



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

**PRİMER İMMUN YETMEZLİKLİ HASTALARIN  
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE LABORATUVAR  
SONUÇLARI**

**Dr. Melda MERCAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ**

**ADANA - 2015**

## TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımın zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak;

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, eğitimime en büyük katkısı olduğunu düşündüğüm ve tez aşama süresince de sabrını ve desteğini esirgemeyen değerli hocam tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Yılmaz'a teşekkür ederim. Tezimin istatistiksel analizinde yardımlarından dolayı Prof. Dr. Refik Burgut ve Dr. Yusuf Kemal Arslan'a, tez dosyalarımın toplanması ve düzenlenmesi aşamasında göstermiş olduğu sabır ve istikrardan ötürü polikliniğimizin vazgeçilmez sekreteri İbrahim Telli'ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan, iyi ve kötü günümde yalnız bırakmayan, zorlu çalışma temposu içinde zaman zaman gereksiz kaprislerimi çeken çok yakın dostlarım, değerli kardeşlerim Derya Aysan ve Pınar Aysan'a ayrı ayrı teşekkür ederim. Eğitimim süresince gerek bilgi, gerek beceri konusunda tecrübelerini benimle paylaşan sayın kıdemlim Neslihan Özcan'a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca hep yanımda olan ve bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan ve her zaman fedakar ve beni seven annem Mine Mercan'a, babam Ercan Mercan'a her zaman yanımda olan abim Tunç Mercan ve biricik kardeşim Onur Mercan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. İkinci annem, en büyük destekçim teyzem Nuran Öcaldın'a teşekkür ederim.

Son olarak hayatıma renk katan, yön veren tezimi bu denli hırsıyla bitirme nedenim Ahmet Yiğit Kutlu'ya varlığı, desteği, sabrı için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Melda MERCAN

2015, ADANA

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
İÇİNDEKİLER .....	2
TABLO LİSTESİ.....	5
ŞEKİL LİSTESİ.....	6
KISALTMA LİSTESİ .....	7
ÖZET .....	10
ABSTRACT.....	11
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER .....	14
2.1. Primer İmmun Yetmezlik.....	14
2.1.2. İmmunolojik Değerlendirme Yapılması Gereken Olgular .....	23
2.1.3. Öykü .....	25
2.1.3.1. Aile Öyküsü .....	26
2.1.4. Fizik Muayene .....	27
2.1.5. Laboratuvar Bulguları .....	28
2.2. Tanımlamalar .....	35
2.2.1. Antikor Eksikliğine Bağlı İmmun Yetersizlikler .....	36
2.2.1.1. Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi (SGH).....	37
2.2.1.2. Agammaglobulinemi .....	38
2.2.1.2.1. X'e Bağlı (XLA) Agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı).....	38
2.2.1.2.2. Otozomal Resesif Agammaglobulinemi.....	40
2.2.1.3. Selektif IgA Eksikliği .....	40
2.2.1.4. Yaygın Değişken İmmun Yetersizlik (CVID) .....	41
2.2.1.5. Hiperimmunglobulin M Sendromları (HIGM) (HİES) .....	44
2.2.2. Ağır Kombine İmmun Yetersizlik(SCID).....	44
2.2.3. Diğer İyi Tanımlanmış İmmun Yetersizlikler .....	46
2.2.3.1. Wiskott Aldrich Sendromu (WAS).....	46

2.2.3.2. Ataksi Telenjektazi (AT) .....	47
2.2.3.3. DiGeorge Sendromu .....	48
2.2.4. Immun sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar .....	49
2.2.4.1. Chediak Higashi Sendromu .....	49
2.2.4.2. Griselli Sendromu (GS) .....	49
2.2.5. Fagosit İşlev Bozukluğu .....	50
2.2.5.1. Fagositer Sistem Sayı Defektleri .....	50
2.2.5.1.1. Ağır Konjenital Nötropeni (AKN) .....	50
2.2.5.1.2. Siklik Nötropeni.....	51
2.2.5.1.3. Kronik Bening Nötropeni .....	51
2.2.5.2. Fagositer Sistem Fonksiyon Bozukluğu .....	52
2.2.5.2.1. Kronik Granülatöz Hastalık (KGH).....	52
2.2.5.3. Fagositer Sistem Adezyon Defektleri .....	53
2.2.5.3.1. Lökosit Adezyon Defektleri (LAD).....	53
2.2.5.3.2. Schwachman-Diamond Sendromu (SDBS).....	53
2.2.6. Kompleman Eksikliği .....	54
2.2.7. Doğal İmmun Sistemde eksiklik ile seyreden primer immün yetersizliği .....	54
2.2.8. Diğer primer immün yetersizlikler .....	54
2.2.8.1. Hiperimmünglobulin E Sendromu (HES).....	54
2.2.8.1.1. Otozomal Dominant Hiperimmünglobulin E Sendromu (HES).....	55
2.2.8.1.2. Otozomal Resesif Hiperimmünglobulin E Sendromu (HES).....	56
2.2.8.2. Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis (KMK).....	58
2.2.9. Enfeksiyöz Etkene Özgü Primer İmmün Yetmezlikler .....	62
2.2.9.1. Patojen Olmayan Mikobakteri Enfeksiyonları (MSMD).....	63
2.2.9.2. İnvaziv Pnömonokokkal Hastalığa Mendel Kalıtımı ile Yatkınlık .....	63
2.2.9.3. Herpes Simplex Ensefaliti .....	64
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	66
3.1. İstatistiksel Analiz.....	67
4. BULGULAR.....	68
5. TARTIŞMA .....	93

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	99
KAYNAKLAR .....	105
EKLER.....	113
Veri Toplama Formu.....	113
ÖZGEÇMİŞ .....	117

## TABLO LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Primer immünyetmezlik hastalıklarının pratikte sınıflandırılması .....	16
Tablo 2. Yaş gruplarına göre lenfosit ve nötrofil değerleri <sup>(7,8)</sup> .....	29
Tablo 3. Yaş gruplarına göre normal immünglobulin değerleri <sup>(7,8)</sup> .....	30
Tablo4. Kronik mukokütanöz kandidoz sınıflaması.....	59
Tablo 5. Hastalık türlerinin yüzde ve cinsiyet dağılımı .....	71
Tablo 6. Hastaların Hemogram Sonuçlarının Ortalama Değerleri.....	81
Tablo 7. Hastaların Akut Faz Reaktan Sonuçlarının Ortalama Değerleri.....	82
Tablo 8. Hastalıklara Göre IgG Değerlerinin Dağılımı .....	83
Tablo 9. Hastalıklara Göre IgM Değerlerinin Dağılımı .....	85
Tablo 10. Hastalıklara Göre IgA Değerlerinin Dağılımı .....	87
Tablo 11. Hastalıklara Göre IgE Değerlerinin Dağılımı .....	89
Tablo 12. Immünglobulin Subgruplarının Dağılımı .....	90
Tablo 13. Hastaların İmmün yetmezlik Panel Sonuçlarının Dağılımı .....	91

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. Primer immün yetmezliklerin tanısına yönelik uygulanabilecek testler. ....	32
Şekil 2. Hastaların Yaş Dağılımı.....	68
Şekil 3. Hastaların Cinsiyet Dağılımı .....	69
Şekil 4. Hastalık gruplarının dağılımı	
Şekil 5. Akrabalığın Hastalık Türlerine Göre Dağılımı	
Şekil 6. Hastaların Polikliniğe Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı	
Şekil 7. Hastalarda kiloya göre persantil yüzdeleri	
Şekil 8. Hastaların Tanı Yaşının Dağılımı .....	75
Şekil 9. Hastaların Enfeksiyon Başlama Yaşlarına Göre Dağılımı.....	75
Şekil 10. Hastaların Yıllık Enfeksiyon Miktarlarının Dağılımı .....	76
Şekil 11. Mikroorganizmaların Üreme Yerlerinin Dağılımı .....	77
Şekil 12. Mikroorganizmaların Görülme Sıklığı.....	78
Şekil 13. Eşlik Eden Hastalıkların Sıklığı .....	79
Şekil 14. Radyolojik Görüntüleme Sıklığı.....	80
Şekil 15. Görüntüleme Bulgularının Dağılımı .....	80
Şekil 16. IgG Değerlerinin Dağılımı .....	83
Şekil 17. IgM Değerlerinin Dağılımı.....	85
Şekil 18. IgA Değerlerinin Dağılımı.....	87
Şekil 19. IgE Değerlerinin Dağılımı.....	89
Şekil 20. Hastaların Takip Durumlarına Göre Dağılımları .....	92

## KISALTMA LİSTESİ

<b>AFP</b>	: Alfa fetö protein
<b>AID</b>	: Aktivasyonla indüklenen sitidin deaminaz
<b>AIRE</b>	: Otoimmün regülatör gen
<b>AKİY</b>	: Ağır kombine immün yetmezlik
<b>ALPS</b>	: Otoimmün lenfoproliferatif hastalıklar
<b>ALS</b>	: Absolu lenfosit sayısı
<b>ANS</b>	: Absolu nötrofil sayısı
<b>APECED</b>	: Otoimmün endokrinopati-kandidoz-ektodermal distrofi
<b>ASYE</b>	: Alt solunum yolu enfeksiyonları
<b>AT</b>	: Ataksi Telenjektazi
<b>ATM</b>	: Ataksi-Telanjektazi mutated
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>Btk</b>	: Bruton tirozin kinaz
<b>CD</b>	: Cluster of differentiation
<b>CD40L</b>	: CD40 ligand
<b>CHS</b>	: Chediak Higashi Sendromu
<b>CHS1</b>	: Chediak Higashi Sendrom gene
<b>CINCA</b>	: Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>CVID</b>	: Yaygın değişken immün yetmezlik
<b>DGS</b>	: DiGeorge sendromu
<b>DHR</b>	: Dihydro rhodamine
<b>DPT</b>	: Deri prick testi
<b>ELISA</b>	: Enzyme linked immunosorbent assay
<b>ESID</b>	: European Society Immune Deficiency
<b>FHL</b>	: Ailevi Hemofagositik Lenfohistiositoz
<b>FMF</b>	: Ailevi akdeniz ateşii
<b>GS</b>	: Griselli Sendromu
<b>HCT</b>	: Hemotokrit



<b>HES</b>	: Hiperimmunglobulin E sendromu
<b>HIGM</b>	: Hiperimmunglobulin M Sendromları
<b>HSE</b>	: Herpes Simplex Ensefaliti
<b>ICAM</b>	: Intercellular adhesion molecule 1
<b>Ig</b>	: İmmunglobulin
<b>IKKG</b>	: İnhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells, kinase gamma
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IRAK-4</b>	: İnterleukin-1 receptor-associated kinase 4
<b>IUIS</b>	: İmmünoloji Dernekleri Uluslararası Birliği ( IUIS )
<b>IVIG</b>	: İntravenöz immunglobulin
<b>Jak</b>	: Janus kinaz
<b>KGH</b>	: Kronik granülomatöz hastalık
<b>KMK</b>	: Kronik mukokütanöz kandidoz
<b>LAD</b>	: Lökosit adhezyon defekti
<b>LYST</b>	: Lysosomal trafficking regulator gene
<b>MHC</b>	: Majör histocompatibility complex
<b>MMR</b>	: Motor mental retardasyon
<b>MSMD</b>	: Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
<b>NBT</b>	: Nitroblue tetrazolium testi
<b>NEMO</b>	: Nuclear factor essential modülatör
<b>NK</b>	: Natural killer
<b>NOMID</b>	: Neonatal başlangıçlı multisistem enflamatuvar hastalık
<b>OPGS</b>	: Otoimmün poliglandüler sendrom
<b>PHA</b>	: Phyohemaglutunin
<b>PID /PIY</b>	: Primer immun yetmezlik
<b>PLT</b>	: Trombosit
<b>PMA</b>	: Phorbol-12-myristate-13-acetate
<b>PMA</b>	: Phorbol myristate asetate
<b>RAG</b>	: Recombinase activated gene
<b>RID</b>	: Radyal immun diffüzyon

<b>SCID</b>	: Ağır Kombine İmmun Yetersizlik
<b>SD</b>	: Standart deviasyon
<b>SED</b>	: Sedimentasyon
<b>SGH</b>	: Süt çocukluğunun geçici hipogammaglobulinemisi
<b>STAT</b>	: Signal transducer and activator of transcription
<b>TMP-SMX</b>	: Trimetoprim-sülfometaksazol
<b>TRAPS</b>	: TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom
<b>Tyk</b>	: Tyrosine kinase
<b>UNG</b>	: Urasil-DNA glikosilaz
<b>VUR</b>	: Vezikoureteral reflü
<b>WAS</b>	: Wiskott- Aldrich sendromu
<b>WASP</b>	: Wiskott- Aldrich sendrom proteini
<b>WBC</b>	: Beyaz küre
<b>WHO</b>	: Dünya sağlık örgütü
<b>XLA</b>	: X'e Bağlı Agammaglobulinemi
<b>YRBT</b>	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

## ÖZET

### Primer İmmün Yetmezlikli Hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Sonuçları

**Amaç:** Adana Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji polikliniğinde primer immün yetmezlik tanısı almış hastaların demografik özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada Haziran 2014 tarihine kadar Adana Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji polikliniğinde primer immün yetmezlik tanısı alan ve takip edilen 192 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Primer immün yetmezlik tanısı için ESID ve IUIS kriterleri kullanıldı<sup>(1,7)</sup>.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, şikayetlerinin başladığı yaş ve tanı yaşları, klinik özellikleri, aile öyküsü ve laboratuvar bulguları incelendi. Bu kapsamda anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik öyküsü, ailede benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk hikayesi, başvuru anındaki klinik özellikleri, fizik muayene bulguları, eşlik eden hastalıklar, mutlak lenfosit sayıları, mutlak nötrofil sayıları, serum immünglobulin (Ig) seviyeleri, periferik kan lenfosit alt grupları, in vitro lenfoblastik transformasyon cevabı, radyolojik bulguları, verilen tedaviler, takip durumları kaydedildi.

Kronik akciğer hastalığı bulguları olan hastalara akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) ve gerektiğinde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekildi. Hastalarda atopi varlığı, spesifik IgE pozitifliği ve/veya deri prick testi (DPT)'nde duyarlılığın saptanması ile belirlendi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşları 56.6, 1-190 ay arasında değişiyordu. Hastaların 78'i (%40,6) kız, 114'ü (%59,4) erkekti. 192 hastamızın 42'si (%21,9) kırsal, 150'si (%78,1) kentsel bölgeden geliyordu. Hastalık gruplarından antikör eksikliği 64 hastada (%33,3) görülmesiyle ilk sıradayken, tanımlanmış immün yetmezlik sendromları (%30,7), kombine immün yetmezlikler (%16,1), fagositer defektler (%15,1), doğal bağışıklık defektleri (%1) takip etmektedir<sup>(92)</sup>. ataksi telenjiektazi 44 hastada (%22,9) görülmesi ile ilk sıradaki primer immün yetmezlik hastalığı oldu. Hastaların %9,8'inde (n:19) akrabalık saptanmakla birlikte akrabalığın en fazla kronik nötropeni (Kostman sendromu), en az selektif IgA eksikliğinde saptandığı görüldü. Polikliniğe başvuran hastaların ilk başvuru nedeni sık enfeksiyon geçirmek (%38,5) iken, ilk semptomları en sık yürüme bozukluğu (%21) olduğu görüldü.

**Sonuç:** Primer immün yetmezlik hastalıkları tanının gecikmesine bağlı erken ölümlere ve morbiditelerinin kötü olmasından dolayı anlaşılması güç ancak gerekli kılınmıştır. Primer immün yetmezlik hastalıklarının geniş spektrumda var olması bu durumu güçleştirir.

**Anahtar Kelimeler:** primer immün yetmezlik, demografik özellikler, laboratuvar bulguları

## ABSTRACT

### **Demographic Features And Laboratory Results of Our Patients who are Followed with Primary Immunodeficiency**

**Objective:** In this study, we aimed to record demographic features and laboratory result of patients with primary immunodeficiency who are followed by Çukurova University Medicine Faculty Hospital Pediatric Department of Pediatric Immunology and Allergy.

**Material and Method:** In this study, 192 children with primary immunodeficiency who admitted to Çukurova University Medicine Faculty Hospital Pediatric Department of Pediatric Immunology and Allergy since June 2014 were evaluated retrospectively. The study protocol was approved by the Medical Ethics Committee of the Çukurova University Medicine Faculty and used ESID (The European Society for Immunodeficiencies) and IUIS (The International Union of Immunological Societies) criteria.

We recorded patients' demographic features like age, gender, the age of symptoms, the age at diagnosis, clinical features, family history and laboratory results. At the same time we recorded consanguinity, is there another person who has primary immunodeficiency disease in family, is there dead person with primary immunodeficiency disease in family, clinical manifestations. Laboratory analyses included complete blood count, peripheral blood smear, measurement of serum immunoglobulins, lymphocyte proliferation test, absolute lymphocyte count, absolute neutrophil count, radiologic abnormality, treatment, prognosis.

CT or HRCT scanned to the patient who recurrent respiratory system infection. Analyses included delayed cutaneous hypersensitivity, specific IgE and skin prick test results.

**Results:** The average age at diagnosis was 56.6 months and differed between 1 and 192 months. 114 (%59,4) of the patients were boys and 78 (%40,6) were girls. 42 (%21,9) of the patients from rural, 150 (%78,1) of the patients from urban. %33.3 of patients (n:64) had the most common immunodeficiency due to antibody deficiency. The ratios of the other immunodeficiencies were severe combined immunodeficiency % 16,1 (n:31), other well-defined immunodeficiency syndromes %30,7 (n:59), regulation defects of immun system %1 (n:2), defects of phagocytic system %15,1 (n:29), defects in innate immunity %3,6(n:7). %22,9 of patients (n:44) had the most common subgroup of immunodeficiency due to ataxia telangiectasia. Parental consanguinity ratio of our patients was %9,8 (n:19). The most common parental consanguinity severe congenital neutropenia, Ig A deficiency at least. The most common clinical manifestation recurrent respiratory system infection in %38,5, The most common symptoms gait disturbance in %21.

**Conclusion:** Promoting the awareness of PID among the medical professionals and the general public is required if premature death and serious morbidity occurs due to late diagnosis of the wider spectrum of PID are to be avoided.

**Key words:** Primary immunodeficiency, Laboratory, Demographic Features.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer immun yetmezlik hastalıkları tekrarlayan enfeksiyonlar, malignite, allerji ve otoimmün hastalıklara yatkınlık ile karakterize ve immun sisteminin kalıtsal bozukluğu sonucu gelişen heterojen hastalık grubudur. Klinik olarak 250 den fazla primer immun yetmezlik hastalığı ortaya konmuş, 150 den fazlasının genetik sebepleri bulunmuştur, bu sayı hala artmaktadır. Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği ( IUIS ) primer immun yetmezlikleri 8 ana grup ve alt gruplar içinde sınıflandırır. Bunlar; kombine T ve B - hücresi immün yetmezlikler , antikor eksiklikleri, diğer iyi tanımlanmış immun eksikliği sendromları, immun disregülasyon bozuklukları, fagositer defektler (sayı, fonksiyon), doğal bağışıklık kusurları, otoinflamatuar hastalıklar, kompleman eksiklikleri şeklindedir<sup>(1,2)</sup>. 1970 yılından bu yana, iki yılda bir IUIS'in uzmanlar komitesi toplanarak sınıflama üzerindeki uzlaşmayı belirlemektedir. En son sınıflama bu komite tarafından 2014 Nisan ayında yapılmıştır.

Hastalığın penetransı ve gen ekspresyonunun değişkenliğine bağlı olarak genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle primer immun yetmezlikler fenotipik çeşitlilik gösterir. Genellikle monogenik kökenli olmasına rağmen poligenik geçişte mevcuttur. Nadir olarak bilinen bu hastalıkların genel prevalansı 10.000'de 1 olarak belirtilmekle birlikte bizim toplumumuz gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda daha sık olarak görülmektedir<sup>(2,3)</sup>.

İlk tanımlandığı 1952 yılından bu yana çoklu mikroorganizmalarla tekrarlayan enfeksiyonların gözlendiği, basit Mendel kalıtımıyla geçen, monogenik, nadir görülen hastalıklar olarak tariflenen klasik primer immun yetmezlikler son yıllarda bu tanıma uymayan atipik primer immun yetmezliklerin tanınmasıyla, toplumda çok daha fazla oranda görülen kalıtsal hastalıklar olarak görülmeye başlanmıştır. ESID (European Society Immune Deficiency) primer immun yetmezlikli hastaların verilerini en geniş ve en güvenilir şekilde sunan internet veri tabanıdır. ESID veri tabanı 200'den fazla hastalığa özgü kayıt oluşturur, sekiz ana katagoriye ayırır. Türkiye'de henüz net bir biçimde primer immun yetmezlikli hastaların prevalansı ortaya konamamıştır. Fakat 2013'te Kılıç ve ark. tarafından yapılan çift merkezli çalışmada Türkiye'deki primer

immün yetmezlikli hastaların prevalansı verilerek, veri tabanı oluşturulmaya başlanmıştır<sup>(92)</sup>.

Adaptif immün sistemin bozuklukları, antikor eksiklik sendromları ve kombine immün yetmezlikleri içermektedir. Doğal immün sistemin bozuklukları ise fagositler sistemi, Toll benzeri reseptörler (TLR) aracılı sinyal iletimi ve kompleman sistemi eksikliklerini kapsamaktadırlar. Tüm bu formlar immün bozukluğun tabiatına göre belli bazı patojenlerle tekrarlayan ve ciddi enfeksiyonlara artmış yatkınlıkla seyretmektedir. Bunun yanı sıra, bazı immün yetmezlik formları, immün disregülasyon ve farklı immün yetmezlik sendromları şeklinde ortaya çıkmakta ve hastalığın çoklu bileşenlerinden sadece birisinin immün yetmezlik olduğu, daha kompleks bir hastalık fenotipi göstermektedir<sup>(43-45)</sup>.

İmmün yanıtın ortaya çıkmasında etkin olan her basamak, bir primer immün yetmezlik hastalığı için potansiyel yaratmaktadır. Moleküler ve hüresel tekniklerin gelişimine bağlı olarak çeşitli immün yetmezliklerde defektif genin lokalizasyonunun ve mutasyonlarının saptanmasıyla prenatal tanı imkanı ortaya çıkmıştır<sup>(14,15)</sup>. Bu bozuklukların klinisyenler tarafından tanınması, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı uzun süreli komplikasyonların azaltılması ve uygun tedavi ile mortalitenin önlenmesi açısından önemlidir. Böylesine özellikler gösteren hastalıklar grubunun klinik ve laboratuvar bulgularının geniş bir seride, ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi, bu hastalığın erken tanı ve tedavisi açısından bizleri aydınlatacaktır.

Bu çalışmanın amacı Adana Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji polikliniğinde primer immün yetmezlik tanısı almış hastaların demografik özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının belirlenmesidir. Bu veriler primer immün yetmezlik nedeniyle takipli olan hastaların belirlenmesine yardımcı olmasıyla birlikte bölgemizde veri tabanı oluşturmak amaçlanmaktadır. Türkiye’de primer immün yetmezlik hastalıklarının erken tanı ve tedavisinin önemini ortaya koyarak, halen karanlıkta kalan ve bilinmeyen yönlerini ortaya koymayı hedeflemiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Primer İmmun Yetmezlik

Konağın kendisinden farklı yapıya sahip maddeleri yabancı olarak algılayıp onu yok etmek üzere harekete geçmesine ‘immünite-bağışıklık’ adı verilmektedir. İmmun sistem, konağı çevresindeki milyonlarca mikroorganizmaya karşı iki koldan savunur. Bunların ilki enfeksiyonun vücuda girmesiyle hemen başlayan özgül olmayan doğal (innate) immün yanıtıdır, ikincisi ise daha sonra patojene özgül gelişen edinsel (adaptive) immün yanıtıdır. Her iki yolak görevlerini ardışık olarak yaparak kişinin hayatını sürdürmesini ve enfeksiyonlara direnç kazanmasını sağlar. Birbirleriyle bir orkestra uyumuna benzer şekilde çalışan iki sistemin birleşenlerinden herhangi bir hücre, hücre reseptörü, sitokin, hücre içi uyarı proteinleri, bağlanma proteinleri, düzenleyici proteinler eksik ise, bu hastalar primer immün yetmezlik olarak tanımlanmaktadır<sup>(1,2)</sup>.

Primer immün yetmezlik hastalıkları, primer ya da doğumsal immün yetmezlik bozuklukları sonucunda gelişen kronik veya yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlarla seyreden hastalık grubudur<sup>(1,2)</sup>. Primer immün yetmezlikler en sık süt çocukluğu ve erken çocukluk çağında görülür. Ancak, immün sistem hastalıklarının enfeksiyonlara hassasiyet yanında, otoimmünite, otoinflamatuar veya hemofagositoz sendromları ile ortaya çıkabildiği de gösterilmiştir<sup>(1)</sup>. Primer immün yetmezliği olan hastaların tanısı da büyük oranda ilk 5 yaş içerisinde konulmaktadır. Hümorale immün yetmezliklerde enfeksiyonlar 6 aydan sonra başlar, hastaların çoğu 6-9. aylarda bulgu verir. Hücresele immün yetmezliklerde ise bulgular yenidoğan döneminden itibaren başlayabilir<sup>(2)</sup>.

Süt çocukluğu ve çocukluk çağındaki immün yetmezlik hastalıklarında erkek/kız oranı 5/1, erişkinlerde ise 1/1.4’dür<sup>(1,2)</sup>. Gelişmiş ülkelerde toplumda olası görülme oranı 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir<sup>(1-4)</sup>. Tüm primer immün yetmezlikler göz önüne alındığında bu hastalıkların insidansı 1/2000-10.000 canlı doğum olarak bildirilmektedir<sup>(2,5)</sup>. Akarba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde tam insidansı bilinmemekle birlikte, özellikle otozomal resesif geçiş gösterenlerin daha sık görülmesi beklenmektedir<sup>(3,4)</sup>.

Primer immün yetmezlikler, seyrek görülen bir hastalık grubu olmakla birlikte ciddi morbidite ve mortaliteye yol açması nedeni ile klinik ve epidemiyolojik açıdan önem taşır<sup>(2, 7, 8)</sup>. Ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce tanı konulması, prognoz ve aileye erken genetik danışma verilebilmesi yönünden önemlidir. Primer immün yetmezliğe yönelik batıda tarama testleri bulunmasına rağmen ülkemizde henüz uygulamaya geçilmemiştir. Aile hikâyesinin ve klinik özelliklerin iyi araştırılması, fizik muayenenin ayrıntılı değerlendirilmesi ile hastalığın erken tanısına gidilebilir. Tanının laboratuvar doğrulama aşamasında da problemlerle karşılaşmaktadır. Tanıya ulaşmak tarama testleri ile zordur ve çoğu vakada ileri inceleme gerekmektedir. Ayrıca henüz tanımlanmamış birçok immün yetmezlik olduğu düşünülmektedir<sup>(6,9)</sup>. Bu nedenle, immün yetmezlik şüphesi olan hastalarda yapılacak tarama testlerinde tanısal sonuçlar elde edilmese bile, klinik bulguların immün yetmezlik düşündürdüğü durumlarda ileri incelemelere devam edilmeli ve hasta bu ön tanı ile izleme alınmalıdır<sup>(7,8)</sup>.

