerik değişkenler bakımından iki grup karşılaştırması için normal dağılıma uygunluk sağlanırsa Bağımsız iki örneklem t test,

normal dağılıma uygunluk sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi yapılmıştır. Nümerik değişkenler bakımından ikiden çok grup karşılaştırması için normal dağılıma uygunluk sağlanırsa Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Anlamlılık durumunda varyansların homojenliği sağlanmadığı için Dunnett T3 testi yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk sağlanmadığında ise Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Nümerik değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Hemogram parametrelerinden BKH, ANS, ALS, Hb, PLT, MPV (ortalama trombosit hacmi); biyobelirteçlerden CRP, prokalsitonin, presepsin, neopterinin tanısal doğruluğunu belirlemek ve optimal eşik değer elde etmek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmıştır ve eğri altında kalan alan %95 güven aralığı ile verilmiştir. Tüm hipotezler için anlamlılık düzeyi 0.05 kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler

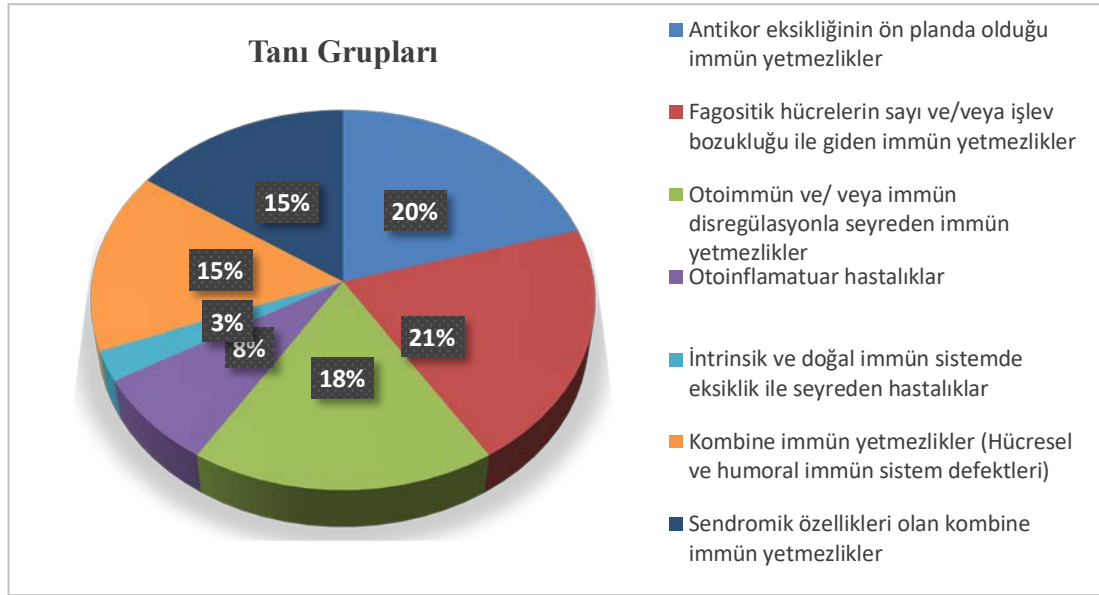
Çalışma grubunu; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi'ne Ocak 2020 – Ekim 2021 tarihleri arasında ateş, dolaşım bozukluğu, solunum zorluğu gibi yakınma ve bulgularla başvuran Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı takibinde olan ya da yeni saptanan primer immün yetmezlikli 39 birey oluşturmuştur. Bu gruptan enfeksiyon nedeniyle yatışlarında tekrarlayan başvurular nedeniyle 43 örnek alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubunu; PİY tanılı hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyette, komorbid herhangi bir hastalığı olmayan ve hipogamaglobulinemi ile izlenip kesin PİY tanısı olmayan, aktif yakınma ve semptomu olmayan 37 olgu oluşturmuştur. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının demografik bilgileri Tablo 17'de görülmektedir. Tüm grupta hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında 39 hastanın 13'ünü (%33.3) kız, 26'sını (%66.7) erkekler oluşturmuştur. Hasta grubun 18'inde (% 46.2) akraba evliliği, 15'inde (%38.5) aile öyküsü mevcuttur. Yedi hasta (%18) izlemde herhangi bir sebeple (pnömoni, genel durum bozukluğu, septik şok, aspirasyon, disritmi vb.) hayatlarını kaybetmiştir. Tüm hasta grubunda yaş ortancası 111 ay (4 – 216 ay), ilk semptom yaşı 28 ay (0-132 ay), tanı yaşı 52 ay (1-162 ay), izlem süresi 62 ay (4 - 241 ay) dır. Sağlıklı kontrol grubunda yaş ortancası 92 ay (9 – 199 ay) dır. Kontrol grubunun 17'sini (%45.9) kız, 20'sini (%54.1) erkekler oluşturmuştur.

Tablo 17: Araştırma grubunun demografik bilgileri

	Hasta grubu (n=39)	Sağlıklı grup (n=37)		
Yaş (ay)				
Ortalama + SD	111.5 ± 84.2	92.4 ± 56		
Medyan (Min – max)	104 (4 – 216)	95 (9 – 199)		
Semptom yaşı (ay)				
Ortalama + SD	28.3 ± 39.9			
Medyan (Min – max)	12 (0 – 132)			
Tanı yaşı (ay)				
Ortalama + SD	52.4 ± 36			
Medyan (Min – max)	36 (1 – 162)			
İzlem süresi (ay)				
Ortalama + SD	62.4 ± 40			
Medyan (Min – max)	40 (4 – 241)			
	Hasta grubu (n=39)	Yüzde (%)	Sağlıklı grup (n=37)	Yüzde (%)
Cinsiyet				
Kız	13	33.3	17	45.9
Erkek	26	66.7	20	54.1
Akraba evliliği	18	46.2		
Aile öyküsü varlığı	15	38.5		
Hayatta olma durumu	32	82.1	37	100

4.2. Tanı Grupları

Çalışma grubundaki 39 hastanın tanı dağılımlarını; kronik granüloamatöz hastalık (n=8), ataksi telenjektazi (n=4), T⁺ kombine immün yetmezlik (n=6), Bruton hastalığı (X'e bağlı agammaglobulinemi) (n=3), LRBA eksikliği (n=3), ADA2 eksikliği (n=1), Di George sendromu (n=1), PNP eksikliği (n=1), APACED sendromu (n=1), IL10RB mutasyonu (n=1), X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık (n=1), NOD2 mutasyonu (n=2), STAT1 defekti (n=1), immün disregülasyon sendromu (n=1), tanımlanmamış PİY (n=5) oluşturmuştur. Mevcut tanıları kapsayan tanı gruplarının dağılımı Şekil 7'de gösterilmektedir. Tanı grupları içinde antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler (%20.5, n=8) ile fagositik hücrelerin sayı ve/veya işlev bozuklukları ile giden immün yetmezlikler (%20.5, n=8) en sık görülen gruplar iken bunları %17.9 (n=7) ile otoimmün ve/veya immün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler izlemektedir.



Şekil 7: Tanı grupları

4.3. Klinik ve Laboratuvar Özellikler

Hasta grubun %87'sinin (n=34) tanı almadan önce ilk başvuru semptomu enfeksiyondur. İzlem süresi boyunca hastalardaki enfeksiyon sıklığı %66.7'sinde (n=26) yılda 6'dan az, %30.8'inde (n=12) yılda 6-12 arası saptanmıştır. Tamamı enfeksiyon ile en az bir kez hospitalize edilmiştir. İzlemde hastalarda görülen enfeksiyon tipleri; alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyemi, lenfadenit, menenjit, abse, gastroenterit, diaper dermatit, mastoidit, oral aft, osteomyelit, konjunktivit, otitis media, preseptal selülit, orbital selülit, sinüzit olarak belirlenmiştir. Bunlardan en sık görülen enfeksiyon tipi %87 (n=34) alt solunum yolu enfeksiyonu olarak saptanmıştır. Hastaların tanı anından itibaren enfeksiyon dönemlerinde alınan periferik / katater kan kültürü, transtrakeal aspirat kültürü, orta akım/sondalı idrar kültürü, boğaz - burun sürüntüsü, gaita kültürü, BOS kültürü, cilt lezyonlarından sürüntü örnekleri, abse drenaj kültürü sonuçları incelenmiştir. İzlem süreleri boyunca 4 hastada (%10.3) herhangi bir mikroorganizma saptanamamıştır. En sık görülen mikroorganizmalar bakteriyel, viral, fungal enfeksiyon etkenlerinin üçünün birlikteliği şeklindedir. (%33.3, n=13)

Hastalardan %53.8'nin (n=21) tanı anından itibaren izlem süresi boyunca yoğun bakım ihtiyacı olmamıştır. On sekiz olgu (% 46) en az bir kez enfeksiyon nedeni yoğun bakımda izlenmiştir. Hasta grupta tanı yaşından itibaren izlem süresince primer hastalık zemininde komplikasyonların görülme oranları Tablo 18'de

görülmektedir. Tüm hastaların %94.9'unda (n=37) izlemde gelişen komplikasyon mevcuttur. En sık görülen komplikasyonlar; splenomegali (%35.9, n=14), KVS bulguları (%35.9, n=14) ve lenfadenomegalidir (%41, n=16).

Tablo 18: Hasta grupta primer immün yetmezlik zemininde görülen komplikasyonlar ve görülme yaşları

	Sayı (n)	Yüzde (%)	Görülme yaşı (ay)
Komplikasyon	37	94.9	101.4 ± 71.6
Splenomegali	14	35.9	95.7 ± 83.5
Lenfadenomegali	16	41	110.5 ± 77.4
Kardiyovasküler sistem bulguları	14	35.9	71.1 ± 95.7
Otoimmünite	12	30.8	44.2 ± 52.3
Kas-iskelet sistemi bulguları	7	17.9	137.7 ± 71
Granülom	6	15.4	54.6 ± 65.6
İnflamatuvar barsak hastalığı	6	15.4	117.5 ± 74.2
Lenfoma	1	2.6	156
Diğer (Hepatomegali, endokrinopati, ürtiker, pankreatit)	24	61.5	82.2± 82.5

Hastaların ilk tanı anındaki laboratuvar ve görüntüleme bulguları retrospektif olarak izlem dosyaları ve elektronik kayıtlardan incelenmiştir. İlk başvuru laboratuvar bulgularında IgG, IgA, IgM, beyaz küre hücreleri (BKH), absolü nötrofil sayısı (ANS), absolü lenfosit sayısı (ALS), nötrofil/lenfosit oranı, hemoglobin, trombosit sayısı, lenfosit alt grupları, CRP, serum amiloid A (SAA), IgE değerleri ile akciğer grafisi, batın USG, HRCT bulguları kaydedilmiştir. Bunlara ait veriler Tablo 19'da görülmektedir.

Hastaların tanı anında %61.5'unda (n=24) akciğer grafisi bulguları; %46.2'sinde (n=18) batın USG bulguları, %51.3'ünde (n=20) HRCT bulguları mevcuttur. Akciğer grafisi bulguları sıklıkla; atelektazi, mikrokalsifikasyon, buzlu cam dansiteleri, periferik nodüller, plevral effüzyon şeklindedir. Batın USG bulguları sıklıkla; hepatosplenomegali, karaciğerde kist, karaciğerde abse, karaciğerde nodül / granülom, intestinal lenfadenopati şeklindedir. HRCT bulguları sıklıkla; fibroatelektazi, kalsifikasyon, bronşektazi, mediastinal lenf benzerleri, mozaik oligemi, granülom, nekrozitan pnömoni şeklindedir.

Tablo 19: Hasta grubun tanı anında laboratuvar ve görüntüleme bulguları

Laboratuvar bulguları	Değer (Ortalama $\pm$ SD)	Medyan (Min-max)
Ig G (mg/dl)	1030 $\pm$ 875.7	664 (134 – 3960)
Ig A (mg/dl)	87.3 $\pm$ 121.7	34 (5.9 – 608)
Ig M (mg/dl)	108.8 $\pm$ 92.8	77 (16.8 – 379)
BKH/mm ³	11136 $\pm$ 6567	10280 (680 – 25500)
Lenfosit/mm ³	3401 $\pm$ 2576	2970 (220 – 10900)
Nötrofil/mm ³	6382 $\pm$ 4960	4930 (10 – 19610)
Nötrofil/lenfosit oranı	3.2 $\pm$ 4.46	1.7 (0.01 - 25.1)
Trombosit/mm ³	347000 $\pm$ 155900	333000 (82000 – 796000)
Hb (gr/dl)	10.9 $\pm$ 1.9	10.9 (6.7 - 15.6)
CD3 %	63.5 $\pm$ 25.6	69.3 (1.4 – 98)
CD19 %	21.08 $\pm$ 19.6	17.7 (0 - 75.2)
CD 4 %	34.8 $\pm$ 18.9	35.6 (0.60 – 66)
CD8 %	22.5 $\pm$ 14.3	22.5 (0.26 - 67.9)
NK %	12.3 $\pm$ 14.5	5.8 (1.38 – 73.3)
HLA-DR %	10.3 $\pm$ 9.4	7.2 (0.12 – 30.3)
CRP (mg/l)	27.5 $\pm$ 48.1	9.7 (0 – 231)
SAA (Serum Amiloid A) (mg/l)	116.6 $\pm$ 175.1	41.4 (3 – 714)
Ig E (mg/dl)	60 $\pm$ 162	14.9 (0.01- 758)
Görüntüleme bulguları varlığı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Akciğer grafisi	24	61.5
Batın USG	18	46.2
HRCT	20	51.3

Başvuru anındaki laboratuvar bulguları yaşa göre normal değerler değerlendirilerek incelenmiştir (64,65). Birim değerlerin yaşa göre normal, yüksek, düşük olma durumları Tablo 20’de gösterilmiştir. Tanı anında IgG değeri düşük olanlar hastaların %30.8’ ini (n=12), IgA değeri düşük olanlar %43.6’sını (n=17), IgM değeri düşük olanlar %20.5’ünü (n=8), her üç Ig düzeyi düşük olanlar (panhipogamaglobulinemi) %12.8’ini (n=5) oluşturmaktadır. Hasta grubun %35.9’unda (n=14) lenfopeni mevcuttur. Lenfosit alt grupları incelendiğinde; hastaların içinde CD3⁺ T hücre oranı düşük olanlar %25.6 (n=10), CD19⁺ B hücre oranı düşük olanlar %30.8 (n=12), CD3⁺CD4⁺ T helper oranı düşük olanlar %28.2 (n = 11), CD3⁺CD8⁺ T sitotoksik oranı düşük olanlar %12.8 (n=5), CD3⁺CD16/56⁺ NK hücre oranı düşük olanlar %35.9 (n=14), CD3⁺HLA-DR⁺ aktif T hücre oranı düşük olanlar %10.3 (n=4) tür.

