

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Murat DEVECİ

**TIP FAKÜLTESİ BEŞİNCİ VE ALTINCI SINIF
ÖĞRENCİLERİNİN PRİMER İMMÜN
YETERSİZLİKLER KONUSUNDAKİ
FARKINDALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ş. Zeynep HASKALP ARIKAN

EDİRNE – 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum başta değerli hocam anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Betül Ayşe ACUNAŞ olmak üzere, Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU, Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER, Prof. Dr. Rıdvan DURAN, Prof. Dr. Neşe ÖZKAYIN, Doç. Dr. Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR, Dr. Öğretim Üyesi Yasemin KARAL, Dr. Öğretim üyesi Tuba EREN'e, tezimin hazırlanmasına destek olan sayın hocam Prof. Dr. G. Mehtap YAZICIOĞLU' na, sayın tez hocam Dr. Öğretim Üyesi Murat DEVECİ'ye, tezimin istatistiksel analizinde yardımcı bulunan Prof. Dr. Necdet SÜT'e, birlikte çalıştığımız tüm asistan hekim arkadaşlarıma, her daim desteklerini üzerimde hissettiğim sevgili aileme, hayatımın ve tezimin her aşamasında sabırla, sevgiyle bana destek olan eşim Dr. M. Gürkan ARIKAN' a, varlığıyla hayatıma renk katan, mesleğime de farklı açıdan bakmamı sağlayan oğlum Can ARIKAN'a sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
PRİMER İMMÜN YETMEZLİK	3
ANTİKOR EKSİKLİĞİNE BAĞLI İMMÜN YETMEZLİKLER.....	5
KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER.....	7
SENDROMİK DURUMLAR İLE İLİŞKİLİ İMMÜN YETMEZLİKLER.....	11
İMMÜN DİSREGÜLASYON BOZUKLUKLARI.....	13
FAGOSİTER SİSTEMİN SAYI VE FONKSİYON BOZUKLUKLARI	13
KOMPLEMAN BOZUKLUKLARI	16
PRİMER İMMÜN YETMEZLİKTE FARKINDALIĞIN ÖNEMİ	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
BULGULAR	20
TARTIŞMA	28
SONUÇLAR	34
ÖZET.....	36
SUMMARY.....	38
KAYNAKLAR.....	40
EKLER	

KISALTMALAR

AIRE	: Otoimmün regülatör gen
AK	: Adenilat kinaz
APECED	: Otoimmün- poliendokrinopati- kandidiyazis- ektodermal displazi
CINCA	: Kronik infantil nörolojik kutanöz ve eklem sendromu
CRMO	: Kronik tekrarlayan multifokal osteomiyelit
CRP	: C-reaktif protein
CVID	: Yaygın değişken immün yetmezlik
DGS	: Di George Sendromu
DIRA	: İnterlökin-1 reseptör antagonistinin eksikliği
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ESID	: European Society for Immunodeficiencies
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FCAS	: Familial cold otoinflamatuvar sendrom
GVHD	: Graft versus host hastalığı
HIES	: Hiper immünglobin E sendromu
HIGM	: Hiper immünglobin M sendromu
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobin
IL	: İnterlökin
IUIS	: Uluslararası İmmünoloji Dernekler Birliği

IVIG	: İntervenöz immünglobin
JMF	: Jeffrey Modell Vakfı
KGH	: Kronik granülopatöz hastalık
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
MAC	: Membran atak kompleksi
MASP	: Mannoz bağlayıcı protein ilişkili proteazlar
MWS	: Muckle-Wells sendromu
NBS	: Nijmegen Breakage Sendromu
NK	: Natural killer
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
PAMP	: Patojenle ilişkili moleküler modeller
PAPA	: Piyojenik steril artrit, piyoderma gangrenozum ve akne sendromu
PİY	: Primer immün yetmezlik
SCID	: Kombine immün yetmezlik
SLE	: Sistemik lupus eritematozis
Th	: T helper
THR	: T hücre reseptör
TRAPS	: Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili periyodik
WASP	: Wiskott Aldrich Sendrom proteini
XLA	: X'e bağlı agamaglobulinemi

GİRİŞ VE AMAÇ

Primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları, primer ya da doğumsal immün yetmezlik bozuklukları sonucunda gelişen kronik ve/veya yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlara yatkınlıkla karakterize hastalıklardır. Tüm PİY'ler göz önüne alındığında bu hastalıkların insidansı 1/2000-10.000 canlı doğum olarak bildirilmektedir ve akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde otozomal resesif (OR) geçişli tiplerinin sıklığının daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. PİY'li hastalıkların çoğu erken çocukluk döneminde başlar bu yüzden erken tanı koymak, yaşam ömrünün uzatılması ve yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir. PİY şüphesi olan hastalarda immünolojik değerlendirme yapılması erken tanıya olanak sağlamaktadır. Hekimler tarafından tedavisi mümkün olmayan, geri dönüşü olmayan hastalıklar olarak görülen PİY'e karşı önyargıyı yıkmak mezuniyet öncesi eğitimler ile başlayabilir. Birinci basamak hekimlerinden, en spesifik uzmanlık alanlarına kadar günlük pratikte PİY ile karşılaşmak mümkündür. Bu nedenle öğrencilikten itibaren farkındalığın artması önemlidir (1). Birinci basamak hekimleri, çocuk doktorları, asistan doktorlar ve farklı uzmanlık alanlarındaki hekimlerde PİY farkındalığını inceleyen çalışmalarda eksiklikler bildirilmiştir (1-3). Çalışmamızın amacı pediatri kliniğinde staj yapmış 5. ve 6. sınıf öğrencilerinin PİY konusunda farkındalıklarını saptamak ve artırmak için çözüm önerileri sunmaktır.

GENEL BİLGİLER

İmmünite, organizmanın kendine yabancı olan mikroorganizmaları, antijenleri belirleyerek etkisiz bırakma ya da ortadan kaldırma yeteneği olarak tanımlanmaktadır (4). Konak savunmasındaki ana bileşenler anatomik bariyerler, doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerinden oluşmaktadır. Anatomik ve mukosiliyer bariyerler enfeksiyona karşı korunmak için gerekli olup bu bariyerin işlevinde sorun olması halinde enfeksiyon oluşabilir. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, patojenlere karşı ilk savunma hattı olup nötrofiller, monositler/makrofajlar, doğal lenfoid hücreler ve doğal öldürücü (NK) hücreler dahil olmak üzere hücresel bileşenlerin dışında akut faz proteinleri, sitokinler, kemokinler ve komplemanları da içermektedir. Patojenlerin doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından tanınması, makrofajlar, NK hücreleri ve nötrofiller üzerindeki, gram-negatif bakterilerin lipopolisakaritleri, gram-pozitif bakterilerin lipoteikoik asidi dahil olmak üzere patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler) olarak adlandırılan korunmuş patojen motiflerini tanıyan reseptörler tarafından kolaylaştırılmaktadır. Patojenler üzerindeki tamamlayıcı protein aktivasyonu, bunların fagositik hücreler tarafından alınmasını kolaylaştırır ya da patojenlerin parçalanmasına yol açar. Polimorfonükleer nötrofiller, piyojenik bakterileri ve bazı mantarları yutar. Makrofajlar, *Mycobacterium*, *Toxoplasma*, *Salmonella* ve *Legionella* gibi fakültatif hücre içi organizmaları öldürmede etkilidir. NK lenfositleri, virüs bulaşmış hücrelere ve kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteye aracılık etmektedir (5).

Edinilmiş bağışıklık sistemi T ve B lenfositlerinden ve bunların efektör moleküllerinden oluşmaktadır. Bu sistemin temel özellikleri, antijene özgüllük ve antijene özgü T hücrelerinin ve B hücrelerinin genişlemesi ve olgunlaşmasıyla üretilen immünolojik belleğin gelişimidir. B hücreleri tarafından üretilen antikorlar, patojenler tarafından salınan

toksinleri nötralize eder, fagositik hücreler tarafından alımını kolaylaştırmak için patojenleri opsonize eder, patojenin sitolizine neden olan komplemanı aktive eder ve NK hücrelerini, antikör aracılı sitotoksosite yoluyla enfekte hücreleri öldürmeye yönlendirir. T hücreleri virüs bulaşmış hücreleri ve kanser hücrelerini öldürür, hücre içi patojenleri öldürmek için makrofajı aktive eder. B hücresi antikör sentezi ve bellek B hücresi oluşumu için gerekli sinyalleri iletir (5).

İmmün yetmezlikler immün sistem bileşenlerinin eksik ya da anormalliğinden kaynaklanan genellikle enfeksiyonlara karşı duyarlılıkla kendini gösteren heterojen bozukluklardır (6). İmmün yetmezlikler iki grupta incelenir:

- 1- Primer veya konjenital immün yetmezlikler: İmmün sistemi oluşturan bileşenlerin eksikliği veya fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, otoimmün hastalıklar ve malignite gelişimine yatkınlık ile karakterize nadir sıklıkla görülen genetik geçişli hastalıklardır (7).
- 2- Sekonder veya kazanılmış immün yetmezlikler: Her yaşta görülebilmekte olup, malnutrisyon, malignite, immün sistem hücrelerinin enfeksiyonu, toksinler, immunsupresif ilaçlarla tedavi, metabolik bozukluk gibi altta yatan nedenlerle ortaya çıkar (6).

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK

Primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları, primer ya da doğumsal immün yetmezlik bozuklukları sonucunda gelişen kronik ve/veya yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlara yatkınlıkla karakterize hastalıklardır (8). PİY'lerin patogeneğinde genetik bozukluklar, kromozom anomalileri yer alır (6). Gelişmiş ülkelerde toplumda 1/10.000 ile 1/100.000 oranında görülmektedir (8). Bu hastalıkların insidansı yıllık 1/2000-10.000 canlı doğum olarak bildirilmektedir ve akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde otozomal resesif (OR) geçişli tiplerinin sıklığının daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (9).

İlk olarak 1952 yılında Bruton'un X'e bağlı agammaglobulinemi'yi (XLA) tanımlamasından sonra moleküler tanı yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte çok sayıda primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmıştır (10). 1970 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bünyesinde PİY'lerin tanımlanması için komite kurulmuştur ve 1990 yılında bu görevi Uluslararası İmmünoloji Dernekler Birliği (IUIS) devralmıştır. 2017 yılı itibarı ile PİY 9 ana grupta incelenerek 354 adet PİY tanımlanmıştır (7). Ocak 2020'de yayımlanan son PİY sınıflandırması ise Tablo 1'de gösterilmiştir (11).

Tablo 1. Primer İmmün Yetmezliklerin Sınıflandırılması (11)

1- Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler
2- Kombine immün yetmezlikler
3- Sendromik durumlar ile ilişkili immün yetmezlikler
4- İmmün disregülasyon bozuklukları
5- Fagositer sistemin sayı ve fonksiyon bozuklukları
6- Doğal immün sistem bozuklukları ile seyreden hastalıklar
7- Otoinflamatuvar bozukluklar
8- Kompleman bozuklukları
9- Doğuştan immün yetmezliklerin fenokopileri (somatik mutasyonlar ve otoantikorlarla seyreden)
10- Kemik iliği yetmezliğine yol açan immün yetmezlikler

PİY'lerin %50-60 oranında olmak üzere çoğunluğunu humoral immün sistem yetmezlikleri oluştururken, %10-15'ini T hücre defektleri, %15-29'unu kombine immün yetmezlikler, %10-15'ini fagositer sistem defektleri ve %1-3'ünü kompleman sistem bozuklukları oluşturmaktadır (12).

PİY'li hastalıkların çoğuna çocukluk yaş grubunda tanı konur, bu hastalıklar erken çocukluk döneminde başlayıp morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Bu yüzden erken tanı koymak, yaşam ömrünü uzatmak, yaşam kalitesinin artırmak ve genetik danışma açısından önemlidir. Primer immün yetmezlik hastalıklarının ayırıcı tanıda düşünülerek, immünolojik değerlendirme yapılması erken tanıya olanak sağlamaktadır.

İlk kez 1993 yılında Jeffrey Modell Vakfı (JMF) tarafından PİY hastalıkları için 10 uyarıcı işaret tanımlanmıştır. PİY şüpheli her hastada bu uyarıcı işaretler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır (13) (Tablo 2).

Tablo 2. Jeffrey Model Vakfı-10 Uyarıcı İşaret (13)

1- Bir yılda 4 veya daha fazla kulak enfeksiyonu
2- Bir yılda 2 veya daha fazla sinüs enfeksiyonu
3- İki ay veya daha uzun süren antibiyotik kullanımı
4- Bir yılda 2 veya daha fazla pnömoni
5- Büyüme ve gelişme geriliği
6- Yineleyen cilt, derin doku veya organ apseleri
7- Ağızda veya ciltte uzun süren mantar enfeksiyonu
8- Enfeksiyonu iyileştirmek için intravenöz antibiyotik kullanımı gereksinimi
9- İki veya daha fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon, fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon
10- Ailede immün yetmezlik öyküsü

ANTİKOR EKSİKLİĞİNE BAĞLI İMMÜN YETMEZLİKLER

Antikor eksikliğine bağlı hastalıklar Tablo 3’de gösterilmiştir (14). Primer immün yetmezlikler içinde en sık görülen gruptur. B hücre yokluğu, fonksiyon anormallikleri, azalmış immünglobulin (Ig) üretimi ve antikor eksikliği ile sonuçlanır. Antikorlar konak savunmasında etkilidir, mikroorganizmaya bağlanarak opsonizasyonu artırır, makrofaj ve polimorf nüveli lökositlerin fagositozunu kolaylaştırır (15). Bu bozukluklar sonucunda kapsüllü bakterilerin (özellikle *Haemophilus influenzae*, *Streptokoklar*, *Stafilokoklar*) neden olduğu enfeksiyonlara yatkınlık oluşur. Özellikle otit, sinüzit, pnömoni, septisemiye neden olmanın yanı sıra deri ve gastrointestinal sistem tutulumuna da sebep olabilir. T hücre işlevi çoğunda normal olduğundan viral enfeksiyonlar hafif seyretmektedir (16).