Primer İmmün yetmezlikler, IUIS (International Union of Immunodeficiency Societies) tarafından 8 grupta sınıflandırılmaktadır. Ancak akılda kalıcılığın sağlanabilmesi ve hastalıkları daha anlaşılır kılmak amacıyla klinik pratik açıdan toplam beş grupta incelenmektedir (Tablo 1). Primer immün yetmezliklerin %50-60' ını hümmoral sistem bozuklukları, %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<sup>(7-9)</sup>. Tüm immün sistem bileşenleri birbiriyle yakın ilişki içerisinde olup böyle bir sınıflama primer immün yetmezlikler hakkında yol göstericidir<sup>(9)</sup>.



**Tablo 1. Primer immünyetmezlik hastahklarının pratikte sınıflandırılması**

<b>A.Ağırlıklı antikor defektleri</b>	
Belirgin azalmış veya tam B hücre yokluğu ile birlikte tüm serum Ig izotiplerinde ağır düzeyde düşüklük	-BTK eksikliği -µ ağır zincir eksikliği -ε5 eksikliği -Ig a eksikliği -Ig β eksikliği -BLNK eksikliği -PI3 kinaz eksikliği -E47 transkripsiyon faktör eksikliği -Hipogamaglobulineminin eşlik ettiği myelodisplazi -Timomanın eşlik ettiği immün yetmezlik
Normal veya düşük sayıda B hücre ile en az iki ya da daha az immünglobulin izotipinde düşüklüğü	-ICOS eksikliği -CD19 eksikliği -CD81 eksikliği -CD20 eksikliği -CD21 eksikliği -TACI eksikliği -LRBA eksikliği -BAFF reseptör eksikliği -TWEAK -NFKB2 eksikliği -WHIM sendromu - Yaygın değişken immün yetmezlik
Serum IgG ve IgA düzeyinde belirgin düşüklük ile N/yüksek IgM ve normal B hücre sayısı	-CD40 eksikliği - D40L eksikliği -AID eksikliği -UNG eksikliği
Hafif zincir defekti	Ig hafif zincir delesyonu -K zincir eksikliği -izole IgG alt grup eksikliği -IgA ve IgG alt grup eksikliği -aktive PI3K gama eksikliği -selektif IgA eksikliği
Spesifik antikor eksikliği( immünglobulin sayı ve konsantrasyonu normal)	
İmmünglobulin öncül hücrelerin azlığı(immünglobulin sayı ve konsantrasyonu normal)	

(Tablo 1 devamı)

<b>B.Kombine immün yetmezlikler</b>	
T-B+ AKİY	- $\gamma$ c eksikliği -Jak3 eksikliği -IL-7Ra eksikliği -CD45 eksikliği -CD3 $\gamma$ eksikliği -CD3 $\epsilon$ eksikliği -CD3 $\zeta$ eksikliği -Coronin-1A eksikliği
T-B- AKİY	-DNA rekombinasyon eksikliği <ul style="list-style-type: none"><li>• RAG1/2 eksikliği</li><li>• DCLRE1C (artemis) eksikliği</li><li>• DNA PKes eksikliği</li></ul> -Retiküler disgenezi <ul style="list-style-type: none"><li>• AK2 eksikliği</li></ul> -ADA eksikliği
X'e bağlı hiper IgM (CD40 ligand eksikliği)	
Otozomal resesif hiper IgM (CD40 eksikliği)	
PNP eksikliği MHC class I eksikliği MHC class II eksikliği D3 gama eksikliği D8 eksikliği ZAP-70 eksikliği ITK eksikliği SH2D1A eksikliği Tırnak-saç hipoplazisi MAGT1 eksikliği DOCK8 eksikliği (OR Hiper IgE) RhoH eksikliği MST1 eksikliği TCRa eksikliği LKC eksikliği MALT1 eksikliği IL-21R eksikliği UNC119 eksikliği CARD11 eksikliği OX40 eksikliği IKBKB eksikliği Aktive PI3K epsilon LRBA eksikliği CD27 eksikliği Omenn sendromu	

(Tablo 1 devam)

<b>C.İmmun disregülasyon hastalıkları</b>	
Ailevi Hemofagositik Lenfohistiositoz (FHL) sendromu	-FHL sendromu (hipopigmentasyon olmadan) <ul style="list-style-type: none"><li>• Perforin eksikliği</li><li>• UNC13D/Munc13-4 eksikliği</li><li>• Syntaxin 11 eksikliği</li><li>• STXBP2/Munc18-2 eksikliği</li></ul> -FHL sendromu (hipopigmentasyonla) <ul style="list-style-type: none"><li>• Cheidak-Higashi sendromu</li></ul> -Griscelli sendromu tip2 -Hermansky-Pudlak tip2
Lenfoproliferatif sendromlar	-SH2D1A eksikliği -IAP eksikliği -ITK eksikliği -D27 eksikliği
Düzenleyici T hücre gen defektleri	-IPEX -CD25 eksikliği -STAT5b eksikliği
Lenfoproliferatif olmayan otoimmün hastalıklar	-APECED -ITCH eksikliği
Otoimmün lenfoproliferatif hastalıklar (ALPS)	-ALPS-FAS -ALPS-FASLG -ALPS-caspase 10 -ALPS-caspase 8 -FADD eksikliği -CARD11 mutasyonu -PRKC epsilon eksikliği
Enteropatinin eşlik ettiği immün disregülasyon	-IL-10 eksikliği -IL-10a eksikliği -IL-10 $\beta$ eksikliği
Tip 1 interferonopati	-TREX1 eksikliği -RNASEH2B eksikliği -RNASEH2C eksikliği -RNASEH2A eksikliği -SAMHD1 eksikliği -ADAR1 eksikliği -SPENCD

**(Tablo 1 devamı)**

**D.Kompleman defektleri**

C1q eksikliği
C1s eksikliği
C1r eksikliği
C4 eksikliği
C2 eksikliği
C3 eksikliği
C5 eksikliği
C6 eksikliği
C7 eksikliği
C8 $\alpha$ eksikliği
C8b eksikliği
C9 eksikliği
C1 inhibitör eksikliği
Faktör B eksikliği
Faktör D eksikliği
Properdin eksikliği
Faktör I eksikliği
Faktör H eksikliği
Faktör H benzeri protein eksikliği
Trombomodulin
MASP1 eksikliği
MASP2 eksikliği
3MC sendrom (COLEC11 eksikliği)
Kompleman reseptör 2 eksikliği
Komleman reseptör 3 eksikliği
Membran kofaktör protein (CD46) eksikliği
Membran atak kompleks inhibitör (CD59) eksikliği
Fikolin 3 eksikliği

(Tablo 1 devam)

<b>E.Sendromların eşlik ettiği immun yetmezlikler</b>	
Konjenital trombositopeni	-Wiscott –Aldrich sendromu -WIP eksikliği
DNA onarım defekti	-Nijmegen breakage sendromu -Bloom sendromu -PMS2 eksikliği -RNF168 eksikliği -ICF (DNMT3B mutasyonu) -MCM4 eksikliği -ICF (ZBTB24 mutasyonu) -Ataksi-telenjektazi(ATM mutasyonu) -Ataksi telenjektazi(MRE11 mutasyonu)
Timus defektiyle seyreden konjenital anomaliler	-Di George sendromu -Charge sendromu
Immun-osseos displaziler	-Tırnak-saç hipoplazisi -Schimke sendromu
Hiper IgE sendromu	- OD-HIES • STAT3 eksikliği -OR-HIES • Tyk2 eksikliği • DOCK8 eksikliği
Diskeratosis konjenita	-XL-DKC -AR-DKC (NHP2 eksikliği) -AR-DKC (NOP10 eksikliği) -AR-DKC (RTEL1 eksikliği) -AD-DKC (TERC eksikliği) -AD-DKC (TERT eksikliği) -AD-DKC (TINF2 eksikliği)
B12 ve Folat metabolizma defekti	-TCN2 eksikliği -SLC46A1 eksikliği -MTHFD1 eksikliği
Nude Comel-Netherton sendrom ORA I-I eksikliği STIM 1 eksikliği STAT5b eksikliği VOD1 IKAROS eksikliği FILS sendromu Multipl intestinal atrezilerle giden immun yetmezlik	

(Tablo 1 devamı)

<b>F.Fagositik defektler</b>	
Nötrofil fonksiyon defektleri	<ul style="list-style-type: none"><li>-Ağır doğumsal nötropeni</li><li>-SCN2 (GFI 1 eksikliği)</li><li>-SCN3 (Kostman hastalığı)</li><li>-SCN4</li><li>-SCN5</li><li>-Glikoz dağılım defekti tip1</li><li>-Siklik nötropeni</li><li>-X'e bağlı nötropeni/myelodisplazi</li><li>-P14/LAMTOR2 eksikliği</li><li>-Barth sendromu</li><li>-Cohen sendromu</li><li>-Clericuzio sendromu</li></ul>
Lökosit adhezyon defekti	<ul style="list-style-type: none"><li>-LAD 1</li><li>-LAD2</li><li>-LAD3</li><li>-Rac 2 eksikliği</li><li>-<math>\beta</math> aktin eksikliği</li><li>-Lokelize juvenil periodontitis</li><li>-Papillon-Lefevre sendromu</li><li>-Spesifik granül eksikliği</li><li>-Shwachman-Diamond sendromu</li></ul>
Respiratuvar burst defektleri	<ul style="list-style-type: none"><li>-X'e bağlı Kronik granümatöz hastalık</li><li>-OR CGD (22 phox)</li><li>- OR CGD (47 phox)</li><li>- OR CGD (40 phox)</li><li>- OR CGD (67 phox)</li></ul>
Lökosit mikobakterisidal eksikliği	<ul style="list-style-type: none"><li>-IFN-<math>\gamma</math> reseptör 1 eksikliği</li><li>- IFN-<math>\gamma</math> reseptör 2 eksikliği</li><li>-STAT1 eksikliği</li><li>-IL-12 ve IL-23 reseptör <math>\beta</math> zincir eksikliği</li><li>-IL-12P40 eksikliği</li><li>-Makrofaj gp91 phox eksikliği</li><li>-IRF-8 eksikliği (OD formu)</li><li>-ISG15</li></ul>
Diğer defektler	<ul style="list-style-type: none"><li>-IRF-8 eksikliği (OR formu)</li><li>-GATA2 eksikliği</li><li>-Pulmoner alveoler proteinozis</li></ul>

(Tablo 1 devamı)

<b>G.Doğal bağışıklık yetmezlikleri</b>	
Anhidrotik ektodermal displazi ile immun yetmezlik (EDA-ID)	-EDA-ID (XL) -EDA-ID (OD)
TIR sinyal zincir defekti	-IRAK4 eksikliği -MyD88 eksikliği
HOIL1 eksikliği	
WHIM	
Epidermodisplazi verrisiformis	-EVER1 eksikliği -EVER2 eksikliği
Bazı viral enfeksiyonlara yatkınlık	-STAT2 eksikliği -MCM4 eksikliği
Herpes simpleks ensefaliti	-TLR3 eksikliği -UNC93B1 eksikliği -TRAF3 eksikliği -TRIF eksikliği -TBK1 eksikliği
İnvaziv fungal enfeksiyonlara yatkınlık	-CARD9 eksikliği
Kronik mukokutanöz kandidiazis	-IL-17RA eksikliği -IL-17F eksikliği -STAT1 gen fonksiyon bozukluğu -ACT1 eksikliği -Tripanosomiyazis -izole konjenital aspleni

<b>H.Otoinflamatuar hastalıklar</b>	
İnfalmazomu etkileyen tekrarlayan ateş sendromları	-FMF-Mevolonat kinaz eksikliği(Hiper IgD sendromu) -Muckle–Wells sendromu -Ailevi soğuk otoinflamatuar sendrom -NOMID(neonatal başlangıçlı multisistem enflamatuar hastalık) -CINCA(kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom)
İnflamazomdan bağımsız durumlar	-TRAPS -Erken başlangıçlı enflamatuar bağırsak hastalıkları (IL-10) -Erken başlangıçlı enflamatuar bağırsak hastalıkları (IL-10RA) -Erken başlangıçlı enflamatuar bağırsak hastalıkları (IL-RB) -PAPA sendromu(pyojenik steril artrit, pyoderma gangrenosum, akne) -Blau sendromu
Majeed sendromu(kronik rekürren multifokal osteomyelit ve konjenital diseritropoetik anemi)	
IL-1 antagonist reseptör eksikliği (DIRA) IL-36 reseptör antagonisti eksikliği (DITRA) SLC29A3 mutasyonu CAMPS (CARD14 mutasyonu) HOIL1 eksikliği CANDLE PLAID (PLCG2 mutasyonu)	

### 2.1.2. İmmunolojik Değerlendirme Yapılması Gereken Olgular

Primer immün yetmezliklerde ortak klinik bulgu enfeksiyonlara artmış duyarlılık ve “sık enfeksiyon geçirme” dir. Klasik olarak immün yetmezlikler, yineleyen, ağır ve tedaviye iyi yanıt vermeyen ya da komplikasyonların ortaya çıktığı enfeksiyon öyküsü olan çocuklarda düşünülmelidir. Bunun yanında virulansı düşük mikroorganizmalarda (*Candida*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Serratia marcescens*, *Pneumocytis jirovecii* gibi) enfeksiyonlara duyarlılık da belirti olarak karşımıza çıkabilir. Erken tanı konamamış olgularda, canlı aşılarla fatal ve yaygın enfeksiyon gelişim de ilk klinik bulgu olarak karşımıza çıkabilir<sup>(1,11)</sup>.

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), çocuklarda en sık görülen ve ortalama yılda 4-9 kez oluşan enfeksiyonlardır. Yaşamın ilk 10 yılında normal immün sistemi olan bir çocukta, 2-3 yaşa kadar yılda 6-8 üst solunum yolu enfeksiyonu, yılda 6 otit media ve 2 gastroenterit atağı beklenebilir<sup>(4,19)</sup>. Bu sayılar, kardeş veya kreşteki çocuklarla temas mevcutsa daha da artar. İmmunolojik olarak normal çocukta solunum yolu enfeksiyonları genellikle hafiftir, yalnızca birkaç gün sürer, ayrıca çocuk enfeksiyonlar arasında tamamen düzelir. Sıklığı artmış, süresi uzun, alışılmışın dışında enfeksiyöz ajanlarla oluşan enfeksiyonlar ve enfeksiyonun yerleşimi her zaman immün yetmezlik için dikkat çekicidir. Bu nedenle, enfeksiyonların özelliklerinin ve belirtilerin başlangıç yaşının değerlendirilmesi çok aydınlatıcıdır. Ancak ağır fırsatçı bir enfeksiyon, BCG enfeksiyonu, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, herpes simpleks ensefaliti, menenjit, selülit ya da sepsis gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlar durumunda ilk ya da tek enfeksiyonun bile immün yetmezlik düşündürebileceği de akılda tutulmalıdır<sup>(19)</sup>. Enfeksiyonlar yanında, büyüme geriliği, yara iyileşmesinde gecikme, ailede erken dönemde ölen kardeş ya da immün yetmezlik öyküsü de uyarıcı olmalıdır<sup>(4)</sup>.

Bazı immün yetmezliklerde; IRAK-4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4) eksikliği ve HSE (*Herpes Simplex* Ensefaliti)'nde olduğu gibi enfeksiyonlar erken dönemde ortaya çıkıp spontan olarak düzelebilir ve relaps olmayabilir<sup>(14,15)</sup>. Bu grup immün yetmezliklerde, adaptif immünite sekonder enfeksiyonlara karşı kompanzasyon sağlar ve immün yanıt yaşla birlikte düzelmeye gösterebilir. Hayatı tehdit eden bir enfeksiyon geçiren, anti enfeksiyöz tedaviye cevap veren ve daha sonra klinik olarak iyi



seyreden çocuklarda henüz tanımlanmamış bir immün yetmezlik olabileceği akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte, CVID (yaygın değişken immün yetmezlik) ve bazı atipik hafif seyirli immün yetmezliklerinde geç çocukluk dönemine kadar uzayabilir<sup>(20)</sup>. Primer immün yetmezliklerin hızla artması ve birçok immün sistem dışı hastalığın benzer belirtilerle karşımıza çıkması sonucu, artan sayıda hasta için immünolojik değerlendirme gerekmektedir<sup>(17-19)</sup>.

Bugün için kabul edilen primer immün yetmezlik düşündürecek ve araştırma edikasyonu doğuracak durumlar aşağıdaki gibidir<sup>(15-17)</sup>.

1. Yılda 8 otitis media, yılda 2 sinüzit, yılda 2 pnomoni, menenjit, sellülit ya da sepsis gibi ciddi enfeksiyonlar
2. Tekrarlayan derin doku ya da organ apseleri, bir yaşından sonra persistan cilt yada oral monilyası, persistan diyare veya periodontit
3. Alışılmıştan daha ağır seyirli yada komplikasyonlu enfeksiyonlar
4. Persistan, alışılmıştan uzun süren enfeksiyonlar
5. İki ay süren antibiyotik tedavisine karşın yanıtızsızlık ve/ya da ancak intravenöz antibiyotik tedavi gereksinimi
6. Alışılmışın dışında mikroorganizma ile enfeksiyon (*Pneumocystis jirovecii* gibi fırsatçı ajanlar)
7. Uygun kroslanmış kan, kan ürünü sonrası reaksiyon
8. Canlı aşıları izleyen sistemik hastalık gelişimi
9. Büyüme geriliği, gecikmiş yara iyileşmesi, göbeğin geç düşmesi, kronik akciğer hastalığı/bronşiektazi ya da atelektazi gibi immün yetmezliğe eşlik edebilecek klinik bulgular
10. Primer immün yetmezlik ya da erken çocukluk döneminde kayıplara dair aile öyküsü
11. HIV riskinin olması
12. Sekonder immün yetmezliklere gidebilecek hastalık riskinin olması
13. Anormal rutin laboratuvar bulguları: lenfopeni/nötropeni, trombositopeni, hipo/disgammaglobulinemi

En önemli endikasyon yineleyen veya şiddetli enfeksiyonlardır. Yine, büyüme geriliği, yara iyileşmesinde gecikme ve ailede erken dönemde ölen kardeş ya da immün

yetmezlik öyküsü olması da uyarıcı özelliklerdir. Bütün bunların ayırt edilmesi öncelikle dikkatli bir öykü alınmasını izleyen fizik inceleme ile sağlanabilir<sup>(15-17)</sup>.

### 2.1.3. Öykü

Bu hastalar çocuk hekimine diğerlerine oranla daha fazla enfeksiyon geçirme yakınması ile gelir. Primer immün yetmezliklere hemen her zaman artmış sıklıkta enfeksiyonlar eşlik ettiği için, öncelikle belirtilerin başlangıç yaşının belirlenmesi, primer ya da sekonder immün yetmezlik için ipuçları verebilir. Konjenital agammaglobulinemi tipik olarak, anneden geçen pasif antikorların kaybolmaya başladığı yaşamın ikinci altı ayında belirti vermeye başlar. Ağır kombine immün yetmezlikli olgular enfeksiyonlar yaşamın erken döneminde ortaya çıkıp uygun tedavi verilmemesi halinde bir, iki yaşlarında kaybedilirler<sup>(16)</sup>. Diğer kombine immün yetmezlikler, fagositer sistem bozuklukları ve bazı kompleman sistem eksiklikleri de genellikle erken çocukluk döneminde belirti gösterirler. Yaşamın geç dönemlerinde yaygın değişken immün yetmezlik, selektif IgA eksikliği, IgG alt sınıf eksikliği ve bazı kompleman eksiklikleri belirti verirken, sekonder immün yetmezlikler altta yatan etmene bağlı olarak yaşamın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir<sup>(18,2,4,8,19)</sup>.

Sıklığı artmış, süresi uzun, beklenenden ağır geçirilen, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ya da alışılmışın dışında enfeksiyöz ajanlarla oluşan enfeksiyonlar ve enfeksiyonun yerleşimi her zaman immün yetmezlik için dikkat çekicidir. Bu nedenle enfeksiyonun özelliklerini belirlemek çok aydınlatıcı olacaktır<sup>(19)</sup>.

Sık enfeksiyon kavramı en fazla tartışılan konudur. Genel kabul gören değerlendirme, bir yıl içerisinde sekiz otit media ya da iki sinüzit, pnömoni ya da derin doku enfeksiyonu gibi ciddi enfeksiyon geçirilmesi durumunda immün yetmezlik araştırılmasıdır<sup>(20)</sup>. Bu enfeksiyonların da çoğunu viral enfeksiyonlar oluşturur ki, genellikle gereksiz antibiyotik kullanımı nedeniyle beklenenden daha az oranda tanı almaktadır. Yineleyen, kendi kendisini sınırlayan viral üst solunum yolu enfeksiyonları tanımlanmış immün yetmezliklerle ender olarak birliktelik gösterir. Ancak immünolojik fonksiyonlar normal olduğu halde, belli başlı bazı etmenler enfeksiyona eğilim yaratabilir ya da belirtilerin uzamasına neden olabilir. Bu nedenle bunların titiz bir sorgulama ile ortaya çıkarılması gerekmektedir. Bu etmenler atopi, kalabalık ev ortamı,

kreşe gitme, kreş ya da hastanede çalışan veya streptokok/stafilokok kolonizasyona maruz kalan aile bireyleri gibi enfeksiyona maruz kalmada artış, sigara dumanı ya da diğer iritanlara maruz kalma, anne sütü ile beslenememe, gastroözafajial reflü, anatomik defektler, dirençli mikroorganizma ile enfeksiyonlardır<sup>(23)</sup>.

Enfeksiyonun tipi ve alışılmışın dışında ya da fırsatçı bir ajanla enfeksiyonda immün yetmezlik kuşkusu yaratır. *Pneumocytis jirovecii* pnömonisi, yineleyen viral ve fungal enfeksiyonlar altta yatan bir T hücre defektine işaret ederken; *Serratia marcescens*, *Klebsiella* ve *S. aureus* gibi katalaz pozitif organizmalarla ve *Aspergillus* ile olan enfeksiyonlar fagositer sistem defekti olan kronik granülomatöz hastalık ile uyumlu olabilir. Yine cilt enfeksiyonları, dişeti enfeksiyonu, periodontitis, göbeğin geç düşmesi (>1 ay) fagositer sistem defektleri ile uyumlu olabilir<sup>(18,24,13)</sup>. Yineleyen *Neisseria* enfeksiyonları geç kompleman bileşen eksikliklerine, gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlar erken kompleman eksikliklerine, yineleyici sinopulmoner, enteroviral enfeksiyonlar ya da *Giardia* ile yineleyen enfestasyon humoral ya da kombine immün yetmezliklere işaret edebilir.

Enfeksiyonun şiddeti ve alışılmıştan ağır seyretmesi de ipucu olarak kabul edilebilir. Hastaneye yatış gerektiren ve pnömatosel ile komplike olan pnömoni, kulak zarı perforasyonu ile seyreden otit ve iki ay süreyle antibiyotik tedavisine karşın düzelmeyen enfeksiyon da immün yetmezlik kuşkusu doğurur<sup>(21)</sup>.

IgA eksikliği olan olgularda kan ürünü transfüzyonunu izleyen sistemik anaflaktik reaksiyon gelişebilirken, kan transfüzyonu T hücre defekti olan alıcıda graft-versus-host hastalığı gelişebilmektedir<sup>(25,26)</sup>.

Büyüme geriliği, spesifik organ disfonksiyonu, kalıtsal metabolizma hastalıkları ya da diğer anomalilerin eşlik ettiği bazı konjenital sendromlarda da değişik immünolojik defektler gösterilmiştir<sup>(27,28)</sup>. Her zaman sekonder immün yetmezliklerle birlikte görülen hastalıklar da akılda tutulmalı ve daha öykü aşamasında ikincil nedenler dışlanmaya çalışılmalıdır.

### **2.1.3.1. Aile Öyküsü**

Akrabalık, ailede benzer hastalık ya da erken doğum öyküsü, etkilenmiş bireylerin yaş ve cinsiyeti soruşturulmalıdır. X kromozomuna bağlı geçen immün

yetmezlikler; Wiskott-Aldrich sendromu, properdin defekti, X'e bağılı agammaglobulinemia, bazı ağır kombine immün yetmezlikler (IL 2R $\gamma$ ), hiper IgM sendromu (CD40 ligand defekti olan form), kronik granümatöz hastalık (gp91 phox) ve lenfoproliferatif sendromdur<sup>(29-31)</sup>. Otozomal resesif geçişli hastalıklar; ataksi-telenjiektazi, Nijmegen breakage sendromu, ağır doğumsal nötropeni, hiper IgM sendromunun otozomal formu, lökosit adezyon defekti, Chediak-Higashi sendromu, miyeloperoksidaz eksikliği, lökosit mikobakterisidal defektleri, kompleman defektleri (properdin eksikliği dışında) ve bazı agammaglobulinemi, ağır kombine immün yetmezlik ve kronik granümatöz hastalık formlarıdır<sup>(29-32)</sup>. Di George sendromu ise otozomal dominant geçişli olabilmektedir. İmmün yetmezlikli hastalar ve ailelerinde, otoimmün, hematolojik hastalıklar ve neoplazmların insidansında artış olduğu da bildirilmektedir<sup>(33)</sup>.

#### **2.1.4. Fizik Muayene**

İmmün sistemin değerlendirilmesinde fiziki inceleme önemli kısmı oluşturur. Büyüme geriliği ve malnutrisyon özellikle kombine immün yetmezliklere eşlik eder. Orantısız büyüme, kısa ekstremiteli cücelikte görülürken, boy kısalığı büyüme hormonu eksikliği ile giden X'e bağılı hipogammaglobulinemiye işaret eder. STAT 5B defektinde büyüme hormonuna cevapsız cücelik görülebilir.