Tablo 20: Hasta grubun tanı anındaki laboratuvar bulgularının normal/yüksek/düşük olarak sınıflandırılması

Laboratuvar bulguları	Normal	Düşük	Yüksek
Ig G (mg/dl)	%43.6 (n=17)	%30.8 (n=12)	%25.6 (n=10)
Ig A (mg/dl)	%38.5 (n=15)	%43.6 (n=17)	%17.9 (n=7)
Ig M (mg/dl)	%79.5 (n=31)	%20.5 (n=8)	0
BKH/mm ³	%53.8 (n=21)	%12.8 (n=5)	%33.3 (n=13)
Lenfosit/mm ³	%56.4 (n=22)	%35.9 (n=14)	%7.7 (n=3)
Nötrofil/mm ³	%71.8 (n=28)	%5.1 (n=2)	%23.1 (n=9)
Nötrofil/lenfosit oranı	%71.8 (n=28)	%2.6 (n=1)	%25.6 (n=10)
Trombosit/mm ³	%66.7 (n=26)	%10.3 (n=4)	%23.1 (n=9)
Hb (gr/dl)	%46.2 (n=18)	%53.8 (n=21)	0
CD3 %	%38.5 (n=15)	%25.6 (n=10)	%23.1 (n=9)
CD19 %	%41 (n=16)	%30.8 (n=12)	%15.4 (n=6)
CD 4 %	%41 (n=16)	%28.2 (n=11)	%17.9 (n=7)
CD8 %	%59 (n=23)	%12.8 (n=5)	%15.4 (n=6)
NK %	%33.3 (n=13)	%35.9 (n=14)	%17.9 (n=7)
HLA-DR %	%12.8 (n=5)	%10.3 (n=4)	%10.3 (n=4)
CRP (mg/l)	%46.2 (n=18)		%53.8 (n=21)
SAA (Serum Amiloid A) (mg/l)	%10.3 (n=4)		%46.2 (n=18)
Ig E (mg/dl)	%51.3 (n=20)		%5.1 (n=2)

Ateş, dolaşım bozukluğu, solunum zorluğu gibi yakınmalarının olması ve/veya bakteriyemi, sepsis, septik şok ön tanısı ile hospitalize edilmiş 39 hastanın 43 farklı enfeksiyon dönemi incelendiğinde; 27'sinde (%62.8) etken mikroorganizma saptanmış olup, 16'sında (%37.2) mevcut duruma sebep olan mikroorganizma saptanmamıştır. En sık saptanan mikroorganizma grubu %20.9 (n=9) bakterilerdir. Etken saptananlarda mikroorganizma gruplandırması Tablo 21'de görülmektedir.

Tablo 21: Hasta grubunda enfeksiyon sırasında saptanan mikroorganizmalar ve dağılımı

Mikroorganizma tipi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bakteriyel	9	20.9
Viral	7	16.3
Fungal	4	9.3
Çoklu mikroorganizma (bakteriyel, viral, fungal)	7	16.3

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda; enfeksiyon varken alınan kanlardaki mevcut parametreler kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İki grup arasında hemogram parametrelerinden BKH, ALS, ANS, Hb; biyobelirteçlerden CRP, presepsin, neopterin, prokalsitonin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 22'de görülmektedir. Hasta grupta; alınan kanlarda hemogram parametrelerinden BKH ve ANS sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek iken; ALS ve Hb düşük bulunmuştur. Biyobelirteçlerden CRP, presepsin,

prokalsitonin, neopterin düzeyleri de hasta grupta daha yüksektir. Hasta grupta ortalama, min-max değerleri; CRP 48.4 (0.3 – 322.2) mg/l, presepsin 39241 (25600 – 71800) pg/ml, prokalsitonin 1763 (166.6 – 15200) pg/ml, neopterin 17.01 (5.82 - 32.39) ng/ml’dir. Kontrol grubunda; CRP 3.1 (0.3 – 29.4) mg/l, presepsin 18500 (12200 – 48000) pg/ml, prokalsitonin 779.5 (106.8 – 4719) pg/ml, neopterin 10.54 (4.72 – 14.2) ng/ml saptanmıştır.

Tablo 22: Hasta ve kontrol gruplarında laboratuvar bulguları ve karşılaştırılması

Laboratuvar Parametresi	Hasta grubu (n=43)	Kontrol grubu (n=37)	P
BKH/mm³ Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	10755 $\pm$ 5414 10420 (2310 – 25090)	7257 $\pm$ 2205 6695 (4940 – 14510)	0,001
Lenfosit/mm³ Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	2840 $\pm$ 2377 2230 (260 – 12920)	3265 $\pm$ 1566 2930 (1580 – 9000)	0,033
Nötrofil/mm³ Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	6601 $\pm$ 4296 5430 (400 – 17300)	3110 $\pm$ 1181 2825 (1600 – 6100)	<0,001
Hb (gr/dl) Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	10.5 $\pm$ 2 10.7 (6.8 – 15.5)	12.6 $\pm$ 1.02 12.7 (10 – 14.4)	<0,001
Trombosit/mm³ Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	328000 $\pm$ 196481 307000 (49000 – 946000)	300235 $\pm$ 76822 294500 (165000 – 488000)	0,971
MPV (fl) Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	9.7 $\pm$ 1.06 9.4 (8.2 – 12.3)	10 $\pm$ 0.69 10.1 (8.7 – 11.5)	0,116
CRP (mg/l) Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	48.4 $\pm$ 65.2 27.4 (0.3 – 322.2)	3.1 $\pm$ 7.54 0.3 (0.3 – 29.4)	<0,001
Presepsin (pg/ml) Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	39241 $\pm$ 8851 37000 (25600 – 71800)	18500 $\pm$ 7825 15700 (12200 – 48000)	<0,001
Prokalsitonin (pg/ml) Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	1763 $\pm$ 2699 944.4 (166.6 – 15200)	779.5 $\pm$ 968.7 467.6 (106.8 – 4719)	0,002
Neopterin (ng/ml) Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	17.01 $\pm$ 6.26 17.5 (5.82 $\pm$ 32.39)	10.54 $\pm$ 2.68 11.3 (4.72 – 14.2)	<0,001

Tüm gruplarda enfeksiyon varlığını saptamada tahmin gücü için yapılan ROC analizi yapılmıştır. İncelenen laboratuvar parametreleri için eşik değer, sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), AUC (area under curve, eğri altındaki alan), p değerleri, güven aralığı Tablo 23’te; ROC eğrileri, Şekil 8-9-11-13’de görülmektedir. AUC; CRP için 0.861, presepsin için 0.949, prokalsitonin için 0.707, neopterin için 0.805 saptanmıştır. Enfeksiyonu tespit etmede ayırt etme gücü en yüksek olan presepsin olarak belirlenmiştir. Eşik değerleri; CRP için 4.9 mg/l, presepsin için 23100 pg/ml, prokalsitonin için 663.2 pg/ml, neopterin için 14.2 ng/ml saptanmıştır. CRP’nin

sensitivitesi %72, spesifitesi %90.6; presepsinin sensitivitesi %100, spesifitesi %89; prokalsitoninin sensitivitesi %67.5, spesifitesi %67.5; neopterinin sensitivitesi %67.4 spesifitesi %100 saptanmıştır. Bu durumda enfeksiyon tespitinde en sensitif (duyarlı) presepsin, en spesifik (özgül) neopterin olarak belirlenmiştir.

Tablo 23: Hemogram parametreleri ve biyobelirteçlerin enfeksiyonu tahmin gücü için yapılan ROC analizi sonuçları

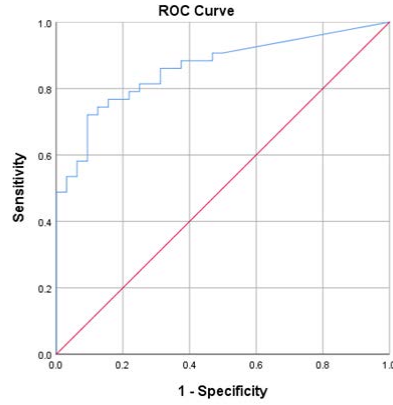
Laboratuvar Parametresi	Eşik değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUC	P	%95 Güven aralığı
BKH/mm ³	>10120	53.49	94.12	0.727	0.0002	0.613 – 0.822
Lenfosit/mm ³	≤ 2000	48.84	85.29	0.642	0.0255	0.525 – 0.748
Nötrofil/mm ³	>4090	65.12	85.29	0.760	<0.0001	0.649 – 0.850
Trombosit/mm ³	>202000	69.77	8.82	0.502	0.971	0.386 – 0.618
MPV (fl)	≤ 9.4	62.79	79.41	0.723	0.0002	0.610 – 0.819
Hb (gr/dl)	≤ 11.9	79.07	79.41	0.838	<0.0001	0.736 – 0.912
CRP (mg/l)	>4.9	72.09	90.62	0.861	<0.0001	0.762 – 0.930
Presepsin (pg/ml)	>23100	100.00	89.19	0.949	<0.0001	0.875 – 0.986
Prokalsitonin (pg/ml)	>663.2	67.50	67.57	0.707	0.0005	0.593 – 0.806
Neopterin (ng/ml)	>14.2	67.44	100.00	0.805	<0.0001	0.702 – 0.886

Tüm gruplarda standart test olarak CRP nin 5 mg/l üzerinde pozitif olması durumuna göre ROC analizi yapılmıştır. İncelenen laboratuvar parametreleri için eşik değerleri, sensitivite, spesifite, AUC, p değerleri, güven aralığı Tablo 24’te, ROC eğrileri Şekil 10-12-14’te görülmektedir. AUC; presepsin için 0.714, prokalsitonin için 0.662, neopterin için 0.637 saptanmıştır. Biyobelirteçler içinde CRP pozitifliğinde enfeksiyonu ayırt etme gücü en iyi olan presepsin olarak belirlenmiştir. Bu durumda eşik değerleri; presepsin için 23100 pg/ml, prokalsitonin için 1036 pg/ml, neopterin için 13.9 ng/ml saptanmıştır. Presepsinin sensitivitesi %90.9, spesifitesi %61.9; prokalsitoninin sensitivitesi %50 spesifitesi %80.9; neopterinin sensitivitesi %60.6, spesifitesi %76 saptanmıştır. Biyobelirteçler içerisinde CRP pozitifliği durumunda; presepsinin en sensitif (duyarlı), prokalsitoninin en spesifik (özgül) olduğu görülmüştür. Hemogram parametreleriyle birlikte incelendiğinde ANS’nin %97.62 ile en spesifik olduğu saptanmıştır.

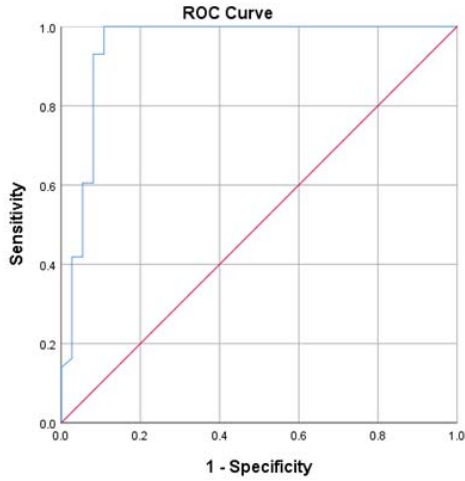
Tablo 24: Hemogram parametreleri ve biyobelirteçlerin CRP pozitifliğine göre enfeksiyonu tahmin gücü için yapılan ROC analizi sonuçları

Laboratuvar Parametresi	Eşik değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUC	P	%95 Güven aralığı
BKH/mm ³	>10120	65.62	90.48	0.742	0.0003	0.627 – 0.837
Lenfosit/mm ³	≤ 2490	71.87	73.81	0.683	0.0076	0.565 – 0.786
Nötrofil/mm ³	>6100	53.13	97.62	0.788	<0.0001	0.677 – 0.874
Trombosit/mm ³	>424000	31.25	92.86	0.514	0.854	0.395 – 0.632
MPV (fl)	≤ 9.4	71.87	73.81	0.724	0.0004	0.608 – 0.822
Hb (gr/dl)	≤ 11.8	75.00	69.05	0.765	<0.0001	0.652 – 0.855
Presepsin (pg/ml)	>23100	90.91	61.90	0.714	0.0005	0.598 – 0.812
Prokalsitonin (pg/ml)	>1036.07	50	80.95	0.662	0.0168	0.540 – 0.769
Neopterin (ng/ml)	>13.9	60.61	76.19	0.637	0.0458	0.518 – 0.745

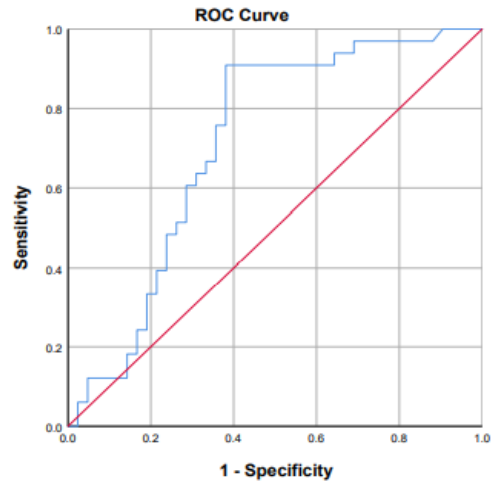
ROC eğrileri



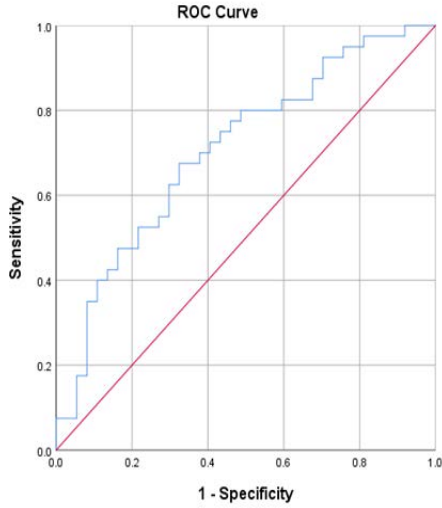
Şekil 8: Enfeksiyon varlığına göre CRP ROC eğrisi (AUC=0.861)



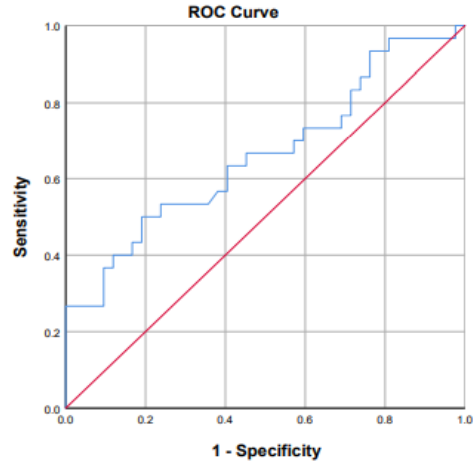
Şekil 9: Enfeksiyon varlığına göre presepsin ROC eğrisi (AUC=0.949)



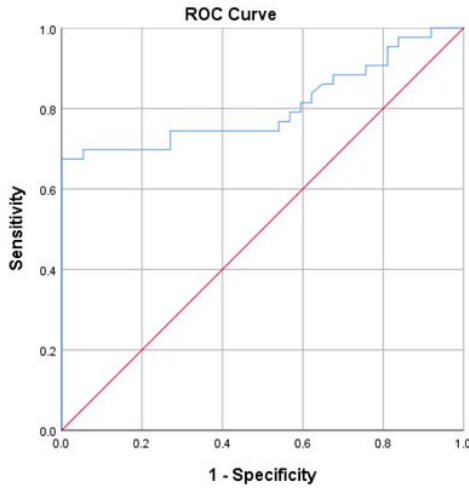
Şekil 10: CRP pozitifliğine göre presepsin ROC eğrisi (AUC=0.714)



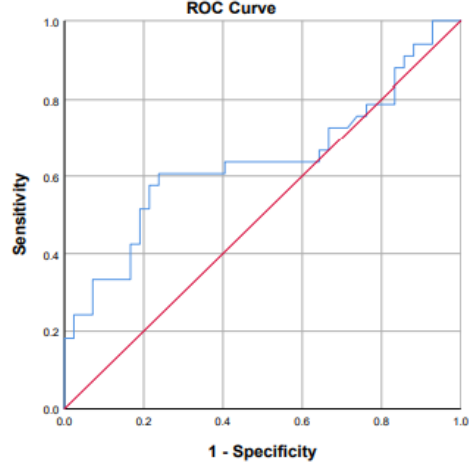
Şekil 11: Enfeksiyon varlığına göre PCT ROC eğrisi ((AUC=0.707)



Şekil 12: CRP pozitifliğine göre PCT ROC eğrisi (AUC=0.662)



Şekil 13: Enfeksiyon varlığına göre NPT ROC eğrisi (AUC=0.805)



Şekil 14: CRP pozitifliğine göre NPT ROC eğrisi (AUC=0.637)

Hasta grupta enfeksiyon anında etken mikroorganizmanın varlığına göre laboratuvar bulguları arasında arasında anlamlı fark olup olmadığı karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 25’te görülmektedir. Hemogram parametrelerinde ve biyobelirteçlerde enfeksiyon anında etken mikroorganizmanın saptanma durumuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. Alınan kültürlerde mikroorganizma saptanan grupta kültür negatif olan grubun aksine daha düşük presepsin değerleri mevcuttur. CRP, prokalsitonin, neopterin ise kültür pozitif grupta daha yüksek saptanmıştır. Mikroorganizma saptanmayan ve saptanan grupta sırasıyla ortalama değerleri; CRP 30 mg/l – 59.3 mg/l,

presepsin 40206 pg/ml – 38670 pg/ml, prokalsitonin 1079 pg/ml – 2173 pg/ml, neopterin 16.4 ng/ml - 17.5 ng/ml’dir.