Ig A eksikliği en sık görülen PİY’dir. Diğer Ig sınıfları normalden sadece IgA eksikliği mevcut olup çoğu hasta asemptomatik seyretmektedir. En sık görülen semptomatik PİY ise yaygın değişken immün yetmezliktir. Hastalarda IgG seviyesi yaşa göre sınır değerlere göre en az iki standart derivasyonun altında bulunmaktadır. IgA ve/veya IgM düşüklüğü de eşlik eder. Toplam B hücre sayısı düşük veya normal olabilir. T hücre sayısı ve fonksiyonlarında kombine immün yetmezlik kadar ağır olmayan bozukluklar olabilir. Tedavide endike ise Ig replasman tedavisi verilirken azitromisin ya da ko-trimaksazol profilaksi için kullanılabilir (17).

Tablo 3. Antikor Eksikliğine Bağlı Hastalıklar (14)

	Genetik	Başlangıç	Belirtiler	Patogenez	İlgili Hastalıklar
Agammaglobulinemi	X'e bağlı O.D	İnfant (6-9 aylık)	Tekrarlayan enfeksiyonlar, sinüzit, pnömoni, menenjit	B hücre farklılaşmasında mutasyonlar: Btk geni; μ zinciri, BLNK, Ig α , Ig β , $\gamma 5$, BLNK	Lenfoid hipoplazi
Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID)	O.R O.D Sporadik	2. ve 3. dekad	Sinüzit, bronşit, pnömoni, kronik diyare	B hücre farklılaşmasında mutasyonlar; ICOS, TACI, CD19, CD81, CD20, CD21	Otoimmün hastalık, RA, SLE, ITP, malignite
Bebeklik döneminin geçici hipogammaglobulinemisi		İnfant (3-7 aylık)	Tekrarlayan viral ve piyogenik enfeksiyonlar	Gecikmiş plazma hücre olgunlaşması	
IgA eksikliği	Değişken	Değişken	Sinopulmoner enfeksiyonlar	IgA ekspresyonunda sorun	otoimmün hastalıklar
IgG subtip eksiklikleri	Değişken	Değişken	Sinopulmoner enfeksiyonlar	IgG ekspresyonunda sorun	Ataksi telenjiyektazi
Spesifik antikor eksiklikleri	Değişken	2 yaş sonrası	Sinopulmoner enfeksiyonlar	Bilinmiyor	IgG subtip eksiklikleri
Hiper IgM sendromu	O.R	Değişken	Sinopulmoner enfeksiyonlar	Aktivasyon kaynaklı sitidin deaminaz ve UDG defekti	Otoimmün hastalıklar

Agammaglobulinemi, B hücrelerinin yokluğundan veya kusurlu işlevinden, ardından immünoglobulin (Ig) seviyelerinde ciddi düşüş ve spesifik antikor yokluğundan kaynaklanır. Bu hastalık genellikle yaşamın ilk 6-12 ayında anneden alınan antikorlar azalırken ortaya çıkar. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae tip b*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas* ile enfeksiyonlara yatkındır (14).

Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) en sık yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında gelişen hipogammaglobulinemi ile karakterize olan bir hastalıktır. Serum Ig G seviyeleri 500 mg/dl'nin altındadır (genellikle <300 mg/dL), IgA seviyeleri 10 mg/dl'nin altındadır ve/veya Ig M seviyesi düşüktür. *S. pneumoniae*, *H. influenzae tip b* ve *Mycoplasma*'nın neden olduğu sık solunum yolu enfeksiyonlarına duyarlıdırlar. *Giardia*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Helicobacter* ve *enterovirüsler* ile gastrointestinal enfeksiyonlar yaygındır (14).

Bebeklik döneminin geçici hipogamaglobulinemisi bebeklik dönemindeki fizyolojik hipogamaglobulineminin uzaması ile karakterizedir. 6 aylıkken Ig düzeyi 200 mg/dL'nin altında görülür. Ig düzeyleri yaşamın ilk yılı boyunca azalmış olarak kalır ve genellikle 2-4 yaşlarında normal, yaşa uygun düzeylere yükselir. Tanı, hem B hem de T hücrelerinin normal seviyeleri ve difteri ve tetanoz toksoitleri gibi protein antijenlerine karşı normal antikor tepkileri ile desteklenir (14).

IgA eksikliği diğer Ig'lerin normal seviyeleri ile birlikte serum Ig A seviyelerinin 10 mg/dL'nin altında olması olarak tanımlanır. Ig A düzeylerinin yetişkin düzeyine ulaşması gereken en az 4 yaşına gelene kadar tanı doğrulanamaz. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, Ig G2 alt sınıf eksikliği, spesifik antikor eksikliği, gıda alerjisi, otoimmün hastalık veya çölyak hastalığı ile ilişkilidir (14).

Ig G subtip eksiklikleri toplam Ig G seviyeleri normalden dört Ig G alt sınıfından bir veya daha fazlasında antikor seviyesi seçici olarak azaldığında ortaya çıkar. Tedavi gerektiren tekrarlayan enfeksiyonlar sık görülmektedir (14).

Spesifik antikor eksikliği normal Ig düzeyleri, normal lenfosit sayıları ve alt kümeleri ile tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterizedir. 23 valanlı pnömokok aşısı gibi polisakkarit antijenlere spesifik antikoru sentezleyememektedir (14).

KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER

Kombine immün yetmezlikler (SCID) (Tablo 4), farklı genetik defektler nedeniyle oluşan, T lenfosit gelişimi ve/veya fonksiyon bozukluğu ile birlikte, B lenfosit veya natural killer (NK) hücrelerinin gelişim bozukluğunun eşlik ettiği, B ve T hücre immünitesinde düşüklük olan heterojen bir hastalık grubudur (18, 19). Altta yatan genetik defekt direkt olarak B hücre gelişimini etkilemese de T helper (Th) uyarımı olmadığı için B hücre fonksiyonu da etkilenir. Kombine immün yetmezlik gelişiminde farklı mekanizmalar rol oynar (20).

- 1- Hematopoetik öncül hücrelerin apoptozu (AK-2 mutasyonu, retiküler disgenezi)
- 2- Pürin metabolizması ürünleri nedeni ile lenfosit öncül hücrelerin erken apoptozu (ADA eksikliği)
- 3- Sitokin bağımlı sinyallerde bozukluk (γc altünite eksikliği, JAK3 eksikliği, IL-7Rα eksikliği)
- 4- Antijen spesifik B ve T hücre reseptör üretiminde bozukluk (RAG1, RAG2 ve Artemis eksikliği)

5- Pre-TCR ve TCR komplekslerinin eksikliği nedeni ile erken T hücre gelişiminde duraklama (CD45, CD3δ, CD3ε and CD3ζ)

Tablo 4. Kombine immün yetmezlikler (SCID) (14)

	Genetik	Başlangıç	Belirtiler	Patogenez	İlgili Hastalıklar
Hiper IgM sendromu	X'e bağlı O.R	İlk yıl	Sinopulmoner enfeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar, P.jiroveci	CD40 ligandında (X'e bağlı) veya CD40'ta (O.R) kusur	Nötropeni, karaciğer hastalığı, kanser
DiGeorge anomalisi	22q11.2 delesyon	Yenidoğanerken bebeklik	Hipokalsemik tetani, piyojenik enfeksiyonlar, kısmi veya tam T hücre eksikliği	Üçüncü ve dördüncü faringeal kesenin hipoplazisi	Konjenital kalp hastalığı (aortik arkanomalileri)hipoparatiroidizm, mikrognat, hipertelorizm
Şiddetli kombine immün yetmezlik (T- B+ SCID)	X'e bağlı O.R	İnfant (1-3 aylık)	Kandidiyazis, her türlü enfeksiyon,gelişim geriliği kronik ishal	IL-2Rγ zinciri, Jak3 kinaz, ZAP-70, IL-7Ra, CD3 alt birimlerinde mutasyon	Maternal-fetal transfüzyonlardan kaynaklanan GVHD, ışınlanmamış kan transfüzyonlarından kaynaklanan şiddetli GVHD
Şiddetli kombine immün yetmezlik (T- B- SCID)	O.R	İnfant (1-3 aylık)	T- B+ SCID ile aynı	RAG1/2 mutasyon, Artemis, ADA/PNP eksikliği	T- B+ SCID ile aynı
Omenn sendromu	O.R	İnfant (1-3 aylık)	T- B- SCID ile aynı,eksfoliyatif eritroderma, lenfadenopati, hepatosplenomegali	RAG1/2,Artemis'de hipomorfik mutasyonlar	Restriktif T-hücre reseptörü heterojenliği, eozinofili, yüksek IgE
Retiküler disgenezi (T- B- SCID)	O.R	İnfant (1-3 aylık)	T- B- SCID ile aynı	AK2 mutasyonları nedeniyle ortak kök hücrelerin kusurlu olgunlaşması	Agammaglobulinemi, alenfositoz, agranülositoz
MHC sınıf I eksikliği	O.R	1.dekad	Sinopulmoner enfeksiyonlar	TAP1 veya TAP2'de mutasyon	Azalan CD8 T hücreleri, kronik akciğer enfeksiyonları
MHC sınıf II eksikliği	O.R	Erken infant	Solunum yolu enfeksiyonları, kronik ishal, viral enfeksiyonlar	CIITA, RFX5, RFXAP ve RFX-B'deki mutasyonlar (DNA bağlayıcı faktörler)	Azalan CD4 T hücreleri, otoimmün hastalıklar

SCID primer immün yetmezliklerin en ağır formudur ve hastaların bir kısmı tanı konulmadan kaybedilir. Bu yüzden insidansı değişmekle birlikte yılda 1/30.000- 1/70.000 olarak tanımlanmaktadır (9, 18). Hastalık ilk kez 1950 yılında fatal konjenital lenfosit eksikliği adıyla Glanzmann ve Riniker tarafından tanımlanmıştır (21). Hayatın ilk aylarında viral, bakteriyel, fungal ve fırsatçı mikroorganizmalarla gelişen ağır, sistemik enfeksiyonlarla karakterizedir. İnatçı diyare, oral monilyazis, büyüme geriliği, diaper dermatit, çeşitli cilt enfeksiyonları, pnömoni ve sepsis görülebilir. Özellikle Omenn sendromunda otoimmün hastalıklar eşlik edebilir (22). Akciğer enfeksiyonlarında etkenler *parainfluenza 3 virüs*, *respiratory sinsitial virüs*, *adenovirus*, *varicella*, *cytomegalovirus*, *pneumocystis jirovecii*,

bakterilerdir ve genellikle ağır seyirlidir. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi interstisyel tutuluma yol açar ve diğer viral pnömoni etkenleri gibi santralden periferik ışınal tarzda interstisyel pnömoni yapar (23). SCID'ta anneden plasenta aracılığı ile geçen alloreaktif T lenfositler, graft versus host hastalığı (GVHD) gibi klinik tabloya neden olabilmekte; ciltte döküntü, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, eozinofili ve kan tablosunda ağır bozukluklar olmaktadır. Işınlanmamış kan ürünleri verildiğinde de transfüzyona bağlı fatal GVHD gelişebilir. SCID mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu, pediatrik aciller arasında sayılan bir hastalık grubudur. En sık X'e bağlı kalıtılan formu görülmekle birlikte OR kalıtılan formları da her iki cinsiyette görülmektedir (24). SCID hastalarında canlı aşılarından (polio virüs, BCG, kızamık, suçiçeği) kaçınılmalıdır (25).

Hastaların akciğer grafilerinde timus gölgesi yoktur, lenf nodları hipoplaziktir. SCID'tan şüphelenilen hastalarda total lenfosit sayısı, serum Ig düzeyi, periferik kanda lenfosit alt gruplarının sayısı, antijen ve mitojenlere invitro lenfosit proliferasyon yanıtının bakılması gerekmektedir (26). Hastalarda gecikmiş tip hipersensitivite deri testlerine (PPD, candida) cevap alınamaz, in vitro T lenfosit fonksiyonları ileri derecede bozuktur. Hipogamaglobulinemi sıklıkla görülür, serum IgG seviyesinin normal olması anneden geçen antikorlara bağlı olabilir. Omenn sendromunda serum IgE yüksekliği ve eozinofili saptanmaktadır (27). SCID'lı hastaların çoğunda CD3+ T lenfosit sayısı 500/mm³'ten azdır (28). SCID kemik iliği transplantasyonu (KİT) ile başarıyla tedavi edilebilir, erken tanı ve ağır bir enfeksiyon gelişmeden KİT yapılması hastanın yaşama ihtimalini artırır (29). Tüm kan ürünleri ışındandıktan sonra verilmelidir. Kombine immun yetmezlikler Tablo-4'de gösterilmiştir (14).

Hiper Ig M sendromu CD40 ligandındaki kusurlara bağlı olarak yetersiz T hücre fonksiyonu ile kombine bir immün yetmezliktir. Hiper IgM sendromu, Ig izotipinin Ig M ve Ig D'den Ig G, Ig A veya Ig E'ye geçişinin başarısız olması ve hafıza yanıtlarının olmaması ile karakterizedir. Etkilenen hastalarda Ig G, Ig A ve Ig E seviyeleri düşük veya yoktur, normal veya yüksek serum Ig M seviyeleri vardır. Hiper Ig M sendromlu tüm hastalar sinopulmoner enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılığa sahipken CD40 ligandında veya CD40'ta kusurları olan hastalar, *p. jirovecii* (*carinii*) ve *cryptosporidium parvum* gibi fırsatçı enfeksiyonlara karşı duyarlıdır. SCID'nin kliniğinde gelişme geriliği, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, kronik kandidiyaz ve diğer mantar enfeksiyonları, kronik viral enfeksiyonlar, *p. jirovecii* (*carinii*) ve diğer fırsatçı organizmalar ve inatçı diare yer alır. (14).

Di-george sendromu velokardiyofasiyal sendrom veya CATCH 22 sendromu olarak da bilinmektedir. Bu sendromda kardiyak anomaliler, anormal yüz, timik hipoplazi, yarı damak

ve hipokalsemi bulunur. Üçüncü ve 4. faringeal keselerin dismorfogenezinin sonucunda oluşur. DiGeorge sendromu klasik olarak hipokalsemik tetani, konotrunkal ve aortik ark anomalileri ve artmış enfeksiyonlar ile karakterizedir. Hastaların çoğunluğunda genellikle yaş ilerledikçe iyileşen düşük T hücre sayıları ve kısmi bağışıklık kusurları vardır. Şiddetli T hücresi eksikliği nadir görülmekte olup görülürse tam T hücresi eksikliği nedeniyle SCID'e benzer şekilde ortaya çıkar (14).

Şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID), T hücre sayısında veya işlevinde eksiklik, gen kusurunun kendisinden B hücrelerinin yokluğundan kaynaklanan ya da T hücresi işlevinin eksikliğine sekonder olarak B hücresinin işlev bozukluğu ile karakterizedir. SCID, timusta T hücresi gelişimine veya çevrede T hücresi işlevine müdahale eden herhangi bir spesifik genetik mutasyondan kaynaklanabilir (14).

Omenn sendromu büyüme geriliği, eritrodermi, inatçı diyare, lenfadenopati, hepatosplenomegali, tekrarlayan şiddetli enfeksiyonlarla karakterizedir. Sendroma hipogammaglobulinemi, lenfositoz ve eozinofili eşlik eder. Klinik tablo rekombinasyon aktive edici genler olan RAG-1 ve RAG-2'de mutasyon sonucu prekürsör B ve T hücrelerinde defekt oluşumu ile ortaya çıkar (30, 31).

Retiküler disgenezide tüm miyeloid ve lenfoid seri gelişiminde bozukluk mevcut iken eritroid ve megakaryositer seri normaldir. Hastalık seyrinde sinirsel tipte işitme kaybı görülebilir. Adenilat Kinaz 2 (AK2) enzim sentezini sağlayan gen mutasyonu sonucu meydana gelir (32).

MHC sınıf I ve II eksikliği bu moleküllerin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörlerindeki veya antijen peptitlerinin taşınmasını etkileyen genlerdeki kusurlardan kaynaklanır. Lenfoid doku ve B hücreleri normal miktarlarda bulunabilir. MHC sınıf II eksikliğinde CD4 T hücreleri azalır veya yok iken sınıf I eksikliğinde CD8 hücreleri azalır veya yoktur. Bazı hastalarda normal sayıda CD4 veya CD8 T hücresi olabilir, ancak peptit antijenleri T hücrelerine sunulmadığı için T hücrelerinin hiçbiri işlevsel değildir (14).

SENDROMİK DURUMLAR İLE İLİŞKİLİ İMMÜN YETMEZLİKLER

Sendromik durumlar ile ilişkili immün yetmezlikler Tablo 5’te verilmiştir (14).

Tablo 5. Diğer iyi tanımlanmış immün yetersizlik sendromları (14)

	Genetik	Başlangıç	Belirtiler	Patogenez	İlgili Hastalıklar
Wiskott-Aldrich sendromu	X’e bağlı (Xp11.22)	Erken infant	Trombositopeni ve kanama, atopik dermatit, tekrarlayan enfeksiyonlar	53-kDa protein (WASP) defekti	Polisakkarit antikor eksikliği, küçük trombositler, azalmış hücre aracılı bağışıklık, lenfoproliferasyon
Ataksi-telanjektazi	O.R (11q22.3)	2-5 yaş	Tekrarlayan otitis media, pnömoni, kapsüllenmiş organizmalarla menenjit	ATM gen mutasyonu DNA çift sarmal kırılma onarımı bozukluğu	Nörolojik ve endokrin disfonksiyon, malignite, telanjektazi; radyasyona duyarlılık
Nijmegen breakage sendromu	O.R (8q21)	İnfant	Sinopulmoner enfeksiyonlar, bronşektazi, idrar yolu enfeksiyonları	Kromozom onarım mekanizmalarında bozukluk; NBS1’de (Nibrin) hipomorfik mutasyon	İyonize radyasyona duyarlılık, hafif nörolojik bozukluğu olan mikrosefali; malignite
Kronik mukokutanöz kandidiyazis (APECED)	O.R	3-5 yaş	Mukozanın, cildin ve tırnakların kandidal enfeksiyonları	AIRE genindeki mutasyonlar	Otoimmün endokrinopatiler
X’e bağlı lenfoproliferatif sendromlar	X’e bağlı	Değişken	T, B ve NK hücre fonksiyonunda değişken azalma, hipogamaglobulinemi	SH2D1A veya XIAP’ta mutasyon	Hayatı tehdit eden EBV enfeksiyonu, lenfoma veya Hodgkin hastalığı, aplastik anemi, lenfhistiyositik hastalıklar
Hiper IgE sendromu	O.D O.R	Değişken	Deri ve akciğer apseleri, mantar enfeksiyonları, egzama, yüksek IgE	STAT3 (O.D), TYK2 (O.R) ve DOCK8’de (O.R) mutasyon	Kaba yüz hatları, süt dişlerinin dökülmemesi, sık kırıklar (STAT3), viral ve diğer enfeksiyonlar (TYK2 ve DOCK8)

Wiskott-Aldrich sendromu trombositopeni, egzama, hücre aracılı ve humoral bağışıklıktaki defektler ve lenfoproliferatif hastalığa yatkınlık ile karakterize X’e bağlı bir hastalıktır. Lenfositler, trombositler ve monositlerde eksprese edilen Wiskott-Aldrich sendromu proteinini (WASP) kodlayan Xp11.22 kromozomu üzerindeki genin mutasyonlarından kaynaklanır. Bu proteinin eksikliği yüksek Ig E ve Ig A seviyeleri, azalmış Ig M, polisakkarit antijenlere zayıf tepkiler, azalan T hücresi fonksiyonu ve derin trombositopeni ile sonuçlanır. Hastaların üçte biri kanama sonucunda üçte ikisi ise bakteri,

sitomegalovirüs, p. jiroveci (carinii) ya da *herpes simpleks virüsünün* neden olduğu tekrarlayan enfeksiyonlar sonucu ölmektedir (14).

Ataksi-telanjiyektazi, kromozom 11q22.3 üzerindeki ataksi-telanjiyektazi geninin (ATM) mutasyonunun neden olduğu bir sendromdur. Hastalarda kutanöz ve konjunktival telanjiyektaziler ve Purkinje hücrelerinin dejenerasyonu ile ilerleyici serebellar ataksi vardır. Ig A eksikliği, değişken şiddette Ig G2 alt sınıf eksikliği, düşük Ig E seviyeleri ve değişken şekilde baskılanmış T hücre fonksiyonu görülebilir. Ataksi-telanjiyektazi hücreleri ışınlamaya son derece duyarlı olup lösemi veya lenfoma gibi maligniteler ortaya çıkabilir (14).

Nijmegen Breakage Sendromu (NBS), nadir görülen mikrosefali, tipik yüz görünümü (kuş yüzü), büyüme geriliği, mental retardasyon, immün yetmezlik, radyasyon duyarlılığı ve artmış lenfoid malignite riski ile karakterizedir. 8 nolu kromozomda bulunan (8q21) ve nibrin proteinini kodlayan NBS1 geninde mutasyon sonucu ortaya çıkar. İmmünolojik anormallikler hem hücresel hem de hümmoral immün sistem ile ilgili olmakta, hastalarda daha çok tekrarlayan bakteriyel ve viral sinopulmoner enfeksiyonlar görülmektedir (33, 34).

Kronik mukokutanöz kandidiyazis (otoimmün-poliendokrinopati-kandidiyaz-ektodermal distrofi-APECED), mukoza, deri ve tırnakların kronik veya tekrarlayan kandidal enfeksiyonları ile karakterizedir. Bu hastalık, timusta periferik doku antijenlerinin ekspresyonu için gerekli olan transkripsiyon faktörü otoimmün regülatör (AIRE) genindeki bir kusurdan kaynaklanmaktadır. Bunun sonucunda timusta negatif bir seleksiyon olur ve bireylerde bu dokulara karşı tolerans gelişir (14).

X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık lenfositlerin sinyal iletiminde yer alan bir adaptör proteini kodlayan Xq25 kromozomundaki SH2D1A adlı gendeki bir mutasyondan kaynaklanır. Bu hastalar EBV'ye karşı düzensiz bağışıklık tepkileri gösterir (14)

Hiper Ig E sendromu, belirgin bir şekilde yükselmiş serum Ig E seviyeleri, atopik dermatit, eozinofili ve cilt, akciğerler, eklemler ve iç organlardaki stafilokokal apselere benzeyen bir döküntü ile karakterizedir. Bu hastalarda kaba yüz hatları, eklem gevşekliliği, kırıklı osteopeni vardır ve stafilokokal pnömonilerden sonra akciğerlerde dev pnömatoseller olabilir. Serum Ig G, Ig A ve Ig M seviyeleri normal olmasına rağmen, spesifik antijenlere karşı hümmoral immün yanıtlar, hücre aracılı immünite gibi azalır (14).

İMMÜN DİSREGÜLASYON BOZUKLUKLARI

İmmün disregülasyon bozukluğuna bağlı hastalıkları Tablo 6’da verilmiştir (8).

Tablo 6. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar (8).

1. Hipopigmentasyon ile seyreden immün yetmezlikler; a) Chediak- Higashi Sendromu b) Griscelli Sendromu c) Hermansky- Pudlak Sendromu
2. Familial hemofagositik lenfhistiositoz: Perforin, UNC 13 D ve Syntaxin 11 eksikliği
3. Lenfoproliferatif sendromlar: XLP1 , XLP2, ITK eksikliği
4. Otoimmün sendromlar: a) ALPS b) APECED c) IPEX d) CD 25 eksikliği

FAGOSİTER SİSTEMİN SAYI VE FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Nötrofiller bağışıklık ve yara oluşumunda önemli rol oynarlar. Primer görevleri patojenleri öldürmektir. Nötrofil bozuklukları, yetersiz hücre sayılarından ya da kusurlu işlevden kaynaklanmaktadır. Nötrofil bozukluğu olan hastalar, çeşitli bakteriyel enfeksiyonlara ve belirli mantarlara karşı hassastır. Belirti olarak mukozalarda enfeksiyon, deride ve organlarda apseler, lenfadenit, yara iyileşmesinin zayıf olması, gecikmiş göbek kordonu ayrılması vardır (5). Fagositler bozukluklar Tablo-7’de gösterilmiştir (35).

Tablo 7. Fagositlerin sayı ve/veya işlev bozuklukları (35)

	Genetik	Defekt	Seyir
Konjenital nötropeni, siklik nötropeni	O.R. (HAX1,GFI1)	Şiddetli nötropeni	Selülit, farenjit, diş eti iltihabı, lenfadenit, apseler, tiflit ve pnömoni
Kronik granümatöz hastalık	X’e bağlı O.R.	Bakterisit	Egzama, osteomyelit, granülomlar, Staphylococcus aureus’un neden olduğu apseler, Burkholderia cepacia, Aspergillus fumigatus, kolit
Chediak-Higashi sendromu	O.R.	Zayıf doğal öldürücü işlev	Okülokutanöz albinizm, nöropati, dev nötrofilik sitoplazmik inklüzyonlar; malignite, nötropeni
Miyeloperoksidaz eksikliği	O.R.	Bakterisidal, fungisidal	Azalmış kemilüminesans, diyabetik hastada kalıcı kandidiyazis
Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği	O.R.	Bakterisidal	Fenotipik olarak kronik granümatöz hastalığa benzer
Lökosit adezyon defekti	O.R.	Kemotaksis,fagositoz; azaltılmış lenfosit sitotoksitesi	Göbek kordonunun gecikmiş ayrılması ya da enfeksiyonu, mortal bakteriyel enfeksiyonlar, nötrofil
Shwachman-Diamond sendromu	O.R	Kemotaksis, nötropeni	Pankreas yetmezliği, metafizyel kondrodizplazi

Konjenital nötropenin birkaç formu vardır. Şiddetli konjenital nötropeni (Kostmann sendromu), miyeloid hücrelerin, HAX-1 genindeki mutasyonlar nedeniyle promiyelositin erken evrelerinin ötesinde olgunlaşmadığı hastalıktır. Siklik nötropeni tüm ilik elemanlarının geçici nötropeniye neden olduğu döngüsel bir kök hücre bozukluğudur (35).

Kronik granülamatöz hastalıkta moleküler oksijenin süperoksit katalitik dönüşümü olan yapamamsı nedeniyle nötrofiller ve makrofajlar tarafından bakterilerin ve hücre içi patojenlerin kusurlu hücre içi öldürülmesi görülmektedir. Enzim defektleri nedeniyle *Staphylococcus aureus* ve enterik gram-negatif bakteriler (*Burkholderia*) ve mantarlar (*Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*) gibi katalaz pozitif patojenlerin öldürülmesinde yetersizlik olur (35). Enfeksiyonlar akciğerlerde, orta kulakta, gastrointestinal sistemde, deride, idrar yollarında, lenf nodlarında, karaciğerde ve kemiklerde meydana gelir (35).

Chediak-Higashi sendromu bir sitoplazmik proteindeki (LYST) mutasyonun neden olduğu ve nötrofillerdeki birincil ve ikincil granüllerin füzyonuyla sonuçlanan bir hastalıktır. Buradaki defekt kusurlu nötrofil ve doğal öldürücü hücre işleviyle sonuçlanarak streptokok ve stafilokoklarla tekrarlayan ve bazen ölümcül enfeksiyonlara yol açar. Lenfositler, trombositler ve melanositler dahil olmak üzere birçok hücrede dev granüller bulunur. Hastalarda genellikle parsiyel okülökutanöz albinizm vardır (35).

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde oksitleyici bir stres karşısında glutatyon indirgenemediği için eritrositlerde hemoliz gelişmektedir. En sık görülen prezentasyon yenidoğan döneminde sarılık ve sonraki dönemde gelişen akut hemolitik ataklardır (36).

Lökosit adezyon defektinde nötrofil göçünde sorun vardır. Erken bebeklik döneminde göbek kordonunun ayrılması ve eşlik eden omfalit, sepsis görülebilir. Nötrofillerin vasküler endotele normal şekilde yapışmaması ve kandan dokulara göç edememesi nedeniyle nötrofil sayısı genellikle 20.000/mm³'ün üzerindedir (35).