Deri immün yetmezliklerde sıklıkla tutulur. T hücre defektlerinde moniliya enfeksiyonları, ağır kombine immün yetmezlikte dermatit, Wiskott-Aldrich ve Hiper IgE sendromunda ağır egzema, fagositer sistem defektlerinde fronkül ve abseler, Leiner hastalığında ve Omenn sendromunda yaygın sebore görülebilir<sup>(34,35)</sup>. Hiper IgE sendromunda (OD HİES) cilt, cilt altı apseleri ve iyileşmekte olan abse formasyonlarının skarlarına sık rastlanır. Wiscott-Aldrich, hiper IgM ve Chediak Higashi sendromunda kanamaya eğilim, ataksia-telenjiektazide deri ve oküler telenjiektaziler, Chediak Higashi sendromunda parsiyel albinizm, Griselli hastalığında açık kül renginde saç, DiGeorge sendromunda düşük kulak, filtrum kısalığı, mandibular hipoplazi, hipertelorizm, bifid uvula, antimongoloid çekiklik ve eşlik eden doğumsal kalp hastalığı, agammaglobulinemide lenfoid doku tonsil yokluğu, yaygın değişken immün yetmezlikte (CVID); lenfoid hiperplazi ve hepatosplenomegali, hiper IgM

sendromunda; kronik granülomatöz reaksiyon, lenfoproliferatif hastalık, kısa ekstremiteli cücelikte; tırnak saç hipoplazisi, kıkırdak-saç hipoplazisi görülebilir. Humoral immün yetmezliklere artropati, otoimmün belirtiler eşlik edebilir<sup>(34,36)</sup>. Kronik akciğer hastalığı gelişen olgularda çomak parmak diğer bir fiziki inceleme bulgusudur. Fagositer sistem defektleri periodontit ve oral kandidiazis ile prezente kendini gösterebilir<sup>(33-36)</sup>. Bunlara ek olarak CVID de ciddi doku hasarı olur ve bronşiektazi gelişebilir. İzole IgA eksikliğinde, otoimmün hastalıklar veya allerjik hastalıklar daha sık görülür<sup>(20-27)</sup>. CD4 lenfopenisi ve otozomal resesif HİES (DOCK-8 eks.) de özellikle *Cryptococcus* enfeksiyonu, *P. jirovecii* pnömonisi, mikobakteri gibi fırsatçı enfeksiyonlarla seyreder. Başta *varicella zoster* olmak üzere oral ve genital herpes, *human papilloma virüs*, *molluscum contagiosum* ve CMV gibi enfeksiyonlar sıktır<sup>(20,21)</sup>.

Son yıllarda bu klasik geleneksel immün yetmezliklerden farklı özellik gösteren immün yetmezlikler belirlenmeye başlanmıştır. Bunlar genellikle bir mikroorganizma veya mikroorganizma ailesine ait etkenlerle tekrarlayan enfeksiyonlara neden olan immün yetmezliklerdir. Bu hastalık grubuna; mikobakteri ve salmonella enfeksiyonlarına hassasiyetle giden ‘Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases’ (Mikobakteriyel hastalıklara Mendel kalıtımı şeklinde hassasiyet) (MSMD), Papilloma virüse hassasiyetle giden ‘epidermodysplasia verruciformis’, *S. pneumoniae* hassasiyetle giden interlökin-1 reseptör aracılıklı-kinaz 4 (IRAK-4), MYD88 defektleri, EBV’ye hassasiyetle giden X’e bağlı lenfoproliferatif hastalık (XLP) ve kandida enfeksiyonlarına hassasiyetle giden kronik mukokutanöz kandidiazis (CMCC) de dahildir<sup>(37)</sup>.

### 2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Öykü ve fizik incelemeden sonra, defekt olduğu düşünülen sistemlerin incelemesine geçilir. Tam kan sayımı ilk yapılması gereken oldukça önemli bilgiler veren bir incelemedir. Tam kan sayımı ile lenfopeni, nötropeni, anemi, trombositopeni, lökositoz, eozinofili değerlendirilir. Kalıcı lenfopeni kantitatif kombine immün yetmezliklerde; lökositoz, lökosit adezyon defektinde (LAD-I), trombositopeni Wiskott-Aldrich sendromu ve hiper-IgM sendromunda; nötropeni bazı kombine immün yetmezlikler; X’e bağlı agammaglobulinemi ve doğumsal nötropenilerde, eozinofili;

Wiscott-Aldrich sendromu, hiper IgE sendromu, graft versus host hastalığı, graft rejeksiyonu, alerjik hastalıklar, parazitik enfeksiyonlar, *P. jirovecii* enfeksiyonu ve bazı neoplazmlarda olabilir<sup>(34-38)</sup>. Periferik kan yaymasında Howell-Jolly cisimciklerinin görülmesi dalak işlev bozukluğu ya da yokluğunu işaret eder.

### İmmunolojik değerlendirmede birinci basamak testler

**Tam kan sayımı ve periferik yayma:** Mutlak lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil ve bazofil sayıları, hematokrit ve hemoglobin değerleri ölçülebilir<sup>(7,8)</sup> (Tablo2). Mutlak nötrofil sayısı 1500/ mm<sup>3</sup> 'ün altındaysa lenfopeni olarak adlandırılır. Mutlak nötrofil sayısı 1000-1500/mm<sup>3</sup> ise hafif, 500-1000/mm<sup>3</sup> ise orta, 500/mm<sup>3</sup> ün altındaysa ağır nötropeniden bahsedilir. Mutlak lenfosit sayısının ise yenidoğan döneminde 3000/mm<sup>3</sup>, ilk 1 yaşta 1500/mm<sup>3</sup>, daha sonraki dönemlerde 500/mm<sup>3</sup>'ün altında olması lenfopeni olarak adlandırılır<sup>(7,8)</sup>.

**Tablo 2. Yaş gruplarına göre lenfosit ve nötrofil değerleri**<sup>(7,8)</sup>

YAŞ	O(L/mm <sup>3</sup> )	N(L/mm <sup>3</sup> )	O(ALS/mm <sup>3</sup> )	N(ALS/mm <sup>3</sup> )	O(ANS/mm <sup>3</sup> )	N(ANS/mm <sup>3</sup> )
<b>Doğum</b>	18.1	(9.0-30.0)	5.5	(2.0-11.0)	11	(6.0-26.0)
<b>12 saat</b>	22.8	(13.0-38.0)	5.5	(2.0-11.0)	15.5	(6.0-28.0)
<b>24 saat</b>	18.9	(9.4-34.0)	5.8	(2.0-11.5)	11.5	(5.0-21.0)
<b>1 hafta</b>	12.2	(5.0-21)	5.0	(2.0-17.0)	5.5	(1.5-11.0)
<b>2 hafta</b>	11.4	(5.0-20.0)	5.5	(2.0-17.0)	4.5	(1.0-9.5)
<b>1 ay</b>	10.8	(5.0-19.5)	6.0	(2.5-16.5)	3.8	(1.0-9.0)
<b>6 ay</b>	11.9	(6.0-17.5)	7.5	(4.0-13.5)	3.8	(1.5-8.5)
<b>1 yaş</b>	11.4	(6.0-17.5)	7.0	(4.0-11.0)	3.5	(1.5-8.5)
<b>2 yaş</b>	10.6	(6.0-17.0)	6.3	(3.0-9.5)	3.5	(1.5-8.5)
<b>4 yaş</b>	9.1	(5.5-15.5)	4.5	(2.0-8.0)	3.8	(1.5-8.5)
<b>6 yaş</b>	8.5	(5.0-14.5)	3.5	(1.5-7.0)	4.3	(1.5-8.0)
<b>8 yaş</b>	8.3	(4.5-13.5)	3.3	(1.5-6.8)	4.4	(1.5-8.0)
<b>10 yaş</b>	8.1	(4.5-13.5)	3.1	(1.5-6.5)	4.4	(1.5-8.0)
<b>16yaş</b>	7.8	(4.5-13.0)	2.8	(1.2-5.2)	4.4	(1.5-8.0)
<b>21yaş</b>	7.4	(4.5-11.0)	2.5	(1.0-4.8)	4.4	(1.8-7.7)

**Kantitatif serum Ig seviyeleri:** Humoral immün yetmezliklerin ve hiper IgM, hiper IgE gibi antikor yüksekliği görülen hastalıkların tanısı için serum immunglobulin değerlerinin saptanması önemlidir. Günümüzde bu işlem için en yaygın kullanılan testler nefelometrik ve turbidimetrik yöntemlerdir. RID (radyal immün difüzyon) yöntemi de serum immunglobulin değerlerinin saptanmasında kullanılmaktadır <sup>(7,8)</sup> (Tablo3).

**Tablo 3. Yaş gruplarına göre normal immunglobulin değerleri<sup>(7,8)</sup>**

YAŞ	IgG(mg/dl)	IgA(mg/dl)	IgM(mg/dl)	TOTAL(mg/dl)
yenidoğan	1031±200	2 ±3	11 ±5	1044 ±201
1-3 ay	430 ±119	21 ±13	30 ±11	481 ±127
4-6 ay	427 ±186	27 ±18	43 ±17	498 ±204
7-12 ay	661 ±219	37 ±18	54 ±23	752 ±242
13-24 ay	762 ±209	50 ±24	58 ±23	870 ±258
25-36 ay	892 ±183	71 ±37	61 ±19	1024 ±205
3-5 yaş	929 ±228	93 ±27	56 ±18	1078 ±245
6-8 yaş	923 ±256	124 ±45	65 ±25	1112 ±293
9-11 yaş	1124 ±235	131 ±60	79 ±33	1334 ±254
12-16 yaş	946 ±124	148 ±63	59 ±20	1153 ±169
erişkin	1158 ±305	200 ±61	99 ±27	1457 ±35

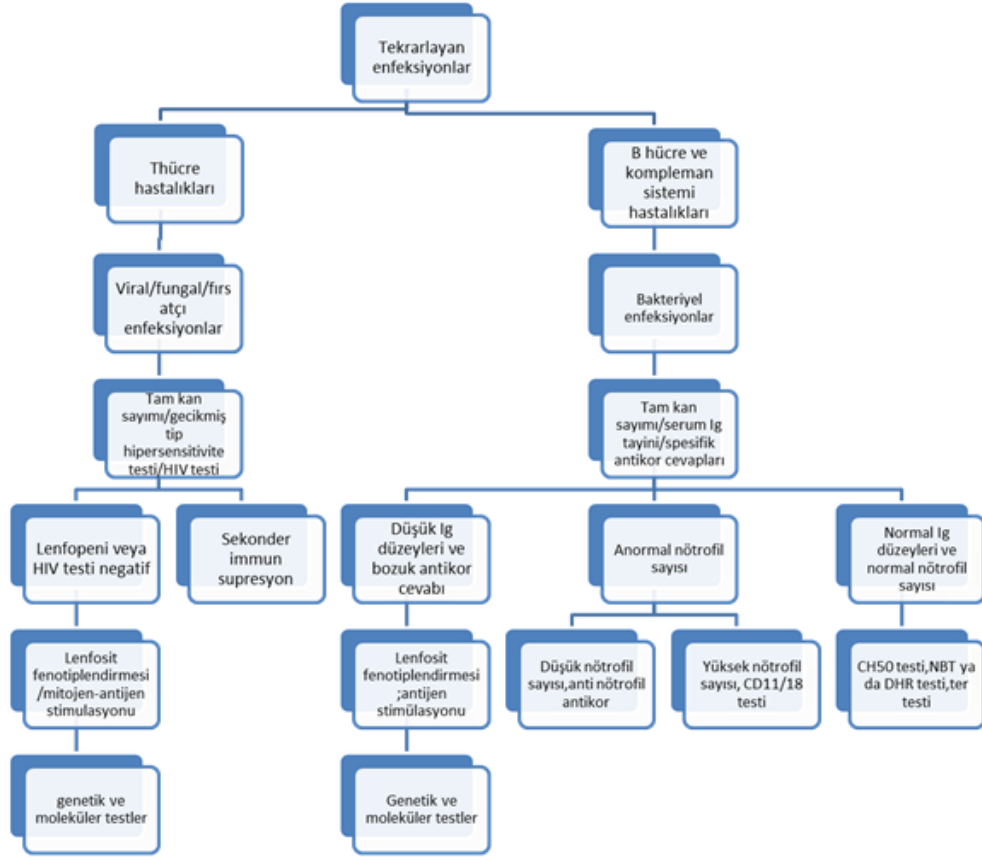
Azalmış globulin fraksiyonu, hipogammaglobulinemi, kompleman eksiklikleri (kompleman proteinleri globülin fraksiyonunun %15'ini oluşturur), malnütrisyon ya da protein kaybına bağlı olabilir <sup>(32)</sup>. Globulin düzeyi yüksekliği ise, HIV, bazı otoimmün hastalıklar, hepatit, miyelom ya da kronik enfeksiyonlara eşlik eder. Bu nedenle, serum immünoglobulin (Ig) düzeyleri ölçümü ikinci adım olarak kabul edilebilir. Ig düzeyleri humoral ve kombine immün yetmezliklerde değişik derecelerde düşük olabilir, ancak normal immünoglobulin düzeyleri antikor yapım bozukluğunu dışlamaz. Humoral immün sistem, protein (difteri,tetanoz gibi) ve polisakkarit antijenlere (konjuge olmayan pnömokok aşısı gibi) aşı veya geçirilmiş enfeksiyonlara karşı özgül antikor yapımı ölçülerek daha ayrıntılı olarak değerlendirilebilir<sup>(33,34)</sup>. Ig düzeyleri B hücre yetmezliklerinin çoğunda tanı koydurucudur. Lökosit değerlerinde olduğu gibi total serum IgG, IgM, ve IgA düzeyleri de yaşa göre sağlıklı kontrol düzeyleri ile

karşılaştırılmalıdır<sup>(7,8)</sup>. Sağlıklı yenidoğanlarda son trimesterde plasental geçiş nedeniyle serum IgG düzeyi annedeki düzeyde iken ilk 4-6 ayda düşüş gösterir ve daha sonra giderek artar. 5-6 yaşlarda yeniden erişkin düzeyine çıkar. Yenidoğan döneminde IgA ve IgM düzeyleri (yabancı antijenlerle henüz karşılaşılmamış olması nedeniyle) çok düşüktür. IgM yaklaşık bir yaşında erişkin düzeyine erişirken, IgA düzeyi erişkin düzeylerine adolesan dönemde ulaşır. Yenidoğan döneminde difteri, tetanoz toksoidi gibi protein antijenlere karşı antikor oluşabilirken, T hücre bağımsız polisakkarit antijenlere ( H. influenza tip B, Pnomokok) iki yaşına kadar antikor oluşmamaktadır. İn vitro T hücre yanıtları da yenidoğan döneminde normalden daha düşüktür. Yenidoğan döneminde hem enfeksiyonlara yanıt olarak nötrofil üretimi, hem de nötrofil ve monositlerin enfeksiyon bölgesine kemotaksisinde kısıtlılık vardır. ‘naturel killer’ (NK) hücre aktivitesi ancak bir yaşında yetişkin düzeylere ulaşmaktadır. Bu nedenle laboratuvar testleri yaşa göre normal düzeylerle karşılaştırılmalıdır<sup>(31,32)</sup>.

Hastada IgA, IgG, IgM düşükse agamaglobulinemi, CVID, IgA eksikliği, IgG altgrup eksikliği veya protein sentezinde sorun olan veya kaybettiren sistemik bir hastalık (siroz, nefrotik sendrom, malnutrisyon) düşünülmelidir<sup>(2, 8, 18, 20, 23, 24)</sup>. Kronik enfeksiyonlarda veya otoimmün hastalıklarda ise Ig düzeyleri yüksek olarak saptanır<sup>(1, 3, 29)</sup>. IgE yüksekliği, Hiper IgE sendromu (Job Sendromu), graft rejeksiyonu, alerjik hastalıklar, parazitik enfeksiyonlar, *P. jirovecii* enfeksiyonu, bazı maligniteler veya fagositer sistem hastalıklarında saptanır<sup>(8, 18)</sup>.

Primer immun yetmezliklerde tanı aşamasında aşağıdaki algoritma izlenir  
(Şekil 1)<sup>(8)</sup>.





Şekil 1. Primer immun yetmezliklerin tanısına yönelik uygulanabilecek testler.

## İmmunolojik değerlendirilmede ikinci basamak testler

### NBT (nitroblue tetrazolium) testi

Kronik granulomatöz hastalık teşhisinde 1960'lı yılların sonunda kullanılmaya başlanmıştır. Periferik kan mononükleer hücrelerinin bir forbol esteri olan PMA (phorbol myristate asetat) ile uyarılması sonucu normalde sarı renkte bulunan nitroblue tetrazolium mavi-siyah formazana indirgenmektedir (NADPH enzim kompleksi aracılığıyla oksijen radikallerinin oluşması sonucu). Test sonucu PMA ile uyarılan sağlıklı fagositer hücrelerin mavi-siyah görünümü, çekirdekleri belli olmayan ve membran şekli bozulmuş bir görüntü alması gerekmektedir. Deney sonunda ışık mikroskopuyla fagositer hücre sayımı yapılarak hücrelerin PMA ile uyarıldıktan sonra oksidatif değişiklik yapıp yapmadıkları saptanmaktadır<sup>(7,8)</sup>.

### **DHR (Dihydro rhodamine) 123 testi**

İlk olarak 1988 yılında Rothe ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde fagositer hücreler PMA uygulanarak NADPH oksidaz kompleksi aktive edilmekte ve reaktif oksijen ürünlerinin oluşmasıyla DHR 123 boyası parlak renk veren rodamine indiegenmektedir. Eğer hücreler sağlıklı ise ve NADPH oksidaz kompleksinde herhangi genetik bir bozukluk yoksa mitokondride lokalize olan rodamin, bir lazer ışık kaynağında akım sitometride uyarılan hücre popülasyonunun saptanmasına olanak vermektedir. Bu yöntem NBT testine göre daha spesifik olmasının yanı sıra, hastalık formu hakkında da bilgi edinmeye olanak sağlamaktadır <sup>(7,8)</sup>.

### **CH50 ( total hemolitik aktivite)**

Klasik kompleman yolu aktivasyonunun ölçümü için kullanılan bir yöntemdir. Kompleman sisteminin total hemolitik aktivitesinin ölçülmesine dayanır. Alternatif kompleman aktivitesini ölçen test de AH50 olarak adlandırılmaktadır. Serum kompleman bileşenlerinin kantitatif miktarlarının belirlenmesinde ise RID (radyal immun diffüzyon) yöntemi kullanılabilir. Bu testin diğer adı Ouchterlony yöntemidir<sup>(7,8)</sup>.

Kompleman eksikliklerinde, başta Neisseria (özellikle C5–9 eksikliğinde) olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonlar ve pyojenik mikroorganizmalarla tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Erken kompleman eksikliklerinde lupus benzeri tablo ile de karşılaşılabilir <sup>(4,8)</sup>.

### **Pnomokok antikor cevabı**

CVID (yaygın değişken immun yetmezlik) gibi humoral immun yetmezliklerde *S.pneumoniae* daki gibi polisakkarit yapıdaki antijenlere karşı vücudun yapmış olduğu antikor yanıtını değerlendirir. İki yaşına kadar polisakkarit antijenlere yeteri kadar yanıt oluşmamaktadır. Pnomokok polisakkarit aşılı yapılmış çocuklarda antikor yanıtına indirek ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemiyle bakılmaktadır <sup>(7,8)</sup>.

### **İmmun fenotiplendirme ve diğer akım sitometrik yöntemler**

İmmun sistemde görev yapan hücreler yüzeylerinde farklı görevlere sahip moleküllere sahiptirler. Bu yüzey moleküllerine göre yapılan sınıflandırma 'cluster of differentiation' (CD) sistemi olarak adlandırılmaktadır. Her hücre grubunda o gruba özgü farklı CD molekülleri eksprese edilir. Dolaşımda bulunan hücrelerin hangi tipte olduğu, miktar ve yüzdeleri ve klonalitelere farklı monoklonal antikorlarla işaretlenerek saptanabilmektedir. Dolaşımda bir hücre grubunun olup olmadığı veya başka bir hücre grubunun artmış veya azalmış sayıda olmasının anlaşılmasına olanak sağlar<sup>(7,8)</sup>. Hücre dışı mikroorganizmalarla ve fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyonu olan hastalarda T hücrelerinin de değerlendirilmesi gerekir. CD3 (total T hücreleri), CD4 (yardımcı T hücreleri), CD8 (supresör T hücreleri), CD4/CD8, CD19 (B hücreleri), CD16-56 (NK hücreleri) çalışılmalıdır<sup>(8)</sup>. Ayrıca 'T cell receptor excision circle (T hücre reseptör eksizyon halkacıkları) (TREC) sayılarını ve T hücre alt gruplarını (TCR repertuar analizi, hafıza Thücreleri (CD45RA, CD45RO gibi)) değerlendirmek gerekebilir. Lökosit adhezyon defektleri ve Chediak Higashi Sendromu açısından kemotaksi incelemeleri, CD11/CD18, L-selektin çalışılabilir<sup>(4,8,18-20)</sup>.

### **Lenfosit transformasyon testi**

Hastanın periferik kanından izole edilen lenfositler kültür ortamında çeşitli mitojenlerle ve monoklonal antikorlarla uyarılırlar. Bunun için PHA (phyohemaglutunin), PMA( phorbol-12-myristate-13-acetate), iyonomisin, concavalin A, anti CD3 gibi stimulanlar kullanılır. Bu uyarım sonunda belli bir inkübasyon süresinden sonra proliferen olan lenfositler radyoaktif olarak işaretlenerek, beta sayacında radyoaktiviteleri ölçülür. Normal olarak üretilen ve fonksiyonlarında bozukluk olmayan lenfositlerin proliferen olmaları ve belli bir değerin üzerinde radyoaktivite vermeleri beklenmektedir. Günümüzde bu yöntem belli merkezlerde yapılmaktadır<sup>(7,8)</sup>.

Radyolojik incelemeler (iki yönlü akciğer grafisi), enfeksiyonun bölgesi, kardiyak konfigürasyon, timik gölgenin ya da adenoidal lenfoid dokunun görüntülenmesini sağlar. Bilgisayarlı tomografi ya da yüksek rezolüsyonlu tomografi kronik akciğer enfeksiyonlarına ait bronşiektazi gibi bulguları ortaya çıkararak özellikle yineleyen akciğer enfeksiyonlarının sıklıkla rastlandığı humoral immün yetmezlikleri

destekler. Her türlü serolojik ve mikrobiyolojik testler etkenin belirlenmesi, kistik fibrozisin ayırd edilebilmesi için ter testi ve immotil silia sendromu olmadığını gösterebilmek için yapılan nazal biyopsi birinci basamak testlerdendir<sup>(29,30)</sup>.

Yeni tanımlanmış immün yetmezliklerde; fenotipler iyi bilinmemekte, rutin immünolojik test sonuçları genellikle normal bulunmaktadır<sup>(13, 29, 30)</sup>. Eğer test sonuçları normal ancak hastada enfeksiyonlar devam ediyor ve enfeksiyona eğilim yaratan durumlar (astım, kistik fibrozis, siliyer disgenezi, gastroözefagial reflü hastalığı) ekarte edilmiş ise klasik immünolojik araştırmalar ile saptanamayan yeni tanımlanmış spesifik immün yetmezlikler yönünden spesifik testler (Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD) için hücre yüzeyinde IL-12RB1, IFNGR1 ekspresyonunun flow sitometrik yöntemle değerlendirilmesi) yapılmalıdır<sup>(13)</sup>. Özellikle bir veya bir grup organizmaya yatkınlıkla giden yeni immün yetmezliklerle ilgili elde edilen bilgiler nadir görülen hastalıklar olarak bilinen primer immün yetmezliklerin aslında nadir hastalıklar olmadığına işaret etmektedir<sup>(13,29)</sup>.

Primer immün yetmezlik hastalıklarında prenatal tanı için fetal kan örneği, amniyon hücreleri ya da koryon villüs biopsisi alınarak yapılmakta ve birçok hastalıkta da taşıyıcılar belirlenmektedir<sup>(14,15)</sup>.

Primer immün yetmezlikli hastalarla yapılan çalışmalar immün sistemin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. İmmünobiyoloji ve genetik alanındaki son gelişmeler ile, altta yatan defektin tanınması ve böylelikle hem prenatal tanı, hem de tedavide daha efektif yaklaşımların geliştirilmesi olanaklı olmuştur<sup>(14,15)</sup>.

## **2.2. Tanımlamalar**

İmmunolojik laboratuvar yöntemlerinin gelişmesiyle 1952'den beri 250'e yakın primer immün yetmezlik tanımlanmıştır. Tanımlama, Uluslararası İmmunoloji Dernekleri Birliği, Primer İmmün Yetersizlikleri sınıflama komitesi(IUIS-PID clasification committee) tarafından 2014 yılında yayınlanan son sınıflandırmaya göre yapılmaktadır. Primer immün yetersizliklerin, 8 farklı sınıfa ayrılmasından sonra farklı sınıflarda yer alan Ataksi telenjiektazi, Nijmegen breakage sendromu, Bloom sendromu gibi DNA onarım eksikliği olan hastalıklar, hiper IgE sendromu, DiGeorge sendromu(DGS), IL-12 veya IF-gama reseptör eksikliği, herediter transkobalamin

eksikliği gibi immün yetersizliklere tipik klinik belirtiler ve mutasyon analizleri ile tanı konulmaktadır. Moleküler düzeylerdeki araştırmalar ile, bilinen primer immün yetmezliklerin çoğunda sorumlu genler artık belirlenmiştir ve ayrıca bu incelemeler tipik klinik bulguları olmayan hastaların tanısında da yarar sağlamaktadır. Ancak tek bir mikroorganizma ile olağan dışı ağır seyreden viral veya bakteriyel enfeksiyonlar da primer immün yetmezlik düşünülerek daha derin immün sistem incelemesi yapılmalıdır. Bu hastalarda rutin immünolojik laboratuvar sonuçları normal düzeydedir. Bu yeni tanımlanan moleküler eksiklikler yakında klasik primer immün yetersizlik hastalıkları sınıflamasında yer alacaktır. Otoinflamatuar hastalıklar başlığı altında Periodik Ateş, TRAPS (TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom, Hiper IgD sendromu, NOMID (yenidoğanın çoklu sistem tutulumlu inflamatuvar hastalığı) ve CINCA (kronik infantil nörolojik, cilt ve eklem sendromu) sınıflama içerisine sokulmuştur <sup>(1,2)</sup>.

### **2.2.1. Antikor Eksikliğine Bağlı İmmün Yetersizlikler**

Antikor yapım defekti en sık görülen immün yetmezlik grubudur. Bu hastalık grubu tüm immünglobulinlerin düşük olduğu agammaglobulinemi gibi ağır hastalık tablolarını içerebildiği gibi daha hafif klinik seyirli normal immünglobulin seviyelerine sahip ancak spesifik antikor eksikliği olan hastaları da içerebilmektedir <sup>(1,2)</sup>. Humoral immün yetmezlikler tüm immün yetmezliklerin %60 kadarını oluşturmaktadır. Antikorlar konak defansının en etkili unsurlarından biridir. Enfeksiyon nedeni mikroorganizmaya bağlanan antikorlar opsonizasyonu artırarak makrofaj ve polimorfonükleer lökositlerin fagositozunu kolaylaştırmaktadırlar. Ig M ve Ig G klasik yolak aracılıklı kompleman sistemini aktive ederek mikroorganizmanın lizisine ve mikroorganizma yüzeyine C3b kompleman komponentinin bağlanması yoluyla opsonizasyonunu artırmaktadır <sup>(1)</sup>.

Etkilenen bireyler piyojenik ajanlardan özellikle *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus* etkenli enfeksiyonlar geçirmektedirler. Tekrarlayan pnömoni, otitis media, sinüzit, sepsis en sık görülen klinik bulgulardandır. T hücre fonksiyonları normal olan bu hastalarda viral enfeksiyonlar hafif seyretmektedir <sup>(2,5)</sup>.

### 2.2.1.1. Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi (SGH)

Altı aydan küçük çocuklarda altta yatan bir başka neden olmaksızın IgG'nin yaşa göre normal sınırların altında olmasına süt çocukluğunun geçici hipogammaglobulinemisi (SGH) denir. Süt çocukluğu döneminde immunglobulin sentezinde gecikme ile karakterize bir hastalıktır. Yaşamın ilk 3-6 ayında görülen fizyolojik hipogamaglobulinemi sürecinin uzaması sonucu oluştuğu kabul edilmektedir<sup>(2,3)</sup>.