Tablo 25: Hasta grubunda etken mikroorganizmanın varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar Parametresi	Mikroorganizma (-) (n=16)	Mikroorganizma (+) (n=27)	P
BKH/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	10511 ± 5138 9880 (3280 – 24440)	10900 ± 5663 10420 (2310 – 25090)	0.823
Lenfosit/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	2524 ± 1634 2115 (450 – 6070)	3028 ± 2737 2450 (260 – 12660)	0.802
Nötrofil/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	7041 ± 4600 4985 (930 – 17300)	6341 ± 4172 5500 (400 – 14790)	0.611
Hb (gr/dl) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	11.2 ± 2.1 11.8 (6.8 – 15.5)	10.1 ± 1.8 9.8 (7.8 – 15)	0.053
Trombosit/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	335812 ± 176539 310500 (62000 – 807000)	323370 ± 210527 298000 (49000 – 946000)	0.688
MPV (fl) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	9.5 ± 1.3 9.2 (8.2 – 12.3)	9.8 ± 0.8 9.5 (8.7 – 11.6)	0.473
CRP (mg/l) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	30 ± 47.8 13.5 (0.3 – 162.2)	59.3 ± 72.3 44.3 (0.3 – 322.2)	0.081
Presepsin (pg/ml) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	40206 ± 10742 38800 (25600 – 71800)	38670 ± 7686 36800 (25600 – 54900)	0.792
Prokalsitonin (pg/ml) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	1079 ± 891 760.3 (166.6 – 3298)	2173 ± 3303 1142 (237 – 15200)	0.394
Neopterin (ng/ml) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	16.4 ± 5 15.7 (7.2 – 24.8)	17.5 ± 6.9 17.9 (5.8 – 32.3)	0.651

Hasta grupta mikroorganizma saptanan 27 örneğin hemogram parametrelerinin ve biyobelirteçlerin ROC analizi yapılmıştır. Tablo 26’da görüldüğü gibi analiz sonuçlarına göre; biyobelirteçler incelendiğinde AUC; CRP için 0.661, presepsin için 0.524, prokalsitonin için 0.581, neopterin için 0.546 saptanmıştır. Bu durumda en etkili CRP olarak belirlenmiştir. CRP için eşik değer 30.9 mg/l, sensitivite %63, spesifite %81; presepsin için eşik değer ≤ 40.400 pg/ml, sensitivite %67, spesifite %50; prokalsitonin için eşik değer > 923.2 pg/l, sensitivitesi %60 spesifitesi %66, neopterin için 20.5 ng/ml, sensitivitesi %41, spesifitesi %81 saptanmıştır. Bu sonuçlara göre mikroorganizma varlığında biyobelirteçler arasında en sensitif (duyarlı) presepsin; en

spesifik (özgül) CRP ve neopterin olarak belirlenmiştir. Hemogram parametreleriyle birlikte incelendiğinde BKH'nin %77.78 ile en sensitif olduğu saptanmıştır.

Tablo 26: Hasta grubunda hemogram parametreleri ve biyobelirteçlerin mikroorganizma varlığını tahmin gücü için yapılan ROC analizi sonuçları

Laboratuvar Parametresi	Eşik değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUC	P	%95 güven aralığı
BKH/mm ³	>7910	77.78	43.75	0,532	0.729	0.374 – 0.686
Lenfosit/mm ³	>2440	51.85	62.50	0,523	0.803	0.365 – 0.678
Nötrofil/mm ³	≤ 3090	33.33	87.50	0,539	0.673	0.381 – 0.692
Trombosit/mm ³	≤ 158000	22.22	93.75	0,537	0.684	0.379 – 0.690
MPV (fl)	>9.6	37.04	81.25	0,532	0.730	0.374 – 0.686
Hb(gr/dl)	≤ 10.5	66.67	81.25	0,678	0.062	0.519 – 0.812
CRP (mg/l)	>30.9	62.96	81.25	0.661	0.069	0.501 – 0.798
Presepsin (pg/ml)	≤40400	66.67	50.00	0,524	0.795	0.367 – 0.679
Prokalsitonin (pg/ml)	>923.23	60.00	66.67	0,581	0.386	0.415 – 0.735
Neopterin (ng/ml)	>20.55	40.74	81.25	0,546	0.609	0.387 – 0.699

Hasta grupta mikroorganizma tipine göre hemogram parametreleri ve biyobelirteçler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Saptanan ölçümler Tablo 27'de görülmektedir. Etken mikroorganizma tipine göre biyobelirteçlerin ortalama (min – max) değerlerine bakıldığında; CRP 117.25 mg/l (0.33-322.2) ile fungal etkenlerin ürediği grupta en yüksektir. Presepsin düzeyi, viral ve fungal etkenlerde yüksek ve birbirine yakın değerlerde saptanmıştır. Prokalsitonin 5256 pg/ml (237 – 15200) ile fungal etkenlerin ürediği grupta en yüksektir. Neopterin 19.4 ng/ml (9.41 – 27.83) ile bakteriyel etkenlerin ürediği grupta en yüksektir. Hemogram parametrelerinin ortalama değerleri incelendiğinde BKH ve ALS; bakteriyel etkenlerin ürediği grupta en yüksek iken ANS; fungal etkenlerin ürediği grupta; PLT ise viral etkenlerin ürediği grupta en yüksek bulunmuştur.

Tablo 27: Hasta grubunda mikroorganizma tipine göre hemogram parametreleri ve biyobelirteçlerin ölçümleri ve karşılaştırılması

Laboratuvar Parametresi	Bakteriyel (n= 9)	Viral (n=7)	Fungal (n=4)	Çoklu mikroorganizma (n=7)
BKH/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	12457 ± 7688 9590 (3150–25090)	10052 ± 3821 11370 (4650–14680)	11777 ± 5195 9725 (8210–19450)	9242 ± 4884 10580 (2310–14270)
Lenfosit/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	4425 ± 3903 4040 (260–12920)	2014 ± 732 1870 (1040–3010)	1800 ± 1067 1965 (460–2810)	2948 ± 2431 1870 (780 – 7550)
Nötrofil/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	6450 ± 5081 3920 (1330–14790)	6975 ± 3353 7980 (2580–10840)	8597 ± 4294 7195 (5430–14570)	4277 ± 3421 4550 (400-10510)
Hb (gr/dl) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	9.8 ± 1.3 9.5 (8.5 – 11.8)	10.6 ± 2.04 10.5 (7.8 – 13.7)	11.5 ± 2.98 11.3 (8.3 – 15)	9.3 ± 1.11 9.6 (8.1 – 11.1)
Trombosit/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	271000 ± 119612 275000 (49000 – 440000)	529857 ± 259096 438000 (228000 – 946000)	142500 ± 114182 110500 (51000 - 298000)	287571 ± 148908 202000 (123000 – 526000)
MPV (fl) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	10.07 ± 0.93 9.9 (8.7 – 11.6)	9.37 ± 0.43 9.2 (9 – 10.2)	10.4 ± 1.69 10.4 (9.2 – 11.6)	9.8 ± 0.9 9.4 (9.2 – 11.5)
CRP (mg/l) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	22.1 ± 20.7 22.4 (0.3 – 62.3)	39.6 ± 23.9 44.3 (0.59 – 65.18)	117.25 ± 141.6 73.2 (0.33 – 322.2)	93.2 ± 73.4 64.3 (4.93 – 232.4)
Presepsin (pg/ml) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	35577 ± 6418 34800 (25600 – 48000)	41885 ± 10210 39200 (29500 – 54900)	41300 ± 7027 42350 (32000 – 48500)	37928 ± 6361 36800 (31700 – 49000)
Prokalsitonin (pg/ml) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	1758 ± 2352 1065 (301 – 7399)	1073 ± 581.4 1142 (260 – 1932)	5256 ± 8611 331 (237 – 15200)	2427 ± 2379 1574 (676 – 7450)
Neopterin (ng/ml) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	19.4 ± 6 18.7 (9.41 – 27.83)	16.7 ± 9.24 17.6 (5.82 – 32.3)	13.4 ± 9.29 9.47 (7.67 – 27.15)	17.5 ± 4 18.3 (10.87 – 21.47)

Hasta grubun farklı kültürlerde mikroorganizma üretilen 27 farklı durumu incelendiğinde %59 (n=16) bakteriyel etkenler gözlenirken %41 (n=11) nonbakteriyel etkenler üremiştir. Tablo 28’de olduğu gibi iki grup arasında hemogram parametreleri ve biyobelirteçler arasında lenfosit sayısı dışında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ALS nonbakteriyel grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. (Ortalama değerleri: 3779 mm³– 1930 mm³)

Tablo 28: Hasta grubunda bakteriyel ve nonbakteriyel grubun karşılaştırılması

Laboratuvar Parametresi	Bakteriyel (n=16)	Nonbakteriyel (n=11)	P
BKH/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	11051± 6617 10390 (2310 – 25100)	10680 ± 4197 10895 (4650 – 19400)	0.871
Lenfosit/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	3779 ± 3326 2550 (260 – 12900)	1930 ± 822 2160 (460 – 3010)	0.048
Nötrofil/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	5499 ± 4437 3920 (400 – 11700)	7565 ± 3598 8390 (2580 – 14600)	0.810
Hb (gr/dl) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	9.6 ± 1.2 9.6 (8.1 – 11.8)	10.9 ± 2.3 11.1 (7.8 – 15)	0.095
Trombosit/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	278250 ± 128733 275000 (49000 – 5260000)	389000 ± 287025 355500 (6300 – 946000)	0.252
MPV (fl) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	9.7 ± 1 9.4 (8.2 – 12.3)	9.6 ± 0.8 9.2 (9 – 11.6)	0.391
CRP (mg/l) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	53.2 ± 61 38 (0.3 – 232.4)	68 ± 89 49.5 (0.33 – 322.2)	0.611
Presepsin (pg/ml) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	36606 ± 6293 34900 (25600 – 49000)	41673 ± 8800 41750 (29500 – 54900)	0.093
Prokalsitonin (pg/ml) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	2070± 2304 1555 (302 – 7450)	2328 ± 4559 1054 (237 – 15200)	0.853
Neopterin (ng/ml) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	18.6 ± 5 18.3 (9.4 – 24.7)	15.5 ± 8.9 14.3 (5.8 – 32.3)	0.320

Hasta grupta 43 durumun %60.5’ünü (n= 26); lokalize enfeksiyon, %37.2’sini (n= 16) invaziv enfeksiyon oluşturmaktadır. Septisemi, osteomyelit, ikili, üçlü farklı enfeksiyonlar aynı anda görülmüş ise invaziv enfeksiyon grubuna alınırken; pozitif basınçlı ventilasyon desteği gerektirmeyen pnömoni, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu, deri enfeksiyonu gibi tek enfeksiyonun görüldüğü durumlar lokalize enfeksiyon grubuna dahil edilmiştir. Hasta grupta enfeksiyonun lokalize/invaziv

olması durumunda hemogram parametreleri ve biyobelirteçler karşılaştırıldığında hemoglobin değeri dışında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuçlar Tablo 29’da görülmektedir. Ortalama değerlerine bakıldığında; presepsin lokalize enfeksiyonda 40719 pg/ml ile daha yüksek, prokalsitonin invaziv enfeksiyonda 2090 pg/ml ile daha yüksek, neopterin invaziv enfeksiyonda 17.5 ng/ml ile daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 29: Hasta grubunda enfeksiyonun lokalize/invaziv oluşuna göre hemogram parametreleri ve biyobelirteçlerin ölçümleri ve karşılaştırılması

Laboratuvar Parametresi	Lokalize enf (+) (n=26)	İnvaziv enf (+) (n=16)	P değeri
BKH/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	10648± 5839 10040 (2450 – 25090)	11120 ± 4948 11065 (2310 – 23670)	0.517
Lenfosit/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	2764 ± 2578 2335 (260 – 12920)	2942 ± 2172 1935 (780 – 7740)	0.688
Nötrofil/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	6763 ± 4577 5540 (400 – 17300)	6522 ± 4015 5330 (730 – 14790)	0.863
Hb (gr/dl) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	11.2 ± 2 11.6 (6.8 – 15.5)	9.5 ± 1.42 9.15 (7.8 – 11.9)	0.002
Trombosit/mm³ Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	349846 ± 190511 310500 (63000 – 946000)	309125 ± 204154 273000 (49000 – 782000)	0.365
MPV (fl) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	9.7 ± 1.13 9.4 (8.2 – 12.3)	9.7 ± 0.9 9.4 (8.7 – 11.6)	0.970
CRP (mg/l) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	49.5 ± 79.1 25.2 (0.3 – 322.2)	49.5 ± 36.5 48 (4.9 – 135)	0.103
Presepsin (pg/ml) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	40719 ± 9465 38750 (25600 – 71800)	36687 ± 7675 34850 (25600 – 54900)	0.117
Prokalsitonin (pg/ml) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	1646 ± 2874 856 (166.6 – 15200)	2090 ± 2489 1142 (260.6 – 7450)	0.677
Neopterin (ng/ml) Ortalama ±SD Medyan (Min-max)	16.8 ± 5.94 17.5 (7.28 – 27.15)	17.51 ± 7.08 17.7 (5.82 – 32.39)	0.727

Hasta grupta herhangi bir kültürde mikroorganizma saptanan 27 örneğin 14’ü (%51.8) periferik / katater kültüründe üreme gözlenen ve/veya kan viral seroloji sonuçlarında aktif enfeksiyon lehine bulguları olan durumlar olup bunlar “septisemi”

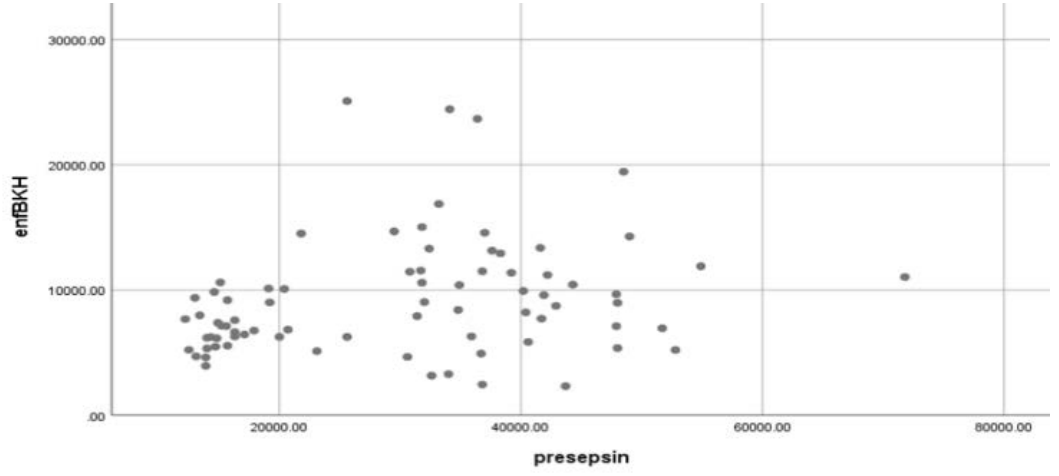
olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubun % 32.5'ünü (n=14) oluşturmaktadır. Bunlardan sadece 4'ü (%10.2) SIRS, sepsis veya septik şok tablosundadır. Tablo 30'da görüldüğü gibi hasta grupta septisemi olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında hb dışında hemogram parametreleri ve biyobelirteçlerde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 30: Hasta grubunda septisemi varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