Shwachman-Diamond sendromu kalıcı veya döngüsel olabilen ciddi konjenital nötropeni, kemik iliği işlev bozukluğuna ve buna eşlik eden pankreatik yetmezlik tablosudur. Bu sendrom nötropenin en belirgin olduğu bir panmiyeloid bozukluktur. Metafiz disostoz ve cücelik oluşabilir (35).

OTOİNFLAMATUAR BOZUKLUKLAR

Tekrarlayıcı, kalıcı, sistemik veya organa spesifik inflamasyon görülen hastalıklardır. Tetikleyici bir neden yoktur, tek gen mutasyonları ile oluşur. Çoğunlukla tekrarlayan ateş, döküntü, serözit, artrit, lenfadenopati ve akut faz reaktanlarında yükseklik görülür.

Ataklar arası hastalar genellikle normaldir (37). Otoinflamatuvar hastalıklar Tablo 8’de verilmiştir (38).

Tablo 8. Otoinflamatuvar hastalıklar (38)

	Hastalık	Gen	Protein	Kalıtım	Klinik
Periyodik ateş ya da rekürren ateş	AAA	MEFV 16p13.3	Pirin	OR	*Kısa süreli ateş atakları(24-48 saat) *Karın ve göğüs ağrısı *Erizipel benzeri eritem *Tedavisiz olgularda yüksek renal amiloidoz *Kolşisine iyi yanıt *IL blokajına olumlu yanıt
	MKD	MVK 12q24	Mevalonat kinaz	OR	*Erken başlangıç (<12 ay) *4-5 gün süren ateş atağı *Ateş atağında genel durumda kötüleşme *Karın ağrısı, ishal,kusma *Splenomegali *Steroid tedavisine iyi yanıt *Erişkin çağda spontan gerileme
	TRAPS	TNFRSF1A 12p13	P55 TNF reseptör	OD	*Uzamış ateş atakları (1-3 hafta) *Periorbital ödem *Monositik fasid *Renal amiloidoz insidansı(%15-25) *TNF ve IL-1 blokajına olumlu yanıt
	NALP12 ilişkili periyodik ateş	NALP12 19q13	NALP12 Kriyopirin	OD	*Soğuğa maruziyet sonrası periyodik ateş, iştme azlığı
Kriyo-prinopatiler	FCAS MWS CINCA	CIAS1 NALP3 1q44	Kriyopirin	OD	*FCAS: Soğuğa maruziyet sonrası gelişen döküntü, ateş, artralji *MWS: Tekrarlayan ürtiker benzeri lezyonlar, iştme azlığı, amiloidoz *CINCA: Ek olarak mental retardasyon, kronik aseptik menenjit, kemik deformiteleri IL-1 blokajına iyi yanıt
Granulomatöz hastalık	Blau Sendromu	CARD15/ NOD2 16q12	CARD15	OD	*Erken başlangıç (<5yaş) *Poliartriküler granülomatöz artrit *Üveit *Deri döküntüsü *AntiTNF’ye iyi yanıt
Pyojenik hastalık	PAPA Sendromu	PSTPIP1 15q24- Q25.1	PSTPIP1	OD	*Pyojenik steril artrit *Pyoderma gangrenozum *Kistik akne *IL-1 blokajına olumlu yanıt
	Majeed Sendromu	LPIN2 18p	LPIN2	OR	*Multifokal osteomyelit *Konjenital diseritropoetik anemi *İnflamatuvar dermatoz
	DIRA	IL-1RN 2q	IL-1 Reseptör antagonisti	OR	*Yenidoğan döneminde başlayan multifokal osteomyelit *Periostit *Püstüloz *Anakinraya dramatik yanıt

FCAS: Familial cold autoinflammatory syndrome; **MWS:** Muckle-Wells syndrome; **CINCA:** Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome; **PAPA:** Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome; **CRMO:** Chronic recurrent multifocal osteomyelitis; **DIRA:** Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist; **TRAPS:** Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome; **OR:** Otozomal resesif; **OD:**Otozomaldominant

KOMPLEMAN BOZUKLUKLARI

Kompleman sistem, doğuştan gelen bağışıklıkta işlev gören ve aynı zamanda adaptif bağışıklığı kolaylaştıran plazma ve zar proteinlerinden oluşmaktadır. Bu proteinler antikoru ya da antikorsuz patojenleri öldürebilir, fagositler tarafından alınmalarını kolaylaştırmak için patojenleri opsonize edebilir. Kompleman sistemi güçlendirilmiş bir yanıtla sonuçlanan sıralı aktivasyonunu içeren klasik, alternatif veya lektin olmak üzere üç yol ile etkinleşmektedir. Klasik yol, antijen-antikor kompleksleri veya C-reaktif protein (CRP) tarafından aktive edilir. Alternatif yol, klasik kompleman aktivasyonu yoluyla üretilen C3b ile veya C3'ün mikrobiyal yüzeyler üzerinde kendiliğinden hidrolizi ile aktive edilebilir. Lektin yolu, mannoz bağlayıcı lektinin mikrobiyal karbonhidrat ile etkileşimi ile başlatılır. Bir antijen-antikor kompleksi tarafından klasik yolun aktivasyonu, immün komplekste bir antikor molekülünün Fc kısmına C1q bağlanmasıyla başlatılır. C1r, C4'ü ve ardından C2'yi bölerek C3 dönüştürücüsü C4b2a'yı oluşturan C1'leri otomatik olarak etkinleştirir ve ayırır. C4b2a, mannoz bağlayıcı protein patojenlerin yüzeyindeki şeker kalıntılarına bağlandığında ve mannoz bağlayıcı proteinle ilişkili proteazlar (MASP) C4 ve C2'yi ayırdığında lektin yolu tarafından aktive edilir. Alternatif yol, her zaman düşük bir seviyede aktiftir ve aktif C3, düzenleyici proteinlerden yoksun bir yüzeye bağlandığında amplifiye edilir. C3'ten üretilen C3b, alternatif yol C3 dönüştürücü C3bBb'yi oluşturmak için faktör D tarafından bölünen faktör B'ye bağlanır. Properdin, C3 dönüştürücüsüne bağlanır ve stabilize eder C3 konvertaz, C3'ü bölerek daha fazla C3b birikmesine ve daha fazla C3b üreterek bir amplifikasyon döngüsü görevi gören alternatif yolun aktivasyonuna neden olabilir veya bir membran atak kompleksinin (MAC) oluşumunu başlatan C5 konvertazı oluşturabilir. MAC, her üç yol için ortak olan C5b, C6, C7, C8 ve birkaç C9 molekülünün bir kompleksidir. MAC, hücre zarında gözenekler oluşturarak hücrelerin parçalanmasına yol açar. Sırasıyla C3 ve C5'in bölünmesiyle üretilen C3a ve C5a, mast hücrelerinden ve bazofillerden histamin salınmasına yol açarak vasküler geçirgenliğin artmasına ve düz kas kasılmasına yol açar (5).

Kompleman proteinlerinde oluşan bozuklukları kalıtsal eksiklikten ya da artan tüketime sekonder gelişmiş olabilir. Azalmış komplemanın sonuçları, etkilenen faktöre bağlıdır olarak değişmektedir. Kompleman eksikliği ile ilişkili hastalıklar Tablo 9'da gösterilmiştir (5).

Tablo 9. Kompleman Eksikliği ve İlişkili Hastalık (5).

EKSİK PROTEİN	İLİŞKİLİ HASTALIK
C1q, C1r	Sistemik lupus eritamatozus (SLE), glomerülonefrit; kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar
C2	SLE, glomerülonefrit; kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar
C3	Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, nadir glomerülonefrit veya SLE
C4	SLE, glomerülonefrit; kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar
C5	Tekrarlayan meningokokal enfeksiyonlar
C6	Tekrarlayan meningokokal enfeksiyonlar
C7	Tekrarlayan meningokokal enfeksiyonlar
C8	Tekrarlayan meningokokal enfeksiyonlar
C9	Ara sıra meningokok enfeksiyonu
Properdin	Tekrarlayan enfeksiyonlar, şiddetli meningokok enfeksiyonu
MBL	Enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık
Faktör H	Glomerülonefrit, atipik HÜS
Faktör I	Tekrarlayan enfeksiyonlar, glomerülonefrit
MCP	Glomerülonefrit, atipik HÜS
C1 inhibitörü	Kalıtsal anjiyoödem

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKTE FARKINDALIĞIN ÖNEMİ

PİY’li hastalıkların çoğu erken çocukluk döneminde başladığı için erken tanı koymak yaşam ömrünün uzaması açısından önemlidir. Erken tanıyı kolaylaştırmanın en doğru yolu PİY farkındalığını arttırmaktır. Bu da mezuniyet öncesi verilen eğitimler, mezuniyet sonrası yapılan güncellemeler ile mümkündür (1). Birinci basamak hekimleri, farklı uzmanlık alanlarındaki hekimlerde PİY farkındalığını inceleyen çalışmalarda eksiklikler bildirilmiştir (1-3). Bu eksikliklerin giderilmesi için yapılan farkındalık çalışmalarından en önemlisi Jeffrey Modell Vakfı’dır. Bu farkındalık programıyla hekim bilgilendirilmesinin yanı sıra halkın PİY konusunda bilinçlendirilmesi de amaçlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda JMF’nin olumlu etkisi görülmüştür (13). Ülke genelinde de hekimlerin bilgisini arttırmak, halkı bilinçlendirmek, epidemiyolojik taramaları yaygınlaştırmak, PİY farkındalığını arttırmak için benzer çalışmalar yapılmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda stajlarını tamamlamış, 5 ve 6. sınıf tıp fakültesi öğrencileri çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce anket, TÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistan hekimlere uygulanarak zorluk ve anlaşılabilirlik düzeyi değerlendirildi. 1 Nisan 2021-30 Haziran 2021 tarihleri arasında öğrencilerimizin PİY konusunda bilgi düzeylerini ölçmek amacıyla toplam 16 sorudan oluşan bir anket online olarak uygulandı. Bu çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma ve Etik Kurulu'ndan 2020/306 protokol numarasıyla 24.08.2020 tarihinde etik onayı alındı (Ek 1, 2). Anketimizin 1. 2. 3. 4. 5. 6. 9. soruları öykü ve klinik bulgular, 10. soru eşlik eden sendromlar, 7. 8. 11. 12. soruları laboratuvar, 13. 14. 15. 16. soruları yönetim ve yaklaşım ile ilgiliydi. Anket soruları Nourijelyan ve ark.'nın (3) yaptıkları çalışmada kullanılan anket sorularından ve Amerikan Alerji, Astım ve İmmunoloji Akademisi web sayfasından PİY hastalıkları ile ilgili sorulardan yararlanılarak hazırlanmıştır (39) (Ek 3). Süre kısıtlaması olmayan anketimizde sorulara verilen doğru cevap sayısı üzerinden nihai bir anket puanı hesaplandı. Toplam puanı 50'nin altında olanlar yetersiz, 50-75 arasında olanlar orta, 75 ve üzeri alanlar PİY konusunda yeterli bilgi düzeyi olarak kabul edildi. 5 ve 6. sınıf öğrencilerinin PİY konusundaki yeterlilikleri karşılaştırıldı. Ek olarak cinsiyete göre yeterlilik karşılaştırması yapıldı. Anketin tüm sorularına verilen doğru cevap sayısı ve oranları, sınıflara ve cinsiyete göre karşılaştırıldı. Anketin son iki sorusuyla öğrencilerin PİY konusunda kendilerini ne kadar yetkin hissettikleri değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 19.0 programı (lisans no:10240642) ile yapılmıştır. Betimleyici istatistikler olarak, kategorize edilmemiş değişkenlerin ortalama ve standart sapma değerleri, kategorize edilmiş değişkenlerin ise yüzde dağılımları hesaplanmıştır. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov (KS) ve daha güçlü bir test olan Shapiro-Wilk testi ile araştırılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığı için iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Çalışmada ayrıca Spearman korelasyon analizi ve Pearson ki-kare testi de kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı $p \leq 0.05$ olarak alınmıştır.



BULGULAR

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Anabilim Dalı'nda stajını tamamlamış 82 (% 57,3) kadın, 61 (% 41,7) erkek olmak üzere toplam 143 öğrenci dahil edilmiştir. Öğrencilerin 56'sı (% 39,2) 5. sınıf, 87'si (% 60,8) 6. sınıfta öğrenimine devam etmektedir. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 10'de özetlenmiştir. Aynı ayrı tüm sorulara verilen cevaplar ve oranları da Tablo 11'te ayrıntılı verilmiştir, her soruya verilen doğru cevap sayısı ve oranı Tablo 12'te sınıflara göre, Tablo 13'te cinsiyete göre karşılaştırılmıştır ve p değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Katılımcıların total anket puanı her doğru cevaba 1 puan verilerek yüzdelik değer hesaplanarak bulunmuştur ve anket puanı ortalama 62 olup 50'nin altında (yetersiz) olan 26 kişi, 50-75 puan (orta) olan 88 kişi, 75 ve üzeri olarak yeterli kabul edilen kişi sayısı 29 olarak saptanmıştır (Tablo 14). Bununla birlikte yeterlilik bakımından 5 ve 6. sınıflar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,59$) (Tablo 15). Kadın ve erkek katılımcılar karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,85$) (Tablo 16). Katılımcıların PİY klinik bulguları ile ilgili bilgi düzeyi farklılıkları Tablo 17'de grafiksel olarak belirtilmiştir. Anketin son 2 sorusu ile değerlendirdiğimiz PİY konusunda kendini yetersiz hissetme oranı Tablo 18'da verilmiş olup % 88 ve % 91,5 olarak bulunmuştur.