Süt çocukluğu hipogamaglobulinemisi için tanı koyduracak standart bir kriter yoktur. Diğer immunglobulinler düşük olsun veya olmasın IgG değerinin yaşa göre normalinin iki standart sapmadan daha düşük olması ile tanı konulur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1992'deki bildirisinde bir yaştan küçük çocuklarda bir yada daha fazla immunglobulinin yaşa göre normalin altında olmasını tanı kriteri olarak almıştır. Selektif IgA eksikliğinin sık görülmesi ve serum IgA değerlerinin bu dönemde değişken olması sebebiyle IgA'nın düşük olmasının tanıdaki değeri kısıtlıdır; öte yandan immunglobulin değerleri toplumlar arasında değişiklik gösterebileceği gibi her toplumun kendi normalini belirlemesi gereklidir<sup>(3)</sup>.

Günümüzde SGH'sinin patolojisi hakkında kesin bilgiler mevcut değildir. Fetusta IgG alloantijenlerinin bulunduğu ve anneye geçerek maternal anti-IgG antikorlarının yapımını uyardığı, plasentayı geçerek fetusta immunglobulin yapımını geçici olarak baskıladığı gösterilmiş ancak bu hipotez diğer bir çalışmada desteklenmemiştir<sup>(3-5)</sup>.

SGH hastaları sık enfeksiyon geçirebilir ya da asemptomatik olup tarama esnasında tesadüfen tanı alabilirler. Tekrarlayan enfeksiyonu olan olgularda enfeksiyonların ağırlığı ve tipi değişkendir. Bu hastalarda görülen enfeksiyonlar tekrarlayan orta kulak enfeksiyonundan hayatı tehdit edici bakteriyel menenjitte kadar değişir<sup>(3-5)</sup>.

Uzun dönem prospektif çalışmalarda hastaların yaklaşık yarısında orta kulak enfeksiyonu ve/veya tek başına üst solunum yolu enfeksiyonu olduğu belirtilmektedir. Bu hastaların üçte biri en az bir kez pnomoni veya sinüzit geçirmiştir. Tekrarlayan ishal ve üst solunum yolu enfeksiyonu ile başvuranların sayısı ise %8 dir. Ayrıca SGH'si olup ağır suçiçeği, polio benzeri olgularda bildirilmiştir<sup>(5-7)</sup>.

Alerjik hastalıklar SGH' de nadirdir. Hematolojik problemler ise daha az sıklıkta görülmektedir. Geçici nötropeni, trombositopeni ve akut lenfoblastik lösemi gelişen olgular bildirilmiştir. Bu hastaların muayenesi tonsil ve lenfoid dokularının küçük olması dışında normaldir. Akciğer filminde timus dokusu görülür<sup>(6)</sup>.

SGH'de IgG düzeyleri yaşa göre iki standart sapmanın altındadır. IgA ve IgM değerleride düşük olabilir. IgG alt grupları ise genellikle düşüktür. SGH 'de difteri ve tetanoz aşısına karşı gelişen antikor düzeyleri genellikle normal veya normale yakındır. Bu hastalarda izohemaglutininin titreside genelde normaldir. Bu hastalarda lenfosit alt grupları ve uyaranlara lenfositlerin proliferasyon yanıtı normaldir<sup>(7-9)</sup>.

SGH'li hastalarda özellikle bir ya da daha fazla antijene karşı antikor yanıtı normal olanlarda intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisine gerek yoktur. IVIG verilmesi bu hastalarda immunglobulin sentezinin başlama ve normale gelme sürecini geciktirebilir. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda ise profilaktik antibiyotik verilmesi yeterli olabilir. SGH'de klinik genellikle hasta 9-15 aylık olduğunda düzelir fakat immunglobulin düzeyleri 2-4 yaşına, nadiren 5 yaşına kadar düşük kalabilir<sup>(8,9)</sup>.

## **2.2.1.2. Agammaglobulinemi**

### **2.2.1.2.1. X'e Bağlı (XLA) Agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı)**

Ogden Bruton tarafından 1952 yılında tanımlanmış ilk primer immün yetmezlik hastalığıdır<sup>(6)</sup>. XLA aynı zamanda altta yatan nedeni gösterilmiş ilk immün yetmezliktir. Anormal gen X kromozomu (Xq22.1) üzerinde bulunur ve kodlandığı enzim olan Bruton tirozin kinaz (Btk) aktivitesi düşük ya da yoktur. Bu enzim B lenfositlerinin kemik iliğindeki tüm gelişim ve farklılaşma evrelerinde rol oynamaktadır. Btk gen mutasyonları kemik iliğinde B lenfositlerinin gelişiminde duraklama ile sonlanır ve periferik kana B olgun lenfositler çıkamaz. Btk gen mutasyonlarının %30'u sporadik olarak görülür. Serum immunglobulinleri son derece düşük, antikor yapımı bozuktur<sup>(5,6)</sup>.

B hücreleri son derece düşük olan veya saptanamayan bu hastalarda enfeksiyonlar, aneden geçen IgG yapısındaki antikorların tükendiği dönemde 6-9

aylıkken başlamaktadır. Hastaların %20 'sinde ise bulgular 3-5 yaşından sonra başlamaktadır. XLA kural olarak erkek çocuklarda görülür. İnsidansı 1/100.000'dir<sup>(6)</sup>.

Hastayı doktora getiren en sık neden tekrarlayan enfeksiyonlardır. Enfeksiyonlar genellikle alt ve üst solunum yolları ile gastrointestinal sistemi etkiler. *Pneumococ*, *H.influenza*, *S.aureus*, ve *Pseudomonas* türleri ile sepsis, menenjit, septik artrit türü enfeksiyonlar görülür. *Salmonella* ve *Campylobacter* gastroenterit etyolojisinde rol oynayan diğer ajanlardır. *Echo* , *Coxsackie* ve *Polio virüs* gibi enteroviruslar santral sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olabilir. Bu hastalarda yaygın olarak antibiotik kullanımı ile tanı gecikmekte ve akciğerlerde kalıcı hasarlar meydana gelmektedir<sup>(7,8)</sup>.

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar sonucunda gelişen bronşiektazi en sık görülen klinik komplikasyon olup daha fazla orta ve alt akciğer loblarında yer almaktadır<sup>(9)</sup>. Bunlara büyüme geriliği ve çomak parmak da eşlik edebilir. Daha az görülen komplikasyonlardan olan konjoktivit, Giardia, malabsorbsiyon, persistan enteroviral enfeksiyonlara bağlı kronik meningoensefalit yaşam kalitesi prognozu belirleyen faktörler arasında yer almaktadır<sup>(10)</sup>. Periferik lenf nodları ve tonsiller fizik muayenede saptanamamakta veya çok küçük olarak bulunmaktadır.

Bruton Hastalığı tanısı için ESID kriterleri yayınlanmıştır<sup>(8,9)</sup>.

#### **Kesin Tanı:**

Erkek hasta, CD19+ B lenfosit oranının %2'nin altında olması, Btk gen mutasyonunun gösterilmesi, nötrofil ve monositlerde Btk mRNA'nın yokluğu, monosit ve trombositlerde Btk protein yokluğudur.

#### **Olanaklı Tanı Kriterleri:**

Erkek hasta, CD19+ B lenfosit oranının %2'nin altında olması, ilk 5 yaşta başlayan bakteriyel enfeksiyonlar, serum IgG, IgA, IgM düzeylerinin yaşa göre normal değerlerinin 2 standart sapmanın altında olması, izohemaglutinin yokluğu, aşıya bozuk antikor yanıtı ve hipogammaglobulinemi yapan diğer nedenlerin dışlanması.

#### **Olası tanı kriterleri:**

Erkek hasta, CD19+ B lenfosit oranının %2'nin altında olması, ilk 5 yaşta başlayan bakteriyel enfeksiyonlar, serum IgG, IgA, IgM düzeylerinin yaşa göre normal değerlerinin 2 standart sapmanın altında olması, izohemaglutinin yokluğudur.

Hastalığın tedavisinde aylık immunglobulin tedavisinin yanında dönüşümlü olarak antibiyotikler kullanılmaktadır.



### 2.2.1.2.2. Otozomal Resesif Agammaglobulinemi

X'e bağılı agammaglobulinemi ile aynı klinik ve labaratuvar bulgulara sahip hastaların yaklaşık %10'unda BTK mutasyonu gösterilememesiyle tanımlanmıştır. B hücre gelişiminde önemli rol oynayan  $\mu$  ağır zincir, 'surrogate' hafif zincir, Iga, Ig $\beta$ , B cell linker protein (BLNK) , leucine-rich repeat containing (LRCC8) mutasyonları sonucu meydana gelebilir. BTK mutasyonları gösterilemeyen erkek çocuklarında, agammaglobulinemi saptanan kız çocuklarında, aile hikayesinde akrabalık ve otozomal resesif kalıtım paterni bulunan hastalarda, otozomal resesif agammaglobulinemiden şüphelenilmelidir. Erken yaşta enfeksiyonların başladığı, belirgin hipogammaglobulinemi veya agammaglobulinemisi olup, B hücresi bulunmayan erkek olgularda Btk mutasyonu saptanamaz. Bu olguların bir kısmının kız olması dikkat çekicidir ve bunlar 'XLA fenotipi' taşıyan hastaların %10-15'i kadardır. Bu hastalar otozomal resesif geçiş gösteren, agammaglobulinemi ve periferik kanda B lenfositlerin bulunmayışı ile karakterize, hem erkek hem kız çocuklarda görülen heterojen hastalık grubunu oluştururlar<sup>(10,11)</sup>.

Otozomal resesif geçişli agammaglobulinemili hastaların klinik belirtileri ve laboratuvar bulguları Bruton hastalığına benzer, ancak klinik gidiş çok daha şiddetlidir. Deri enfeksiyonları, nötropeni, *Pseudomonas* ve *Stafilakok* sepsisleri ile seyreden klinik tablo dikkat çekicidir. Bu hastaların tedavisinde genel yaklaşım Bruton hastalığındaki tedavi yaklaşımı gibidir<sup>(10-12)</sup>.

### 2.2.1.3. Selektif IgA Eksikliği

En sık görülen primer immün yetmezlik sendromu olup sıklığı 1/333-1/700 arasında değişmektedir. Selektif IgA eksikliğinin tanısının konulabilmesi için IgA düzeyinin 7 mg/dl'nin altında olduğunun gösterilmesi gerekir. Kız ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir<sup>(9,10)</sup>.

Genetik ve çevresel faktörler hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır<sup>(11)</sup>. Bu hastalarda T hücrelerinin özellikle de düzenleyici T hücrelerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu hücreler B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümünü

sağlarlar<sup>(9)</sup>. Neonatal timektominin IgA eksikliğine yol açtığı gösterilmiştir. Bu hastalığın 6. kromozomun MHC (majör histocompatibility complex) bölgesindeki mutasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bu gen IgA üreten B hücrelerinin olgunlaşmasından sorumlu gendir<sup>(9,10)</sup>.

Klinik olarak bazı hastalarda enfeksiyon tablosuna rastlanmazken bazılarında ise alerji, otoimmün hastalıklar, tekrarlayan solunum sistemi ve gastrointestinal enfeksiyonları (*Giardia lamblia*) mevcuttur. Akciğer enfeksiyonları sıklıkla bakteriyel kökenlidir. Ancak Ig G yapısında antikor yapabilen bu hastalarda bronşiektazi sık görülmez. Sinopulmoner enfeksiyonlar, IgA eksikliğine IgG2 alt grup eksikliğinin eşlik ettiği hastalarda daha sıktır. Çölyak hastalarında, Ataksi telenjiyektazi, Myestenia gravisli hastalarda IgA eksikliği görülme insidansı artmıştır. Bu hastalarda özellikle adenokarsinoma olmak üzere karsinoma ve lenfoma riski artmıştır. Juvenil romatoid artrit, romatoid artrit, vitiligo, idiyopatik trombositopenik purpura, sistemik lupus eritematosus, hemolitik anemi IgA eksikliğine eşlik eden en sık görülen otoimmün hastalıklardır<sup>(11,12)</sup>. Tanısında ESID kriterleri kullanılmaktadır.

ESID kriterlerine göre;

IgA seviyesinin dört yaş üzerindeki hastalarda 7mg/dl altında olması selektif IgA eksikliği

Serum IgA seviyesinin yaşa göre iki SD altında olması ancak 7mg/dl üzerinde olması parsiyel IgA eksikliği olarak tanımlanmaktadır

Tedavi enfeksiyon etkenine yönelik olarak antibiyotik tedavidir.

#### **2.2.1.4. Yaygın Değişken İmmün Yetersizlik (CVID)**

Sıklığı 1/10.000 olarak bildirilen hipogammaglobulinemi ve antikor yapımında bozukluk ile karakterize, genetik orijini tam olarak bilinmeyen bir immün yetmezliktir. Serum immunoglobulinleri oldukça düşük olan bu hastaların B hücre sayıları genellikle normaldir. T hücre sayıları ise normal olup fonksiyon bozuklukları hastaların %60'ında mevcuttur<sup>(12)</sup>. Erkek ve kadınların eşit olarak etkilendiği bu hastalıkta klinik bulgular 16-20 yaşlarında başlamasına rağmen, 1-5 yaşları arasında da başlayabilir.

Genetik olarak çeşitli geçiş paternleri saptanmıştır. XLA'lı hastalarda klinik bulgular çok erken yaşlarda başlarken bu hastalık grubunda ise enfeksiyonların başlama

yaşı daha geç dönemde hatta erişkin dönemde olmaktadır. Vakaların %10-20'sinin ailesinde CVID veya IgA eksikliğinin olması genetik faktörlerin önemini gösterir. Genetik çalışmaların bazılarında 6. Kromozomdaki HLA DQ-DR ve non HLA 4p, 5p, 12p ve 14q ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. HLADQ-DR' deki değişiklik mikrobiyal peptidlerin uygunsuz sunumuna yol açmakta ve bu durum bireyin bulunduğu çevreye bağlı olarak semptomların başlangıç yaşının değişken olmasına neden olabilmektedir<sup>(12,13,14)</sup>.

Hastalığın patogenezi henüz net olarak bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalarda hastalarda T lenfosit, B lenfosit, monosit-makrofaj sistemi, adezyon ve izotip dönüşümünü ilgilendiren bir takım defektler saptanmıştır<sup>(13-14)</sup>.

T hücre defektlerinde, T lenfosit sinyal iletiminde, T helper fonksiyonunda, sitokin üretiminde, kostimülator molekül CD40 ekspresyonunda defektler, artmış supresör T lenfosit fonksiyonu, T lenfosit sayısı ve fonksiyondaki anormallikleri içermektedir<sup>(14)</sup>.

B hücre defektlerinde, total B lenfosit sayısı CVID'lı hastalarda normal olmasına karşın, düşük veya yüksek de bulunabilmektedir. B hücre sayısı yüksek olan hastalarda otoimmünite ve poliklonal lenfosittik infiltrasyon daha çok görülmektedir. Ancak bazı çalışmalarda da B hücre sayısının düşük oluşu kötü klinik gidiş ve kötü prognoz ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca hastaların B lenfositlerinin fonksiyonel çalışmalarında kostimülator molekül CD70, CD86'nın ekspresyonunda defektler olduğu saptanmıştır<sup>(12-14)</sup>.

CVID'lı hastalarda, B lenfositin terminal farklılaşma sürecindeki en önemli defektin izotip dönüşümünde olduğu düşünülmektedir. Antijenle ilk karşılaşmada öncelikle IgM yapısında antikor oluşturan B lenfositler, izotip dönüşümü ile daha sonra IgA, IgG, IgE yapısındaki antikorları üretebilmektedir. İzotip dönüşüm için dört sinyal gerekmektedir. İlk sinyal C<sub>H</sub> gen transkripsiyonunda rol oynayan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 sitokinleri ile olmaktadır. T hücre aracılıklı antikor cevabı söz konusu olduğunda aktive T lenfositlerle eksprese olan CD40L (CD154) ile B lenfosit yüzeyinde bulunan CD40 molekülü arasında etkileşim ikinci sinyaldir. Kostimülator ICOS (inducible costimulator)-ICOS-L etkileşimi gerekli üçüncü sinyali oluşturmaktadır. Dördüncü sinyal ise tümör nekrozis faktör süper ailesi (TNF) üyelerinden BAFF (B cell activating factor) ve APRIL'in (a proliferation-inducing ligand) reseptörleri BCMA (B cell

maturation antigen), BAFF-R (B cell activating factor receptor) ve TACI ile etkileşimleridir<sup>(15-18)</sup>. BAFF ve APRIL monosit, makrofaj ve dendritik hücrede eksprese olurken, BAFF ayrıca nötrofilde, APRIL ise aktive T lenfositte de eksprese olmaktadır. Her ikisi de, homotrimer hem de heterotrimer yapısında olup, tip II membran proteini olarak eksprese olur<sup>(14)</sup>. BAFF, B lenfosit yüzeyinde BAFF-R, BCMA, ve TACI' ye bağlanırken, APRIL, TACI, BCMA ve MEMBRAN proteoglikanlarına bağlanabilmektedir. BAFF ve BAFF-R izotipdönüşümün yanı sıra matür foliküller B lenfositin yaşamının sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Diğer bir BAFF reseptörü olan BCMA ise kemik iliğindeki uzun ömürlü plazma hücrelerinin yaşamlarını sürdürmesi için gereklidir. İzotip dönüşümde rol oynayan sinyallerden; öncelikle, ICOS'un ICOS-L ile etkileşimi, BAFF ve APRIL'in reseptörü TACI ile etkileşimindeki bazı defektlerin, CVID veya IgA eksikliği kliniğine yol açtığı düşünülmektedir<sup>(12-14)</sup>.

Klinik olarak XLA' ya benzeyen bu hastalıkta da sık tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar görülmektedir. Tekrarlayan pnömoniler sonrasında bronşiektazi, gastrointestinal tutulum ve fatal enteroviral ensefalomiyelit hastalığın klinik sunumlarından<sup>(12,13)</sup>.

Bu hastaların fizik muayenelerinde tonsil dokusu genellikle saptanmakta ve %15-25 'inde ise lenfadenopati ve splenomegali gelişmektedir. Bu hastalarda serum immunglobulinleri çok düşük olmasına rağmen agamaglobulinemik hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. IgA ve IgM düzeyleri ise çok düşüktür veya ölçülemez<sup>(13,14)</sup>.

#### **ESID kriterlerine göre;**

İki yaş üzeri kız veya erkek hastada, serum IgG seviyesinin yaşa göre iki SD altında olması ve IgM ve/veya IgA'nın en az birisinin serum seviyesinin yaşa göre iki SD altında olması

İzohemaglutininlerin yokluğu ve/veya aşılara zayıf immun yanıt saptanması

Diğer hipogammaglobulinemi sebepleri ekarte edilmesi ile kuvvetle olası CVID tanısı konmasıdır.

Tedavide IVIG tedavisi yanında bronşiektazi ve kronik sinüziti olanlarda antibiyotik profilaksisi önerilmektedir<sup>(13,14)</sup>.

### 2.2.1.5. Hiperimmunglobulin M Sendromları (HIGM) (HİES)

Hiperimmunglobulin M sendromu (HIGM); yüksek veya normal IgM düzeyine, düşük IgA, IgG, IgE seviyelerinin eşlik ettiği, tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize primer immün yetersizlik hastalığıdır. X'e bağlı otozomal resesif formlarının yanısıra konjenital rubellaya, antiepileptik ilaçlara ve neoplazilere sekonder hiperimmunglobulin M sendromlarında tanımlanmıştır. HIGM sendromları altta yatan çeşitli moleküler defektler nedeniyle izotip dönüşümü 'class-switch recombination' ve immunglobulin genlerindeki somatik hipermutasyonun gerçekleşmemesi sonucunda ortaya çıkar. İzotip dönüşümü, periferik lenf nodlarında aktive T lenfositlere antijen sunan B lenfositlerin IgM yapısında antikor yaparken IgA, IgG, ve IgE yapısında antikor yapamamasıdır. Bu dönüşüm T lenfosit üzerindeki CD40 ligand ile B lenfosit üzerindeki CD40 molekülünün etkileşimi sonucu bir dizi sinyal molekülünün aktive olması ile gerçekleşmektedir<sup>(11,12)</sup>.

Patogenezinde;

CD40 ligand eksikliği (CD154)

CD40 eksikliği

Aktivasyonla indüklenen sitidin deaminaz (AID) eksikliği

'Nuclear factor essential modulator' (NEMO) veya IKKG mutasyon

Urasil-DNA glikosilaz (UNG) eksikliği

Moleküler defekti saptanmamış HİGM sendromu yer alır<sup>(16-18)</sup>.

Genellikle süt çocukluğu döneminde başlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, persistan ishal ve enteroviral meningoensefalit ile beraber görülebilir. Otoimmün hemolitik anemi, hipotroidi, immün kompleks nefriti eşlik eden sık otoimmün hastalıklardır<sup>(13-15)</sup>.

Tedavide antibiyotik ve intravenöz immünglobulin tedavisi uygulanmaktadır<sup>(18)</sup>.

### 2.2.2. Ağır Kombine İmmün Yetersizlik (SCID)

T ve B hücrelerini bazende NK hücrelerini etkileyebilen bir bozukluktur. X'e bağlı kalıtım vakaların % 46'sında görülmekte olup üç genindeki mutasyon sonucunda

oluşmaktadır. c geni IL2, IL4, IL7,IL9, IL15 ve IL21 için reseptör görevi yapmakta olup eksikliğinde T ve B hücre fonksiyonları bozulmaktadır(IL-2R). Adenozin deaminaz, Janus kinaz (Jak3), IL7 reseptör-a zincir, rekombinaz aktive edici gen (RAG 1-2), CD45 veya Artemis gen defektleri ağır kombine immün yetmezlik gelişimine neden olmaktadır <sup>(26-28)</sup>. Çeşitli gen defektlerinin neden olduğu bu hastalıkta klinik ve histopatolojik bulgular oldukça benzerlik göstermektedir (tipleri ve genetik defektleri için tablo 1'e bakınız).

Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda ağır viral, bakteriyel ve fırsat enfeksiyonlara sıklıkla rastlanmaktadır. Büyüme, gelişme geriliği, kronik diyare, inat oral moniliazis, diaper dermatit, çeşitli cilt enfeksiyonları, pnömoni ve sepsis hastalığın klinik bulgularındandır. Akciğer enfeksiyonları genellikle komplike olup, etkenler *Parainfluenza 3 virus, Respiratory sinsitial virus, Adenovirüs, Varicella, Cytomegalovirus, Pneumocystis jirovecii* ve bakterilerdir. Pnömonilerde etkenin birden fazla olması oldukça sık rastlanan bir durumdur <sup>(29)</sup>. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi tipik olarak interstisyel tutulumu yol açmaktadır. Viral pnmonilerdeki akciğer tutulumu da tıpkı *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi gibi santralden periferik ışımsal tarzda olup interstisyel pnömoni şeklinindedir<sup>(19,20)</sup>.

Hastalarda akciğer enfeksiyonuna ait bulguların yanında timusa ait gölgenin olmaması dikkat çekicidir. Tanı için klinik özellikleri ile şüphelenilen hastalarda total lenfosit sayısı, serum immunglobulin düzeyi, periferik kan lenfosit alt gruplarının (T lenfosit, B lenfosit,NK hücre) sayısının belirlenmesi, antijen ve mitojenlerle invitro lenfosit proliferasyon cevabının değerlendirilmesi gerekmektedir<sup>(22,23)</sup>. Canlı aşılardan (polio virüs, BCG, kızamık, suçiçeği) kaçınılmalıdır<sup>(28,29)</sup>.

Tanı kriterleri<sup>(30)</sup>;

TİPİK SCİD:

-CD3 T hücre sayısının düşük olması: <300 mikroL

2 yaşından küçüklerde <1000/mikroL

2-4 yaş arasında <800/mikroL

4 yaşından büyüklerde <600/mikroL

- T hücre fonksiyon düşüklüğü PHA ile %10'dan düşük olması

Tedavide hematopoietik kök hücre nakli ve uygun donörün bulunmadığı hastalarda gen tedavisi uygulanmaktadır. Gen tedavisi sonrasında bazı hastalarda lösemik transformasyon bildirilmiştir<sup>(30)</sup>.

### **2.2.3. Diğer İyi Tanımlanmış İmmun Yetersizlikler**

#### **2.2.3.1. Wiskott Aldrich Sendromu (WAS)**

X'e bağlı resesif geçiş gösteren egzema, mikrotrombositopeni ve tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize primer immün yetersizlik hastalığıdır. Hastalıktan sorumlu genin 1991'de Xp11.22'de lokalize olduğu gösterilmiş, 1994'de pozisyonel klonlama ile WASP (Wiskott- Aldrich sendrom proteini) olarak adlandırılıp, lenfosit, megakaryosit, dalak ve timusta eksprese edilmiştir<sup>(31,32)</sup>.

Bu hastalarda T hücre fonksiyonları azalmıştır. Hastaların serum Ig E ve Ig A düzeyleri yüksekken, Ig M düzeyleri düşük, Ig G ise normal veya azalmıştır. Polisakkarit antijenlere karşı antikor yanıtı bozulmuştur<sup>(31-33)</sup>.

Klasik WAS trombositopeni, egzema ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterizedir. Ancak tüm olguların %30'unu klasik form oluşturmaktadır. WAS,  $10^5$ – $10^6$  canlı doğumda bir görülür. Avrupa toplumunda sıklığı 1:250 000'dir. İlk bulgular çoğu hastada genellikle doğumda mevcuttur. Bunlar arasında peteşi, ekimoz, kanlı diyare, intrakranial kanama sayılabilir. Enfeksiyonlar trombositopeni ve kanamaya eğilimi artırır. WAS/XLT'lu olguların %30'unda yaşamı tehdit eden ağır gastrointestinal ve intrakranial kanamalar görülebilir. Egzema klasik WAS'nun önemli bulgularından biridir. Hafif ya da ağır formlar olup, genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkmaktadır. Birçok olguda tedaviye dirençlidir<sup>(33)</sup>. Yapılan bir çalışmada hastaların %81'inde egzema rapor edilmiştir. Egzemalı bölgelerde sekonder enfeksiyonlar gelişebilir<sup>(31)</sup>. Hücresel ve humoral immün yetmezlikten dolayı, enfeksiyonlar sıktır. Özellikle süperatif orta kulak enfeksiyonları, yaşamın ilk 6 ayı içinde ortaya çıkmaktadır. Tekrarlayan sinopulmoner ve fırsatçı enfeksiyonlar hastalığın klinik bulgularındadır. Varicella (suçiçeği) enfeksiyonu genellikle sistemik komplikasyonlarla ağır seyreder. Bu nedenle suçiçeği enfeksiyonunun tedavisinde asiklovir, yüksek doz İVİG ve varicella-zoster immünglobulini kullanılır<sup>(31,32)</sup>.