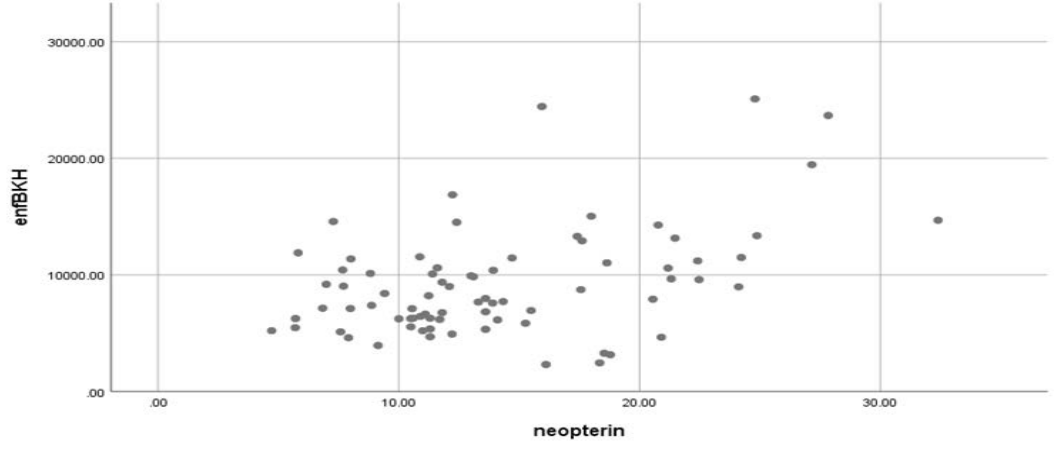
Laboratuvar Parametresi	Septisemi (-) (n=28)	Septisemi (+) (n=14)	P
BKH/mm³ Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	10586 $\pm$ 5705 11030 (3150 – 25100)	11312 $\pm$ 5101 1172 (4650 – 15000)	0.690
Lenfosit/mm³ Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	2695 $\pm$ 3105 2440 (260 – 12900)	3105 $\pm$ 2282 2160 (1040 – 7550)	0.609
Nötrofil/mm³ Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	6787 $\pm$ 4513 5650 (930 – 17300)	6441 $\pm$ 4068 5330 (2840 – 11700)	0.810
Hb (gr/dl) Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	11.3 $\pm$ 2 11.8 (6.8 – 15.5)	9.1 $\pm$ 1.2 9 (7.8 – 11.8)	0.001
Trombosit/mm³ Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	342610 $\pm$ 185943 319000 (179000 – 946000)	317790 $\pm$ 216565 381500 (190000 – 782000)	0.701
MPV (fl) Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	9.7 $\pm$ 1.1 9.4 (8.2 – 12.3)	9.7 $\pm$ 0.8 9.4 (9 – 11.5)	0.382
CRP (mg/l) Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	47 $\pm$ 77 25 (0.3 – 162)	53.7 $\pm$ 37 48.1 (4.9 – 101)	0.776
Presepsin (pg/ml) Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	39882 $\pm$ 9657 39200(25600 – 71800)	37786 $\pm$ 7470 33350(29500 – 54900)	0.481
Prokalsitonin (pg/ml) Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	1596 $\pm$ 2830 790 (166 – 3298)	2239 $\pm$ 2538 1142 (260 – 7450)	0.504
Neopterin (ng/ml) Ortalama $\pm$ SD Medyan (Min-max)	16.6 $\pm$ 5.8 17.6 (7.2 – 27.1)	18 $\pm$ 7.3 20.8 (5.8 – 32.3)	0.498

Tüm grupta; CRP, presepsin, prokalsitonin, neopterin arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Şekil 15 – 22'de biyobelirteçler ve BKH'nın birbirleri arasındaki korelasyonlar grafik olarak gösterilmektedir. Yapılan analizde biyobelirteçler arasında güçlü bir korelasyona rastlanmamıştır. Spearman korelasyon katsayıları Tablo 31'de gösterilmektedir. Biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi sonucuna göre Spearman korelasyon katsayısı; CRP ve BKH arasında 0.421 (p = <0.001), CRP ve presepsin arasında 0.455 (p = <0.001), presepsin ve neopterin arasında 0.409 (<0.001) olarak saptanmış olup anlamlı zayıf bir ilişki olarak değerlendirilmektedir.

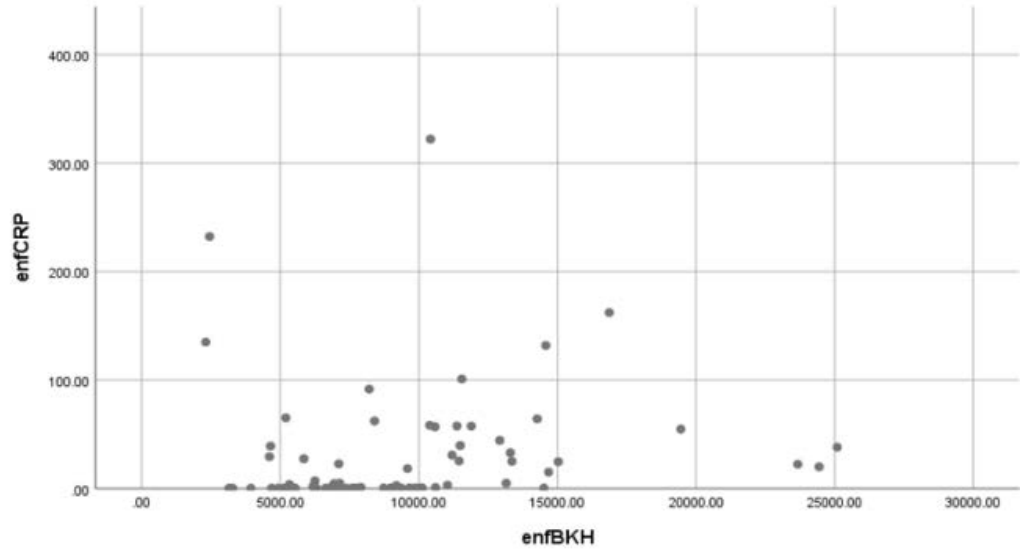
Scatter korelasyon grafikleri



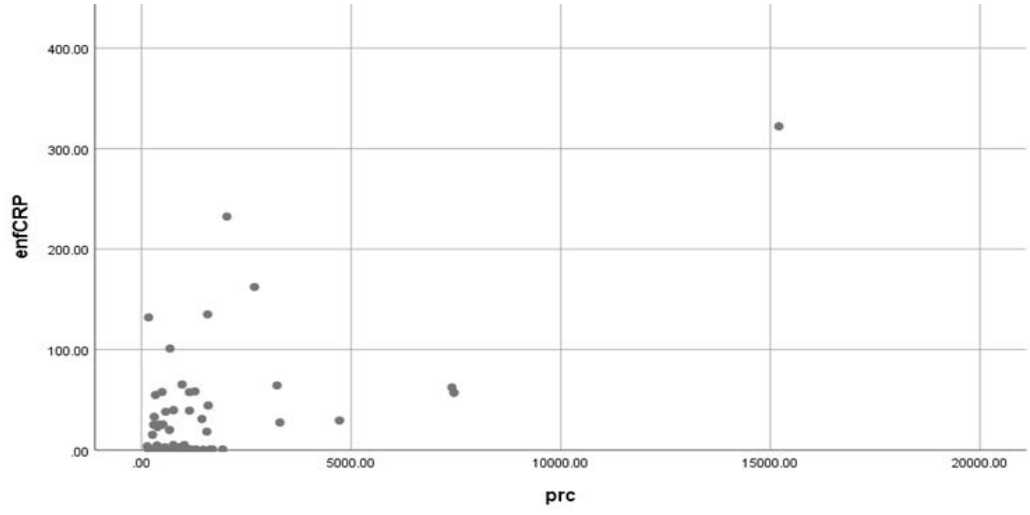
Şekil 15: BKH ve presepsin arasında korelasyon grafiği



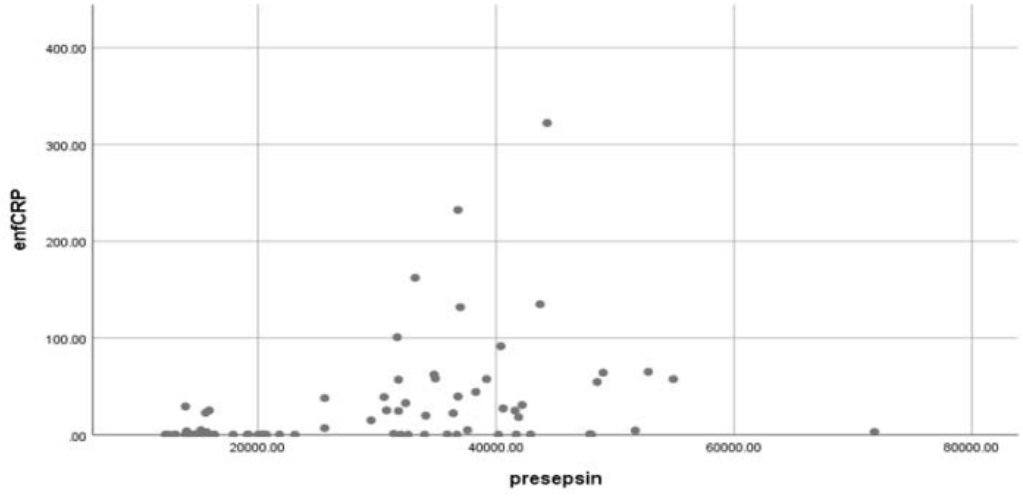
Şekil 16: BKH ve neopterin arasında korelasyon grafiği



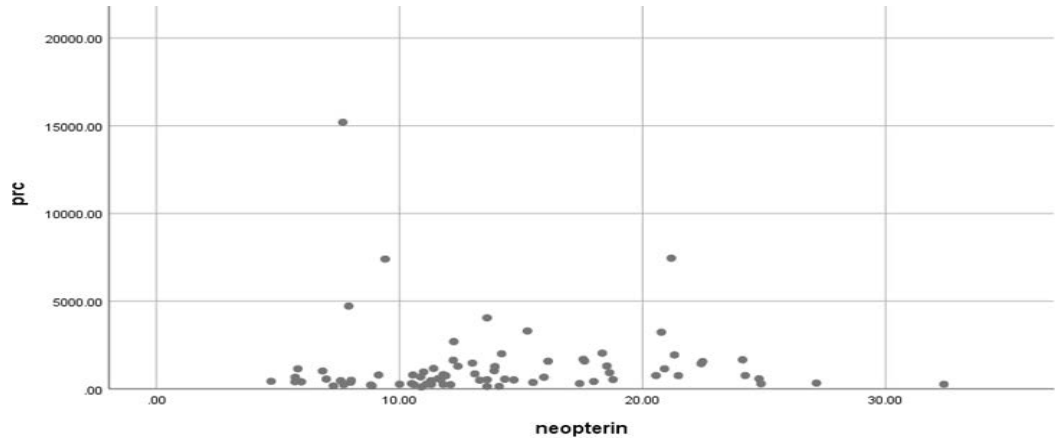
Şekil 17: BKH ve CRP arasında korelasyon grafiği



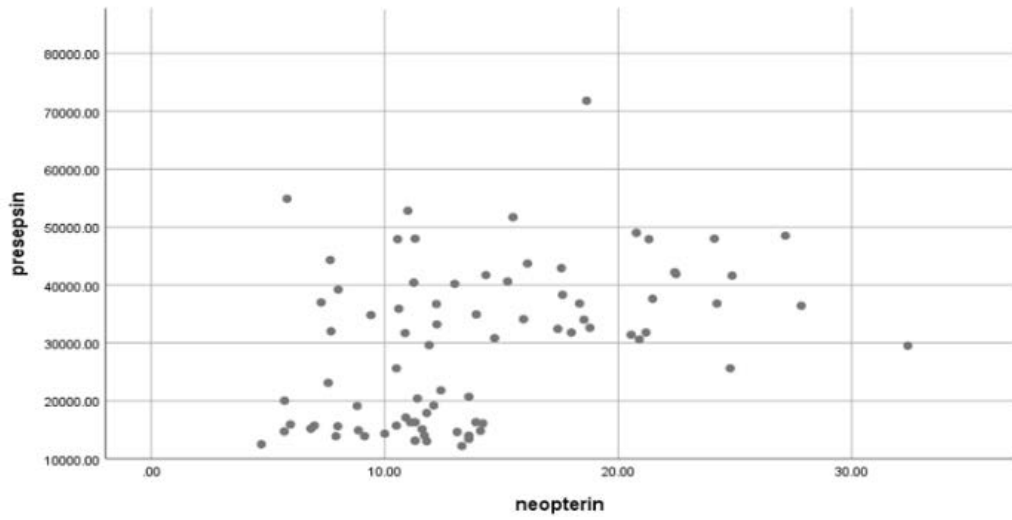
Şekil 18: CRP ve prokalsitonin arasında korelasyon grafiği



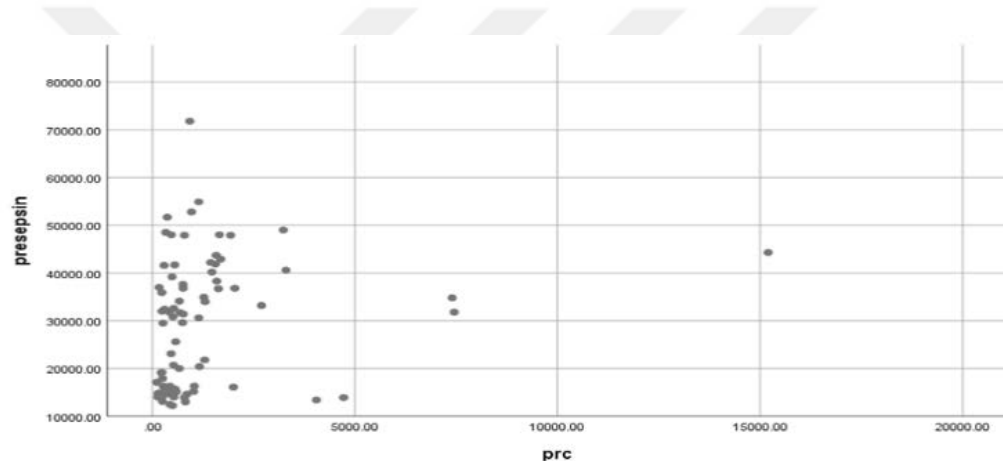
Şekil 19: CRP ve presepsin arasında korelasyon grafiği



Şekil 20: Prokalsitonin ve neopterin arasında korelasyon grafiği



Şekil 21: Presepsin ve neopterin arasında korelasyon grafiği



Şekil 22: Presepsin ve prokalsitonin arasında korelasyon grafiği

Tablo 31: Biyobelirteçlerin spearman korelasyon katsayıları

Korelasyon katsayısı* (p değeri)	CRP	BKH	Presepsin	Prokalsitonin	Neopterin
CRP	-	0.421 (<0.001)	0.455 (<0.001)	0.321 (0.006)	0.173 (0.137)
BKH	0.421 (<0.001)	-	0.313 (0.006)	0.069 (0.559)	0.343 (0.002)
Presepsin	0.455 (<0.001)	0.313 (0.006)	-	0.342 (0.002)	0.409 (<0.001)
Prokalsitonin	0.321 (0.006)	0.069 (0.559)	0.342 (0.002)	-	0.267 (0.019)
Neopterin	0.173 (0.137)	0.343 (0.002)	0.409 (<0.001)	0.267 (0.019)	-

Çalışmanın hasta grubunda yer alan 39 hastadan 7'si (%18) izlem sürecinde hayatlarını kaybetmişlerdir. 7 hastanın 8 durumda alınan kan örneklerinde biyobelirteçlerin düzeyi ve hastaların hayatını kaybetme sebepleriyle arasındaki ilişki

incelenmiştir. 4 hastanın kan alınan durumdaki enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybettiği düşünölmekle birlikte az sayıda hasta olması nedeniyle mevcut parametrelerin mortaliteyle ilişkisini araştıran istatıksel analiz yapılamamıştır. Septik şok nedeniyle kanı alındıktan 4 gün sonra eksitus olan bir hastanın presepsin düzeyi belirgin yüksektir. (presepsin = 49000 pg/ml) Septik şok nedeniyle kanı alındıktan 6 gün sonra kaybedilen başka bir hastanın prokalsitonin düzeyi ölçölemeyecek kadar yüksektir. Fakat hayatta kalan hastaların da enfeksiyon durumunda benzer yüksek değeri mevcuttur.