Tablo 10. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Ortalama yaş (yıl)	ort 23,6±1,5 min-max (21-23)
Cinsiyet (n / %) Erkek Kadın	61 (% 42,7) 82 (% 57,3)
Sınıf (n / %) 5. sınıf 6. sınıf	56 (% 39,2) 87 (% 60,8)

Tablo 11. Anket sorularına doğru yanıt veren katılımcıların sayı ve oranları

Soru	Doğru cevap	n (%)
1-Klinik soruları		
Soru 1: PİY'li bir çocukta en önemli özellik nedir?		
Tekrarlayan Enfeksiyonlar	Evet	133 (93)
Soru 2: Aşağıdakilerden hangisi PİY hastalığı için bir ipucu olabilir?		
Lenfoid hipoplazi	Evet	126 (88,1)
Hipofiz yetmezliği	Hayır	104 (72,7)
Eritrodermili eozinofili	Evet	83 (58)
Polidaktili	Hayır	120 (83,9)
Sık görülen soğuk algınlığı	Hayır	16 (11,2)
İki yaşında sık oral kandidiyazis	Evet	140 (97,9)
Göbek kordonu ayrılmasında 3 haftadan fazla gecikme	Evet	109 (76,2)
İki iç enfeksiyonun eşzamanlı varlığı	Evet	126 (89,5)
Lenfoid hiperplazi	Evet	78 (54,5)
Wilms tümörü	Hayır	107 (74,8)
Hipoparatiroidizm	Evet	53 (37,1)
Pneumocystis jiroveci pnömonisi	Evet	127 (88,8)
Oral çocuk felci aşısı (OPV) olduktan sonra çocuk felci	Evet	122 (85,3)
Gelişme geriliği	Evet	125 (87,4)
Çocukluk döneminde 3 otitis media öyküsü	Hayır	11 (7,7)
Kısmi albinizm	Evet	52 (36,4)
Egzama ve deri altı kanama	Evet	92(64,3)
Bronşektazi	Evet	106(74,1)
Soru 3: Aşağıdaki infeksiyonlardan hangilerinin tekrarlayan tipleri primer immün yetmezlik varlığını güçlü bir şekilde destekler?		
Kulak ve sinüs infeksiyonları	Evet	75 (52,4)
Soru:4 Aşağıdakilerden hangisi T lenfosit fonksiyonu bozukluğundan kaynaklanan primer immün yetmezlik hastalığını en fazla düşündürür?		
Tekrarlayan pamukçuk ve akciğer grafisinde timüs yokluğu	Evet	98 (68,5)

Tablo 11. (devamı) Anket sorularına doğru yanıt veren katılımcıların sayı ve oranları

Soru 5: Aşağıdakilerden hangisi nötrofil fonksiyonu bozukluğundan kaynaklanan primer immün yetmezlik hastalığını en fazla düşündürür?		
Tekrarlayan cilt abseleri veya yara iyileşmesinde gecikme	Evet	56 (39,2)
Soru 6: Serum IgE düzeyi çok yüksek olan bir çocukta aşağıdakilerden hangisinin varlığında hiper IgE sendromundan endişe edersiniz?		
Cilt abseleri	Evet	16 (11,2)
Soru 9: Aşağıdakilerden hangisi doğru ya da yanlıştır?		
PİY hastalarının belirtileri veya semptomları üçüncü dekatta ortaya çıkabilir	Evet	69 (48,3)
PİY hastalarının belirtileri anneden geçen antikorların kaybolduğu 6.aydan sonra ortaya çıkabilir	Evet	136 (95,1)
PİY hastalarının belirtileri veya semptomları doğumda ortaya çıkabilir	Evet	66,4 (95)

2- Laboratuvar Soruları

Doğru cevap n (%)

Soru 7: B lenfosit fonksiyonunu değerlendirmek için aşağıdaki testlerden hangisi kullanılabilir?		
Kandaki antikor seviyelerinin ölçülmesi	Evet	104 (72,7)
Soru 8: T lenfosit fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için aşağıdaki testlerden hangisi kullanılabilir?		
Candida cilt testi veya tüberkülin testi (PPD)	Evet	94 (65,7)
Soru 11: Aşağıdaki laboratuvar bulgularından hangisi PİY hastalarının tanısında bize doğrudan yardımcı olur?		
Lenfosit stimülasyon testleri	Evet	135 (94,4)
Gaitada gizli kan testi	Hayır	126 (88,1)
Önceki aşılarla antibakteriyel antikor yanıtı	Evet	128 (89,5)
Kan üre azotu, kreatinin	Hayır	122 (85,3)
Lenfositlerin yüzeysel belirteçlerinin belirlenmesi	Evet	130 (90,9)
Anemi paneli	Hayır	76 (53,1)
Tam kan sayımı ve diferansiyel	Evet	113 (79)
Serum izohemaglutininleri	Evet	120 (83,1)
Karaciğer fonksiyon paneli	Hayır	108 (75,5)
Candida cilt testi ve PPD	Evet	128 (89,5)

Tablo 11. (devamı) Anket sorularına doğru yanıt veren katılımcıların sayı ve oranları

Soru 12: Aşağıdakilerden laboratuvar bulgularından hangisi bir PİY hastasını teşhis etmede ipucu olabilir?		
Bir buçuk yaşında bir çocukta kan eozinofil sayısı 15.500 /mm ³ olması	Evet	70 (49)
Küçük trombositler ve trombositopeni	Evet	53 (37,1)
7 aylık bir bebekte serum IgG konsantrasyonu 420 mg / dl	Hayır	72 (50,3)
Büyük granüllü nötrofiller	Evet	58 (40,6)

3-İlgili semptomlar ve hastalıklar soruları	Doğru cevap	n (%)
Soru 10: Aşağıdakilerden sendromlardan hangisi PİY ile ilişkilidir?		
Ehler-Danlos sendromu	Hayır	107 (74,8)
Wiskott-Aldrich sendromu	Evet	108 (75,5)
Ataksi-Telanjiyektazi	Evet	96 (67,1)
Sturge-Weber sendromu	Hayır	90 (62,9)
Kostman sendromu	Evet	60 (42)
Job sendromu	Evet	68 (47,6)
Turner Sendromu	Hayır	113 (79)
Chediak Higashi	Evet	97 (67,8)

4-Yönetim ve farkındalık ile ilgili sorular	Doğru cevap	n (%)
Soru 13: PİY'li bir çocukta aşağıdaki aşılarından hangisi uygulanmamalıdır?		
BCG	Evet	113 (79)
Soru 14: Aşağıdaki ilaçlardan hangisi yaygın değişken immün yetmezlikli (CVID) çocukta enfeksiyon sıklığını azaltır?		
İmmünoglobulin replasman tedavisi	Evet	101 (70,6)
Soru 15: PİY'li hastaları yönetmeke zorlanıyor musunuz?	Evet	127 (88,8)
Soru 16: PİY sendromları ile ilgili daha fazla eğitim almanızın gerekli olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet	131(91,6)

Tablo 12. Anket sorularından alınan doğru yanıt oranlarının sınıflara göre karşılaştırılması

Soru	5.sınıf doğru cevap sayısı/oranı (%)	6.sınıf doğru cevap sayısı/oranı (%)	P*
1.Primer immun yetmezlikli (PİY) bir çocukta en önemli özellik nedir?	% 39,1	% 60,9	0,95
2.Aşağıdakilerden hangisi PİY için ipucu olabilir ?	% 66,5	% 65,7	0,67
3.Aşağıdaki enfeksiyonlardan hangilerinin tekrarlayan tipleri primer immün yetmezlik varlığını güçlü bir şekilde destekler ?	% 44	% 56	0,21
4.Aşağıdakilerden hangisi T lenfosit fonksiyonu bozukluğundan kaynaklanan PİY hastalığını en fazla düşündürür?	% 39,8	% 60,2	0,81
5.Aşağıdakilerden hangisi nötrofil fonksiyonu bozukluğundan kaynaklanan PİY hastalığını en fazla düşündürür?	% 37,5	% 62,5	0,74
6.Serum IgE düzeyi çok yüksek olan bir çocukta aşağıdakilerden hangisinin varlığında hiperIgE sendromundan endişe edersiniz?	% 25	% 75	0,21
7.B lenfosit fonksiyonunu değerlendirmek için aşağıdaki testlerden hangisi kullanılabilir?	% 40,4	% 59,6	0,24
8.T lenfosit fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için aşağıdaki testlerden hangisi kullanılabilir?	% 39,4	% 60,6	0,94
9.Aşağıdakilerden hangisi doğru ya da yanlıştır?	% 72	% 68,5	0,36
10.Aşağıdaki sendromlardan hangisi PİY ilişkilidir?	% 58,9	% 68,2	0,06
11.Aşağıdaki laboratuvar bulgularından hangisi PİY hastalarının tanısında bize doğrudan yardımcı olur?	% 85,5	% 81,2	0,05
12. Aşağıdaki laboratuvar bulgularından hangisi bir PİY hastasını teşhis etmede ipucu olabilir?	% 38,3	% 47,9	0,58
13. PİY’li bir çocukta aşağıdaki aşılarından hangisi uygulanmamalıdır?	% 40,7	% 59,3	0,46
14. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi yaygın değişken immün yetmezlikli çocukta enfeksiyon sıklığını azaltır?	% 39,6	% 60,4	0,86

* İstatistik analizde Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Tablo 13. Anket sorularından alınan doğru yanıt oranlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

Soru	Erkek doğru cevap sayısı/oranı (%)	Kadın doğru cevap sayısı/oranı (%)	p*
1.Primer immün yetmezlikli (PİY) bir çocukta en önemli özellik nedir?	% 41,44	% 58,6	0,25
2.Aşağıdakilerden hangisi PİY için ipucu olabilir ?	% 67,1	% 65,3	0,33
3.Aşağıdaki enfeksiyonlardan hangilerinin tekrarlayan tipleri primer immün yetmezlik varlığını güçlü bir şekilde destekler ?	% 40	% 60	0,50
4.Aşağıdakilerden hangisi T lenfosit fonksiyonu bozukluğundan kaynaklanan PİY hastalığını en fazla düşündürür?	% 45,9	% 54,1	0,24
5.Aşağıdakilerden hangisi nötrofil fonksiyonu bozukluğundan kaynaklanan PİY hastalığını en fazla düşündürür?	% 48,2	% 51,8	0,28
6.Serum IgE düzeyi çok yüksek olan bir çocukta aşağıdakilerden hangisinin varlığında hiperIgE sendromundan endişe edersiniz?	% 37,5	% 62,5	0,65
7.B lenfosit fonksiyonunu değerlendirmek için aşağıdaki testlerden hangisi kullanılabilir?	% 44,2	% 55,8	0,53
8.T lenfosit fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için aşağıdaki testlerden hangisi kullanılabilir?	% 41,5	% 58,5	0,69
9.Aşağıdakilerden hangisi doğru ya da yanlıştır?	% 74,3	% 66,6	0,41
10.Aşağıdaki sendromlardan hangisi PİY ilişkilidir?	% 65,3	% 64	0,69
11.Aşağıdaki laboratuvar bulgularından hangisi PİY hastalarının tanısında bize doğrudan yardımcı olur?	% 82,7	% 83	0,90
12. Aşağıdaki laboratuvar bulgularından hangisi bir PİY hastasını teşhis etmede ipucu olabilir?	% 43,8	% 44,5	0,62
13.PİY’li bir çocukta aşağıdaki aşılarından hangisi uygulanmamalıdır?	% 42,5	% 57,5	0,93
14.Aşağıdaki ilaçlardan hangisi yaygın değişken immün yetmezlikli çocukta enfeksiyon sıklığını azaltır?	% 40,6	% 59,4	0,43

* İstatistik analizde Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Tablo 14. PİY bilgi yeterlilik düzeyinin karşılaştırılması

Skor	Sayı n (%)
<50	26 (% 18,2)
50-75	88 (% 61,5)
>75	29 (% 20,3)

Tablo 15. PİY bilgi yeterlilik düzeyinin sınıfa göre karşılaştırılması

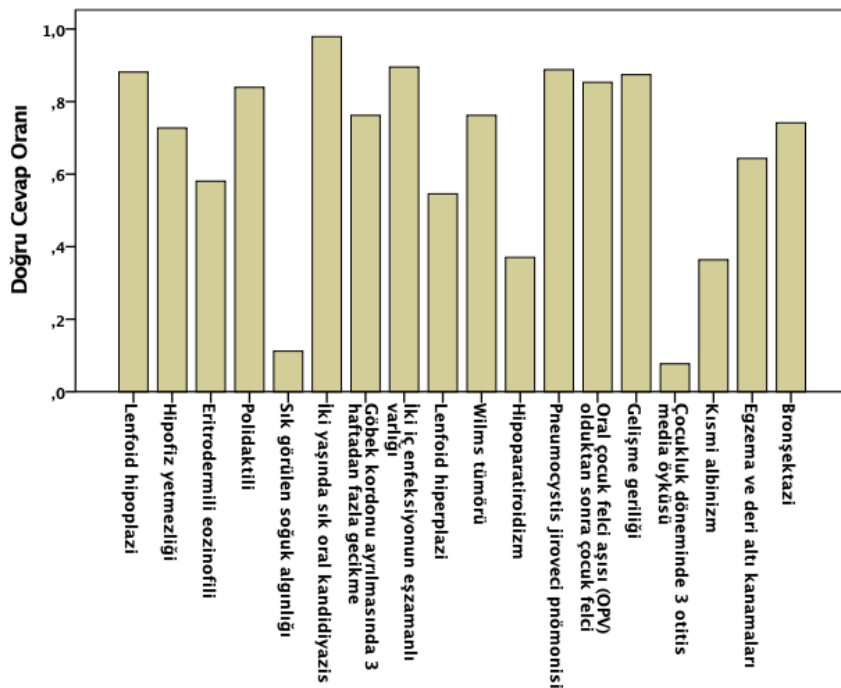
Skor	5.sınıf (n/%)	6.sınıf (n/%)	P*
<50	11 (% 42,3)	15 (% 57,7)	0,59
50-75	36 (% 40,9)	52 (% 59,1)	
>75	9 (% 31)	20 (% 69)	

* İstatistik analizde Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Tablo 16. PİY bilgi yeterlilik düzeyinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Skor	Erkek (n/%)	Kadın (n/%)	P*
<50	10 (% 38,5)	16 (% 61,5)	0,85
50-75	39 (% 44,3)	49 (% 55,7)	
>75	12 (% 41,4)	17 (% 58,6)	

* İstatistik analizde Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Tablo 17. Katılımcıların soru 2’de belirtilen PİY klinik bulgularıyla ilgili bilgi düzeyi grafiği

Tablo 18. Farkındalık düzeyinin değerlendirilmesi

Farkındalık sorusu	Hayır	Evet	Kaygı düzeyi
15.soru: PİY'li hastalara yaklaşımla ilgili sıkıntı yaşayacağınızı düşünüyor musunuz?	16	127	% 88
16.soru: PİY sendromları ile ilgili daha fazla eğitim almanızın gerekli olduğunu düşünüyor musunuz?	12	131	% 91,5

TARTIŞMA

Tekrarlayan enfeksiyonlar ve fırsatçı organizmaların neden olduğu atipik enfeksiyonlar PİY’de en sık karşılaşılan tablodur. Tekrarlayan enfeksiyonu olan çoğu çocuğun normal bir bağışıklığı olsa da, altta yatan PİY’i olan hastayı tanımak, araştırmak ve tedavi etmek önemlidir. Hızlı ve doğru tanının konulması, en uygun tedavinin verilmesi, gerektiğinde profilaktik antibiyotiklerin ve immünoglobülinlerin kullanılması organ hasarlarını önleyebilir, yaşam kalitesini iyileştirebilir (40, 41). Anamnez ve fizik muayene altta yatan PİY’in tekrarlayan enfeksiyon semptomlarına neden olup olmayacağını göstermektedir. Başvuru yaşı ve enfeksiyon paterni çoğunlukla defektin bağışıklık sisteminin hangi bölümünde bulunduğuna göre değişiklik göstermektedir (40).