Tekrarlayan *Herpes simplex* enfeksiyonları hastaların %12'sinde, *P.jiroveci* pnömonisi % 9 oranında rapor edilmiştir. Fungal enfeksiyonlar göreceli olarak daha az görülmektedir ve genellikle candida enfeksiyonları şeklindedir. Otoimmün hastalıklar hastaların %40'nda görülür. En sık olarak, otoimmün hemolitik anemi (coombs pozitif), Henoch Schönlein purpurası, enflamatuvar barsak hastalığı, enflamatuvar poliartrit, kronik glomerülonefrit (immün kompleks hastalığı) şeklinde karşımıza çıkar. Lenforetiküler kökenli maliniteler, diğer immün yetersizliklerin çoğunda olduğu gibi en sık rastlanılan kanser türüdür. Çocuklarda genellikle sıklığı az olup, daha fazla adolesan ve genç erişkinlerde görülmektedir<sup>(32)</sup>.

Bu olguların çoğunda immünglobulin düzeyleri nispeten normal olmasına karşın, defektif spesifik antikor yanıtı nedeniyle profilaktik intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanılmaktadır. WAS olgularında küratif tedavi yöntemleri hematopoietik kök hücre naklidir<sup>(31,32)</sup>.

### **2.2.3.2. Ataksi Telenjektazi (AT)**

Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan AT'de ilerleyici serebellar atrofi, okülokütanöz telenjektazi, tekrarlayan bronkopulmoner enfeksiyonlar ve malignite görülmektedir. Hastalıktan sorumlu gen ATM (Ataksi-Telenjektazi mutated) 11 kromozom üzerinde bulunmaktadır. ATM genindeki hasar DNA tamir mekanizmasının işleyişini bozar. Immunolojik bulgular arasında hipoplazik timus, selektif Ig A eksikliği, hipogamaglobulinemi ve T hücre defekti meydana gelmektedir<sup>(33,34)</sup>.

ESID kriterlerine göre;

#### **Kesin tanı**

Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış ve ilerleyici serebellar ataksisi olan kız veya erkek hastada ATM geninin her iki allelinde mutasyon gösterilmesi

#### **Yüksek olasılıklı tanı**

İlerleyici ataksisi olan hastada aşağıdaki 4 bulgudan en az üçünün varlığı

-Oküler veya fasiyal telenjektaziler

-IgA düzeyi < yaşa göre 2SD

-AFP > yaşa göre 2SD



-Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış<sup>(35)</sup>

### **Olası tanı**

İlerleyici serebellar ataksi ve aşağıdaki 4 bulgudan en az birinin varlığı

- Oküler veya fasiyal telenjektaziler

- IgA düzeyi < yaşa göre 2SD

- AFP > yaşa göre 2SD

-Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış<sup>(35)</sup>

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, bronşiektazi ve pulmoner fibrozise sıklıkla rastlanılır. AT hastalarında hayat boyu malignite gelişim prevalansı %10-30'dur. Benzer yaşta sağlıklı popülasyona göre malignite insidansı 100 kat artmıştır. Mental retardasyon sıklıkla karşılaşılan bir durumdur<sup>(35)</sup>.

Tanıda Alfa fetoprotein (AFP) düzeyinde artış, IgA, IgE, IgG4 düzeyinde düşüş yol göstericidir. Pnömonokok polisakkarit aşısına karşı antikor yanıtı azalmış olup, T hücre sayı ve fonksiyonlarında azalma vardır. Bu hastalarda iyonize radyasyon ve radyomimetik ajanlara kromozomal hipersensitivite gözlenmektedir<sup>(35-38)</sup>.

Tedavide antibiyotikler ve immünglobulin infüzyonu kullanılır.

### **2.2.3.3. DiGeorge Sendromu**

Kromozom 22 deki gen defekti sonucu ortaya çıkan bu sendromda, embriyojenik dönemde 3. ve 4. faringeal yarıkların anormal gelişimi söz konusudur. Bunun sonucunda bu dokulardan orjin alan timus, paratroid bezleri, kalp ve büyük damarlar etkilenebilmektedir<sup>(17-19)</sup>. Timus hipoplazisi veya aplazisi değişken ciddiyette T hücre azlığına ve dolayısıyla hücrel immün yetmezliğe yol açmaktadır.

Hipoparatroidiye bağlı olarak hipokalsemik konvülsiyonlar görülebilmektedir. Konjenital kalp hastalığı büyük damar anomalisi ile birlikte septum hasarını içermektedir. Hastalığın bir diğer ayırt ettirici özelliği anormal yüz (mikrognati, düşük kulak, kısa filtrum ve hipertelorizm) görünümüdür. B hücre sayıları normal ancak azalmış olan T hücrelerine bağlı olarak antikor cevapları bozulmuştur<sup>(18,19)</sup>. Parsiyel

DiGeorge sendromu hafif seyirli olup hastaların %80'ini oluştururken, ağır seyirli komplet DiGeorge sendromunun kliniği ise ağır kombine immün yetmezlik kadar ciddi seyretmektedir<sup>(24,25)</sup>.

Ağır bir immün yetmezliği olmayan Parsiyel DiGeorge Sendromlu olguların çoğu herhangi bir tedavi gereksinimi duymazlar. Kombine T ve B hücre yetmezlikli hastalar için genel profilaktik tedavi prensipleri uygulanır. DGS tanısı ile birlikte trimetoprim-sülfometaksazol (TMP-SMX) profilaksisinin verilmesi gereklidir. Transfüzyon için ışınlanmış, CMV-negatif kan ürünleri kullanılmalıdır<sup>(23,24)</sup>.

## **2.2.4. Immün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar**

### **2.2.4.1. Chediak Higashi Sendromu**

Chediak Higashi Sendromu (CHS) cilt, saç ve gözlerin değişken hipopigmentasyonu; kanama diyatezi, progresif nörolojik fonksiyon bozukluğu ve ciddi immünolojik yetersizlikle karakterize bir lizozomal depo hastalığıdır. Defekttten sorumlu gen CHS1(LYST) adı verilen 1. Kromozomun üzerinde, protein ayırımı ve hücre organel trafiğinden sorumlu bir proteindir<sup>(22,23)</sup>.

CHS'da görülen akselere fazın nedeni sitotoksik T hücre ve NK hücre fonksiyonunun defekti veya olmamasıyla açıklanmaktadır. Uzun dönem sağ kalım olasılığı çok düşüktür. CHS'li 56 olgunun retrospektif analizinde %66'sının ortalama 3,1 yaşta pyojenik enfeksiyon, kanamalarla veya hemofagositik lenfositosisle ilişkili akselere fazda öldüğü saptanmıştır. Bu fazın *Epstein Barr virüs* enfeksiyonu ile tetiklendiği gösterilmiştir<sup>(23-25)</sup>. Tedavide kemik iliği transplantasyonunun önemi büyüktür<sup>(23,24)</sup>.

### **2.2.4.2. Griselli Sendromu (GS)**

Griselli Sendromu (GS) lenfositler içindeki melanin granüllerinin bozuk transferi nedeniyle saç ve ciltte pigmenter seyrelmeye yol açan otozomal resesif bir hastalıktır<sup>(20,21)</sup>. GS, CHS 'dan lökositler içinde dev sitoplazmik granüllerin ve CHS1 gen mutasyonlarının olmaması ile ayrılır. GS'nda bugüne kadar

hipogammaglobulinemi, natürel killer (NK) hücre/sitotoksik T hücre aktivitesinin kaybı, bozulmuş gecikmiş tipte deri hipersensitivitesi ve mitojenlere in vitro lenfoproliferatif yanıt, bozuk T helper hücre fonksiyonu ve değişken düzeyde fagositik bozukluklar bildirilmiştir. Birçok olguda kontrol edilemeyen T lenfosit ve makrofaj hiperaktivasyonuna bağlı olarak hemofagositik sendrom gelişir<sup>(25)</sup>. Tiplerine göre hücrel immun yetmezlik veya nörolojik bozukluk ek bulgular olarak hastalığa eşlik etmektedir. Rab27A mutasyonunun sorumlu olduğu tip II'de izlemde piyojenik enfeksiyonlar ve hemofagositik lenfohistiyositoz tablosu ile karakterize olan akselere faz görülür. Akselere faz tedavisinde kemoterapi uygulanmaktadır<sup>(20,21)</sup>. Kemik iliği transplantasyonu uygulanmazsa, sıklıkla enfeksiyöz komplikasyon nedeniyle 5 yaşından önce ölümle sonuçlanır<sup>(20,21)</sup>.

### **2.2.5.Fagosit İşlev Bozukluğu**

Doğal immun cevabın bileşenleri arasında yer alan fagositer sistem nötrofil ve makrofajlardan oluşmaktadır. Fagositer hücre defektleri, fagosit hücre sayısı, fonksiyon veya her ikisinde eksiklik ile karşımıza çıkmaktadır. Fagositer hücreler, bakteri, mantar, parazitlere karşı savunmada önemli immun sistem öğelerindedir. Fagositer sistem defekti olan süt çocukluğu veya daha sonrasında nadir görülen bakteriyel etkenlerle tekrarlayan, tedaviye geç yanıt veren bakteriyel enfeksiyonlarla karşımıza çıkmaktadır. Enfeksiyonlar daha çok deri ve mukozalar, akciğerler, lenf nodu ve dış etlerinde görülmektedir. Tekrarlayan oral stomatit, sepsis, derin yerleşimli apselerde ilk başvuru nedenleri arasındadır<sup>(24,25)</sup>.

#### **2.2.5.1.Fagositer Sistem Sayı Defektleri**

Myeloid hücrelerin proliferasyon ve diferansiasyonunda defektle giden durumlardır.

##### **2.2.5.1.1. Ağır Konjenital Nötropeni (AKN)**

Nötrofil sayısının inatçı olarak düşük bulunuşu ( $500/\text{mm}^3$ 'den düşük) ile karakterizedir. Birçok genetik defekt ile ortaya çıkabilmektedir. Nötrofil elastaz gen

defekti (ELA2) bu hastaların büyük bir kısmından sorumlu bulunmuştur. Sporadik ya da otozomal dominant (OD) geçişli olan hastalığa kemik iliğinde promiyelosit-miyelosit basamağındaki blok neden olur. ELA2 mutasyonlarında miyelodisplazi ve miyeloid lösemi riski, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) reseptör geninde gelişen akkiz mutasyonlar nedeniyle artmıştır<sup>(25)</sup>. Otozomal resesif (OR) AKN formu olan HAX-1 defektinde (Kostman hastalığı) ise miyeloid hücrelerde apoptoz artmıştır. Bazı HAX-1 mutasyonları nöronal hücre ölümünde de artışa neden olarak ağır nörolojik fenotipe neden olur. Daha nadir görülen p14 eksikliğinde okülokutanöz albinizm ve boy kısalığına ek olarak OR AKN mevcuttur. Miyeloid transkripsiyon faktörünü kodlayan büyüme faktörü bağımsız 1 genindeki (GF11) mutasyonlar bazı vakalarda T ve B lenfopeni ile birlikte olan OD AKN'ya neden olur. Wiskott-Aldrich sendromuna yol açan WASP protein genindeki aktive edici mutasyonlar da çok nadir görülen X'e bağlı resesif AKN ve artmış miyelodisplazi riskine neden olabilir<sup>(24,25)</sup>.

Barth sendromunda, X'e bağlı AKN'ye kardiyak defektler ve büyüme geriliği eşlik eder. Tafazzin genindeki (TAZ) mutasyonlar neden olur<sup>(26)</sup>.

#### **2.2.5.1.2.Siklik Nötropeni**

OD geçişlidir. Bazı ELA2 mutasyonları bu hastalığa neden olabilmektedir. Siklik olarak 14-35 günde bir nötrofil sayısının düşüklüğü ile seyreder. Nötrofil sayısının nötropeni döneminde  $200/\text{mm}^3$ 'ün altına indiği, bu dönemden sonra normal ve normale yakın değerlerde seyrettiği görülür. Periodik enfeksiyon tablosuna neden olur. Üç ila beş gün kadar süren nötropenik dönemlerde ateş, aftöz stomatit, periodontit, kulak ve cilt enfeksiyonları, tifilit ve sepsis gibi enfeksiyonlar görülebilir. Tanı için hastada altı hafta süreyle haftada 2-3 kez kan sayımı yapılmalıdır. Nötropeni dönemlerinde G-CSF tedavisi uygulanması nötropeni süresini kısaltarak enfeksiyonları önleyebilir<sup>(25)</sup>.

#### **2.2.5.1.3.Kronik Bening Nötropeni**

Genellikle büyük çocuk ve adolesanlarda görülür. Bening seyirlidir. Kemik iliği normaldir veya miyeloid prekürsörlerinde artış bulunur, geç evrede ise matürasyon

duraklaması vardır. Bazı hastaların serumlarında antinötrofil antikor saptanır. G-CSF tedavisi hastalarda tekrarlayan komplikasyonlu enfeksiyonlarda kullanılabilir<sup>(25)</sup>.

### **2.2.5.2.Fagositer Sistem Fonksiyon Bozukluğu**

#### **2.2.5.2.1.Kronik Granümatöz Hastalık (KGH)**

En sık görülen fagositer sistem hastalıklarından biri olup sıklığı 1/125.000 canlı doğumdur. Kalıtım 2/3 vakada X'e bağlı geri kalanların büyük çoğunluğunda ise otozomal resesiftir. Hastalığın etiyopatogenezinde NADPH oksidaz enzim aktivitesindeki bozukluk yatmaktadır. NADPH oksidaz superoksit radikallerinin oluşumunu ve respiratory burst' ün gerçekleşmesini sağlayan bir enzimdir. Katalaz pozitif mikroorganizmalar (*Staph. auerus*, *Serratia* vb.) ve *Aspergillus* gibi mantarlarla enfeksiyonlar sıklıkla görülür. Mikroorganizmaların fagosite edildikten sonra respiratory burst ile öldürülememesi neticesinde hücre içinde persistansı hücrel immüniteyi tetiklemekte ve granülom oluşumuna yol açmaktadır<sup>(76,77)</sup>.

Semptomlar genellikle 1 yaş öncesinde başlamaktadır<sup>(77)</sup>. En sık akciğer enfeksiyonları görülmekte olup etken olarak mantarlar birinci sırayı almaktadır. Süpüratif lenfadenit, ciltaltı ve karaciğer abseleri, osteomyelit ve sepsistir. *Staph. auerus* etkenli karaciğer absesi patognomoniktir<sup>(70,36)</sup>. Bakteriyemi sık olmamakla birlikte görülür ve neden olan en sık etken *S. marcescens*, *B. cepacia*'dır. *Aspergillus* enfeksiyonlarında ateş yükselmeyip, sedimentasyon normal olabilmektedir. Mide çıkış ve üriner kanal obstrüksiyonu görülebilir. Sedimentasyon enfeksiyonların seyri ve tekrarında faydalı bir laboratuvar parametresidir. Tanı süperoksit üretiminin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Nitroblue tetrazolium (NBT) testi ve dihidrorodamin (DHR) akım sitometrisi testi tanıda kullanılan testler arasındadır<sup>(38-40)</sup>.

Tedavide trimetoprim-sülfametaksazol, itrakanazol profilaksisi ve interferon gama verilmektedir. Seçilen vakalarda kemik iliği nakli uygundur<sup>(41)</sup>.

### 2.2.5.3.Fagositer Sistem Adezyon Defektleri

#### 2.2.5.3.1.Lökosit Adezyon Defektleri (LAD)

Lökositlerin kinetiğinin bozulması ile karakterizedir. LAD1, CD18 olarak da bilinen  $\beta 2$  integrinler, lökositlerin endotelial hücrelere tutunup transendotelial olarak geçişlerini ve enflamasyon bölgelerine ulaşmalarını sağlarlar. LAD2'ye GDP-fukoz taşıyıcısındaki mutasyonlar neden olur<sup>(75)</sup>. Bu hastalıkta proteinlerin defektif fukozilasyonu E-selektinin ligandı olan sialil-Lewis-X ekspresyonunda azalmaya neden olur. Bu defekt lökositlerin endotelde yuvarlanmalarında bozulmaya neden olur. LAD3'e ise integrin sinyal iletimi ile ilişkili olan kindlin-3 mutasyonları neden olur. LAD2'de fukoz metabolizmasında jeneralize defekte bağlı boy kısalığı, fasiyal dismorfizm, mental retardasyon ve Bombay kan grubu görülür. LAD3'e ise trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak kanama problemleri eşlik eder<sup>(76,77)</sup>.

OR kalıtılan üç LAD formu da yaşamın erken döneminde ağır enfeksiyonlara ve püü oluşumunda defekte neden olur. Minör travmalardan sonra bile yara iyileşmesinde bozulma ve ağır periodontit tipiktir. Tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar (otitis media, pnömoni, peritonit, selülit) görülür. Etken genellikle *S. aureus* ve Gram negatif mikroorganizmalardır. Yenidoğanlarda göbeğin düşmesi 30 günü geçmekte, omfalit sık görülmemedir<sup>(25,26)</sup>.

Tanıda lökositoz, nötrofil, nötrofil kemotaksisinde azalma ve akım sitometrik değerlendirme (CD18 ve diğer adezyon moleküllerinden olan CD11a, CD11b, CD11c de azalmanın saptanması) kullanılır. Tedavide agresif antibiyotik tedavisi yanında LAD1 ve LAD3'te kemik iliği nakli, LAD2'de ise fukoz tedavisi önerilmektedir<sup>(26)</sup>.

#### 2.2.5.3.2.Schwachman-Diamond Sendromu (SDBS)

Yedinci kromozomda lokalize SDBS gen mutasyonları sorumludur. OR geçişlidir. Pankreas yetmezliği ve düşük beyaz küre değerleri ile karakterizedir. Malabsorbsiyona bağlı ishal ve büyüme geriliği, gecikmiş puberte, metafizyel kondrodisplazi görülür. Miyelopoez defektine bağlı olarak siklik ve persistan nötropeni

vakaların %88-95'ine eşlik eder. Yaklaşık %50 vakada anemi,%25 vakada trombositopeni görülür; %80 vakada fetal hemoglobin yüksek olup bazı vakalarda immunglobulin düzeyleride düşüktür. Kemik iliği hiposelülerdir. Lösemik dönüşüm görülebilir. Tedavide pankreatik enzim replasmanı, eritropoietin, GCSF kullanılabilir<sup>(77)</sup>.

### **2.2.6.Kompleman Eksikliği**

En nadir görülen immün yetmezlik olup, tüm immün yetmezliklerin %1-3 ünü oluşturmaktadır. Kompleman proteinlerinin eksikliklerinin büyük bir çoğunluğu otozomal resesif kalıtımla geçmektedir. C1-C4 eksikliğinde otoimmün hastalıklar ve piyojenik enfeksiyonlara eğilim artmıştır. Distal kompleman komponent eksikliklerinde (C5-C9) ise *Neisseria* enfeksiyonları sıklıkla görülmektedir. C3 eksikliğinde enfeksiyonlar, tekrarlayan pnömoni, menenjit ve peritonit şeklindedir. Hastalığın kliniği antikor yapım defektini taklit edebilir<sup>(39,40)</sup>.

Tedavi seçenekleri arasında proflaktik antibiyotik, kapsüllü mikroorganizmalara karşı spesifik aşılama gelmektedir<sup>(42-44)</sup>.

### **2.2.7.Doğal İmmun Sistemde eksiklik ile seyreden primer immün yetersizliği**

#### **2.2.8.Diğer primer immün yetersizlikler**

##### **2.2.8.1.Hiperimmunglobulin E Sendromu (HES)**

Hiperimmunglobulin E sendromu (HES) kronik dermatit, serum immunglobulin E düzeyinde yükseklik (genellikle >2000IU/ml) ve tekrarlayan ağır enfeksiyonlarla karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık aynı zamanda Job sendromu adıyla da anılmaktadır. İlk kez 1966 yılında iki kız hastada bildirilen bu sendromda ekzamatöz dermatit, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, *Staph. aureus* etkenli soğuk cilt abseleri mevcuttu<sup>(46,47)</sup>. Buckley ve ark.<sup>(53)</sup>, 1972 yılında bildirdikleri iki erkek vakada yukarıdaki klinik bulgulara ek olarak serum immunglobulin E yüksekliği, *Candida albicans* ve *Staph. aureusa* karşı deride hipersensitivite reaksiyonunun farkına vardılar<sup>(45)</sup>.

Pek çok sistemin tutulumuna yol açan ve oldukça nadir olarak görülen bu hastalıkta immün sistem, dişler, bağ ve iskelet doku etkilenebilmektedir. HES'lu

hastaların klinik tabloları arasında tekrarlayan stafilokok etkenli deri ve akciğer enfeksiyonları, akciğerlerde pnömatosel oluşumu, egzema, mantar enfeksiyonları ve eozinofili mevcuttur<sup>(48-50)</sup>. Altta yatan immunolojik bozukluk tam olarak ortaya konamayan bu hastalıkta, kız erkek dağılımı eşittir. Vakaların çoğu karşımıza sporadik olarak ve erken yaşta çıkarken, otozomal dominant kalıtıma da rastlanmaktadır<sup>(54,55)</sup>. HES'lu 30 hasta ve yakınlarında otozomal dominant kalıtımı gösteren bir geçiş şekli bildirilmiş olup, bu ailelerin bazılarında hastalıkla ilgili genin 4. kromozomla ilişkilendirilebileceği üzerinde durulmuştur<sup>(56)</sup>. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Grimbacher ve ark. akraba olan 13 HES'lu hastada otozomal resesif bir kalıtım gözlemlendiğini bildirmişlerdir<sup>(57)</sup>. Minegishi ve ark. 2006 yılında otozomal resesif geçiş gösteren hiperimmunglobulin E sendromlu hastalarda Tyk2 gen mutasyonu saptamışlardır. Aynı grup 2007 yılında otozomal dominant kalıtmıli geçiş gösteren HES'lu hastalarda STAT3 geninde dominant negatif mutasyonları göstermişlerdir. Onbeş akraba olmayan HES'lu hastanın sekizinde, beş farklı mutasyon STAT3'ün DNA bağlayan domaininde bulunmuştur. STAT3 geni 17q21 de lokalizedir. Bu hastaların periferik kan hücrelerinin IL-6 ve IL-10 gibi sitokinlere in vitro immun yanıtları yetersizdir. STAT3 pek çok sitokin, büyüme faktörleri ve hormonlara cevap olarak aktive edilen sinyal iletim molekülüdür<sup>(51,52)</sup>.

#### **2.2.8.1.1.Otozomal Dominant Hiperimmunglobulin E Sendromu (HES)**

En sık karşılaşılan enfeksiyon türleri; derin yerleşimli bakteriyel enfeksiyonlar, tekrarlayan deri abseleri, pnömoni, kronik otitis media ve sinüzittir. Kalıcı pnömatosel oluşumu ve bronşiektazi tekrarlayan pömonilerin bir sekeli olarak karşımıza çıkabilmektedir. Daha az sıklıkta görülen enfeksiyon tipleri ise septik artrit, selülit, osteomyelittir. En sık rastlanan bakteriyel enfeksiyon etkeni *Staph. aureus* olmakla birlikte, *Hemophilus influenza*, *grup A streptococcus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas* kaynaklı enfeksiyonlarla da karşılaşılmaktadır<sup>(58)</sup>. Bakteriyel pnömoniler üzerine zaman zaman *Aspergillus fumigatus*' un etken olduğu süperenfeksiyonlar eklenebilmektedir. Mantar enfeksiyonları ağız, tırnak ve saçlı deriyi de kapsayabilecek şekilde ciltte görülmektedir. Candida etkenli özefajit, menenjit ve pnömoni ise daha az sıklıktadır. *Criptococcosis* ve *Histoplasmosis* vakalarında HES kliniğinde yer almaktadır. Viral



enfeksiyonlardan ise herpes virus etkenli mukozal ve cilt enfeksiyonları daha fazla otozomal resesif formda bildirilmiştir. Hastalığın erken tanısı ile profilaktik anti-stafilokok tedavi başlanmasının pnömatosel oluşumu ve yaratacağı komplikasyonların önüne geçilebileceği gösterilmektedir<sup>(58-60)</sup>.

Atopik dermatit eklemlerin iç yüzlerinde görülürken HES'a bağlı cilt bulguları dış yüzeyleri tutar<sup>(59)</sup>. Ancak yine de süt çocukluğu döneminde atopik dermatit ve HES'unu ayırmak kolay olmamaktadır. Çünkü her iki hastalık tablosunda da kaşıntılı dermatit, eosinofili ve yüksek serum Ig E düzeyi mevcuttur. Ayırıcı tanıda dikkat edilecek klinik ipuçları şu şekilde sıralanabilmektedir<sup>(63)</sup>. Atopik dermatitli hastalarda veya aile bireylerinde gıda allerjisi, astım, alerjik rinit sıklıkla saptanabilir. Bu hastalarda *Staph. aureusa* bağlı deri enfeksiyonları yüzeysel iken HES'lu hastalarda derin yerleşimlidir. Mukokütanöz kandidoz HES'lu olgularda sıklıkla görülür. Atopik dermatitte lezyonlar 2-4 ay sonrası başlarken, HES'nda ise yaşamın ilk iki ayı esnasında da cilt bulguları mevcuttur. HES'un daki yüksek Ig E değeri *Staph. aureusa* karşıdır<sup>(65,66)</sup>.

#### **2.2.8.1.2.Otozomal Resesif Hiperimmunglobulin E Sendromu (HES)**

Tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar (pnömoni, abse), ekzema, yüksek Ig E düzeyi ve eosinofili ile karakterizedir. Otozomal resesif kalıtlı HES'lu hastaları otozomal dominant kalıtım şekli gösterenlerden ayırmakta kullanılabilir 4 ana husus şu şekildedir<sup>(67)</sup>.

- Aile ağacında otozomal resesifi düşündüren geçiş şekli,
- Bağ doku hastalığı görülmemekte,
- Farklı enfeksiyon tipleri (ağır molluscum contagiosum ve herpes virüs enfeksiyonları gibi.),
- Sıklıkla karşılaşılan merkezi sinir sistemi ile ilgili komplikasyonlardır.

Pnömoni sonrası pnömatosel oluşumu otozomal dominant kalıtlı hastalarda sıklıkla mevcutken, otozomal resesif tipte geçiş gösterenlerde hiç gözlenmemiştir. *Staph. aureus*, *Hemophilus influenza*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* ve *Criptococcus* etkenli tekrarlayan ağır enfeksiyonlar hastaların kliniğinde yer alır<sup>(61,62)</sup>. Eosinofili düzeyi otozomal resesif tipte daha yüksektir. Viral ve fungal enfeksiyonlara yatkınlığın bu formda daha sık görülmesi nedeniyle T hücre defektinin altta yatabileceği

düşünülmektedir. Kronik, tedaviye dirençli *molluscum contagiosum virüs (MCV)*, *Herpes simplex virüs (HSV)*, *varicella-zoster virüs (VZV)*, *human papilloma virüs (HPV)* enfeksiyonları ve sonrasında keratit nadir değildir <sup>(63,65)</sup>. Otozomal resesif kalıtmı HES'lu hastalarda merkezi sinir sistemi ilgili bulgular arasında hemipleji, fasial paralizi, rüptüre anevrizma, gri cevherde kistik oluşumlar, criptococcus menenjitisi, serebral emboli şeklindedir <sup>(67)</sup>. Serebral vasküler hasarlanmaya neden olan durumlar arasında eosinofili, otoimmün hastalıklar veya enfeksiyon sayılabilir. Yine bu hastalarda otoimmün hastalıklara daha sık rastlanmaktadır. İskelet sistemi ve diş etkilenimi pek gözlenmeyen bu formda hastalığa neden olan genin 4q21 de lokalize olduğu bildirilmektedir<sup>(64)</sup>. Atipik guanin değişim faktörleri olan DOCK-180 ailesi üyesi olan DOCK8 molekülünün genindeki homozigot ve kompond heterozigot mutasyonlar neden olmaktadır. HiperIgE sendromunda Th17 hücre gelişiminin olmadığı ve buna bağlı olarak IL-17 seviyesinin düşük olması tipiktir. Otozomal resesif kalıtmı HES'lu hastaların tümünün anne babası akraba olduğu ve birden fazla genetik lokusun hastalığa neden olduğu ileri sürülmüştür <sup>(66)</sup>.