5. TARTIŞMA

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin bir ya da daha fazla bileşeninde kusur sonucu oluşan, klinik olarak tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize, otoimmünite, allerji, kanser, otoinflamasyonun eşlik edebildiği klinik, genetik ve immünolojik açıdan heterojen hastalıklar grubudur (1). Bu hastalarda erken tanı koymak, hayat kurtarıcı tedavilerin erken başlanmasında, gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde önemli hale gelmektedir. Son yıllarda genetik ve immünoloji alanında geliştirilmiş olan laboratuvar teknikleriyle birlikte PİY hastalıkları ve tanı alan hasta sayısı artış göstermektedir.

Primer immün yetmezliklerin en önemli komplikasyonlarından biri; enfeksiyon sıklığının fazla olmasıdır (4,54). Enfeksiyonun tanısında ve izleminde çeşitli biyobelirteçler kullanılmaktadır. Klinik pratikte en çok kullanılan ve enfeksiyonda artış gösteren akut faz reaktanları; C-Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin (PCT), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serum amiloid A (SAA) dır. Bunların dışında yeni kullanılmaya başlanan presepsin, neopterin gibi biyobelirteçler de mevcuttur. Yeni biyobelirteçler klinik tanıda, hastalıkların prognozunu belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu parametreler enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz inflamatuvar durumlarda (otoimmün hastalıklar ve kronik inflamatuvar durumlar gibi) kanda yükselmektedir. PİY'li hastalarda enfeksiyonların erken tanı ve tedavisi komplikasyonlar ile mortalitenin önlenmesi açısından önemli hale gelmektedir.

Çalışmamızda 22 ay boyunca ateş, dolaşım bozukluğu, solunum zorluğu gibi yakınmalarla başvuran, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı takibinde olan ya da yeni saptanan PİY'li 39 hastanın 43 kan örneği toplanmıştır. Kronik granülomatöz hastalık ve ağır kombine immün yetmezlik tanıları olan iki hastanın iki; STAT1 defekti olan bir hastanın üç farklı enfeksiyon atağında kanları ayrılmıştır. 43 durumun %60.5'ü (n=26); lokalize enfeksiyon, %37.2'si (n=16) invaziv enfeksiyondan oluşmaktadır. İnvaziv enfeksiyon durumlarının %87.5'unda (n=14) sepsisemi mevcuttur. Bunlardan sadece 4'ü (%10.2) SIRS, sepsis veya septik şok tablosundadır.

Hastaların ilk semptom yaşından tüm izlem süreci boyunca retrospektif olarak dosyaları ve elektronik kayıtları incelendiğinde; enfeksiyon sıklığı %66.7'sinde (n=26) yılda 6'dan az, %30.8'inde (n=12) yılda 6-12 arası saptanmıştır. Tanı anından itibaren izlem süresince hastalarda görülen en sık enfeksiyon tipini %87 (n=34) alt

solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) oluşturmaktadır. ASYE etkenlerinin çoğu çocuklarda aerosol ve damlacık yolu ile bulaşmaktadır. Mart 2020'den itibaren Sars-Cov-2 pandemisinin ülkemizi de etkilemesi sonucu koruyucu önlemlerin ve izolasyonun arttığı, fiziksel mesafe kurallarına uyulduğu, okulların kapandığı pandemi sürecinde sadece hastaneye yatış gerektiren ağır bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis değil, ayaktan poliklinik başvurusuyla tedavi edilebilen PİY olgularının sayısı da belirgin azalmıştır. Bu durum çalışmamızın daha az sayıda olguyla yapılmasına neden olmuştur.

PİY hastalıkları farklı yaş gruplarında çok geniş çeşitlilikte bulgularla karşımıza çıkabilir ancak; başlıca beş klinik tablo görülmektedir. Bunlar; enfeksiyon, kanser, otoimmünite, otoinflamasyon, alerjidir (66). Çalışmamızda PİY'e sekonder görülen komplikasyonlar splenomegali (%35.9, n=14), lenfadenomegali (%41, n=16), granülom formasyonu (%15.4, n=6), otoimmünite (%30.8, n=12), KVS bulguları (%35.9, n=14), inflamatuvar barsak hastalığı (%15.4, n=6), kas-iskelet sistemi hastalıkları (%17.9, n=7), diğer (hepatomegali, endokrinopati, ürtiker, pankreatit vb.) (%61.5, n=24) şeklindedir.

Otuz dokuz hastanın 43 farklı durumunun; 27 (%62.8) sinde etken mikroorganizma saptanmış olup 16 (%37.2) sinde mevcut duruma sebep olan mikroorganizma saptanmamıştır. Bunun da PİY tanılı olan hastaların birçoğunun profilaktik antibakteriyel, antifungal tedavi almasına ve/veya kültür ve seroloji örneklerinin uygun koşullarda alınmamış olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Phillips ve ark. (67) 2012 yılında çocukluk çağı onkoloji hastalarında 3585 febril nötropeni epizodunda 14 farklı biyobelirteci araştıran 25 çalışmanın meta-analizini yayımlanmıştır. Mikrobiyolojik veya klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyonda; CRP için eşik değer > 5 mg/l, sensitivite %65, spesifite %73; prokalsitonin için eşik değer > 0,2 mg/ml, sensitivite %96, spesifite %85; IL-6 için eşik değer > 235pg/ml, sensitivite %68, spesifite %94 olarak belirtilmiştir. PCT, CRP'ye göre daha sensitif ve spesifik bulunmuştur. Bizim çalışmamızda mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon ve klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon durumlarında ayrı analizler yapılmıştır. Klinik olarak enfeksiyon durumunda CRP için eşik değer 4.9 mg/l, sensitivite %72, spesifite %90.6; prokalsitonin için eşik değer 663.2 pg/ml, sensitivite %67.5, spesifite %67.5 saptanmıştır. Kültürlerin herhangi birinde mikroorganizma saptanma durumuna göre yapılan analizde; CRP için eşik değer 30.9 mg/l, sensitivite %63, spesifite %81; prokalsitonin için eşik değer >923.2 pg/l, sensitivite %60 spesifite

%66 saptanmıştır. Mikrobiyolojik veya klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyonda bahsedilen çalışmadan farklı olarak CRP; PCT'den daha sensitif ve spesifik bulunmuştur.

Armada ve ark.'nın (68) 2016 yılında yaptığı çalışmada YBÜ'ye yatırılan ortalama yaşı 63 (18-90) olan 388 hastanın 24 saat sonraki serum örnekleri ayrılmış olup PCT, CRP, MR-proADM (pro-adrenomedullin) ve presepsin çalışılmıştır. PCT; AUC 0.989, sensitivite %92, spesifite %96.8, eşik değeri 0.28 µg/l ile en etkili bulunmuştur. Biyobelirteçler arasında spearman korelasyon analizleri yapılmış; ancak anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda CRP, PCT, presepsin parametrelerinden enfeksiyonu tespit etmede ayırt etme gücünün en yüksek olduğunu gördüğümüz presepsin için AUC 0.949, eşik değeri 23100 pg/ml, sensitivite %100, spesifite %89 şeklinde saptanmıştır. Biyobelirteçler ve BKH'nın birbirleri arasındaki korelasyonları yapıldığında bu çalışmada olduğu gibi güçlü bir korelasyona rastlanmamıştır.

Liu ve ark. (69) 2013 yılında presepsini; yetişkin hastalarda acilde risk sınıflaması ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılan sepsisin erken teşhisi için değerli bir biyobelirteç olarak tanımlamıştır. Yaşayan ve ölen hastalarda düşük dereceli sepsis, ciddi sepsis veya septik şokun tanınmasında; presepsin; CRP, prokalsitonin ve IL-6'dan üstün olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda SIRS, ciddi sepsis veya septik şok görülen az sayıda (n=4, %10.2) hasta mevcut olduğundan parametrelerin tanıdaki yerini araştıran istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Olad ve ark. (70) 2014 yılında pediatrik onkoloji hastalarında 39 nötropenik atağı ele almıştır. Ortalama sCD14 (presepsin) değerleri karşılaştırılmıştır. Presepsin; sepsisin şiddeti ile doğrudan ilişkili saptanmıştır. İlk 15 gün içinde ölen hastalarda; 30 ve 60 gün sonra ölenlere göre daha yüksek saptanmıştır. Kan kültürü pozitif ve negatif olanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ortalama presepsin seviyesi ateşli kan kültürü pozitif olanlarda; ateşli kan kültürü negatif olanların aksine 0.317 ng/ml kadar düşük saptanmıştır (%95 GA: -0.631-0.004). Bizim çalışmamızda da enfeksiyon anında etken mikroorganizmanın varlığına göre biyobelirteçler arasında anlamlı fark olup olmadığı karşılaştırılmıştır. Mikroorganizma saptanan grupta enfeksiyon dönemlerinde alınan periferik / katater kan kültürü, transtrakeal aspirat kültürü, orta akım/sondalı idrar kültürü, gaita kültürü, BOS kültürü, cilt lezyonlarından sürüntü kültürü, abse drenaj kültürlerinden bir ya da daha fazlasında üreme saptanmıştır. Hemogram parametrelerinde ve biyobelirteçlerde; mikroorganizma

saptanan 27 hasta (%62.8) ile saptanmayan 16 (%37.2) hasta arasında anlamlı fark görülmemiştir. Alınan kültürlerde mikroorganizma saptanan grupta kültür negatif olan gruba göre beklenenin aksine daha düşük presepsin değerleri saptanmıştır.

Canpolat ve ark. (71) 2018 yılında çocukluk çağı onkolojik febril nötropeni (FN) hastalarında presepsinin bakteriyemi/sepsisin saptanmasında bir tanı aracı olma potansiyelini değerlendirmeyi amaçlanmıştır. 29 febril nötropenik atak ve 24 pediatrik hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar; bakteriyemi/sepsis ve odağı olmayan ateş grubu olarak sınıflandırılmıştır. Serum örnekleri, FN teşhisi sonrasında toplanmış olup presepsin, CRP ve PCT konsantrasyonları analiz edilmiştir. Bilinen biyolojik belirteçler, bakteriyemi/sepsis ile odağı olmayan ateş grubu arasında ayırt edici bir fark göstermezken, presepsin, hemokültürde bakteri gelişiminin bir göstergesi olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kan kültürü ve idrar kültürü pozitif olan hastalarda bakteriyemi/sepsis tanısında biyobelirteçlerin tanısal faydası ROC analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Kültür pozitif olan grupta Olad ve ark.'nın yaptığı çalışmada ve bizim çalışmamızda parametreler arasında anlamlı bir fark saptanmazken; burada presepsin etkili bulunmuştur. Yine bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda alınan kültürlerde mikroorganizma saptanan grupta kültür negatif olan grubun aksine daha düşük presepsin değerleri mevcut iken CRP, prokalsitonin, neopterin ise kültür pozitif grupta daha yüksek saptanmıştır.

M.Plesko ve ark. (39) 2016 yılında hematolojik malignitesi olan 0 -18.9 yaş arasındaki hastaların bakteriyemi veya sepsis klinik belirtilerinin erken tanısında serum biyobelirteçlerinin (CRP, PCT, IL-6, presepsin) rolüne bakmıştır. Çalışmanın sonucunda bakteriyemi/sepsisi öngörmeye ve kan kültürü pozitifliğinde eşik değerler belirlenmiştir. Sepsisi tanımda en iyi belirteçler PCT ve IL-6 olarak saptanmıştır. PCT daha iyi spesifite ve negatif prediktif değere (NPV) sahipken, IL-6 daha iyi sensitivite ve pozitif prediktif değere (PPV) sahip bulunmuştur. Pozitif kan kültürü olanlarda CRP %96 ile en spesifik saptanırken; presepsin %83 ile en sensitif bulunmuştur. Bizim çalışmamızda septisemi varlığında hb dışında diğer parametrelerde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Mikroorganizma varlığına göre CRP, presepsin, PCT, neopterin ROC analizi sonuçlarına göre; bu çalışmayla benzer olarak CRP ve neopterin %81 ile en spesifik iken presepsin %67 ile en sensitif bulunmuştur.

Qi Zou ve ark. (72) 2014 yılında; PCT, CRP ve IL-6 gibi biyobelirteçler ile yaptıkları çalışmada enfeksiyon süresi uzadıkça; IL-6'nın duyarlılığının kademeli

olarak azaldığını saptamıştır. Presepsin düzeyi enfekte hastalarda, enfekte olmayanlara göre ve şiddetli sepsis hastalarında, diğer sepsis hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. Presepsin düzeyi YBÜ’de uygulanan APACHE II ve SOFA skoru ile korele bulunmuştur. Presepsin, PCT ve IL6’ya göre daha üstün bulunmuştur. PCT enfeksiyondan 4 saat sonra artmış; 8-24 saatte yavaşça platoya ulaşmıştır. PCT ile karşılaştırıldığında, sepsisli hastalarda presepsinin daha erken artıp daha hızlı yükseldiği saptanmıştır. (enfeksiyondan 2 saat sonra artıp, 3 saatte zirve yapmış ve 4-8 saatte azalmıştır). Bizim çalışmamızda da enfeksiyonu tespit etmede ayırt etme gücü için yapılan ROC analizlerine göre; AUC; CRP için 0.861, presepsin için 0.949, prokalsitonin için 0.707, neopterin için 0.805 saptanmıştır. En üstün olan presepsin olarak belirlenmiştir. Fakat çalışmamızda enfeksiyonun bir döneminde alınan serum örnekleri toplanmış olup aynı enfeksiyonda ilerleyen saat ve/veya günlerde tekrarlayan örnekler alınamamıştır. Bu yüzden biyobelirteçlerin zaman içinde artma, pik zamanı ve düşme aşamalarını karşılaştıramamaktayız.

Guadiana Romualdo ve ark. (73) 2014 yılında acil servise SIRS ile başvuran toplam 226 hastada kan kültürü, presepsin, PCT ve CRP sonuçlarını değerlendirmiştir. Presepsin değerleri bakteriyemik SIRS grubunda bakteriyemik olmayan SIRS grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Bakteremili SIRS hastalarını olmayanlardan ayırt etme gücü presepsin; PCT'e benzer ve CRP'den iyidir. Bizim çalışmamızda SIRS, sepsis veya septik şok tablosunda az sayıda hasta (n=4) bulunmakla birlikte enfeksiyon varlığında bakteriyel ve nonbakteriyel grup karşılaştırılmıştır. ALS dışında BKH, CRP, presepsin, PCT, neopterin değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Endo ve ark. (55) 2012 yılında çok merkezli prospektif bir çalışmada SIRS tanı kriterlerini taşıyan 185 hastayı retrospektif olarak; sistemik bakteriyel enfeksiyon, lokalize bakteriyel enfeksiyon, nonenfeksiyöz durumlar olarak sınıflandırılmıştır. PCT, presepsin, IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında; presepsin düzeyi bizim çalışmamızda da olduğu gibi bakteriyel sistemik veya lokalize enfeksiyon durumunda nonenfeksiyöz duruma göre yüksek saptanmıştır. Sistemik ve lokalize enfeksiyonlar arasında presepsin düzeyinde bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi anlamlı fark saptanmamıştır. Presepsin, PCT, IL6 seviyeleri bakteriyel enfeksiyon durumunda belirgin yüksek saptanmıştır. Presepsin seviyeleri gram pozitif ve gram negatif hastalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Bizim çalışmamızda da mikroorganizma türüne (bakteriyel, viral, fungal, çoklu mo) göre hemogram parametreleri, CRP, presepsin, PCT ve neopterin değerlerinde anlamlı fark

saptanmamıştır. Bakteriyel / nonbakteriyel grup arasında da anlamlı bir fark görülmemiştir.