Pek çok ülkede PİY ile ilgili tıbbi bilginin yetersiz kaldığı bilinmektedir. Hekimlerin bilgisizliği ve deneyimsizliği hastaların tanılarının geç konulmasına ya da atlanmasına yol açmaktadır. Teşhisin geç konulması komplikasyonlarda ve morbiditede artışa neden olmakta, bu da beraberinde daha kısa yaşam süresini ve daha kötü yaşam kalitesini getirmektedir (42). Hekimlerin PİY ile ilgili farkındalığının eksik olması tanı konulamayan PİY’lerin nedeni olarak gösterilmektedir (43). Hekimlerin PİY ile ilgili farkındalıkları hakkında yapılan çalışmalar bulunmakta olup bu çalışmaların çoğu pediatri hekimleriyle yapılmıştır (3, 44-46). Birinci basamak hekimlerinden, en spesifik uzmanlık alanlarına kadar günlük pratikte PİY ile karşılaşmak mümkün olduğu için öğrencilikten başlayarak bu konu ile ilgili farkındalığın artırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda tıp fakültesi 5. ve 6. sınıf öğrencilerinin PİY hakkındaki bilgilerinin değerlendirilmesi amaçlanarak mezuniyet öncesi klinik pratik ve teorik eğitimlerin PİY’i tanımadaki başarısı değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza %57,3'ü kadın, %41,7'si erkek olmak üzere toplam 143 gönüllü öğrenci dahil edildi. Ortalama yaş $23,6 \pm 1,5$ yıl olup 5. sınıf öğrencilerinin oranı %39,2 ve 6. sınıf öğrencilerin oranı %60,8 idi. Anket sorularına verilen doğru yanıt oranları, immün yetmezlik hastalıkları klinik özellikleri konusundaki sorular için %81,3, laboratuvar bulguları ile ilgili sorular için %71,4, immün yetersizlikle birlikte olan hastalık ve sendromlarla ilgili sorular için %64,5, yönetimle ilgili sorular için %74,8 olarak saptandı. PİY anket puanlarının ortalaması 62 olarak saptanırken 5. ve 6. sınıf öğrencileri arasında bu puanların farklılık göstermediği görüldü.

On ana gruptan oluşan PİY'ler yaklaşık 450 alt grupta incelenmektedir. PİY'lerin alt grupları ayrı ayrı ele alındığında nadir olarak tanınsa da özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan, akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkelerde sık görülmektedir. PİY'lerin yalnızca enfeksiyöz patolojiler ile değil, benign ve malign lenfo/lökositoz, otoimmün patolojiler ile de başvurabileceği akılda tutulmalıdır (47,48). Esenboğa ve ark.'ın (49) çalışmasında hekimlerin çoğunluğu PİY'in enfeksiyonlar ile başvurabileceğini belirtse de %20'sinin immünite bozukluğuna bağlı farklı belirtiler ile başvurabileceğinin farkında olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bizim çalışmamızda PİY'li çocukta en önemli özelliğin tekrarlayan enfeksiyonlar olduğunu bilenlerin oranı %93 olarak saptandı. Nourijelyani ve ark.'ın (3) yaptığı çalışmada PİY'li çocukta en önemli özelliğin tekrarlayan enfeksiyonlar olduğunu bilenlerin oranı %85,9 saptanmıştır. Esenboğa ve ark.'ın (49) çalışmasında en önemli uyarı işaretinin pozitif aile öyküsü olduğu vurgulanmıştır. Pozitif aile öyküsü varlığı doğumu takiben PİY taraması için başvurmayı gerektiren bir faktör olarak değerlendirilebilir. Bu sayede genetik danışmanlık neticesinde erken tanı ve tedavi ile PİY'ye bağlı mortalite ve morbiditesi en aza indirmek amaçlanmalıdır.

Klinik sorulardan PİY ile ilgili ipuçlarını araştırdığımız soruda doğru yanıtlanma oranı <%50 olanlar sık görülen soğuk algınlığı, hipoparatiroidizm, çocukluk döneminde 3 kez otitis media öyküsü, kısmi albinizmin varlığı olarak belirlendi. Bu sorular arasında iki yaşında sık oral kandidiyazis olmasının PİY için klinik bulgu olduğunu bilenlerin oranı %97,9 oranıyla en yüksek iken %7,7 oranıyla en az verilen doğru cevap çocukluk döneminde geçirilmiş 3 kez otitis media bulgusu olarak tespit edildi. Ayrıca klinik sorular içinde %11,2 oranıyla en az bilinen bilgi ise hiper IgE sendromunda cilt abselerinin görülebileceğiydi. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Nourijelyani ve ark.'ın (3) yapmış olduğu çalışmada PİY ile ilgili ipuçlarının doğru yanıtlanma oranı <%50 olanlar soğuk algınlığı, hipoparatiroidizm, çocukluk döneminde 3 kez otitis media öyküsü, kısmi albinizmin varlığı olarak bildirilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada hekimlerin yaklaşık %45'inin PİY ile ilgili uyarı işaretlerine

aşına olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle PİY uyarı işaretlerinin daha iyi tanınmasını sağlamak için uzmanların, pediatristlerin ve pratisyen hekimlerin sürekli eğitim ve öğretim programlarına ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (50).

Avrupa’da ve ülkemizde PİY hastalarının düşük immünoglobulin düzeyleri olması ve antikor yanıtlarının olmamasının en sık saptanan laboratuvar bulguları olduğu bildirilmiştir (51, 52). Yapılan bir çalışmada katılımcıların, persistan C-Reaktif Protein (CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)’nın yüksek düzeylerini yalnızca %50 oranında PİY laboratuvar bulguları olarak gördüğü gösterilmiştir (49). Bizim çalışmamızda uygulanan ankette PİY tanısına yardımcı laboratuvar testlerinden lenfosit stimülasyon testleri %94,4, lenfositlerin yüzeysel belirteçleri %90,9, aşılarla antibakteriyel antikor yanıtı %89,5, candida cilt testi ve PPD testi %89,5, tam kan sayımı %79, serum izohemaglütininleri %83,1 gibi yüksek oranlar ile doğru yanıtlanmış olarak bulundu. Ancak biz bu testlerin CRP ve ESR gibi günlük pratikte hızlı uygulanır olmamasını bir dezavantaj olarak görmekteyiz. Katılımcıların laboratuvar bilgilerini değerlendirdiğimiz sorularda laboratuvar bulgularından hangilerinin PİY hastalarının tanısında bize doğrudan yardımcı olduğu sorusuna verilen cevapları incelediğimizde katılan öğrencilerin >%50 oranında soruları doğru cevapladıkları tespit edildi. En az bilinen laboratuvar sorusu ise %37,1 ile küçük trombositler ve trombositopeni varlığında PİY düşünülebileceği bilgisiydi. Genel anlamda sorulara bakıldığında katılanların klinik bilgilerinin laboratuvar bilgilerinden daha fazla olduğu sonucuna ulaştık. Bizim çalışmamızla benzer şekilde Yüksek ve ark.’ın (45) çalışmasında katılımcıların klinik bilgilerinin laboratuvar bilgilerinden daha iyi olduğu görülmüş olup %62,7’sinin küçük trombositler ve trombositopeni varlığında PİY’i düşünebileceği bildirilmiştir. Hammadi ve ark.’ın (46) çalışmasında laboratuvar bilgilerinin doğru yanıt oranı %44 ve Esenboğa’ nın (49) çalışmasında %48,3 olarak belirtilmiştir.

Çalışmamızda sorulan PİY ile ilgili semptomlar ve hastalıklar sorusunda, ortalama doğru yanıt %64.5 olup, Turner sendromu (%79), Wiskott- Aldrich sendromu (%75.5), Ehler Danlos (%74.8) yüksek oranda doğru bilinirken, Kostman Sendromu, Job sendromu <%50 oranında doğru yanıtlanmıştır. Çalışmamızla benzer olan Nourijelyani ve ark.’nın (3) yaptığı çalışmada en yüksek oranda doğru bilinen Wiskott- Aldrich sendromu (%77.8), Ataksi telenjipektazi (%72.4), Chediak Higashi sendromu (%82.6) olurken, Ehler Danlos sendromu bizim çalışmamızın aksine %34.5 oranıyla düşük oranda doğru yanıtlanmıştır. Al-Hammadi ve ark.’ın (46) yaptığı çalışmada Ataksi telenjipektazi ile PİY ilişkisi %90 oranında doğru yanıtlanırken, Sturge Weber sendromu %9 oranında doğru yanıtlanmıştır.

Dantas ve ark.'ın (2) çalışmasında PİY hastalarının canlı aşılar ile aşılanırken karşılaşılabilecek risklerin farkında olanların oranı %75,9 olarak bulunmuştur. Nourijelyani ve ark.'ın (3) araştırmasında PİY'i olan çocuğa BCG aşısının yapılmaması gerektiğini bilenlerin oranı %74,2 iken bizim çalışmamızda bu oran %79 olarak saptandı. Ayrıca yaygın değişken immün yetmezlikli çocuklarda enfeksiyon oranını immünoglobulin replasman tedavisini azalttığını bilenlerin oranı %63,7 iken bizim çalışmamızda %70,6 olarak bulundu.

Primer immün yetmezliğin alt tiplerinin çeşitliliği ve klinik prezentasyondaki farklılıklar nedeniyle tanıda gecikmeler yaşanabilmektedir (53,54). Bilinen PİY'lerin çoğunluğuna bebeklik ve çocukluk döneminde tanı konsa da bazı alt tiplerine yalnızca yetişkinlikte tanı konulabilmektedir (55). Bunun dışında tanıda gecikmenin en önemli nedenlerinden biri de PİY ile ilgili bilgi ve farkındalığın istenilen düzeyde olmamasıdır. Kuveyt'te yapılan bir çalışmada pediatristlerin yalnızca %26'sı soruların 2/3'ünü doğru yanıtladığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada ortalama puan 59,6 olarak bulunmuştur (44). Primer immün yetmezlik farkındalığı ve bilgi düzeyi ile ilgili ülkemizde Esenboğa ve ark.'ı (49) tarafından yapılan çalışmada pediatri dahil olmak üzere çeşitli uzmanlık dallarından hekimler dahil edilmiştir. Hekimlerin PİY hakkında farkındalıklarının düşük olduğunu gösteren bu çalışmada genel bilgiler kısmındaki sorular hekimlerin %80'i tarafından doğru cevaplanırken, semptomlar, laboratuvar değerleri ve tedavi yöntemleri konusunda yanlış cevapların fazla olması klinik uygulamanın yetersiz olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada pediatristlerin diğer uzman hekimlere göre PİY ile ilgili farkındalıklarının ve bilgilerinin daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Dantas ve ark.'ın (2) Brezilya'daki hekimlerin PİY ile ilgili farkındalıklarını araştırdığı çalışmaya 2046 hekim katılmıştır. Hekimlerin %77'sinin PİY için uyarıcı olan işaretlerin farkında olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada ortalama doğru cevap puanı 48,08 olarak bulunmuştur. Nourijelyani ve ark.'ın (3) çalışmasında ortalama toplam puan $55,9 \pm 14,3$ olarak bulunmuş olup %31,9'unun tüm soruların üçte ikisinden fazlasını doğru yanıtladığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada pediatri yan dal uzmanlarının diğer katılımcılara göre anlamlı olarak daha bilgili olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda 50-75 arasında puan alanların oranı % 61,5, 75 ve üzeri puan alarak başarılı sayılanların oranı %20,3 olarak bulunmuş olup PİY farkındalığında ve bilgi düzeyinde eksiklik olduğu saptanmıştır. Ayrıca cinsiyetin anket puanları ile bir ilişkisi olmadığı gösterilmiş olup PİY farkındalığı açısından cinsiyetin etkisi olmadığı görülmüştür. Her iki cinsiyetin de eğitimlerden eşit fayda gördüğü ve farkındalıklarının benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamızda mezuniyet öncesi popülasyon olması klinik tecrübelerin yeterli olmaması bu eksikliği yaratmış olabilir. Nitekim klinikte daha aktif çalışan 6. sınıfların

puanlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olması bu durumu desteklemektedir. Bilgi ve farkındalık eksikliğinin nedenlerine odaklanılarak hekimlerin PİY'e bakış açıları, yetkinlikleri artırılabilir, ülkemizde de bu defektlere yönelik teorik ve pratik eğitim, güncelleme programları geliştirilebilir. Hariyan ve ark.'ın (56) çalışmasında gerçekleştirilen mezuniyet sonrası eğitim programı sonucunda sorulara verilen doğru cevap oranının % 58'den % 79'a yükseldiği bildirilmiştir. Verilen eğitimler sayesinde edinilen yetkinlik birinci basamak hekimleri başta olmak üzere diğer tüm uzmanlık alanlarında gerekli olabilmektedir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada hastaların geç tanı almasını birinci basamak hekimleri ve diğer uzmanlarının eğitim yetersizliği, tarama testlerinin klinik pratikte kolayca uygulanamamasına bağlı olduğu görüşü savunulmuştur (2, 57).