Serum Ig G, Ig M, Ig A düzeyleri ve serum total kompleman aktivitesi normaldir. Periferik eosinofili ( $> 500 / \text{mm}^3$ ) ve serum Ig E yüksekliği hastalığın en sık görülen laboratuvar bulgusudur <sup>(64)</sup>. Serum IgE düzeyleri ve total eozinofil sayısı otozomal resesif formda diğerine kıyasla oldukça yüksek olup ( $17.500/\text{mm}^3$ ) tüm immünglobulinler artmıştır . Akut pnömonide balgamda da eosinofili saptanmaktadır. Serum IgE düzeyi erken çocukluk döneminde 2000 IU/ml veya daha üzerindedir. Çeşitli bakteri ve mantarlara karşı üretilen aşırı IgE antikorlar varlığı alta yatan immün regülasyon bozukluğunu yansıtmaktadır. Reaksiyonel IgE yapısındaki bu antikorlar inflamatuvar reaksiyonun gelişmesine neden olmaktadır <sup>(65-68)</sup>. Hastaların kliniğinde yer alan soğuk abselerin varlığı nötrofil fonksiyonlarındaki bozukluğa dikkat çekmektedir. Nötrofil sayısı ve respiratuvar burst aktivitesi normalken, hastaların bir bölümünde nötrofil ve monosit kemotaksisinin bozuk olduğu gösterilmiştir <sup>(69)</sup>. Ancak bu bozukluğun nedeninin primer olarak lökositlerden kaynaklanmadığı, hastaların serumlarında bulunan bir faktörün etkili olabileceği bildirilmiştir. *Staph. aureus* 'a spesifik IgE antikorları mast hücrelerinden histamin salımına yol açmakta, histamin ise nötrofil fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. H2 reseptör antagonistleri ile bu durumun düzeldiği gösterilmiştir. HES'lu hastaların serum ve idrarlarında histamin

düzeıı yüksektir. Ayrıca solubl IgE komplekslerin nötrofil kemotaksisini etkileyen faktörlerden biri olduğu düşünölmektedir. Başka bir yayında ise monositlerden salınan kemotaktik inhibitör faktörün nötrofil kemotaksisini bozduğu ileri sürölmüştür. T hücre sayıları normal olan otozomal resesif formlu hastalarda *Candida* ve *Staphylococcus* karşı lenfosit çoğalımında bozukluk T hücrelerinde bir defektin olabileceğini düşöndürmektedir. Ancak otozomal dominant kalıtmalı HES'lu hastardaki immunolojik bozukluğun T ve B hücrelerinden ziyade monosit-makrofaj veya endotel hücre kökenli olabileceğı düşünölmektedir<sup>(66-69)</sup>.

Th1 ve Th2 sitokin dengesinde Th2 lehine artışın hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayabileceğine dikkat çekilmiştir. *Staph. aureusa* ile uyarılan HES li hastaların in vitro lenfositlerinin yüksek düzeyde IL-4, IL-10 ve IL-13 ürettikleri ve Ig dönüşümünün (switching) Ig E lehine gerçekleştiğı görölmüştür<sup>(71-73)</sup>. Chehimi ve ark.<sup>(74)</sup>, HES'lu hastalarda anormal sitokin gen ekspresyonunun bu sitokin üretim dengesizliğine yol açabileceğini bildirmişlerdir<sup>(75)</sup>.

Hastalığın kesin bir tedavisi yoktur. Cilt lezyonlarının antibiyotik veya antifungal ajanlarla tedavisi, abselerin direnaja cerrahi tedavisi gerekir. Otozomal dominant formlu 2 HES'lu hastaya kemik iliğı nakli yapılmış ancak vakalardan biri kaybedilirken diğesinde hastalık nüks etmiştir. Otozomal resesif form daha ağır seyrettiğinden bu hastalarda kemik iliğı nakli düşünölebilir<sup>(68,69)</sup>.

### **2.2.8.2.Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis (KMK)**

Kronik mukokütanöz kandidoz (KMK) deri, mukoz membran veya tırnakların candida türleri ile kronik ve tedaviye dirençli enfeksiyonları ile karakterize heterojen bir bozukluktur<sup>(31)</sup>. Bu enfeksiyonlar genellikle sistemik bir yayılım özelliğı göstermezler. Son WHO (Dünya sağık örgütü) sınıflamasına göre KMK primer immün yetmezlikler arasına dahil edilmiştir<sup>(32)</sup>. Hastalık genellikle çocukluk çağında bulgu vermekte; sıklıkla endokrinolojik veya geniş kapsamlı immunolojik defektler eşlik edebilmektedir. Kız, erkek veya ırk dağılımı farklılık göstermez. Otozomal resesif, otozomal dominant veya sporadik geçiş formları bildirilmiştir. Hastalığın yayılımına, deri ve mukoza tutulumunun ciddiyetine, eşlik eden endokrin bozukluklara ve genetik geçişine göre çeşitli sınıflandırmalar bulunmaktadır<sup>(33,34)</sup>. Coleman<sup>(35)</sup> ve Hay'ın<sup>(36)</sup> tanımına göre

sınıflandırma şu şekildedir: sporadik form, ailevi form, intersitisyel keratitin eşlik ettiği form, timoma ile birlikte olan ve kötü prognozlu olan geç formdur (Tablo4).

### Sınıflandırma;

**Tablo4. Kronik mukokütanöz kandidoz sınıflaması**

KMK tipi	Kalıtım	Başlangıç
Ailesel KMK, endokrinopati(-)	Otozomal resesif	Çocukluk çağı
KMK ve hipotroidi	Otozomal dominant	Çocukluk çağı
Otoimmün endokrinopati-kandidoz-ektodermal distrofi(APECED)	Otozomal resesif	Çocukluk çağı
Kronik lokalize kandidoz	Bilinmiyor	Çocukluk çağı
HiperIg E sendromu ve kandidoz	Otozomal resesif	Çocukluk çağı
KMK ve timoma	Bilinmiyor	Erişkin dönemde
KMK ve kronik keratit	Bilinmiyor	Çocukluk çağı
Kronik oral kandidoz	Bilinmiyor	Erişkin dönemde

Candida Albicans erişkinlerin mukozasının %80 den fazla bölümünde zararsız olarak bulunmaktadır. Ancak bu denge bozulduğunda kandidaların aşırı çoğalımı ve invazyonu söz konusu olmaktadır. Yine de bu hastalıkta sistemik tutulumun olmamasını sağlayan doğal immünitinin elemanlarından başlıca nötrofil ve komplemandır. Etiyopatogenezi bilinmeyen bu hastalıkta kandidaya karşı hücrel immünitede selektif bir bozukluk vardır <sup>(37)</sup>. Kandidaya karşı spesifik antikor düzeyi yüksek olan bu hastaların mikroorganizmayı temizleyemediği gözlenmiştir. Intradermal yapılan kandida testine yanıt deride anerji şeklindedir. Yine candida antijenine karşı in vitro lenfositlerin çoğalamadığı ve candidaya özgü makrofaj inhibitör faktörün oluşmadığı gözlenmiştir. Yine bu hastaların sitokin düzeylerinde farklılıklarda saptanmıştır. KMK lı hastalarda kandida antijeni ile uyarı sonrasında sitokin yanıtları incelenmiş; IL2 düzeylerinde düşüklük saptanırken IL6 ve IL10 un arttığı gözlenmiştir. <sup>(38,39)</sup>. Bu hastalarda kandidaya karşı Ig G1 ve Ig A yapısında antikorlar yüksek titrede bulunmuş ve Th1/Th2 arasındaki dengenin Th2 lehine bozulduğu ortaya konmuştur <sup>(30,31)</sup>. Sitokin üretimindeki bu dengesizliğin kandidaya karşı olan hücrel immün yanıtı bozduğu düşünülmüştür. Kandidaya karşı doğal immünitinin normal olduğu bilinmekle birlikte, bunun aleyhinde olan az sayıdaki çalışmada fagositoz ve lökositlerin kemotaksis bozukluğu veya NK fonksiyonlarında bozukluk olabileceği bildirilmiştir <sup>(32)</sup>. Zuccarello ve ark. tarafından <sup>(33)</sup>, ailevi kronik tırnak kandidozu olan KMK'lu bir ailede ICAM-1 eksikliği saptamışlardır. Ayak ve el tırnaklarında yaygın kandidozu olan bu ailenin

bireylerinin serum örneklerinde ICAM-1 düzeyinin oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. ICAM-1 immunglobulin ailesinden bir membran glikoproteinidir. Hücrel immün yanıtta önemli görevi vardır.

Klasik KMK da endokrin bir tutulum yoktur ve alt grubun genetik bozukluğu belirlenmemiştir. Troid tutulumu ile seyreden ve otozomal dominant kalımlı KMK nadir görülen bir alt grup olup, patolojiden sorumlu bölge kromozom 2p dir. İmmün poliendokrin sendromu olan APECED (otoimmün endokrinopati-kandidoz-ektodermal distrofi) de hastalık geni olan AIRE (otoimmün regülasyon gen) 21q22.3 de lokalize edilmiştir <sup>(34-36)</sup>. Katalaz (CAT) gen mutasyonunun hastalığın etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini bildiren bir çalışmada ise kandidanın öldürülmesinin myeloperoksidaz sistemine bağlı olduğu ileri sürülmüştür <sup>(37)</sup>. Sinyal iletici ve transkripsiyon aktivatörleri (STATs) hücre stoplazmasında yer alırlar ve sitokin, büyüme faktörleri ve hormonlara cevap olarak aktive olurlar. Bu ligandların reseptörlerine bağlanması ile janus asosiy kinazlar (JAKs) gibi tirozin kinazlar tarafından fosforile olup hetero- ve homodimerler oluşturarak nukleusa geçerler, DNA'ya bağlanıp değişik genlerin transkripsiyonunu aktive ederler. IL-2 ve IFN- $\gamma$  gibi birçok lenfositik sitokin intrasellüler sinyal iletiminde STAT'ları kullanır. STAT-1, tip I, II ve III IFN'lara hücrel cevapta önemli kritik bir sinyal iletici olarak görev yapar. Kopmler STAT1 defekti olan hastalar antimikobakteriyel IFN $\gamma$  ve antiviral IFN $\alpha/\beta$  ve  $\lambda$ 'ya hücrel cevapta bozukluk olması nedeniyle mikobakteri, virüs ve kandida enfeksiyonlarına yatkınlık gösterir. Hastaların % 20 sinde aile hikayesi pozitifdir. Endokrinopati ile seyreden KMK'lu olgularda otozomal resesif kalıtım daha sıklıkla rastlanmıştır. Otozomal dominant kalıtımın görüldüğü ailelerde ise endokrinopati nadirdir <sup>(38)</sup>.

Hastalarda dili, ağız boşluğunu kaplayan kronik oral kandidoz tekrarlayıcı karakterdedir Hastalarda invaziv ve dissemine kandida enfeksiyonu nadirken, kandida özefajiti ya da larenjiti oldukça sık olarak gözlenmektedir. Hastaların yarısında endokrinopatiler ve organ-spesifik antikorların varlığı söz konusudur. Bu otoantikorların altta yatan immün regülasyon bozukluğundan dolayı oluştuğu tahmin edilmektedir. En sık görülen endokrin tutulum hipoparatiroidi olmakla birlikte hipotirodi ve Addison hastalığı da oldukça yaygındır. Tip 1 diabet hastaların %10 unda saptanır. Kadınlarda over fonksiyon bozukluğu ve infertilite görülebilir <sup>(31,32)</sup>.

Hastalığın tanı aşamasında tam kan sayımı, lenfosit fenotipleme, mitojenlere T hücre yanıtından yararlanır. Bir yaş üzerindeki çocuklarda ise kandida cilt testi, Kandida, tetanoz ve diğer antijenlere T lenfosit yanıtı, antijen veya mitojenle stimüle edilen T hücrelerinde sitokin tanıtıları, endokrin dokulara karşı otoantikolar tanıda yardımcı olmaktadır.

Tedavide mikostatin ilk sırada kullanılacak ajanlardan olup bilinen bir yan etkisi yoktur. Ketakonazol, flukanazol ve itrakanazol mikostatinin etkisiz kaldığı vakalarda oral yolla verilir. Bu tedavi sürekli ya da aralıklı olarak önerilmektedir.

### **Otoimmün endokrinopati-kandidoz-ektodermal distrofi (APECED)**

Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1, otozomal resesif geçişli organ spesifik bir hastalıktır. Sıklığı, Finlandiya’da 1/25 000, İranlı Yahudilerde 1/9000 olarak bildirilmiştir <sup>(18)</sup>. Hastalıktan sorumlu gen olan AIRE, hücrede DNA transkripsiyon regülatörü olarak görev yapmaktadır. Ayrıca timusda self-toleransın oluşumu ve korunmasında rolü vardır. Ancak bu genle kandidaya karşı immünite arasında tam bir ilişki kurulamamıştır. Başta timus olmak üzere AIRE geni pek çok immunolojik dokuda taşınmaktadır <sup>(15)</sup>. En sık rastlanılan klinik komponentleri kronik mukokütanöz kandidoz, hipoparatroidi, adrenokortikal yetmezliktir. Daha az sıklıkta ise gonadal atrofi, tip 1 diabet, juvenil pernisiyöz anemi, otoimmün hepatit, alopesi, vitiligo, malabsorbsiyon ve otoimmün hipotroidi eşlik etmektedir <sup>(21)</sup>.

Aynı ailede farklı fenotipe sahip olan vakaların varlığı AIRE mutasyonundan başka faktörlerin de klinik tablodaki farklılığa neden olduğunu göstermektedir. Irklara göre klinik tutulumlar farklılıklar göstermektedir. İranlı Yahudiler’de kandidoz ve Addison hastalığı nadir olarak hastalık tablosuna eşlik ederken, Finliler’de ise diabet diğer etnik gruplara göre daha siktir. Finliler’de en sık saptanan AIRE mutasyonu R257X iken, Sardunyalılar’da R139X, İran’lı Yahudiler’de Y85C’dir. Farklı mutasyonlar AIRE proteininin fonksiyonlarını farklı yönde etkilediğinden, klinik farklılığa da yol açmaktadır <sup>(24)</sup>. Bazı HLA doku grupları ile benzer klinik bulguların varlığına dikkat çekilmiştir. Addison hastalığı olan APECED’ li hastalarda HLA DR3 ve DR4 sıklıkla rastlanan doku gruplarındandır. DRB1\*04 aleli alopesi ile birlikte <sup>(25)</sup>.

### 2.2.9. Enfeksiyöz Etkene Özgü Primer İmmun Yetmezlikler

Primer immün yetmezlik (PİY) nadir görülen, Mendel kalıtımı gösteren; tekrarlayan çoklu, yaygın veya fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlığın belirli bir immünolojik fenotipe bağlı olduğu hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır. Aslında bugün PİY olduğu bilinen birçok hastalık, Bruton'un agamaglobulinemiyi tarifinden çok önce tarif edilmiş ancak bu hastalıklar bir immünolojik fenotip gösterilemediği için PİY kavramının gelişmesini sağlayamamıştır. Bunlar arasında ilk kez 1929 yılında tarif edilen kronik mukokutanöz kandidiyazis (KMK) ve 1946'da onkojenik insan papilloma virüse yatkınlıkla seyreden otozomal resesif geçişli hastalık olarak tanımlanan epidermodysplasia verrusiformis (EV) sayılabilir<sup>(37,38)</sup>.

PİY'in temel özellikleri olarak kabul edilen 'tekrarlayan' ve 'çoklu etkenle' enfeksiyon geçirme kurallarına ayrıcalıkların olduğu farkedilmesi ancak 1970'li yıllardan itibaren mikobakteriyel hastalıklara Mendel kalıtımı ile yatkınlık (MSMD) (patojen olmayan mikobakteri enfeksiyonları), properdin eksikliği, ve geç kompleman bileşenlerinin eksiklikleri (*Neisseria* enfeksiyonları), X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom (XLP) (EBV enfeksiyonları) gibi genellikle tek tip enfeksiyonun gözlemlendiği hastalıkların tarifi ile olmuştur. Giderek artan sayıda immün yetmezliğin tek veya az sayıda etkenle enfeksiyona Mendel kalıtımı ile yatkınlıkla giden bir PİY olduğu gösterilmiştir<sup>(42)</sup>. Bir çoğunun klinik olarak tarif edilmesi ile PİY olarak kabul edilmesi arasında uzun süre bulunan bu hastalıklar, HPV enfeksiyonuna yatkınlıkla giden otozomal resesif (OR) geçişli epidermodysplasia verrusiformis (EV), EBV enfeksiyonuna yatkınlığın gözlemlendiği XLP, invaziv meningokokal hastalıkla seyreden OR geçişli terminal kompleman bileşenlerinin eksikliği (C5-C9) ve X'e bağlı resesif geçişli properdin eksikliği, invaziv pnömokokal enfeksiyona yatkınlıkla giden IL-1 reseptör ilişkili kinaz 4 (IRAK4) ve MyD88 eksikliği, MSMD, tripanozomiyazise yatkınlıkla giden APOL1 eksikliği ve herpes simplex virüs ensefaliti (HSE) şeklinde klinik bulgu veren UNC93B ve TLR3 eksikliği sayılabilir. Bu hastalık grubu çocukluk çağında hayatı tehdit edici olmasına rağmen yetişkin yaş grubuna ulaştıkça klinik durum düzelmekte ve enfeksiyona yatkınlık azalmaktadır<sup>(40,41)</sup>.

### 2.2.9.1.Patojen Olmayan Mikobakteri Enfeksiyonları (MSMD)

Mikobakteriyel enfeksiyonlara Mendel kalıtımı ile yatkınlık ilk kez 1951’de tarif edilmiş olmasına rağmen ancak 1996 yılında tam anlamıyla karakterize edilebilmiştir. Önceden sağlıklı olduğu bilinen bireyde, BCG aşısı suşu, tüberküloz dışı çevresel mikobakterilerle klinik hastalık oluşumu ile karakterize nadir bir sendrom olan MSMD’de, daha az oranda olmak üzere *M. Tuberculosis* gibi daha virülan suşlarla da enfeksiyon gözlenebilmektedir<sup>(43)</sup>. IL12/23 bağımlı IFN $\gamma$  aracılı immünitede rol oynayan 5 otozomal gende mutasyon gösterilmiştir. IFN $\gamma$  reseptör 1 (IFNGR1), IFN $\gamma$  reseptör 2 (IFNGR2), ve STAT1’deki mutasyonlar IFN $\gamma$ ’ya hücresel cevapta bozukluğa yol açarken, IL12B ve IL12 reseptör B1 (IL12RB1)’deki mutasyonlar IL12/23 bağımlı IFN $\gamma$  yapımında bozukluk görülür.

Resesif tipte IFNGR1’in tam eksikliği ilk kez 1996’da gösterilmiştir. Erken çocukluk çağında BCG aşısı sonrası yaygın enfeksiyon ve çevresel mikobakterilerle tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize fatal seyirli bir hastalık olup tek tedavi yöntemi hematopoietik kök hücre naklidir (HKHN). Ancak bu hastalarda IFN $\gamma$ ’ya cevapsızlık söz konusu olduğu için yüksek plazma IFN $\gamma$  seviyeleri nedeniyle graft reddi oranı yüksektir<sup>(43,44)</sup>.

### 2.2.9.2.İnvaziv Pnömonokokal Hastalığa Mendel Kalıtımı ile Yatkınlık

Konjuge pnömokok aşısının uygulamaya konmasına kadar çocukluk çağında pnömoni, otitis media, menenjit, osteomyelit ve sepsise neden olan en sık bakteriyel patojen *S. pneumoniae* olarak kabul ediliyordu. İnvaziv pnömokokal hastalık (İPH), normalde steril olması gereken vücut kompartmanlarının *S. pneumoniae* ile enfekte olmasıdır. özellikle antikor eksikliği olan, asplenik veya HIV enfeksiyonu olan hastalarda İPH geçirmeye yatkınlık söz konusudur<sup>(41)</sup>.

İnterlökin-1 reseptör ilişkili kinaz 4 (IRAK4), TLR ve IL-1 reseptörü uyarıldıktan sonra aktive olan bir serin treonin kinazdır ve *S. pneumoniae*’ye spesifik yatkınlığı olan bireylerde eksikliği gösterilmiştir. İlk IRAK4 eksikliği olan hasta 1997’de klinik olarak tarif edilmiş ancak IRAK4 geninde bozukluk olduğu 2003 yılında anlaşılmıştır. IRAK4 eksikliğinde TLR ligandları ile enflamasyonun başlamasında ve



IL-1 ve IL-18 aracılığıyla enflamasyonun ilerlemesinde yetersizlik vardır. Bu özellik hastalarda enfeksiyonlar sırasında enflamasyon belirtilerinin hafif olmasını açıklamaktadır<sup>(42,43)</sup>.

IRAK4, TLR ve IL-1R'ne MYD88 adında bir adaptör protein aracılığıyla bağlanır. IRAK4 eksikliğinden sonra MYD88 eksikliği tekrarlayan pyojenik bakteri enfeksiyonları ve İPH geçiren bir grup hastada tanımlanmıştır. IRAK4 veya MYD88 genlerinde defekt olan hastalar, enflamasyonda bozukluk olması nedeniyle, özellikle de İPH da dahil olmak üzere piyojenik bakteri enfeksiyonlarına yatkınlık gösterirler. İnvaziv bakteriyel hastalık *S. pneumoniae* dışında daha nadiren olmak üzere *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Salmonella*, *Shigella sonnei* ile gelişebilmektedir. İnvaziv enfeksiyonlar yenidoğan döneminde başlayıp 14 yaşına kadar devam etmekte olup bu yaştan sonrada genellikle invaziv hastalık gösterilmemektedir<sup>(43)</sup>.

NEMO ve inhibitör kappa B alfa (IκBα) defekti olan hastalarda da benzer şekilde İPH'a yatkınlık vardır. TLR'ler uyarıldıktan sonra IRAK4 ve MYD88 aracılığı ile NF-κB ve MAP (mitojenlerle aktive olan) kinaz yolları aktive olur. NF-κB yolağında bulunan NEMO ve IκBα eksikliklerinde TLR ligandları ve TNF reseptör ligandları ile enflamasyonun indüklenmesinde bozukluk vardır, IL-6 üretimi bozulmuştur<sup>(42)</sup>.

### **2.2.9.3. Herpes Simplex Ensefaliti**

Toplumda oldukça yaygın olarak gözlenen *Herpes Simplex Virüs* (HSV) enfeksiyonları, asemptomatik olabileceği gibi cilt enfeksiyonundan , potansiyel olarak fatal gidebilen sistemik hastalık şekline kadar geniş bir spektrum gösterir. Yetişkin yaş grubunda HSV seropozitifliği %60-95 düzeyine ulaşmaktadır. Herpes simplex ensefaliti üç aylıktan büyük hastalarda HSV tip1'in neden olduğu Batı dünyasının en sık sporadik viral ensefalitidir. Tedavi edilmediği takdirde %70 mortaliteye neden olabilmektedir. Asiklovirin kullanıma girmesiyle mortalite azalmış ancak nörolojik sekelli hastaların sayısı artmıştır<sup>(43)</sup>.

Virüsler hücreye bazı spesifik reseptörler vasıtasıyla girer ve viral nükleik asitler değişik TLR'ler aracılığıyla saptanır. TLR'nin uyarılmasını takiben sinyali ileten UNC93B, TRIF ve MYD88 molekülleri aracılığıyla IRF-3, IRF-7 ve NF-κB yolları

aktive olur. Sonuç olarak Tip I IFN'lar üretilir. Tip I interferonlar reseptörlerine bağlandıktan sonra JAK1 ve TYK-2 sosforile olur ve STAT-1, STAT-2 ve IRF9 gibi sinyal iletim molekülerini aktive eder. Bu üçlü protein kompleksi heterotrimer şeklinde çekirdeğe doğru yer değiştirerek bir transkripsiyon aktivatörü olarak IFN'un indüklediği genlerin transkripsiyonunu sağlar<sup>(41,42)</sup>.

Spesifik enfeksiyöz bir etkene yakınlıkla giden atipik PİY'ler tarif edildikçe enfeksiyona genetik yakınlık kavramı gelişmiş ve artık belli bazı coğrafik alanlarda daha sık gözlenen enfeksiyonların genetik temelleri aranmaya başlanmıştır. Bunlardan malaria, şistozomia, leishmania ve lepra için yapılan bağlantı analizlerinde belirli lokuslarda ilişki gösterilmiş ve önemli ipuçlarına ulaşılmıştır<sup>(40-43)</sup>.

Sonuç olarak, sık görülen toplum kaynaklı enfeksiyöz etkenlerle ağır veya atipik geçirilen enfeksiyonların, katkıda bulunabilecek faktörler dışlandıktan sonra, bir genetik yakınlığa yani PİY'e işaret edebileceğinin belirlenmesi, PİY kavramının gerçek sınırlarının önümüzdeki yıllarda daha iyi şekilleneceğini göstermektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Haziran 2014 tarihine kadar Adana Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji polikliniğinde tanı alan ve takip edilen 192 tane primer immün yetmezlik hastasının dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Primer immün yetmezlik tanısı için ESID ve IUIS kriterleri kullanıldı<sup>(1,7)</sup>.

Hastaların yaş, cinsiyet, çevresel koşulları, akrabalık durumu, benzer hastalıktan kardeş ölüm öyküsü, enfeksiyon başlama yaşı, şikayetlerinin başladığı yaş ve tanı yaşları, klinik özellikleri, aile öyküsü ve laboratuvar bulguları incelendi. Bu kapsamda anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik öyküsü, ailede benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk hikayesi, başvuru anındaki klinik özellikleri, fizik muayene bulguları, eşlik eden hastalıklar, mutlak lenfosit sayıları, mutlak nötrofil sayıları, serum immünglobulin (Ig) seviyeleri, periferik kan lenfosit alt grupları, in vitro lenfoblastik transformasyon cevabı, tedaviler, takip durumları kaydedildi<sup>(8)</sup>.