E. Ruokonen ve ark. (74) 2002 yılında bakteriyel enfeksiyonları sistemik inflamatuvar bulaşıcı olmayan hastalıklardan ve viral enfeksiyonlardan ayırt etmede CRP, PCT ve neopterin düzeylerinin rolünü incelemiştir. YBÜ hastalarında antibiyotik tedavisi vermek ve devam eden tedaviyi değiştirmek açısından bu parametrelerin önemli olduğu vurgulanmıştır. Ateş veya septik şok gelişen 208 yoğun bakım hastanın 48 saat boyunca 8 saatte bir kan örnekleri alınmıştır. En sık yerleşim yeri bizim çalışmamızda da olduğu gibi solunum yolu olarak belirlenmiştir. CRP, BKH gibi geleneksel tanı araçlarının, bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ve sistemik inflamasyondan ayırt etmek için yeterince spesifik olamadığı bu nedenle, kritik hastalarda daha spesifik bakteriyel enfeksiyon belirteçlerine ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Hastalar arasında ayırım yapmada belirteçler arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Hem PCT hem de neopterin enfeksiyonun şiddeti ile artış göstermiştir. Kritik hastalarda enfeksiyon ve inflamasyonu ayırt etmede neopterin, PCT'den daha spesifik saptanmıştır. Çalışma süresi boyunca, enfekte ve enfekte olmayanlar arasında BKH sayısında hiçbir fark görülmemiştir. CRP, PCT, neopterin, kreatinin tepe seviyeleri; enfekte hastalarda tüm süre boyunca daha yüksek görülmüştür. Bunlar aynı zamanda; enfekte hastalara kıyasla septik şoklu hastalarda da yüksek saptanmış olup AUC' ler 2. günde PCT, neopterin ve CRP için sırasıyla 0.64, 0.70 ve 0.60 saptanmıştır. Kritik hastalarda neopterin, PCT'den daha spesifik olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında; hemogram parametrelerinden BKH, ALS, ANS, Hb; biyobelirteçlerden CRP, presepsin, neopterin, prokalsitonin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Enfeksiyon tespitinde en sensitif presepsin, en spesifik neopterin olarak belirlenmiştir.

Michael Behnes ve ark. (75) 2014 yılında yoğun bakım tedavisinin ilk haftasında şiddetli sepsis ve septik şok ile gelen hastalarda presepsinin tanısal ve prognostik değerini değerlendirmiştir. İlk 24 saat içinde ciddi sepsis veya septik şok şüphesi olan 116 hastada; 1., 3. ve 8. günlerde CRP, BKH, presepsin, PCT, IL-6 ölçümleri yapılmıştır. Tüm hastalar 6 ay boyunca takibe alınmıştır. Biyobelirteçler sepsis, şiddetli sepsis, septik şokta prognoz açısından değerlendirilmiştir. 30 günlük ve 6 aylık tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarına bakılmıştır. Presepsin, 1, 3 ve 8. günlerde en düşükten en şiddetli sepsis gruplarına doğru önemli ölçüde artmıştır.

Presepsin düzeyleri yüksek olan hastaların altı ay sonra ölme olasılıklarının; düşük olan hastalara göre 5-7 kat daha fazla olduğu görülmüştür. YBÜ’de tedavinin 1., 3. ve 8. günlerinde presepsin; PCT, IL6, CRP, BKH ile karşılaştırıldığında sepsis, ciddi sepsis ve septik şokta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda presepsinin; kısa ve uzun vadeli tüm nedenlere bağlı mortaliteyi tahmin etmede APACHE II skorloma, PCT, IL6, BKH, CRP’ye göre daha değerli olduğu saptanmıştır. Benjamin MP Tang ve ark. (48) 2007 yılında bu çalışmadan farklı olarak prokalsitoninin sepsisi SIRS’tan ayırmada düşük tanısal performansla sahip olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da enfeksiyonu tahmin etme gücü en yüksek olan presepsin (AUC = 0.949) en düşük olan PCT (AUC = 0.707) olarak belirlenmiştir.

Fisgin ve ark. (76) 2010 yılında YBÜ’ye yatırılan Grup I (n= 23) ölen ve grup II (n= 27) hayatta kalan hastalar olmak üzere 50 hastada neopterin ve PCT’nin prognostik faktör olarak sepsisteki rolünü ve iki parametre arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Neopterin ortalama seviyeleri; grup I’de; 15 ng/mL, grup II’de; 5 ng/mL olup PCT seviyelerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Plazma neopterin seviyeleri ile ölüm oranları arasında korelasyon gösterilmiştir. Artan neopterin seviyeleri, endotel hasarına bağlı olarak septik komplikasyonlara neden olmaktadır. Böbrek yetmezliğinde serum kreatin değeri ile neopterin seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon olduğuna değinilmiştir.

Masson ve ark. (77) 2014 yılında İtalyada çok merkezli bir çalışmada YBÜ’ye yatan 50 yaşayan ve 50 hayatını kaybeden hastanın 1., 2. ve 7. günlerde plazma örneklerini toplamıştır. Hem 28 günlük hem de 90 günlük tüm nedenlere yönelik mortalite karşılaştırıldığında ölenlerde presepsin seviyelerini daha yüksek saptanmıştır. PCT’de ise anlamlı bir fark görülmemiştir.

Bizim çalışmamızın hasta grubunda yer alan 39 hastadan 7’si (%18) izlem sürecinde hayatlarını kaybetmişlerdir. 7 hastanın 8 durumda alınan kan örneklerinde biyobelirteçlerin düzeyi ve hastaların hayatını kaybetme sebepleriyle arasındaki ilişki incelenmiştir. 4 hastanın kan alınan durumdaki enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybettiği düşünülmekle birlikte tam olarak bu durumu ilişkilendirecek istatistiksel analiz hasta sayısının az olması nedeniyle yapılamamıştır. Septik şok nedeniyle kanı alındıktan 4 gün sonra ex olan hastanın presepsin düzeyi belirgin yüksek (presepsin = 49000 pg/ml); septik şok nedeniyle kanı alındıktan 6 gün sonra ex olan başka hastanın prokalsitonin düzeyi ölçülemeyecek kadar yüksek saptanmıştır. Hasta sayısının az olması, örnek alımı ve ölüm zamanı arasındaki sürenin bazılarında 116-142 gün gibi

gözlenmiş olması, bu süreçte mortaliteyi etkileyebilecek farklı parametrelerin eklenmiş olabilmesi gibi nedenlerle istatistiksel analizin güvenli olmayacağı düşünülmüştür. Bu nedenle mevcut parametreleri mortaliteyle ilişkilendirecek daha fazla hasta grubuyla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ulla ve ark. (78) 2013 yılında presepsin düzeyleri (≥ 1.000 pg/ml) artmış hastalarda 60 gün içinde ölüm riskinin arttığını göstermiştir. Hem presepsin hem de PCT konsantrasyonları tüm nonseptik SIRS hastalarında (akut pankreatit, aort diseksiyonu, pulmoner emboli, akut koroner sendrom, çoklu travma ve yanıklar); sepsis, şiddetli sepsis veya septik şoklu hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük saptanmıştır. Yeni biyobelirteçlerin rolünü değerlendirmek için; T0 (Acil serviste ilk tıbbi değerlendirme), T1 (kabulden 24 saat sonra), T2 (kabulden 72 saat sonra) zamanlarında presepsin, PCT değerlerine bakılmıştır. Presepsin değerleri T0'da T1 ve T2'den anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır; oysa PCT değerleri T2'de daha yüksektir. Bu sonuçlar presepsinin tanı için erken bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir. PCT için hesaplanan AUC daha büyük olduğundan presepsinden daha iyi bir tanısallık doğruluk göstermiştir. Bu diğer çalışmalarla çelişmektedir. Acilde ilk değerlendirmedeki presepsin konsantrasyonları ölen septik hastalarda hayatta kalanlara göre daha yüksek saptanmıştır. PCT değerleri ile 60 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Yapılan çalışma; daha ciddi prognozu olan septik hastaları saptamak, uygun tedaviye erkenden başlamak için presepsinin umut verici yeni bir biyobelirteç olduğunu kanıtlamıştır. Bu çalışma; bizim çalışmamızda yapamadığımız mortalite ve biyobelirteçler arasındaki ilişkiyi değerlendirmesi, parametrelerin zaman içindeki değişimlerinin prognoza etkisini göstermesi açısından değerlidir.

Seri Jeong ve ark. (79) 2012 yılında sistemik enfeksiyonlarda PCT'in; CRP'den daha hızlı arttığını saptamışlardır. PCT, bakteriyemiye tespit etmede CRP'ye göre daha etkili bulunmuştur. PCT, CRP değerleri gram-, gram+, fungal enfeksiyonlarda karşılaştırılmıştır. Gram- grupta PCT, CRP'den daha yüksek saptanmıştır. Türlerine göre gruplar incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda hasta grupta mikroorganizma tipine (bakteriyel, viral, fungal, çoklu mikroorganizma) göre hemogram parametreleri ve biyobelirteçler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Etken mikroorganizma tipine göre biyobelirteçlerin ortalama değerlerine bakıldığında; CRP 117.25 mg/l ile fungal etkenlerin ürediği grupta en yüksektir. Presepsin düzeyi, viral ve fungal etkenlerde yüksek ve birbirine

yakın değerlerde saptanmıştır. PCT'in, 5256 pg/ml ile fungal etkenlerin ürediği grupta en yüksek olduğu görülmüştür. Neopterin 19.4 ng/ml ile bakteriyel etkenlerin ürediği grupta en yüksek saptanmıştır.

Agnieszka Sapa ve ark. (80) 2017 yılında YBÜ hastalarında sepsis belirtici olarak sCD163'ün tanısal değerini PCT ve neopterin ile karşılaştırmışlardır. YBÜ'de yatan 30 hastadan 52 serum örneği toplanmıştır. Hastaların yatışının 1. ve 3. günü PCT, sCD163 ve neopterin konsantrasyonları ölçülmüştür. Mevcut parametreler çalışma grubunda; sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanırken; 1. ve 3. gün alınan örnekler arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. ROC analizi sonuçlarına göre; sepsis tanısında PCT (AUC= 0.840), neopterinden (AUC=0.763) daha değerlidir. PCT'in, neopterinden daha özgül ancak daha az duyarlı olduğu görülmüştür. sCD163'ün ise çalışma grubunda en yüksek tanısal sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda az sayıda (n=4) hasta olduğundan parametrelerin sepsisteki yerini değerlendirememekteyiz. Fakat; bu çalışmadan farklı olarak enfeksiyonu tahmin gücü açısından PCT (AUC 0.707), neopterinden (AUC=0.805) daha az değerlidir. PCT ve neopterin benzer duyarlılıkta, neopterin en spesifik (%100) bulunmuştur.

Girgin ve ark. (81) 2011 yılında başta enfeksiyonlar olmak üzere çeşitli hastalıklarda, yüksek neopterin seviyeleri ve triptofan degradasyonu gözlemlemiştir. YBÜ hastaları; sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS, n=9), sepsis (n=8), septik şok (n=10) ve çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS, n=7) şeklinde sınıflandırılmıştır. Yatışının ilk gününde bahsedilen parametrelere bakılmış; APACHE II skorları ile neopterin konsantrasyonları veya triptofan yıkımı arasındaki korelasyonlar araştırılmıştır. Tüm hasta gruplarında, kontrollerden istatistiksel olarak daha yüksek kynurenine/tryptophan (kyn/trp) ve neopterin seviyeleri görülmüştür. Hayatta kalan grubun ölenlere kıyasla anlamlı derecede daha düşük neopterin ve kyn/trp seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur ancak ikinci fark anlamlı saptanmamıştır. Sonuçlar, YBÜ hastalarında triptofan yıkımı ve serum neopterin düzeylerinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Neopterin enfeksiyon belirtici olarak oldukça spesifik, hassas, ölçülmesi kolay, hızlı, ucuz ve ideal bir parametre olduğu gösterilmiştir. Yoğun bakım hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ~4-10 kat daha yüksek serum neopterin seviyeleri olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda bu fark hasta ve kontrol grubu arasında

yaklaşık 1,5 kat olarak tespit edilmiştir. MODS gelişen hastamız hiç olmamakla birlikte sepsis ve septik şok tablosunda sınırlı sayıda hastamız olmuştur. (n=4)

Novelli ve ark. (82) 2012 yılında ameliyat edilen, yaş ortalaması 53.6 olan 26 yetişkin hastayı incelemişlerdir. Cerrahi hastalar enfeksiyöz komplikasyonlara yatkın olduğundan postoperatif dönemde bu hastalarda görülen komplikasyonları erken tanıma ve müdahale ile , mortaliteyi azaltmayı hedeflemişlerdir. Tüm hastalardan kan kültürü alınmıştır. Mikrobiyolojik bulgular; $69 \pm 2,5$ saat içinde bakteriyel enfeksiyonların varlığını doğrulamıştır. Presepsin değerleri; pozitif kan kültürlerinin sonuçlarına göre %100 sensitiviteye sahiptir. Çok kısa sürede (15 dakika) enfeksiyonun varlığını doğrulandığı için de önem taşıdığı vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda mikroorganizma saptanan grubun 14 tanesinde (%32.5) periferik / katater kültürü ve/veya kan viral serolojisi ile kanıtlanmış sepsisemi mevcut iken mikorganizma saptanan grupta bu çalışmadan farklı olarak presepsinin sensitivitesi %66.6, spesifitesi %50 saptanmıştır.

Agustin Iskandar ve ark. (83) 2019 yılında yenidoğan sepsisinin erken tanısında iki biyobelirteç olan presepsin ve PCT'yi karşılaştırmıştır. Presepsin (AUC presepsin için 0.76; PCT için 0.59) tanıda daha değerli bulunmuştur. Kan kültürü pozitif ve negatif olanlar arasında presepsin konsantrasyonlarında önemli farklılıklar gösterilmiştir. PCT açısından iki grup anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da AUC presepsin için 0.949, PCT için 0.707 ile presepsin tanıda daha iyi bulunmuştur. Hasta grupta enfeksiyon varlığında odak bulmak adına tüm kültürler alınmıştır. Mikroorganizma üretilen ve üretilmeyen iki grup arasında biyobelirteçler açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Babak Pourakbari ve ark. (62) 2010 yılında 2-120 ay arasındaki 158 pediatrik hastada akut bakteriyel enfeksiyonda E. Ruokonen ve ark.'dan farklı olarak hızlı PCT testinin neopterin üstün olduğunu bulmuştur. Hasta grupta en sık görülenler idrar yolu enfeksiyonu ve alt solunum yolu enfeksiyonu olarak belirlenmiştir. Ortalama değerler; PCT için bakteriyel enfeksiyonlarda >10 ng/ml iken nonbakteriyel enfeksiyonlarda < 0.5 ng/ml; Neopterin; bakteriyel grupta 44.43 nmol/l iken nonbakteriyel grupta (viral/fungal) 42.93 nmol/l saptanmıştır. Bizim çalışmamızda en sık görülen enfeksiyon tipi %87 (n=34) alt solunum yolu enfeksiyonu olarak belirlenmiştir. Bakteriyel / nonbakteriyel grupta sırasıyla ortalama değerler neopterin için 18.6 – 15.5 ng/ml, PCT için 2070 – 2328 pg/ml olup parameterlerde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sklavou ve ark. (84) 2012 yılında prospektif olarak 12 aylık sürede 37 pediatrik onkoloji hastasının ateşli 70 periyodunda; ateşin başlangıcında ve 48 saat sonra periferik kanda CRP, BKH, ANS gibi biyobelirteçlere bakmıştır. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlu hastaları karşılaştırdıklarında; başvuruda ve 48. saatte ortalama CRP düzeyi bakteriyel enfeksiyonlarda belirgin yüksek saptanmıştır. Kültürde pozitiflik olan hastalarda CRP; kanıtlanmış enfeksiyonu olmayan gruba kıyasla daha yüksek görülmüştür. CRP'nin zaman içindeki değişim oranı (CRP/t) prognostik bir belirteç olarak saptanmıştır.