Çalışmamızda soru kriterleri arasında verilen cevaplar için de sınıflar arası istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Bununla birlikte ikinci bir sonlanım noktası olarak her iki cinsiyette de anket puanlarının benzer olduğu, cinsiyetin eğitimlerde etkisi olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Yapılan bir çalışmada birinci basamak hekimlerinin PİY hastaları ile karşılaştıklarında herhangi bir değerlendirme yapmadan hastaları yönlendirdikleri saptanmıştır. Ayrıca pediatristlerin % 29,7'sinin, aile hekimlerinin % 8,2'sinin ve dahiliye uzmanlarının %19'unun PİY'li bir hastayla karşılaştıklarında anksiyete yaşadıkları bildirilmiştir (49). Al-Herz ve ark.'ının (44) Kuveyt'te yaptığı bir çalışmada pediatristlerin sadece %39'u kendilerini PİY olan hastayı değerlendirme ve tedavi etme konusunda rahat hissettiğini bildirmiştir. Nourijelyani ve ark.'ın (3) çalışmasında katılımcıların %86,2'sinin PİY hastalarını yönetmekte zorlandığı, %95,8'inin de pratisyen hekimler ve uzmanlar için PİY sendromları ile ilgili yeniden eğitim verilmesi gerektiğini savunanların olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda öğrencilerin %88'i PİY'li hastalara yaklaşımla ilgili sıkıntı yaşayacağını düşünmekte ve kaygı duymakta iken, %91,5'i de PİY sendromları ile ilgili daha fazla eğitim alınması gerektiğini ve bu konuda kaygılı olduğunu belirtmiştir.

Nadir hastalıkların erken teşhisini iyileştirmenin ana yollarından biri hekimlerin farkındalığını artırmaktır. Yapılan çalışmalarda pratisyenlerin klinik uygulamada PİY'lere tanı koymakta zorlandıkları vurgulanmıştır (58). Yüksek ve ark.'ının (45) çalışmasında PİY ile ilgili eğitimlerin mezuniyet öncesinde ve sonrasında gerekli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. 2016 yılında ve 2019 yılında eğitim programı öncesi ve sonrası olmak üzere farklı branş hekimleri arasında PİY ile ilgili bilgi düzeyinin değerlendirilmesine yönelik yapılan bir çalışmada eğitim programının uygulanmasından sonra tüm anket sorularına doğru cevap verme oranının %20 arttığı bildirilmiştir (56). Yapılan başka bir çalışmada Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları stajında anlatılan PİY konusundaki teorik derslerin, PİY hastalıkları ile ilgili farkındalığı artırdığı bildirilmiştir (59).

Son yıllarda tüm dünyada hem hekimleri hem de genel halkı hedefleyen bir dizi eğitim kampanyası ve faaliyeti geliştirildi. Dünya genelinde PİY'nin erken tanısı, tedavi ve bakımı konusunda farkındalık yaratmak amacıyla geliştirilen programlardan en önemlisi Jeffrey Modell Vakfı (JMF)'dır (51,52). Jeffrey Modell Vakfı hekim yeterliliği ve halkın bilgilendirilmesinin PİY üzerine olumlu etkisini yakın zamanda bildirilen sonuçları ile göstermiştir (52). Ülke genelinde mezuniyet sonrası da PİY bilgi ve farkındalığı için benzer güncelleme programları yapılmalıdır. Bununla birlikte periyodik olarak epidemiyolojik taramalar yapılarak eksiklikler giderildikçe PİY tanısı ve tedavisinin daha başarılı hale geleceğini düşünmekteyiz. Bu konuda en güncel çalışma Japonya'da Takada (60) tarafından yapılmıştır. Son 15 yıl içinde üç kez ulusal olarak anket yapılmış olup PİY prevalansı ve klinik özelliklerine açıklık getirmişlerdir. Çalışmamızın ana sonlanım noktası her ne kadar mezuniyet öncesi rutin eğitimler ile yetkin hekim popülasyonu oluşturulabilmesi olsa da düzenli olarak yapılacak güncellemelerin de erken tanı ve tedavide önemli rol oynayabilir olmasıdır.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Uygulanan bu anketin valide edilmemiş olması ve örneklemin küçük olması çalışmamızın ana limitasyonlarıdır. Bununla birlikte COVID-19 pandemisi döneminde online olarak gerçekleştirilmiş olması, öğrencilerin pandemi nedeniyle aktif olarak sınırlı sayıda hasta görmeleri diğer limitasyonlardır.

SONUÇLAR

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Anabilim Dalı'nda stajını tamamlamış 82 (% 57,3) kadın, 61 (% 41,7) erkek olmak üzere toplam 143 öğrenci dahil edilmiştir. Katılımcılara PİY klinik bulguları, laboratuvar, ilgili semptomlar ve hastalıklar, yönetim ve farkındalık ile ilgili 16 soru sorulmuştur.

- 1- Klinik sorularından “Hangisi PİY hastalığı için ipucu olabilir?” sorusuna verilen cevaplardan %97.9 oranında en yüksek oranda doğru bilinen yanıt iki yaşında sık oral kandidiyazis olmuştur.
- 2- “PİY ile ilgili laboratuvar testlerinden hangisi PİY hastalığını tanımada yardımcı olur?” sorusunda lenfosit stimülasyon testleri %94.4 oranında en fazla doğru yanıtlanan seçenek olmuştur.
- 3- PİY ilişkili sendromlardan <%50 doğru yanıtlanan sadece Kostman ve Job Sendromu olmuştur.
- 4- Tüm katılımcılar değerlendirildiğinde PİY konusunda kendini yetersiz hissetme oranı % 88, daha fazla eğitim alması gerektiğini düşünenlerin oranı % 91.5 olarak bulunmuştur.
- 5- Ankete katılan 6. sınıf öğrencilerinin sorulara verdikleri doğru yanıt oranı 5. Sınıf öğrencilerine göre daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- 6- Anket sorularına verilen doğru yanıt oranlarında cinsiyet faktörüne göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- 7- Tüm katılımcılar değerlendirildiğinde klinik bilgi düzeyinin, laboratuvar bilgi düzeyinden daha yüksek olduğu saptanmıştır.

- 8- Tıp fakóltesi müfredatında yer alan teorik ve pratik PİY eğitimi almiş öğrencilerin % 20'si yeterli bulunmuştur.
- 9- PİY bilgi düzeyi yeterli kabul edilen öğrencilerin %69'u 6. sınıf, %31'i 5. sınıf olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç klinik pratikte 6 sınıfların daha etkin olmasına bağlanabilir.
- 10- Mezuniyet öncesi rutin eğitimler ile yetkin hekim popölasyonu oluşturulabilmesi yanında düzenli olarak yapılacak güncellemeler de erken tanı ve tedavide önemli rol oynayabilir.

Sonuç olarak tıp fakölterinden mezun olan hekimlerin PİY konusunda farkındalıkları yeterli olmamakta ve bu hastalarla karşılaştıklarında endişe yaşayabilmektedirler. Her hekimin PİY'in erken tanısı için mezuniyet öncesi yeterli eğitimi alması ilişkili morbidite, mortaliteyi azaltacaktır.

ÖZET

Primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları, primer ya da doğumsal immün yetmezlik bozuklukları sonucunda gelişen kronik ve/veya yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlara yatkınlıkla karakterize hastalıklardır. Çoğunlukla erken yaşta bulgu vermesi nedeniyle erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Çalışmamızın amacı pediatri kliniğinde staj yapmış 5. ve 6. sınıf öğrencilerinin PİY konusunda farkındalıklarını saptamak ve artırmak için çözüm önerileri sunmaktır.

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Anabilim Dalı'nda stajlarını tamamlamış, 5 ve 6. Sınıf tıp fakültesi öğrencileri dahil edildi. 1 Nisan 2021-30 Haziran 2021 tarihleri arasında öğrencilerimizin PİY konusunda bilgi düzeylerini ölçmek amacıyla toplam 16 sorudan oluşan bir anket online olarak uygulandı. Anket soruları, PİY öykü ve klinik bulguları, eşlik eden sendromlar, laboratuvar bulguları, yönetim yaklaşım ile ilgiliydi. Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 19.0 programı (lisans no:10240642) ile yapıldı. Çalışmada non-parametrik testler, ki-kare testi ve korelasyon analizi kullanıldı.

Çalışmamıza %57,3'ü kadın, %41,7'si erkek olmak üzere toplam 143 gönüllü öğrenci dahil edildi. Ortalama yaş $23,6 \pm 1,5$ yıl olup 5. Sınıf öğrencilerinin oranı %39,2 ve 6. sınıf öğrencilerin oranı %60,8 idi. PİY anket puanlarının ortalaması 62 olarak saptanırken 5. ve 6. Sınıf öğrencileri arasında bu puanların farklılık göstermediği görüldü. Soru kriterleri arasında verilen cevaplar için sınıflar arası istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Bununla birlikte ikinci bir sonlanım noktası olarak her iki cinsiyette de anket puanlarının benzer olduğu, cinsiyetin eğitimlerde etkisi olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Çalışmamızda öğrencilerin %88'i PİY'li hastalara yaklaşımla ilgili sıkıntı yaşayacağını, %91,5'i de PİY ile ilgili daha fazla eğitim alınması gerektiğini ve bu konuda kaygılı olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle mezuniyet öncesi verilen eğitimlerin yanı sıra

mezuniyet sonrası yapılacak olan güncellemeler ile hekimlerin kaygı düzeyi azaltılıp, bilgi düzeyi arttırılırsa PİY erken tanı şansı yükselmiş olup, PİY hastalarının yaşam kalitesi ve süresi arttırılabilir.

Anahtar kelimeler: Primer immün yetmezlik, ocuk, farkındalık, öğrenci bilgi düzeyi

EVALUATING THE AWARENESS OF THE FIFTH AND SIXTH GRADE MEDICAL STUDENTS ON PRIMARY IMMUNE DEFICIENCIES

SUMMARY

Primary immunodeficiency (PID) diseases are diseases characterized by a predisposition to chronic and/or recurrent bacterial, fungal, protozoal and viral infections that develop as a result of primary or congenital immunodeficiency disorders. Early diagnosis and treatment is very important because it usually presents at an early age. The aim of our study is to determine the awareness of 5th and 6th grade students who have done their internship in the pediatric clinic and to offer solutions to increase their awareness of PID.

Fifth and 6th grade medical faculty students who completed their internship at Trakya University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics were included in the study. Between April 1, 2021 and June 30, 2021, a questionnaire consisting of 16 questions was applied online in order to measure the knowledge level of our students on PID. Questionnaire questions were about PID history and clinical findings, accompanying syndromes, laboratory findings, and management approach. Statistical analysis of the study was performed with SPSS 19.0 program (license no:10240642). Non-parametric tests, chi-square test and correlation analysis were used in the study.

A total of 143 volunteer students, 57.3% female and 41.7% male, were included in our study. The mean age was 23.6 ± 1.5 years, and the ratio of 5th grade students was 39.2%, and the ratio of 6th grade students was 60.8%. While the average of PID questionnaire scores was 62, it was seen that these scores did not differ between 5th and 6th grade students. There was no statistically significant difference between the classes for the answers given between

the question criteria. However, as a second endpoint, it was concluded that the questionnaire scores were similar in both genders and that gender had no effect on education.

In our study, 88% of the students stated that they would have difficulties in approaching patients with PID, and 91.5% stated that more training should be received about PID and they were worried about this issue. For this reason, if the anxiety level of physicians is reduced and the level of knowledge is increased with the updates to be made after graduation, as well as the training given before graduation, the chance of early diagnosis of PID will increase, and the quality of life and duration of PID patients can be increased.

Key words: Primary immunodeficiency, child, awareness, student knowledge level



KAYNAKLAR

1. Boyarchuk O, Volyanska L, Kosovska T, Lewandowicz-Uszynska A, Kinash M. Awareness of primary immunodeficiency diseases among medical students. *Georgian Med News* 2018;(285):124-30.
2. Dantas EO, Aranda CS, Rêgo Silva AM, Tavares FS, Severo Ferreira JF, de Quadros Coelho MA, et al. Doctors' awareness concerning primary immunodeficiencies in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43(3):272-8.
3. Nourijelyani K, Aghamohammadi A, Salehi Sadaghiani M, Behniafard N, Abolhassani H, Pourjabar S, et al. Physicians awareness on primary immunodeficiency disorders in Iran. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2012;11(1):57-64.
4. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al., Primary immunodeficiency diseases: an update from the international union of immunological societies primary immunodeficiency diseases classification committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(4):776-94.
5. Verbsky JM. *Nelson Essentials of Pediatrics*. Eight Edition. Philadelphia. 2019;13: Section: 289-93.
6. Stiehm EO, Winkelstein J. Common variable immunodeficiency, in *Immunologic disorders in infants & children*, C. Cunningham-Rundles, Editor. 2004, Elsevier Saunders: Philadelphia. p. 373-80.
7. Picard C, Gaspar HB, AL-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2018;38(1):96-128.
8. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary, Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1161-78.

9. Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: an experimental model for molecular medicine. *Lancet* 2001;357(9271):1863-9.
10. Bonilla FA, Geha RS, 2. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):435-41.
11. 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. *J Clin Immunol* 2020;40(1):66-81.
12. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000;20(6):477-85.
13. Jeffrey Modell Foundation 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency Available from: <http://esid.org/>.
14. Fleisher TA, Bleesing JJ. Immune function. *Pediatr Clin North Am*, 2000;47(6):1197-209.
15. Seymour B, Miles J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Pathol* 2005;58(5):546-7.
16. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(1):38-59.
17. Verbsky JW. Immunology, Lymphocyte Disorders, Chapter 73. In: Marcadante KJ, Kliegman RM, Nelson WE (Eds). *Nelson essentials of pediatrics*. 8 th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019: p. 293-99.
18. Fischer A, Notarengelo L. Combined Immunodeficiencies, in *Immunologic Disorders in Infants and Children*, R.E. Stiehm, H.D. Ochs, and V.A. Wilkelstein, Editors. Elsevier Saunders Company: Pennsylvania. 2004, p. 447-480.
19. Turul T, Özden S. İmmün yetersizlikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:27-31.
20. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15061.
21. Glanzmann E, Riniker P. Essentielle Lymphocytophthise; ein neues Krankheitsbild aus der Säuglingspathologie Essential lymphocytophthisis; new clinical aspect of infant pathology. *Ann Paediatr* 1950;175(1-2):1-32.
22. Milner JD, Fasth A, Etzioni A. Autoimmunity in severe combined immunodeficiency (SCID): lessons from patients and experimental models. *J Clin Immunol* 2008;28:29-33.
23. Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(6):1225-52.
24. Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. *Arch Dis Child* 1994;70(4):260-3.