Kontrolde tam kan sayımı ve Ig değerleri tekrar değerlendirilerek tanıları doğrulandı. Kronik akciğer hastalığı bulguları olan hastalara akciğere yönelik bilgisayarlı tomografisi (BT) ve gerektiğinde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekildi. Hastaların radyolojik incelemelerine göre akciğerde atelettazi, pnomoni, bronşiektazi, plevral effüzyon, abse, ampiyem varlığına göre katagorize edildi. Patolojik olan radyolojik görünümler takibe alındı. Hastalarda atopi, spesifik IgE pozitifliği ve deri prick testi (DPT)'nde duyarlılığın saptanması ile belirlendi.

Hastalarda tam kan sayımı (Beckman Coulter Gen-S, laser system) ve periferik yayma ile mutlak nötrofil ve lenfosit sayısı hesaplandı ve değerler yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırıldı. Serum Ig düzeyleri ve IgG alt grupları, nefelometrik yöntemle (Date Behring Marburg GmbH, Almanya) çalışıldı ve değerler yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırıldı<sup>(7,8)</sup>.

Periferik lenfosit alt gruplarının analizi dört renkli akım sitometri (BD FACS Calibur, BD Calibur, BD Biosciences, San Jose, California, ABD) yöntemiyle yapıldı. CD45FITC, CD14PE, CD3FITC, CD4PE, CD8APC, CD19FITC, CD16-56 PE,

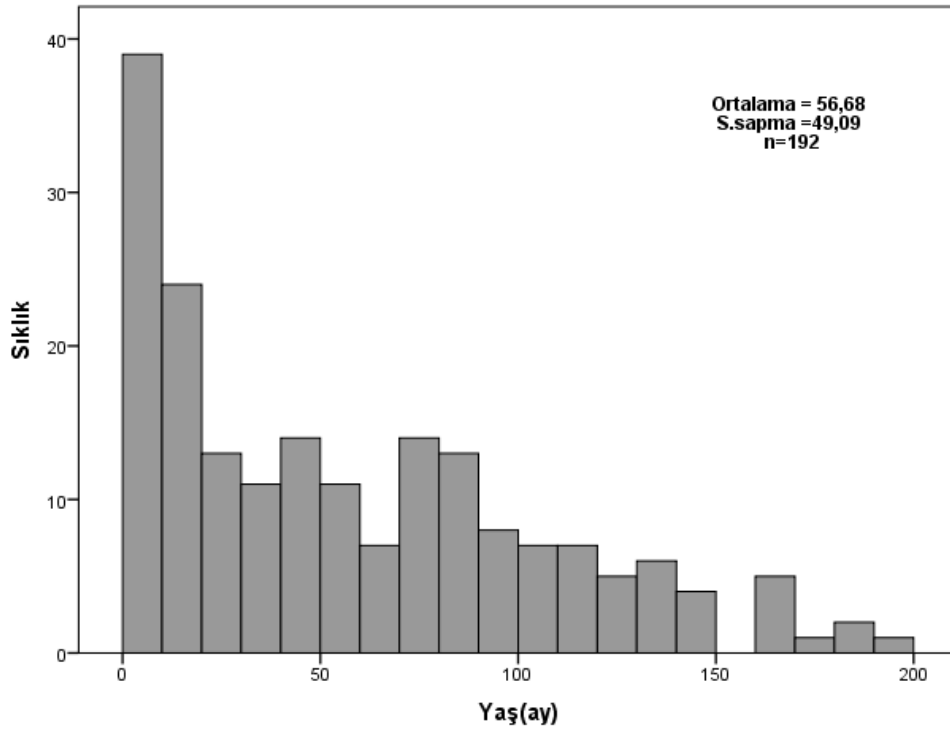
HLADR-PE ve HLA Class 1-PE monoklonal antikorları kullanıldı. İn vitro lenfosit çoğalma yanıtı, fitohemaglutinin (Irvine Scientific, Santa Ana, Kaliforniya) kullanılarak değerlendirildi.

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları özetlenirken tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kesikli olan değişkenler için (örneğin cinsiyet, bölge vb.) sayı ve yüzde; sürekli değişkenler özetlenirken ise ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değer kullanıldı. Değişken tipine uygun olarak box-plot, histogram ve sütun grafiği çizildi. Tanımlayıcı istatistikler elde edilirken ve grafik çiziminde IBM SPSS ver. 19.0 kullanıldı.

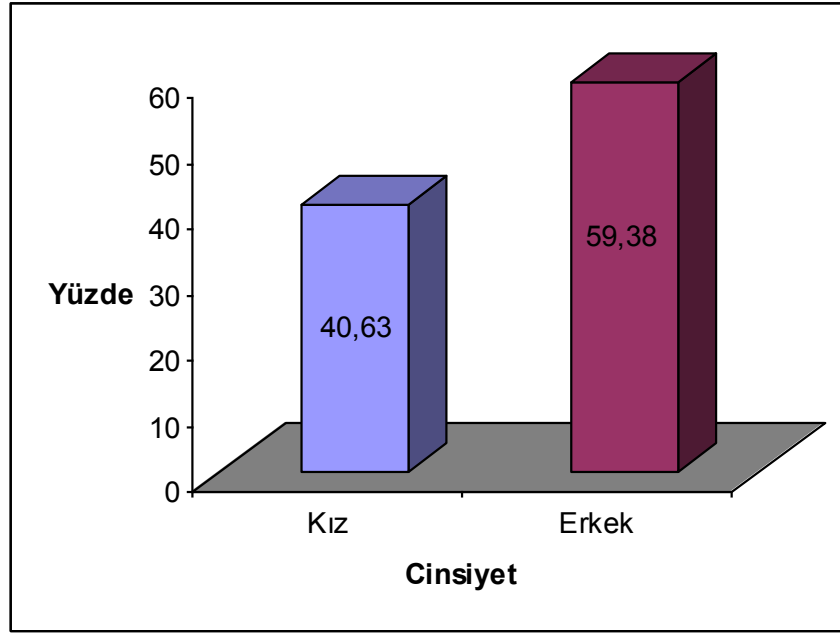
## 4.BULGULAR

Bu çalışmaya Haziran 2014 tarihine kadar Adana Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji polikliniğinde başvurmuş primer immun yetmezlik tanısı konan 192 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 1-190 ay arasında olup ortalama yaşları ( $\pm$ SD))  $56,68 \pm 49,09$  ay (alt-üst sınır:1-190 ay) idi (Şekil 2).



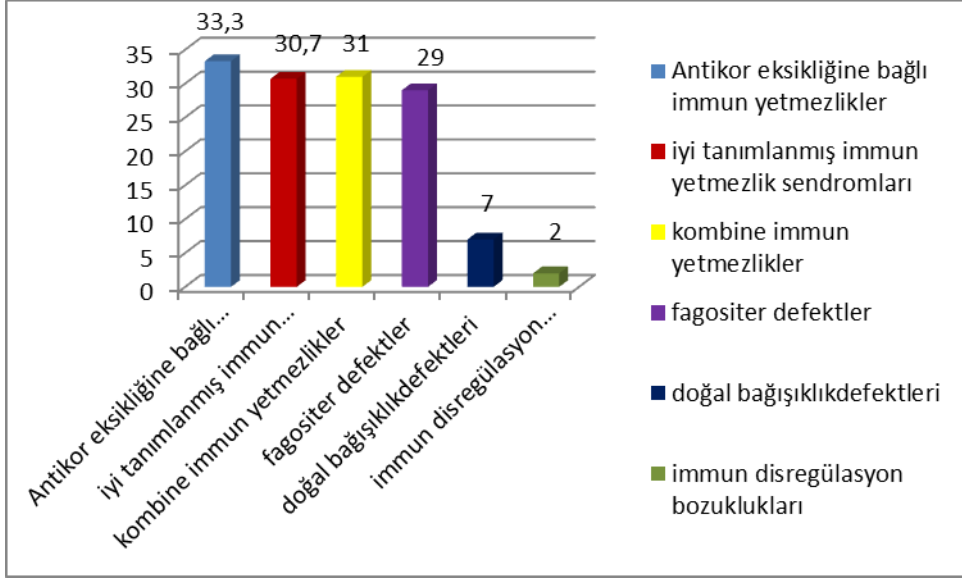
Şekil 2. Hastaların Yaş Dağılımı

Hastaların 78'i (%40,6) kız, 114'ü (%59,4) erkekti (Şekil 3). 192 hastamızın 42'si (%21,9) kırsal, 150'si (%78,1) kentsel bölgeden geliyordu .



Şekil 3. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Tanı alan ve takip edilen 192 hastanın hastalık gruplarına göre sınıflamasına baktığımızda 64'ünün (%33,3) antikör eksiklikleri, 59'unun (%30,7) iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları, 31'inin (%16,1) kombine immün yetmezlikler, 29'unun (%15,1) fagositer defektler, 7'sinin (%3,6) doğal bağışıklık defektleri, 2'sinin (%1) immün disregulasyon olduğu saptandı (Şekil 4). PIY hastalıklarına baktığımızda, bunların 44'ünün(%22,9) ataksi telenjektazi, 24'ünün (%12,5) ağır kombine immün yetmezlik, 23'ünün (%11,9) IgA eksikliği, 14'ünün (%7,2) kronik granümatöz hastalık, 13'ünün (%6,7) X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı), 13'ünün (%6,7) yaygın değişken immün yetmezlik, 9'unun (%4,6) hiperIgE sendromu, 10'unda (%5,2) süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, 7'sinin (%3,6) konjenital nötropeni (Kostman sendromu), 6'sının (3,1) hiperIgM sendromu olduğu görüldü. 6 hastamızda (%3,1) DiGeorge sendromu, 2'sinde (%1) Griselli sendromu, 7'sinde (%3,6) kronik mukokutanöz kandidiazis, 3'ünde (%1,5) IgM düşüklüğü, 4'ünde(%2) IgG3 subgrup eksikliği, 3'ünde (%1,5) IL-12 reseptör defekti, 1'inde (%1,9) CD4 eksikliği, 1'inde (%1,9) de Otoimmün poliglandüler sendrom Tip 1 (opgs tip 1) olduğu saptandı. Hastaların hastalıklar arasındaki cinsiyet dağılımlarında da belirgin farklılıklar tespit edildi (Tablo 5).



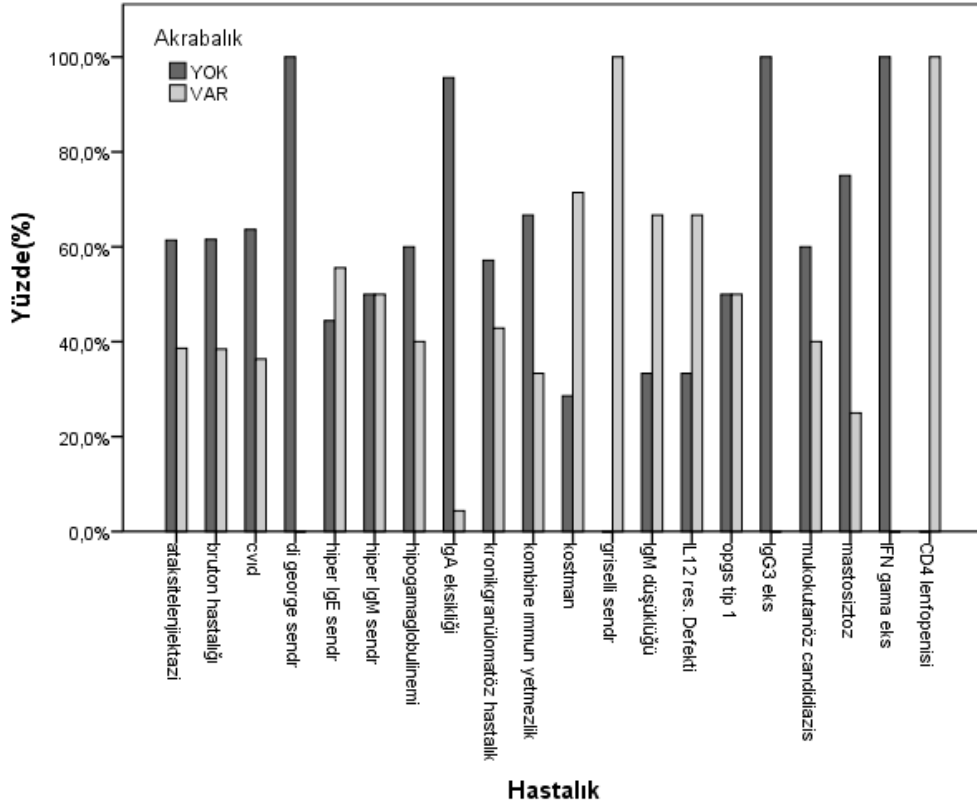
**Şekil4.Hastalık gruplarının dağılımı**

**Tablo 5. Hastalık türlerinin yüzde ve cinsiyet dağılımı**

Türü	n	%	Kadın	Erkek
Ataksi telenjektazi	44	22,9	25	19
X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı)	13	6,7	3	10
Ağır Kombine immun yetm	24	12,5	11	13
IgA eksikliği	23	11,9	9	14
Kronikgranüloamatöz hastalık	14	7,2	4	10
Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi	10	5,2	0	10
CVID	13	6,7	3	10
Hiper IgE sendr	9	4,6	3	6
Hiper IgM sendr	6	3,1	2	4
Konjenital nötropeni (Kostman send.)	7	3,6	4	3
DiGeorge sendromu	6	3,1	2	4
Griselli sendromu	2	1,0	0	2
KMK	7	3,6	4	3
IgM düşüklüğü	3	1,6	0	3
IgG3 eksikliği	4	2,0	2	2
IL-12 reseptör defekti	3	1,5	3	0
CD4 lenfopenisi	1	1,9	1	0
Opgs tip 1	2	1,0	2	0
IFN gama eks	1	1,9	0	1
TOPLAM	192		78	114

Hastalarda %35,94 (n:19) oranında anne- baba arasında akrabalık olduğu tespit edildi. Akrabalığın hastalık türlerine göre dağılımına baktığımızda ise DiGeorge tanısı ile takipli olan hastalarımızda anne-baba akrabalığına hiç rastlanmadığı, Griselli sendromu ve CD4 lenfopenisi nedeniyle takipli tüm hastalarımızda ise anne-baba akrabalığının varlığı tespit edildi. Akrabalık oranının ise en az selektif IgA eksikliğinde, en fazla ise konjenital nötropenide olduğu saptandı. %5,2'sinde kardeş ölüm öyküsü olduğu öğrenildi (Şekil 5).

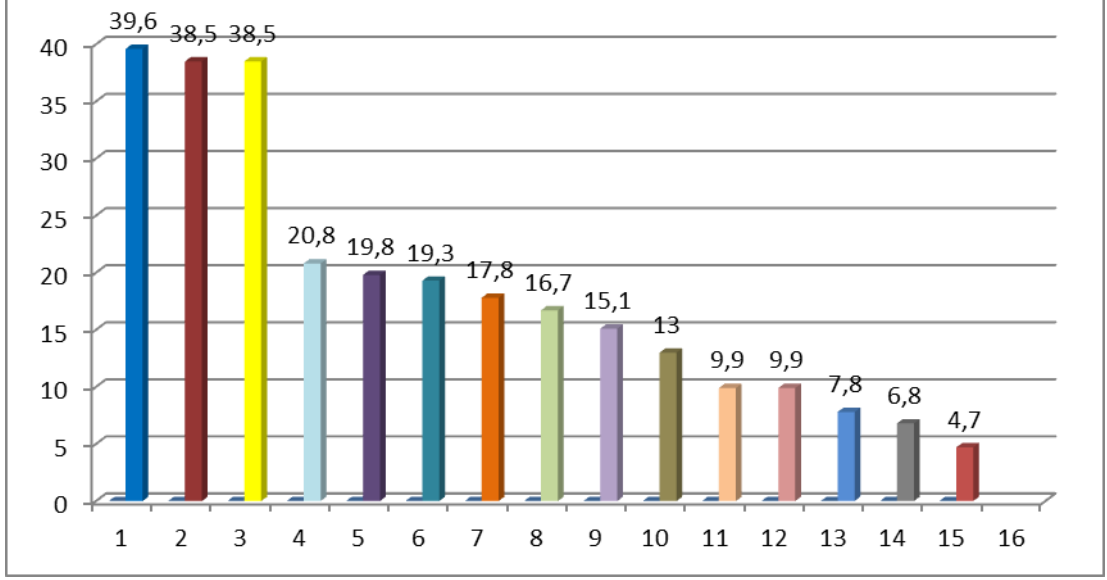




**Şekil 5. Akrabalığın Hastalık Türlerine Göre Dağılımı**

Hastaların polikliniğe başvurma nedenleri genellikle tekrarlayan enfeksiyonlardı. Hastaların %38,54 oranında sık enfeksiyon geçirme, buna eşlik eden %39,58 oranında ateş, %38,54 oranında öksürük, %20,8 oranında dengesiz yürüme, %19,27 oranında nefes darlığı ve hırıltılı solunum, %16,6 oranında vücutta atipik yerleşimli yara, %15,1 oranında telenjiyektazi, %13,2 oranında kusma, %9,89 oranında moniliazis, %9,8 oranında nöbet geçirme, %6,7 oranında sık balgam öyküsü, %4,6 oranında karın ağrısı, %7,8 oranında kaşıntı, , şikayetleri ile polikliniğe başvurdukları tespit edildi (Şekil 6).

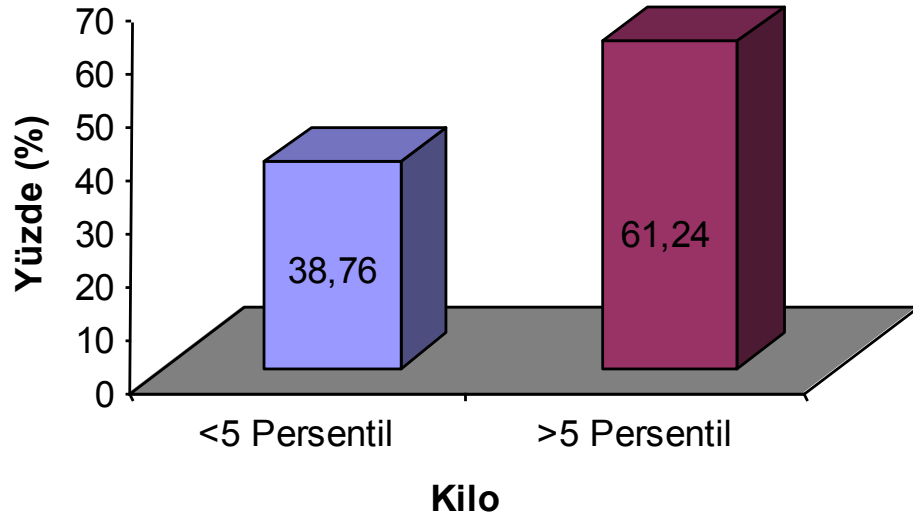
## Başvuru Şikayeti



Şekil 6. Hastaların Polikliniğe Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı

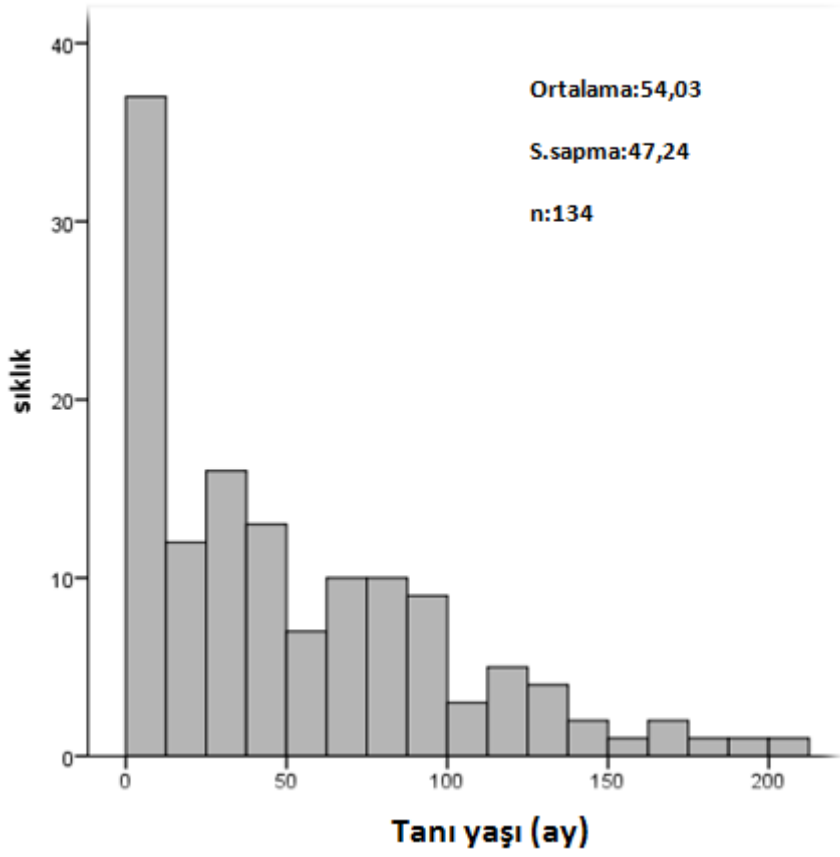
Polikliniğe başvuran hastaların yapılan fizik muayene incelemelerinde en fazla yürüme bozukluğuna (%21,35) rastlanmış olup bunu %17,1 oranında cilt döküntüsü, %17,7 oranında ral, %16,1 oranında telenjiektazi, %15,1'inde oral aft, %9,8'inde lap %6,25 oranında ronküs, %8,3 oranında üfürüm, %16,6 oranında hepatomegali, %4,1 oranında splenomegali takip etmiş olup kardiyak açıdan patolojik sese hiç rastlanmamıştır.

Hastaların kilo ve boy persentilleri yaş ve cinsiyet göz önünde bulundurularak incelendi. Hastaların %38,7'sinin kilosu, %32'sinin boyu <5p olarak saptandı. İki hastada ise boy ile ilgili kayıtlara rastlanmadı. (Şekil 7).

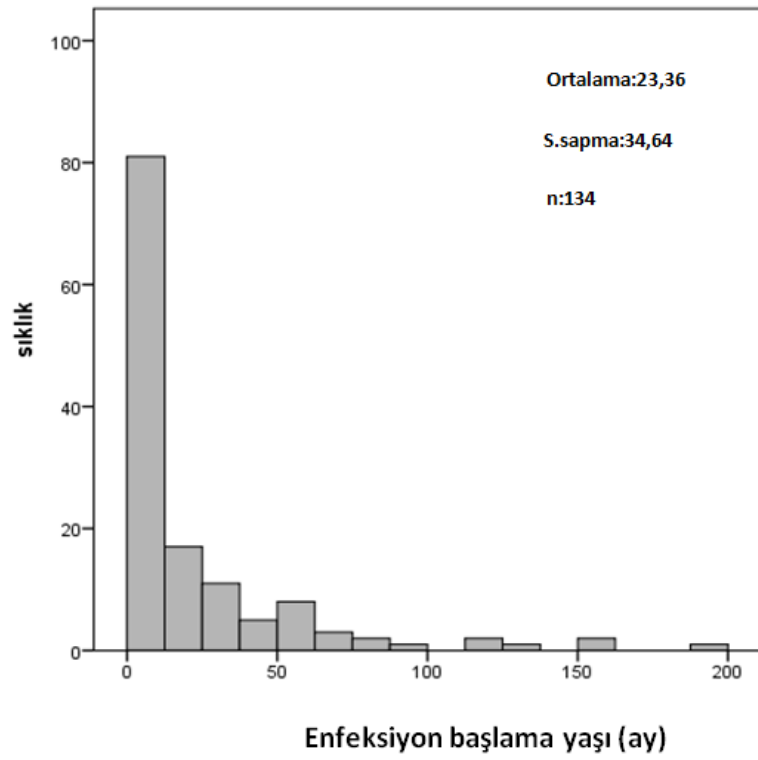


Şekil 7. Hastalarda kiloya göre persentil yüzdeleri

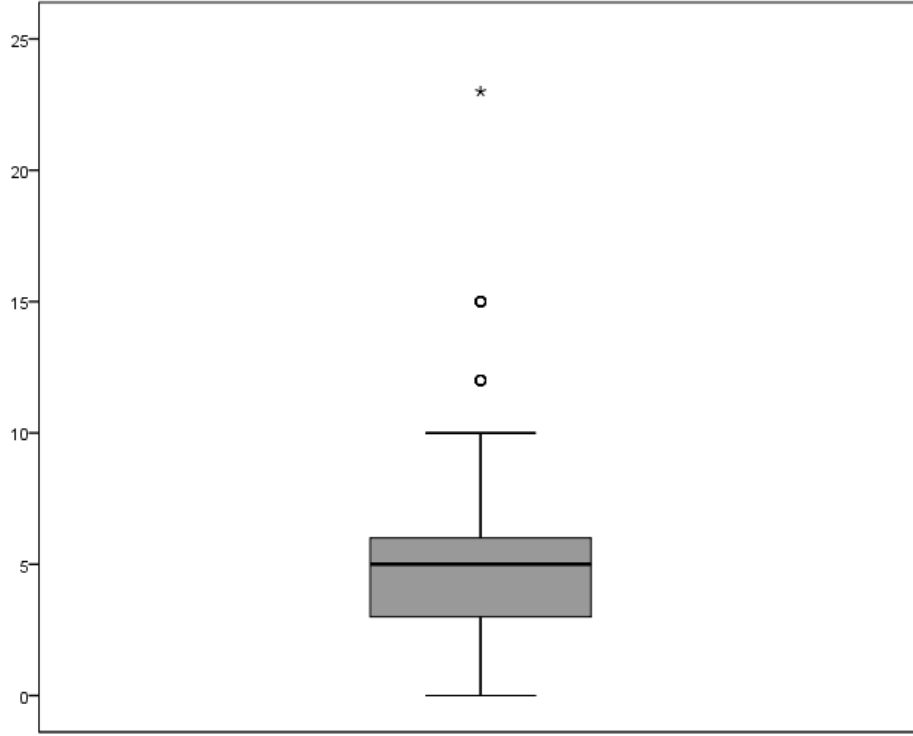
Hastaların tanı yaşlarının 1-207 ay arasında değiştiği, ortalama tanı yaşının ( $\pm$ SD)  $47,2 \pm 42$  (alt-üst sınır: 1-207 ay) olduğu saptandı. Enfeksiyon başlama yaşının 1-192 ay arasında değiştiği ortalama enfeksiyon başlama yaşının ( $\pm$ SD)  $34 \pm 8$  (alt-üst sınır: 1-192 ay) olduğu saptandı (Şekil 8 ve 9). İncelenen hastaların yılda en az hiç hasta olmadıkları en fazla hasta olanın ise yılda 23 defa hasta olduğu görüldü. Ortalama ( $\pm$ SD)  $5,6 \pm 3,8$  (alt-üst sınır: 0-23 adet/yıl) (Şekil 10).