Pierrakos ve ark. (85) 2010 yılında sepsiste biyobelirteçleri değerlendiren 3370 çalışmada 178 farklı biyobelirteci değerlendirmiştir. Sepsiste kullanılabilecek birçok biyobelirteç olduğu, ancak hiçbirinin rutin kullanılmak için yeterli özgüllüğe veya duyarlılığa sahip olmadığı gösterilmiştir. Diğer çalışmaların aksine klinik uygulamada çok sık kullanılan PCT ve CRP'nin bile sepsisi diğer inflamatuvar/noninflamatuvar durumlardan ayırt etme yeteneğinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Tanıda birkaç biyobelirtecin kombinasyonunun daha yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Prospektif olan çalışmamız Ocak 2020 – Ekim 2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Mart 2020'de tüm dünyada yayılan SARS-CoV-2 virüsü salgını ile Türkiye'de de virüsü önlemeye yönelik uygun koruma ve kontrol önlemleri toplumsal olarak alınmıştır. Bu yüzden PİY tanılı takipli hastaların bu dönemde diğer dönemlere göre daha az enfeksiyon geçirdiği düşünülmektedir. Enfeksiyon sıklığındaki azalma nedeniyle araştırmada hedeflenen hasta sayısına ulaşılmasında, immün sistemin belli bir grubunu ilgilendiren ortak bozukluğu taşıyan homojen hasta grubunun alınmasında zorluklarla karşılaşmıştır. PİY şemsiye tanısı altında aynı alt grupta (örneğin; antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmelikler), aynı sistemi ilgilendiren enfeksiyon tablosunda (örneğin; pnömoni), benzer kültür örneklerinin (örneğin; balgam kültürü) alınması durumunda daha güvenilir sonuçlara ulaşılabilirdi. Farklı sistemleri ilgilendiren immünolojik bozukluklukları olan sınırlı sayıda hastadan, farklı sistemleri ilgilendiren, farklı şiddette olan enfeksiyon döneminde örnek alabilmiş olmamız araştırmanın bir diğer kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Neopterin ve presepsin gibi tanısal ve prognostik gücü daha önceki farklı hasta gruplarında yapılan geniş çalışmalarda gösterilmiş olan biyobelirteçlerin yeri PİY hasta grubunda ilk kez araştırmamızda değerlendirilmiş olup yeni çalışmalara yön verici olacaktır. Araştırmamızda duyarlılığı en yüksek olarak saptanan presepsinin

sepsis ve ağır bakteriyel enfeksiyonların ayırt edilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Presepsin ve neopterin; CRP, prokalsitonin gibi inflamatuvar biyobelirteçlere yardımcı olarak kullanılabilir .



6. SONUÇ

1. Çalışma grubunu oluşturan PİY tanılı hastaların tanı grupları incelendiğinde antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler (%20.5, n=8) ile fagositik hücrelerin sayı ve/veya işlev bozuklukları ile giden immün yetmezlikler (%20.5, n=8) en sık görülen grupları oluşturmaktadır.

2. Hasta grubun %87'sinin (n=34) tanı almadan önce ilk başvuru semptomu enfeksiyon iken bunlardan en sık görülen enfeksiyon tipi %87 (n=34) alt solunum yolu enfeksiyonudur. İzlem süreleri boyunca 4 hastada (%10.3) herhangi bir mikroorganizma saptanamamıştır. En sık görülen mikroorganizmalar bakteriyel, viral, fungal enfeksiyon etkenlerinin üçünün birlikteliği idir. (%33.3, n=13)

3. Hastalardan %53.8'nin (n=21) tanı anından itibaren izlem süresi boyunca yoğun bakım ihtiyacı olmamıştır. On sekiz olgu (% 46) en az bir kez enfeksiyon nedeni yoğun bakımda izlenmiştir.

4. Çalışma grubunu oluşturan PİY tanılı hastaların %94.9'unda (n=37) komplikasyon vardır. En sık görülen komplikasyonlar; splenomegali (%35.9, n=14), KVS bulguları (%35.9, n=14) ve lenfadenomegalidir (%41, n=16).

5. İlk tanı anında IgG değeri düşük olanlar hastaların %30.8' ini (n=12), IgA değeri düşük olanlar %43.6' sını (n=17), IgM değeri düşük olanlar %20.5' unu (n=8), her üç Ig düzeyi düşük olanlar (panhipogamaglobulinemi) %12.8'ini (n=5) oluşturmaktadır.

6. 39 hastanın 43 farklı enfeksiyon durumunda; 27'sinde (%62.8) etken mikroorganizma saptanmış olup 16'sında (%37.2) mevcut duruma sebep olan mikroorganizma saptanamamıştır. En sık saptanan mikroorganizma %20.9 (n=9) ile bakterilerdir.

7. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında; hemogram parametrelerinden BKH, ALS, ANS, hb; biyobelirteçlerden CRP, presepsin, prokalsitonin, neopterin düzeylerindeki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ALS ve hb kontrol grubunda yüksek iken; diğer parametreler hasta grupta daha yüksek saptanmıştır.

8. Enfeksiyon tespitinde eşik değerler; CRP için 4.9 mg/l, presepsin için 23100 pg/ml, prokalsitonin için 663.2 pg/ml, neopterin için 14.2 ng/ml saptanmıştır. En sensitif (duyarlı) (%100) presepsin, en spesifik (özellik) (%100) neopterin olarak belirlenmiştir.

9. Tüm gruplarda standart test olarak CRP nin 5 mg/l üzerinde pozitif olması durumuna göre eşik değerler; presepsin için 23100 pg/ml, prokalsitonin için 1036 pg/ml, neopterin için 13.9 ng/ml saptanmıştır. Bu durumda biyobelirteçler içerisinde presepsin en sensitif (duyarlı) (%90.9), prokalsitonin en spesifik (özgül) (%80.9) olarak saptanmıştır. Hemogram parametreleriyle birlikte incelendiğinde ANS'nin %97.62 ile en spesifik olduğu saptanmıştır.

10. Hasta ve kontrol grubunda hemogram parametreleri ve biyobelirteçlerde enfeksiyon anında etken mikroorganizmanın saptanma durumuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. Alınan kültürlerde mikroorganizma saptanan grupta kültür negatif olan grubun aksine daha düşük presepsin değerleri mevcuttur. CRP, prokalsitonin, neopterin ise kültür pozitif grupta daha yüksek saptanmıştır.

11. Mikroorganizma saptanan 27 örnekte hemogram parametreleri ve biyobelirteçlere bakıldığında eşik değerler CRP için 30.9 mg/l, presepsin için < 40.400 pg/ml, prokalsitonin için 923.2 pg/l, neopterin için 20.5 ng/ml saptanmıştır. Bu sonuçlara göre biyobelirteçler arasında üretilmiş mikroorganizma varlığında en sensitif (duyarlı) presepsin (%67); en spesifik (özgül) (%81) CRP ve neopterin olarak belirlenmiştir. Hemogram parametreleriyle birlikte incelendiğinde BKH'nın %77.7 ile en sensitif olduğu saptanmıştır.

12. Hasta grupta mikroorganizma tipine göre hemogram parametreleri ve biyobelirteçler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

13. Etken mikroorganizma tipine göre biyobelirteçlerin ortalama değerlerine bakıldığında; CRP 117.25 mg/l ile fungal etkenlerin ürettiği grupta en yüksektir. Presepsin düzeyi, viral ve fungal etkenlerde yüksek ve birbirine yakın değerlerde saptanmıştır. Prokalsitonin 5256 pg/ml ile fungal etkenlerin ürettiği grupta en yüksektir. Neopterin 19.4 ng/ml ile bakteriyel etkenlerin ürettiği grupta en yüksektir. Hemogram parametrelerinin ortalama değerleri incelendiğinde BKH ve ALS; bakteriyel etkenlerin ürettiği grupta en yüksek iken ANS; fungal etkenlerin ürettiği grupta; PLT ise viral etkenlerin ürettiği grupta en yüksek bulunmuştur.

14. Hasta grubun farklı kültürlerde mikroorganizma üretilen 27 farklı durumu incelendiğinde %59'unda (n=16) bakteriyel etken gözlenirken %41'inde (n=11) nonbakteriyel etkenler görülmüştür. İki grup arasında hemogram parametreleri ve biyobelirteçler arasında lenfosit sayısı dışında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ALS, nonbakteriyel grupta daha düşük saptanmıştır.

15. 43 durumun %60.5'u (n= 26); lokalize enfeksiyon, %37.2'si (n= 16) invaziv enfeksiyondur. Hasta grupta mikroorganizmanın lokalize/invaziv olması durumunda hemogram parametreleri ve biyobelirteçler karşılaştırıldığında hemogloblin değeri dışında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

16. Hasta grupta sepsisemi olan (%32.5, n=14) ve olmayanlar (%65, n=28) karşılaştırıldığında hemogloblin dışında hemogram parametreleri ve biyobelirteçlerde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

17. Biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi sonucuna göre CRP ve BKH, CRP ve presepsin, presepsin ve neopterin arasındaki korelasyonlar anlamlı fakat zayıf bir ilişki olarak değerlendirilmiştir.



KAYNAKÇA

1. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S297.
2. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. Vol. 357, *Lancet*. Elsevier B.V.; 2001. p. 1777–89.
3. Dinçer D, Erdem C. Primer İmmün Yetmezlik Sendromları ve Kutanöz Bulguları. *Dermatoz* 2015;6.
4. Keskindemirci G, Cipe F, Aydogmus C. Regular follow-up in child health and early recognition of primary immune deficiency disorders. *European Oral Research* 2019 Jan 22;81(4):145–8.
5. Batirel A GS, ÖS. Akut faz yanıtı, Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Dergisi, Cilt XIV : 3, 2003.
6. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: A multicenter prospective study. *Critical Care*. 2013 Jul 30;17(4).
7. Ercan N, Tuzcu N, Başbug O, Tuzcu M, Alim A. Diagnostic value of serum procalcitonin, neopterin, and gamma interferon in neonatal calves with septicemic colibacillosis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2016 Mar 1;28(2):180–3.
8. Al-Herz W, Aldhekri H, Barbouche MR, Rezaei N. Consanguinity and primary immunodeficiencies. *Human Heredity*. 2014;77(1–4):138–43.
9. Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Feb;125(2 Suppl. 2).
10. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part I - molecular mechanisms of activation and regulation. Vol. 6, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Research Foundation; 2015.
11. Nicholson LB. The immune system. *Essays in Biochemistry*. 2016 Oct 31;60(3):275–301.
12. Sütçü M, Somer A. Approaches to diagnosis of immunodeficiency diseases in children. Tuberculin skin test in children. *J. Child* 2014; 14(2):62-65.
13. Cansever M, Özcan A, Patiroğlu T. Retrospective Review of Patients Presenting to the Immunology Outpatient Clinic with Recurrent Infections. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2018 Nov 26.
14. Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunologic Research*. 2016 Jun 1;64(3):736–53.
15. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Dec 30;136(5):1186-1205.e78.
16. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. Vol. 34, *Journal of Clinical Immunology*, 2014. p. 10–22.

17. Brodzski N, Jönsson G, Skattum L, Truedsson L. Primary immunodeficiency in infection-prone children in southern Sweden: Occurrence, clinical characteristics and immunological findings. *BMC Immunology*. 2014 Aug 14;15(1).
18. Camcıoğlu Y Bİ. Türkiye Milli Pediatri Derneği ve Yandal Dernekleri işbirliği ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi kılavuzları, 2014.(7-9).
19. Aydoğmuş Ç, Şiraneci R. İmmün Yetersizlikte Tanısal Yaklaşım, *JOPP Derg* 2(2):52-54, 2010.
20. Kaplan J, de Domenico I, Ward DMV. Chediak-Higashi syndrome. Vol. 15, *Current Opinion in Hematology*. 2008. p. 22–9.
21. Ölmez Ü, İmmün yetmezliklerde yapılacak testler, Vol. 9, *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics*. 2016; 9 (2).
22. Hamilton RG. The Clinical Immunology Laboratory of the Future, *Clin.Chem*.40/11(B), 2186-2192 (1994), 17th A. O. Beckman Conference,1994.
23. Wen L, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. Vol. 113, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2004. p. 585–93.
24. Grimbacher B. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clinical and Experimental Immunology*. 2014 Dec 1;178(S1):18–20.
25. El-Helou SM, Biegner AK, Bode S, Ehl SR, Heeg M, Maccari ME, et al. The German national registry of primary immunodeficiencies (2012–2017). *Frontiers in Immunology*. 2019;10.
26. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *Journal of Clinical Immunology*. 2020 Jan 1;40(1):66–81.
27. Hanımeli ÖA, Yılmaz Ö, Yüksel H. Primer immün yetmezlikli çocuğa yaklaşım Approach to a child with primary immunodeficiency. Vol 37, No 3, 307-313, 2010.
28. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017 Mar 1;139(3):S1–46.
29. Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: A new option for patients with primary immunodeficiency diseases. Vol. 6, *Biologics: Targets and Therapy*. 2012. p. 277–87.
30. Troy SS-S, Torgerson R, Ochs HD. Therapeutics and Clinical Risk Management Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2010.
31. Uppuluri R, Jayaraman D, Sivasankaran M, Patel S, Vellaichamy Swaminathan V, Vaidhyathan L, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency Disorders: Experience from a Referral Center in India. Vol. 661, *Indian Pediatrics*, 2018.
32. Roifman CM, Fischer A, Notarangelo LD, de la Morena MT, Seger RA. Indications for hemopoietic stem cell transplantation. Vol. 30, *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2010. p. 261–2.
33. Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency Diseases: Current Status and Future Perspectives. Vol. 7, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2019.

34. Aldırmaz S, Yücel E, Kıyım A, Çokuğraş H, Akçakaya N, Camcioğlu Y. Profile of the patients who present to immunology outpatient clinics because of frequent infections. *Türk Pediatri Arsivi*. 2014 Sep 1;49(3):210–6.
35. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Feb;125(2 Suppl.2).
36. Hatipoğlu H, Erkal S, Türkmen S, Engerek N, Kurt K, Şiraneci R. Enfeksiyon Hastalıklarının Tanısında Laboratuvar Bulguları, *JOPP Derg* 3(1):5-11, 2011.
37. Sajadi MM, Mackowiak PA. Temperature Regulation and the Pathogenesis of Fever, Volume 1, 2015, Pages 708-720.e4.
38. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *New England Journal of Medicine*. 1999 Feb 11;340(6):448–54.
39. Plesko M, Suvada J, Makohusova M, Waczulikova I, Behulova D, Vasilenkova A, et al. The role of CRP,PCT,IL-6 and presepsin in early diagnosis of bacterial infectious complications in paediatric haemato-oncological patients. *Neoplasma*. 2016;63(5):752–60.
40. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZE. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. Vol. 24, *Intensive Care Med*. 1998.
41. Tandon BN, Ramachandran K, Bhatnagar S, Kielmann AA, Taylor CF, Desweemer C. New Delhi: Vital Statistics Division, Office of Registrar of India, 1978. 6. Scrimshaw NS, Taylor CE, Gardon JE. Interactions of nutrition and infection. Vol. 4, Technical Report Series. Office of Registrar General; 1971.
42. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein, *İmmünology Today*, Vol 15, No:2, 1994.
43. Marnell L, Mold C, du Clos TW. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. Vol. 117, *Clinical Immunology*. Academic Press Inc.; 2005. p. 104–11.
44. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function Vol. 38, *Molecular Immunology*. 2001.
45. Hacımustafaoğlu M. Procalcitonin as a acute phase reactant. Vol. 11, *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2017. p. 196–7.
46. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013 May;13(5):426–35.
47. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia: A Meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine*. 2007 Jul;50(1):34–41.
48. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. Vol. 7, *Lancet Infectious Diseases*. 2007. p. 210–7.
49. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte Sedimentation Rate From Folklore to Facts. June 1985 *The American Journal of Medicine* Volume 78,1001-1009.