25. Friedmann PS. Cell-mediated immunological reactivity in neonates and infants with congenital syphilis. *Clin Exp Immunol* 1977;30(2):271-6.
26. Denny FW Jr. The clinical impact of human respiratory virus infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 2):4-12.
27. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert L, Williams LW, Roberts JL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999;340(7):508-16.
28. Conley ME. Early defects in B cell development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2(6):517-22.
29. Kung C, Pingel JT, Heikinheimo M, Klemola T, Varkila K, Yoo LI, et al. Mutations in the tyrosine phosphatase CD45 gene in a child with severe combined immunodeficiency disease. *Nat Med* 2000;6(3):343-5.
30. Aleman K, Noordzij JG, de Groot R, van Dongen JJ, Hartwig NG. Reviewing Omenn syndrome. *Eur J Pediatr* 2001;160(12):718-25.
31. Niehues T, Perez-Becker R, Schuetz C. More than just SCID--the phenotypic range of combined immunodeficiencies associated with mutations in the recombinae activating genes (RAG) 1 and 2. *Clin Immunol* 2010;135(2):183-92.
32. Pannicke U, Hönig M, Hess I, Friesen C, Holzmann K, Rump EM, et al. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet* 2009;41(1):101-5.
33. Varon R, Seemanova E, Chrzanowska K, Hnateyko O, Piekutowska-Abramczuk D, Krajewska-Walasek M, et al. Clinical ascertainmen of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657 del 5, in three Slav populations. *Eur J Hum Genet* 2000;8:900-2.
34. Weemaes CM, Hustinx TW, Scheres JM, vanMunster PJ, Bakkeren JA, Taalman RD. A new chromosomal instability disorder: The Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:557-64.
35. Verbsky JW. Immunology, Neutrophil Disorders, Chapter 74. In: Marcdante KJ, Kliegman RM, Nelson WE (Eds). *Nelson essentials of pediatrics*. 8 th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:p. 300-4.
36. Erkun O. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğı olan olguların retrospektif olarak değerdendirilmesi. *Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi*. 2021.
37. Beck DB, Aksentijevich I. Biochemistry of Autoinflammatory Diseases: Catalyzing Monogenic Disease. *Front Immunol* 2019;10:101.
38. Sekerel BE. Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji, ed. B.E. Sekerel. Ankara: ADA Basın Yayın Ltd. Şti. 2015, 12-23.

39. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology [Available from: <https://www.aaaai.org/Utility/Global-SiteSearch?cx=010195695855076926430%3A3j7wmn664zg&cof=FORID%3A11&q=primary%20immun%20deficiency>].
40. Slatter MA, Gennery AR. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol* 200;152(3):389-96.
41. Buckley RH. A historical review of bone marrow transplantation for primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;13(4):793–800.
42. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr* 2014;2:77.
43. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, et al. UK Primary Immunodeficiency Network. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol*. 2007;149(3):410-23.
44. Al-Herz W, Zainal ME, Salama M, Al-Ateeqi W, Husain K, Abdul-Rasoul M, et al. Primary immunodeficiency disorders: survey of pediatricians in Kuwait. *J Clin Immunol* 2008;28(4):379-83.
45. Yüksek M, İkinciogullari A, Doğu F, Elhan A, Yüksek N, Reisli I, Babacan E. Primary immune deficiency disease awareness among a group of Turkish physicians. *Turk J Pediatr* 2010;52(4):372-7.
46. Al-Hammadi S, Al-Reyami E, Al-Remeithi S, Al-Zaabi K, Al-Zir R, Al-Sagban H, et al. Attentiveness of pediatricians to primary immunodeficiency disorders. *BMC Research Notes*, 2012;5(1):1-6.
47. Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z, Torgerson TR, Cooper MA. Mechanism-Based Strategies for the Management of Autoimmunity and Immune Dysregulation in Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(6):1089-100.
48. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24-64.
49. Esenboğa S, Bildik HN, Ocak M, Aytekin ES, Akarsu A, Çağdaş D, et al. Awareness Concerning Primary Immunodeficiencies Among Physicians in Turkey. *Asthma Allergy Immunol* 2022;20:055-063.
50. de Vries E; European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2012;167(1):108-19.
51. Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. *Ann NY Acad Sci* 2011;1238:15-23.

52. Modell F, Puente D, Modell V. From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and Public Awareness Campaign on early diagnosis and management of primary immunodeficiencies. *Immunol Res* 2009;44(1-3):132-49.
53. H MacGinnitie A, Aloï F, Mishra S. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(7):671-5.
54. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics* 2011;127(5):810-6.
55. Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, Suputtamongkol Y, Kiertiburanakul S, Shaw PA, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med* 2012;367:725-34.
56. Hariyan T, Kinash M, Kovalenko R, Boyarchuk O. Evaluation of awareness about primary immunodeficiencies among physicians before and after implementation of the educational program: A longitudinal study. *PLoS One* 2020;15(5):e0233342.
57. Errante PR, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Sorensen R, Condino-Neto A. Advances in primary immunodeficiency diseases in Latin America: epidemiology, research, and perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1250:62-72. .
58. Boyarchuk O, Kinash M, Hariyan T, Bakalyuk T. Evaluation of knowledge about primary immunodeficiencies among postgraduate medical students. *Arch Balkan Med Union* 2019;54(1):11–19.
59. Gözün G. Tıp fakültesi dördüncü sınıf öğrencilerinin çocukluk çağı primer immün yetmezlik farkındalığının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi., 2020.
60. Takada H. Creating Awareness for Primary Immunodeficiencies in Japan. *Front Immunol* 2021;13:803459.

EKLER



Ek-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2020/306	
	PROTOKOL ADI	Tıp Fakültesi Beşinci ve Altıncı Sınıf Öğrencilerinin Primer İmmün Yetersizlikler Konusundaki Farkındalığının Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 13/24		
	Tarih: 24.08.2020		
Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Zeynep Haskalp ARIKAN'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ONAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.

Ek 2

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU		TUTF-GOBAEK 2020/306	
	PROTOKOL ADI		Tıp Fakültesi Beşinci ve Altıncı Sınıf Öğrencilerinin Primer İmmün Yetersizlikler Konusundaki Farkındalığının Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI		Doç. Dr. Murat DEVECİ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ			
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
Karar No:03/32		Tarih:27.02.2023		
KARAR BİLGİLERİ	Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Murat DEVECİ'nin sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Zeynep HASKALP ARIKAN'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödemediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir			
	ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsum ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TUTUNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye	Endodonti	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki

**Toplantıda Bulunma

Ek-3

Primer immün yetmezlikli çocuğa yaklaşımda farkındalık düzeyi ölçümü anketi (39)

SORU	DOĞRU YANIT	
1-Primer immün yetmezlik (PİY)'li bir çocukta en önemli özellik nedir? • Malignite • Tekrarlayan enfeksiyonlar • Otoimmün hastalık • Büyümede gerilik	X	
2-Aşağıdakilerden hangisi PİY hastalığı için bir ipucu olabilir? Lenfoid hipoplazi Hipofiz yetmezliği	EVET	HAYIR
Eritrodermili eozinofili	EVET	HAYIR
Polidaktili	EVET	HAYIR
Sık görülen soğuk algınlığı	EVET	HAYIR
İki yaşında sık oral kandidiyazis	EVET	HAYIR
Göbek kordonu ayrılmasında 3 haftadan fazla gecikme	EVET	HAYIR
İki iç enfeksiyonun eşzamanlı varlığı	EVET	HAYIR
Lenfoid hiperplazi	EVET	HAYIR
Wilms tümörü	EVET	HAYIR
Hipoparatiroidizm	EVET	HAYIR
Pneumocystis jiroveci pnömonisi	EVET	HAYIR
Oral çocuk felci aşısı (OPV) olduktan sonra çocuk felci	EVET	HAYIR
Gelişme geriliği	EVET	HAYIR
Çocukluk döneminde 3 otitis media öyküsü	EVET	HAYIR
Kısmi albinizm	EVET	HAYIR
Egzema ve deri altı kanamaları	EVET	HAYIR
Bronşektazi	EVET	HAYIR
3-Aşağıdaki enfeksiyonlardan hangilerinin tekrarlayan tipleri primer immün yetmezlik varlığını güçlü bir şekilde destekler?		
Streptokokkal farenjit		
Kulak ve sinüs enfeksiyonları	X	
Üriner sistem enfeksiyonu		
Viral üst solunum yolu enfeksiyonu		
4-Aşağıdakilerden hangisi T lenfosit fonksiyonu bozukluğundan kaynaklanan primer immün yetmezlik hastalığını en fazla düşündürür?		
Tekrarlayan kulak, sinüs, akciğer enfeksiyonları		
Tekrarlayan pamukçuk ve akciğer grafisinde timüs yokluğu	X	
Tekrarlayan cilt abseleri veya yara iyileşmesinde gecikme		
Üriner sistem enfeksiyonu		

Primer immün yetmezlikli çocuğa yaklaşımda farkındalık düzeyi ölçümü anketi (39)

5-Aşağıdakilerden hangisi nötrofil fonksiyonu bozukluğundan kaynaklanan primer immün yetmezlik hastalığını en fazla düşündürür?		
Tekrarlayan kulak, sinüs, akciğer infeksiyonları		
Akciğer grafisinde timüs yokluğu veya tekrarlayan pamukçuk		
Tekrarlayan cilt abseleri veya yara iyileşmesinde gecikme	X	
Tekrarlayan siğiller		
6-Serum IgE düzeyi çok yüksek olan bir çocukta aşağıdakilerden hangisinin varlığında hiper IgE sendromundan endişe edersiniz?		
Astım		
Egzema		
Cilt abseleri	X	
Düşük trombosit sayısı		
7- B lenfosit fonksiyonunu değerlendirmek için aşağıdaki testlerden hangisi kullanılabilir?		
Kandaki antikor seviyelerinin ölçülmesi	X	
Nitroblue tetrazolium testi (NBT)		
Candida ve/veya kabakulak cilt testi		
Yenidoğan taraması		
8- T lenfosit fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için aşağıdaki testlerden hangisi kullanılabilir?		
Terdeki klorür seviyesinin ölçülmesi		
Nitroblue tetrazolium testi (NBT)		
Candida cilt testi veya tüberkülün testi (PPD)	X	
Siliyer biyopsi		
9- Aşağıdakilerden hangisi doğru ya da yanlıştır?		
PİY hastalarının belirtileri veya semptomları üçüncü dekatta ortaya çıkabilir	DOĞRU	YANLIŞ
PİY hastalarının belirtileri anneden geçen antikorların kaybolduğu 6.aydan sonra ortaya çıkabilir	DOĞRU	YANLIŞ
PİY hastalarının belirtileri veya semptomları doğumda ortaya çıkabilir	DOĞRU	YANLIŞ

Primer immün yetmezlikli çocuğa yaklaşımda farkındalık düzeyi ölçümü anketi (39)

10- Aşağıdakilerden sendromlardan hangisi PİY ile ilişkilidir?		
Ehler-Danlos sendromu	EVET	HAYIR
Wiskott-Aldrich sendromu	EVET	HAYIR
Ataksi-Telanjiektazi	EVET	HAYIR
Sturge-Weber sendromu	EVET	HAYIR
Kostman sendromu	EVET	HAYIR
Job sendromu	EVET	HAYIR
Turner Sendromu	EVET	HAYIR
Chediak – Higashi sendromu	EVET	HAYIR
11- Aşağıdaki laboratuvar bulgularından hangisi PİY hastalarının tanısında bize doğrudan yardımcı olur?		
Lenfosit stimülasyon testleri	EVET	HAYIR
Gaitada gizli kan testi	EVET	HAYIR
Önceki aşılarla antibakteriyel antikor yanıtı	EVET	HAYIR
Kan üre azotu, kreatinin	EVET	HAYIR
Lenfositlerin yüzeysel belirteçlerinin belirlenmesi	EVET	HAYIR
Anemi paneli	EVET	HAYIR
Tam kan sayımı ve diferansiyel	EVET	HAYIR
Serum izohemaglutininleri	EVET	HAYIR
Karaciğer fonksiyon paneli	EVET	HAYIR
Candida cilt testi ve PPD testi	EVET	HAYIR
12- Aşağıdakilerden laboratuvar bulgularından hangisi bir PİY hastasını teşhis etmede ipucu olabilir?		
Bir buçuk yaşında bir çocukta kan eozinofil sayısı 15.500 /mm ³ olması	EVET	HAYIR
Küçük trombositler ve trombositopeni	EVET	HAYIR
7 aylık bir bebekte serum IgG konsantrasyonu 420 mg / dl	EVET	HAYIR
Büyük granüllü nötrofiller	EVET	HAYIR
13- PİY'li bir çocukta aşağıdaki aşılarından hangisi uygulanmamalıdır?		
Pnömonokok aşısı		
BCG		X
İnaktif polio aşısı		
Hepatit B aşısı		
14- Aşağıdaki ilaçlardan hangisi yaygın değişken immün yetmezlikli (CVID) çocukta enfeksiyon sıklığını azaltır?		
İmmünglobulin replasman tedavisi		X
Rekombinant interferon		
Tekrarlayan kan nakli		
Plazmaferez		
15- PİY'li hastalara yaklaşımla ilgili sıkıntı yaşayacağınızı düşünüyor musunuz?	EVET	HAYIR
16- PİY sendromları ile ilgili daha fazla eğitim almanızın gerekli olduğunu düşünüyor musunuz?	EVET	HAYIR