50. Sarı O, Sağlam K, Tanoğlu A, Korucu AR, Bulucu F, Erikçi S. Eritrosit sedimentasyon hızının 100 mm/saat'i geçtiği hastalıkların geriye dönük incelenmesi, *Gülhane Tıp Dergisi* 2007; 49:163-167.
51. Bartholomew's Hospital S, Ecla L. Short reports. Vol. 286, *British Medical Journal*, 1983.
52. Richter WO. Obesity and the Erythrocyte Sedimentation Rate. *Annals of Internal Medicine*, 109(11), 928, 1988.
53. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): Development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. Vol. 49, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011. p. 937–9.
54. Bellos I, Fitrou G, Pergialiotis V, Thomakos N, Perrea DN, Daskalakis G. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. Vol. 177, *European Journal of Pediatrics*. Springer Verlag; 2018. p. 625–32.
55. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;18(6):891–7.
56. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2005;11(5):234–8.
57. Çakir Madenci Ö, Yakupoğlu S, Benzonana N, Yücel N, Akbaba D, Orçun Kaptanağası A. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns*. 2014;40(4):664–9.
58. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clinica Chimica Acta*. 2011 Nov 20;412(23–24):2157–61.
59. Mussap M. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(S5): 51–53.
60. v Ramana K, BharatKumar Pinnelli V, Kandi S, G A, CA J, Bhanuprakash B, et al. Presepsin: A Novel and Potential Diagnostic Biomarker for Sepsis. *American Journal of Medical and Biological Research*. 2014 Oct 16;2(4):97–100.
61. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. *Journal of Biomarkers*. 2013 Dec 8;2013:1–10.
62. Pourakbari B, Mamishi S, Zafari J, Khairkhah H, Ashtiani MH, Abedini M, et al. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2010 May;14(3):252–5.
63. Berdowska A, Zwirska-Korczala K, M Ma R Y SU. Neopterin measurement in clinical diagnosis, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2001) 26, 319-329, 2001.
64. İkinçioğulları A, Kendirli T, Doğu F, Eğin Y, Reisli İ, Cin Ş, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. Vol. 46, *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2004.
65. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Küttükçüler N. Serum immunoglobulin(IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. Vol. 47, *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2005.

66. Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, Gambin T, Chinn IK, Coban Akdemir ZH, et al. Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017 Jan 1;139(1):232–45.
67. Phillips RS, Wade R, Lehnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer, 2012, 1741-7015/10/6.
68. Enguix-Armada A, Escobar-Conesa R, la Torre AG de, de La Torre-Prados MV. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2016 Jan 1;54(1):163–8.
69. Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Critical Care*. 2013 Oct 20;17(5).
70. Olad E, Sedighi I, Mehrvar A, Tashvighi M, Fallahazad V, Hedayatiasl A, et al. Presepsin (Scd14) as a Marker of Serious Bacterial Infections in Chemotherapy Induced Severe Neutropenia. Vol. 24, *Iranian Journal of Pediatrics*. 2014.
71. Canpolat C, Yılandıoğlu K, Kuter Ş. Ateşli Nötropenik Pediatrik Onkoloji Hastalarında SCD14 Alt Tipinin Sepsis Biyobelirtici Olarak Tanıdaki Rolü. *Acibadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018 Jan 1;0–0.
72. Zou Q, Wen W, Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World Journal of Emergency Medicine*. 2014;5(1):16.
73. Romualdo LG de G, Torrella PE, González MV, Sánchez RJ, Holgado AH, Freire AO, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clinical Biochemistry*. 2014;47(7–8):505–8.
74. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:398–404.
75. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Critical Care*. 2014 Sep 5;18(5).
76. Tasdelen Fisgin N, Aliyazicioglu Y, Tanyel E, Yilmaz Coban A, Ulger F, Zivalioglu M, et al. The Value of Neopterin and Procalcitonin in Patients with Sepsis. 2010, *Southern Medical Journal*, Volume 103, Number 3, March 2010.
77. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: Data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Critical Care*. 2014 Jan 7;18(1).
78. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: A multicenter prospective study. *Critical Care*. 2013 Jul 30;17(4).

79. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim HS. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clinica Chimica Acta*. 2012 Nov 12;413(21–23):1731–6.
80. Sapa A, Rak A, Wybieralska M, Machoń J, Krzywonos-Zawadzka A, Zawadzki K, et al. Diagnostic usefulness of sCD163, procalcitonin & neopterin for sepsis risk assessment in critically ill patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017 Jan 1;26(1):101–8.
81. Girgin G, Sahin TT, Fuchs D, Yuksel O, Kurukahvecioglu O, Sare M, et al. Tryptophan degradation and serum neopterin concentrations in intensive care unit patients. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2011 Mar;21(3):231–5.
82. Novelli G, Morabito V, Ferretti G, Pugliese F, Ruberto F, Rossi M, et al. *Infectious Diseases 532 Supplement to Transplantation*. Vol. 94. 2012.
83. Iskandar A, Arthamin MZ, Indriana K, Anshory M, Hur M, di Somma S. Comparison between presepsin and procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019 Dec 2;32(23):3903–8.
84. Sklavou R, Karavanaki K, Critselis E, Kossiva L, Giannaki M, Tsolia M, et al. Variation of serum C-reactive protein (CRP) over time in pediatric cancer patients with febrile illness and its relevance to identified pathogen. *Clinical Biochemistry*. 2012 Oct;45(15):1178–82.
85. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review, Pierrakos and Vincent *Critical Care* 2010,14:R15.

EKLER

Ek 1. Araştırma Başvurusu Etik Kurul Onay Belgesi

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İmmün yetmezlikli olgularda sepsis tanısında presepsin, neopterin ve prokalsitonin tanılal ve prognostik rolü				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Neslihan Edeer Karaca				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı				
	DESTEKLEYİCİ	-				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	-				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi				
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	-				
	BİLGİLENDİRME FORMU	-				
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	DİĞER	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 19-5.2T/29	Tarihi: 29.05.2019				
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	Dişli (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Başkan	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Başkan Yardımcısı	Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Sadık AKŞİT Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU		Araştırma Başvurusu Onay Belgesi		Sayfa		1/2



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İmmün yetmezlikli olgularda sepsis tanısında presepsin, neopterin ve prokalsitonin tanılal ve prognostik rolü
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu: 19-S.2T/ 29					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyesi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Onsiyetli	İlgili (*)	Katılım (**)	İmza	
Prof. Dr. Ayhan DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Murat ULUKUŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU Üye	Klinik Biyokimya BD.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, Klinik Biyokimya BD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Özen Önen SERTÖZ Raportör Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Günay YETİK ANACAK Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. H. Oya TÜRKOĞLU ÇAKAL Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Doç. Dr. Recı MESERİ Üye	Beslenme ve Diyetetik AD	Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Doç. Dr. Tahir ATİK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD Çocuk Genetik BD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		

- * Araştırma ile İlgili
** Toplantıda Bulunma

ASLI GÖRÜLMEK ÜZERE
EĞE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURULU BAŞKANLIĞI



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 99166796-050.06.04
Konu : Kararlar 19-5.2T/29

Sayın, Doç. Dr. Neslihan Edeer Karaca
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız " **İmmün yetmezlikli olgularda sepsis tanısında presepsin, neopterin ve prokalsitonin tanısai ve prognostik rolü** " konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmaktadır.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, Ciddi Advers Olay Bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve Sonuç Raporunun Kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar tarih ve sayısı bildirilerek (Etik Kurul Bilgilendirme Formu ekinde) yapılması gerekmektedir.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek **kurum iznini gösterir belgenin** alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Varsa **Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun** imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "**yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsatlı tıbbi laboratuvarlara aittir**" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımızın bir örneğinin varsa diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU
Kurul Başkanı

Ek: İlgili Etik Kurul Kararı (1 Adet aslı gibidir
örneği elden gönderilecektir)

Ek 2. Olgu Rapor Formu

İmmün yetmezlikli olgularda sepsis tanısında presepsin, neopterin ve prokalsitonin tanısal ve prognostik rolü			
Hasta adı ve protokol		Tanı:	
Dosya No		Yaş (ay) /Doğum tarihi	
Cinsiyet		Semptom yaşı (ay)	
Akrabalık		Tanı yaşı (ay)	
Aile öyküsü		İzlem süresi (ay)	
İlk başvuru semptomu			
☐ enfeksiyon	☐ otoimmünite	☐ diğer	
☐ vaskülit	☐ lenfadenopati		
Enfeksiyon tipi			
☐ ASYE, pnömoni	☐ bakteriyemi	☐ menenjit	☐ gastroenterit
☐ İYE	☐ lenfadenit	☐ abse	☐ diğer
Enfeksiyon sıklığı	☐ <6/yıl	☐ 6-12/yıl	☐ >12/yıl
Enfeksiyonla hospitalizasyon	☐ yok	☐ var	☐ kaç kez?
Yoğun bakım ihtiyacı	☐ yok	☐ var	☐ kaç kez?
Takipte üreyen/saptanan mikroorganizmalar ve tipi			
☐ Bakteriyel	☐ Viral	☐ Fungal	☐ Mikobakteriyel
			☐ Paraziter
Primer hastalık zemininde gelişen komplikasyonlar ve komplikasyon görülme yaşı (ay olarak belirtiniz)			
☐ splenomegali	☐ otoimmünite	☐ çöliak benzeri/romatizmal hastalık	
☐ lenfadenomegali	☐ lenfoma	☐ kas-iskelet sistemi bulguları	
☐ granülom	☐ KVS bulguları	☐ diğer	
İlk Tanıda Yapılan Laboratuvar İncelemeleri			
IgG		CD3%	
IgA		CD19%	
IgM		CD4%	
BKH/mm3		CD8%	
Lenfosit/mm ³		NK%	
Nötrofil/mm ³		HLA-DR%	
Nötrofil/lenfosit oranı		CRP	
Trombosit/mm3		SAA	
Akciğer grafisi		IgE	
Batın USG			
HRCT			
Sepsis/enf nedeniyle yatış döneminde rutin yapılan testler:			
BKH/ANC/ALS:	ESR:	Etken mikroorganizma/odak..	
Hb:	CRP:		
PLT:			
Sepsis/enf nedeniyle yatış dönemi (tarih.....)			
Presepsin: Prokalsitonin: Neopterin:			
Ted:			

Ek 3. Benzeşim Raporu

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ OLGULARDA ENFEKSİYONUN TANISI VE İZLEMİNDE PRESEPSİN VE NEOPTERİNİN CRP VE PROKALSİTONİN İLE KARŞILAŞTIRILMASI

ORJİNALLIK RAPORU

% 11	% 10	% 4	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	9lib.net İnternet Kaynağı	%2
2	www.acarindex.com İnternet Kaynağı	%1
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%1
4	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	%1
5	millipediatri.org.tr İnternet Kaynağı	%1
6	firattipdergisi.com İnternet Kaynağı	<%1
7	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1

9	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
10	pediatrikgunceller.blogspot.com İnternet Kaynağı	<% 1
11	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	bilgi90.com İnternet Kaynağı	<% 1
13	www.turkjbiochem.com İnternet Kaynağı	<% 1
14	escholarship.org İnternet Kaynağı	<% 1
15	www.turkishimmunology.org İnternet Kaynağı	<% 1
16	acikerisim.dicle.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
17	slideplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
18	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
19	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
20	arel-med.ege.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

21	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<% 1
22	Solmaz Çelebi, Nurcan Bulur, Mustafa Hacımustafaoğlu, Cüneyt Özakin et al. "Comparison of C-Reactive Protein, Procalcitonin and Serum Amyloid-A Levels in Diagnosis of Bacterial Infection in Children", Journal of Pediatric Infection, 2013 Yayın	<% 1
23	acikerisim.isikun.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
24	YAZGAN, Hamza, YAZGAN, Zerrin, UZUN, Lokman and GÜREL, Ahmet. "C-reaktif protein, prokalsitonin ve eritrosit sedimantasyon hızı'nın klinik pratikte kullanımı", TUBITAK, 2011. Yayın	<% 1
25	tgr.dergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
26	TAŞÇENE, Neslihan. "Akut Faz Proteinlerinin Hayvanlarda Önemi", Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü, 2017. Yayın	<% 1
27	vs1.doczz.it İnternet Kaynağı	<% 1
28	www.aid.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1

29	turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
30	214371a4-52b9-4cbc-86d2-f78c0a4d44d5.filesusr.com İnternet Kaynağı	<% 1
31	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
32	link.springer.com İnternet Kaynağı	<% 1
33	medicine.tums.ac.ir İnternet Kaynağı	<% 1
34	crimsonpublishers.com İnternet Kaynağı	<% 1
35	www.ices-uebk.org İnternet Kaynağı	<% 1
36	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
37	www.toraks.dergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
38	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
39	Michael Behnes, Thomas Bertsch, Dominic Lepiorz, Siegfried Lang et al. "Diagnostic and	<% 1

prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment", Critical Care, 2014

Yayın

40	scholarworks.wm.edu İnternet Kaynağı	<% 1
41	www.wjem.org İnternet Kaynağı	<% 1
42	Luigi D. Notarangelo. "Primary immunodeficiencies", Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010 Yayın	<% 1
43	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
44	efdergi.yyu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
45	www.semanticscholar.org İnternet Kaynağı	<% 1
46	www.vakifgureba.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
47	2019.fmgtegitimikongresi.com İnternet Kaynağı	<% 1
48	Elif Börekci, Mahmut Kılıç, Zeynep Ozan, Hasan Börekci, Tekin Yıldırım, Yeşim Göçmen, Hatice Baş. "Increased vitamin D binding	<% 1

protein levels are associated with irritable
bowel syndrome", Turkish Journal of
Biochemistry, 2021

Yayın

49 G. Novelli, V. Morabito, G. Ferretti, F. Pugliese,
F. Ruberto, M. Rossi, P. B. Berloco. "PATHFAST
Presepsin assay for early diagnosis of
bacterial infections in surgical patients.
Preliminary study.", Transplantation Journal,
2012

Yayın

50 Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Öğrenci Ödevi

51 Yi-Chyun Hsu, Danielle E. Que, Yan-You Gou,
Tsui-Chun Tsou et al. "National surveillance of
2,3,7,8-substituted polychlorinated dibenzo-p-
dioxins/furans in soil in Taiwan",
Chemosphere, 2018

Yayın

52 docplayer.es
İnternet Kaynağı

53 hairypussy.ru
İnternet Kaynağı

54 nwmedj.org
İnternet Kaynağı

55 www.akademikbilgisistemi.com
İnternet Kaynağı

56	www.pegem.net İnternet Kaynağı	<% 1
57	www.turkpsikiyatri.com İnternet Kaynağı	<% 1
58	www.yildontanju.com İnternet Kaynağı	<% 1
59	"Myocarditis", Springer Science and Business Media LLC, 2020 Yayın	<% 1
60	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2016 Yayın	<% 1
61	Picard, Capucine, Waleed Al-Herz, Aziz Bousfiha, Jean-Laurent Casanova, Talal Chatila, Mary Ellen Conley, Charlotte Cunningham-Rundles, Amos Etzioni, Steven M. Holland, Christoph Klein, Shigeaki Nonoyama, Hans D. Ochs, Eric Oksenhendler, Jennifer M. Puck, Kathleen E. Sullivan, Mimi L K. Tang, Jose Luis Franco, and H. Bobby Gaspar. "Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015", Journal of Clinical Immunology, 2015. Yayın	<% 1