Şekil 8. Hastaların Tanı Yaşının Dağılımı



Şekil 9. Hastaların Enfeksiyon Başlama Yaşlarına Göre Dağılımı

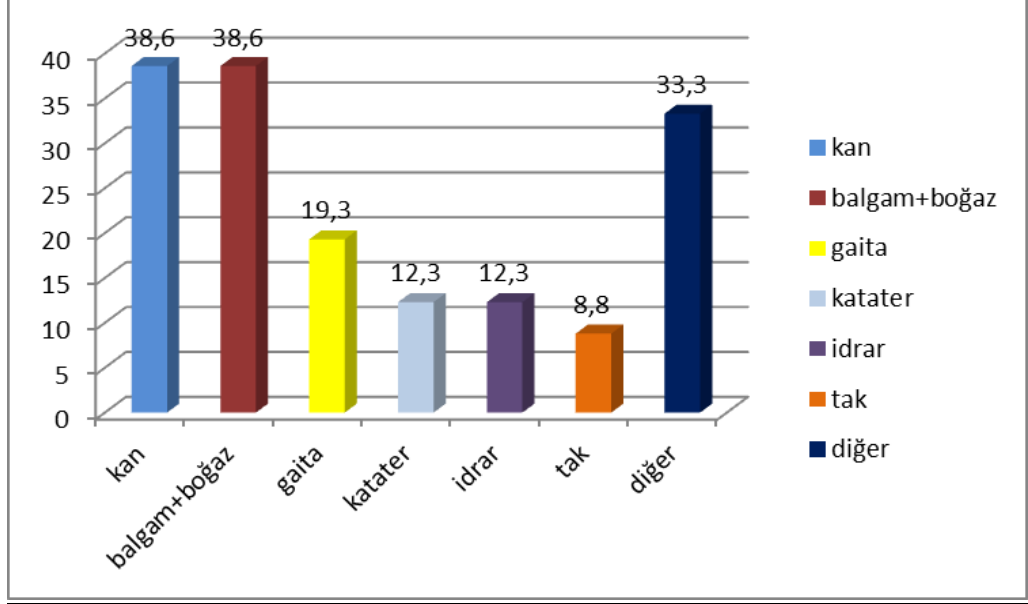


### Enfeksiyon Miktarı(adet/yıl)

Şekil 10. Hastaların Yıllık Enfeksiyon Miktarlarının Dağılımı

Hastaların 57'sinde (%29,7) üreme olduğu 134'ünde (%69,8) üreme olmadığı, 1 hastadaysa üremeye dair herhangi bir bilgi saptanmadı. Üremenin %38,6 oranında balgam ve boğaz, %38,6 oranında kan, %19,3 oranında gaita, %12,3 idrar, %12,3 oranındada katater, %8,8 tak, %33,3 oranındada diğer (bos, mide suyu, apse, burun sürüntüsü, bal, kulak sürüntüsü) kaynaklı olduğu görüldü. (Şekil 11).

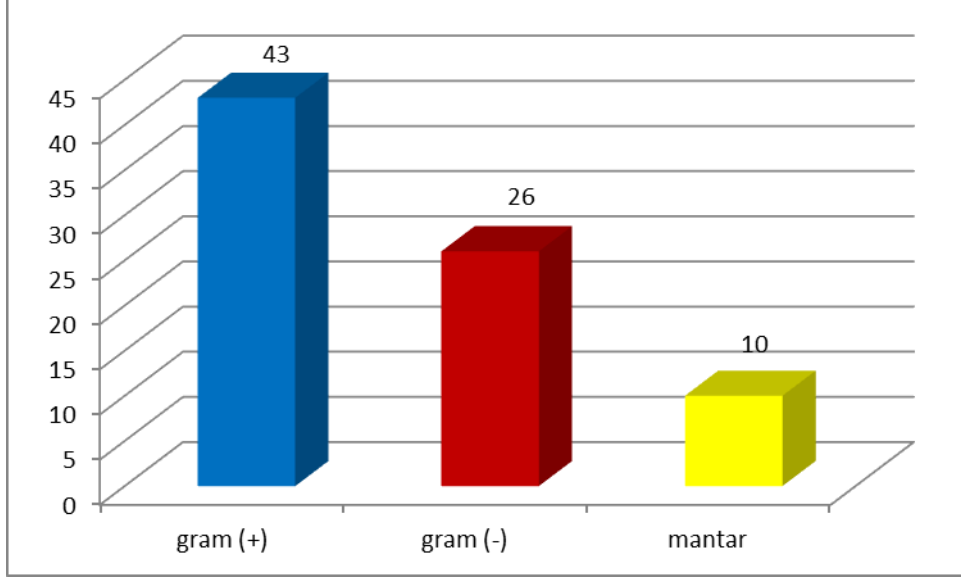
## Üreme Yeri



Şekil 11. Mikroorganizmaların Üreme Yerlerinin Dağılımı

Hastalarda kontrol üremelerde göz önüne alındığında en çok üremenin gram (+) bakteriler olduğu bunu gram (-) bakteriler ve mantarların izlediği görüldü. Tüm üremeler incelendiğinde üremelerin 43'ünün gram (+) bakteriler, 26'sının gram (-) bakteriler, 10'unun ise mantarlar olduğu görüldü (Şekil 12). Gram (+) bakteri üremelerinin 22 si *Staf. epidermidis*, 13'ü *Strep. viridans*, 8'i ise *Staf. aureus* olarak belirlenmiştir. Gram (-) bakterilerden ise *E. coli* 16 hastada, *Klebsiella* 8 hastada, *Pseudomonas* 2 hastada tespit edilmiştir. Hastaların 8'inde *Candida*, 2'sinde *Aspergillus* üremesi olmuştur.

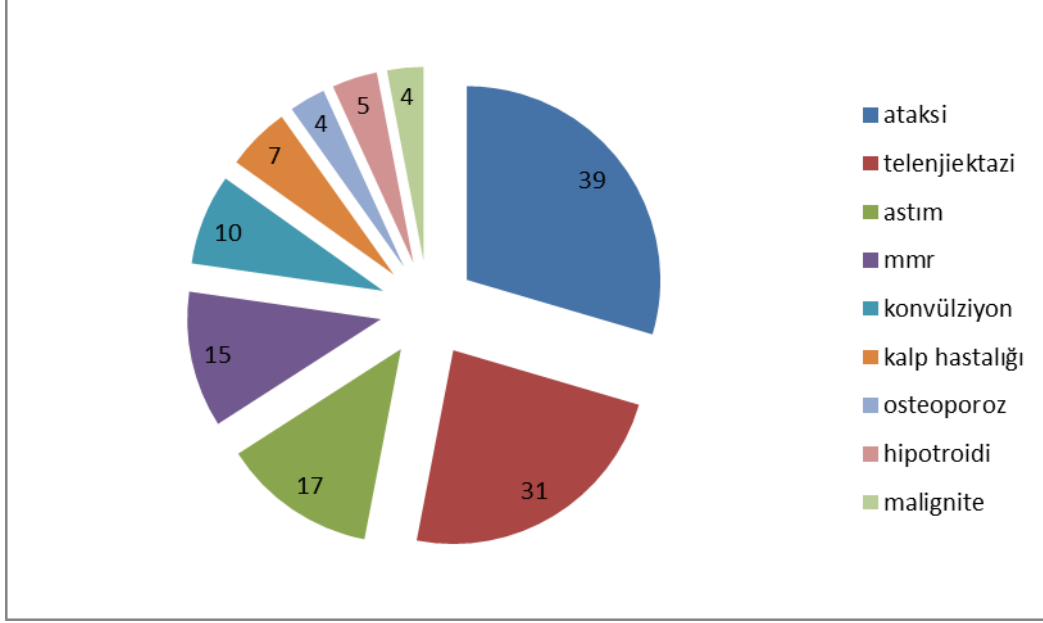
## Mikroorganizma Türü



Şekil 12. Mikroorganizmaların Görülme Sıklığı

Poliklinikte primer immun yetmezlik tanısı ile takipli olan hastalarımızın primer hastalıklarının yanında eşlik eden bazı hastalıklarda mevcut olduğu görüldü. Hastaların 39'unda (%20,3) ataksi, 31'inde (16,1) telenjiektazi, 17'sinde (%8,8) astım, 15'inde (%7,8) motor mental retardasyon (MMR), 10'unda (%5,2) konvülziyon, 7'sinde (%3,6) kalp hastalığı, 4'ünde (%2) osteoporoz mevcuttu. Bu hastalarımızın 31'inde hem ataksi hem telenjiektazi beraber bulunuyordu. Hastalarımızın 4'ünde bunlara eşlik eden malign neoplazım, 5'inde hipotroidi, 5'inde anemi, 3'ünde mikrosefali, 2'sinde vezikoureteral reflü (VUR), 1'inde hipoparatroidi, 1'inde reflü, 1'inde çomak parmak, 2'sinde strabismus, 1'inde sklerozan kolanjit, 1'inde kolelitiazis, 1'inde alopesi mevcut olup bu hastalıkların beraberliği de görüldü. Hastalarımızın 78'inde (%40,6) ise herhangi bir hastalığa rastlanmadı(Şekil 13).

## Eşlik Eden Hastalık

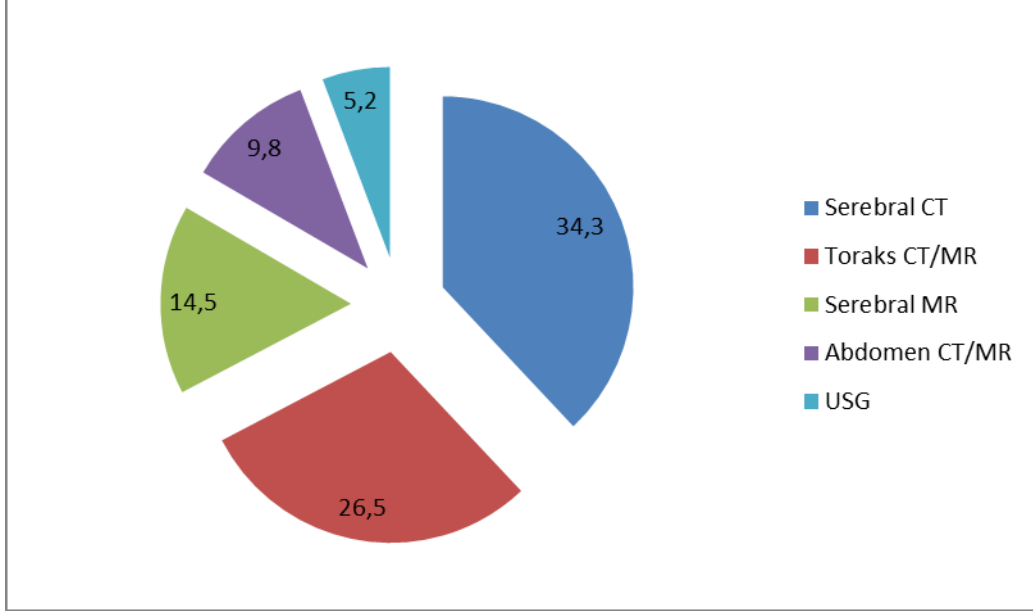


Şekil 13. Eşlik Eden Hastalıkların Sıklığı

Hastaların tanısında ve prognozlarının belirlenmesinde laboratuvar yöntemlere başvurulduğu gibi bazı görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılmıştır. Hastalarımızın %14,58'ine (n:28) kraniyal MR, %5,2'sine (n:10) kraniyal CT, %26,56'sına (n:50) toraks CT/HRCT/MR, %9,8'ine (n:19) abdomen CT/MR, %34,38'ine (n:66) herhangi bir nedenden dolayı USG çekildiği saptandı (Şekil 14). Yararlanılan bu görüntüleme yöntemleri sonrasında hastaların %6,7'sinde serebral atrofi, %9,8'inde akciğerde atelektazi, %15,6'sında konsolidasyon, %9,3'ünde plevral effüzyon, %3,1'inde akciğerde apse formasyonu, %3,1'inde akciğerde granülom, %6,7'sinde akciğerde nodül, %16,1'inde hiler ve paratrakeal lap, %9,9'unda bronşiektazi, %11,9'unda ise organomegali saptandı (Şekil 15).

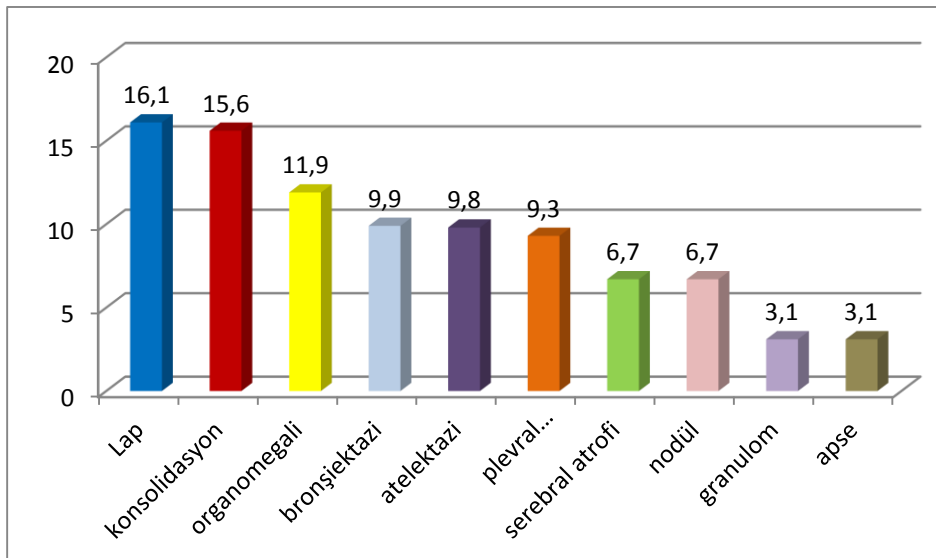


## Görüntüleme



Şekil 14. Radyolojik Görüntüleme Sıklığı

## Görüntüleme Bulguları



Şekil 15. Görüntüleme Bulgularının Dağılımı

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar sonuçlarında yaşa göre kategorize edilerek ayrı ayrı incelendi. Bakılan beyaz küre (WBC) sayısı 248-40300/mm<sup>3</sup> arasında olup ortalama beyaz küre değeri ( $\pm$ SD)) (11077 $\pm$ 6910) 9400/mm<sup>3</sup> (alt üst sınır: 248-40300/mm<sup>3</sup> arasındadır) idi. Yaşlara göre absolu nötrofil (ANS) ve absolu lenfosit sayısı (ALS) değerlendirildi. Hastaların ANS değeri 0-37076/mm<sup>3</sup> arasında olup ortalama ANS değeri ( $\pm$ SD)) (5808 $\pm$ 5005) 4377/mm<sup>3</sup>(alt üst sınır: 0-37076/mm<sup>3</sup> arasındadır) idi. Hastaların bakılan ALS değeri 0-15600/mm<sup>3</sup> arasında olup ortalama ALS değeri ( $\pm$ SD)) (3915 $\pm$ 2797) 3360/mm<sup>3</sup> (alt üst sınır: 0-15600/mm<sup>3</sup>) idi. Bakılan trombosit (PLT) sayısı 88000-981000/mm<sup>3</sup> arasında olup ortalama PLT değeri ( $\pm$ SD)) (403579 $\pm$ 167366) 372500/mm<sup>3</sup> (alt üst sınır: 88000-981000/mm<sup>3</sup> arasında) idi. Bakılan hemotokrit (HCT) değerleri 14-54mg/dl arasında olup ortalama HCT değeri ( $\pm$ SD)) (32,6 $\pm$ 5,7) 33mg/dl (alt üst sınır: 14-54mg/dl arasında) idi. Hastaların yaş grubuna göre değerlendirilen beyaz küre değerlerinin 128 hastada (%66,7) normal, 36 hastada (%18,8) yüksek, 27 hastada (%14,1) ise düşük olduğu saptandı. ANS sayısının ise yaş grubuna göre değerlendirilmesi sonrasında 135 hastada (%70,3) normal, 40 hastada (%20,8) yüksek, 16 hastada (%8,3) düşük olduğu saptandı. ALS sayısının ise yaş grubuna göre değerlendirilmesi sonrasında 132 hastada (%68,8) normal, 11 hastada (%5,7) yüksek, 48 hastada (%25) ise düşük olduğu saptandı (Tablo 6).

**Tablo 6. Hastaların Hemogram Sonuçlarının Ortalama Değerleri**

DEĞİŞKEN (mm <sup>3</sup> )	Ort. $\pm$ S.sapma Med(Min-Max) (mm <sup>3</sup> )	Veri yok n(%)
Beyaz küre (WBC)	11077 $\pm$ 6910 9400 (248-40300)	1(0,52)
Absolu nötrofil (ANS)	5808 $\pm$ 5005 4377 (0-37076)	1(0,52)
Absolu lenfosit (ALS)	3915 $\pm$ 2797 3360 (0-15600)	1(0,52)
Trombosit (PLT)	403579 $\pm$ 167366 372500 (88000-981000)	6(3,1)

Hastaların başvuru anındaki akut faz reaktan değerleri incelendiğinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) birinci dakikasında bakılan değerlerin 2-120mm arasında

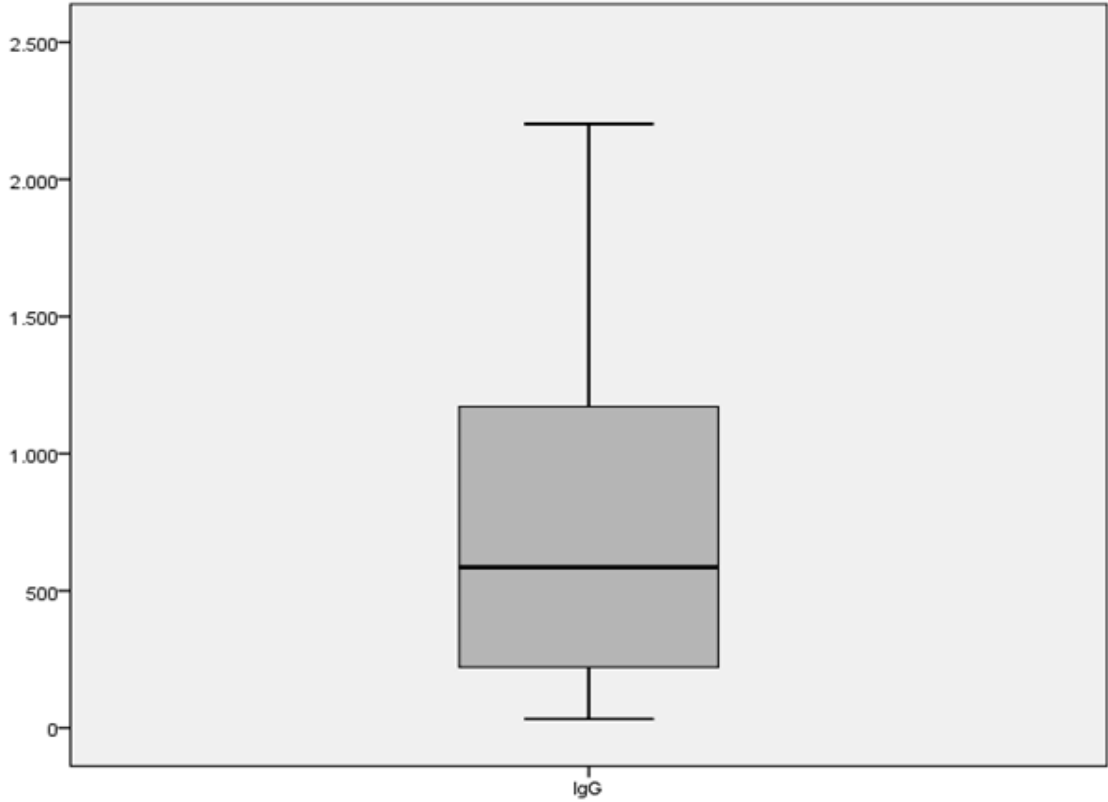
değiştii ortalama ( $\pm$ SD)) ( $21\pm 22$ ) 16 mm (alt üst sınır: 2-20mm arasında) saptandı. Sedimentasyon değerinin 5.dakika değeri ise 2-136mm arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) ( $29\pm 31$ ) 19mm (alt üst sınır: 2-136 mm arasında) saptandı. Bakılan prokalsitonin (PCT) değeri 0-44 ng/ml arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) ( $1,6\pm 5,7$ ) 0,12 ng/ml (alt üst sınır: 0-44 ng/ml arasında) idi. C-Reaktif protein (CRP) nin hastalardaki değerleri 0,1 mg/dl ile 248 mg/dl arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) ( $16,4\pm 37,5$ ) 3,3mg/dl (alt üst sınır: 0,1-248 mg/dl arasında) idi (Tablo 7)

**Tablo 7. Hastaların Akut Faz Reaktan Sonuçlarının Ortalama Değerleri**

DEĞİŞKEN	Ort. $\pm$ S.sapma Med(Min-Max)	Veri yok n(%)
<b>Sedimentasyon (SED) 1. dak</b>	21 $\pm$ 22 16 (2-120)	94(48,9)
<b>Sedimentasyon (SED) 5. dak</b>	29 $\pm$ 31 19 (2-136)	95(49,4)
<b>Prokalsitonin (PCT)</b>	1,6 $\pm$ 5,7 0,12 (0-44)	128(66,6)
<b>C-Reaktif protein (CRP)</b>	16,4 $\pm$ 37,5 3,3 (0,1-248)	85(44,2)

Hastaların immunglobulin değerleri yaşa göre incelendiğinde bakılan immunglobulin G (IgG) değerinin 33-2202 mg/dl arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) ( $765\pm 609$ ) 586 mg/dl (alt üst sınır: 33-2202 mg/dl arasında) saptandı. Hastaların 19'unda (%9,8) ise IgG verilerine ulaşılamadı. (Şekil 16). Hastalık gruplarına göre incelendiğinde ataksi telenjiektazili hastaların 25'inde (%86) yaşa göre normal veya normalden yüksek 4'ünde (%13,8) yaşa göre normalden düşük saptandı. X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı) tanısı ile takipli 13 hastada(%100) normalden düşük, CVID'li hastaların 3'ünde (%18,2) normal veya normalden yüksek 10'unda (%81,8) normalden düşük, DiGeorge sendromu nedeniyle takipli 6 (%100) hastanın hepsinde normal veya normalden yüksek, Hiper IgE sendromunun 9'unda (%100) normal veya normalden yüksek, Hiper IgM sendromlu hastaların 1'inde (%16,7) normal veya normalden yüksek 5'inde (%83,3) normalden düşük, süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi olan hastaların 10'unda (%100) normalden düşük tespit edildi. Selektif IgA eksikliği takibindeki 23 hastada (%100) IgG düzeyi normal veya normalden yüksek, KGH nedeniyle takipli 13 (%100) hastada normal veya normalden yüksek, kombine immun yetmezlikli hastaların 18'inde (%81,8) normal veya normalden yüksek, 4'ünde (%18,2) normalden düşük, konjenital nötropeni (Kostman sendromu)

nedeniyle takipli 8 hastada (%100), Griselli hastalığı taşıyan 2 hastada (%100), IgM düşüklüğü olan 3 hastada (%100), IL-12 reseptör defekti olan 2 hastada (%100), OPGS tip 1 tanı ile takipli 2 hastada (%100), IgG3 eksikliği olan 4 hastada (%100), kronik mukokutanöz kandidiazis tanılı 7 hasta (%100), IFN gama eksikliği olan 1 hasta (%100) ve CD4 lenfopenisi olan 1 hasta (%100) normal veya normalden yüksek saptandı (Tablo 8).



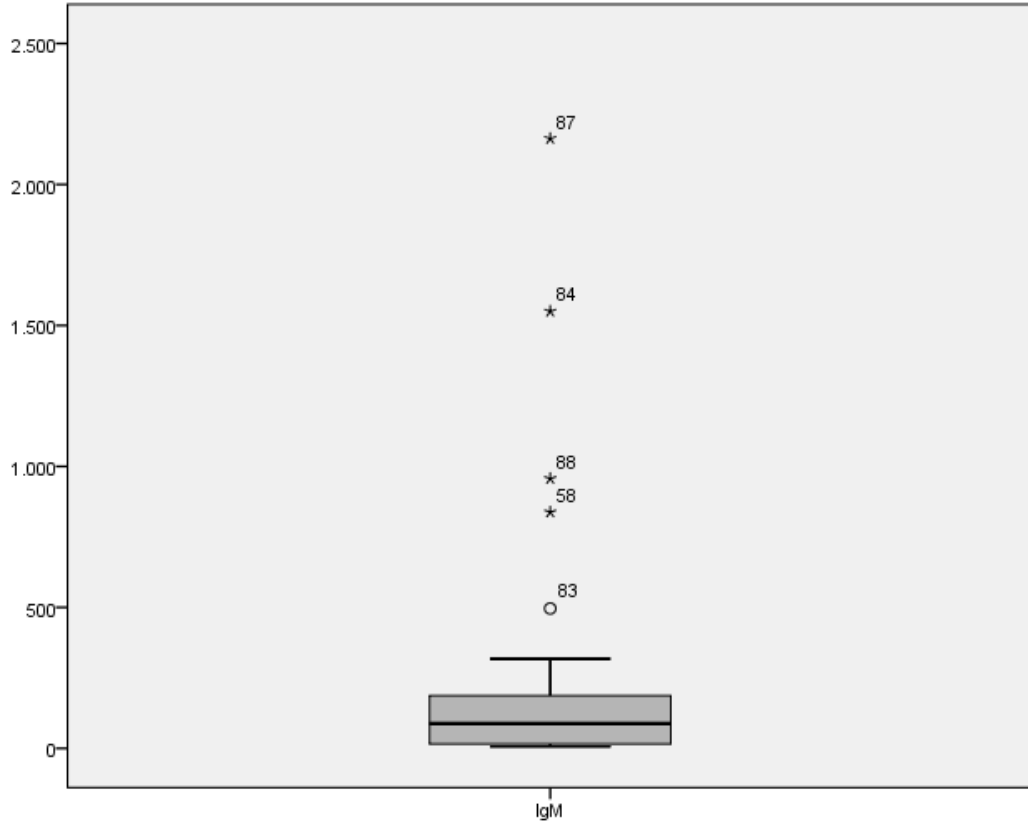
Şekil 16. IgG Değerlerinin Dağılımı

Tablo 8. Hastalıklara Göre Immunglobulin Değerlerinin Dağılımı

Hastalık türü	IgG		Veri yok n(%)
	Normal + normal üstü n(%)	Normalden düşük n(%)	
Ataksi telenjiectazi	25(86,2)	4(13,8)	15 (7,8)
X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı)	0(0)	13(%100)	0(0)
CVID	4(18,2)	9(81,8)	0(0)
DiGeorge	6(100)	0(0)	0(0)
Hiper IgE	9(100)	0(0)	0(0)
Hiper IgM	1(16,7)	5(83,3)	0(0)
Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi	0(0)	10(100)	0(0)

IgA eksikliği	23(100)	0(0)	0(0)
KGH	13(0)	0(0)	1(0,52)
Kombine immün yet.	18(81,8)	4(18,2)	2(1)
Konjenital nötrojeni (Kostman send.)	7(100)	0(0)	0(0)
Griselli	2(100)	0(0)	0(0)
IgM düşüklüğü	3(100)	0(0)	0(0)
IL-12 res. defekti	2(100)	0(0)	1(0,52)
Opgs tip 1	2(100)	0(0)	0(0)
Ig G3 eksikliği	4(100)	0(0)	0(0)
KMK	7(100)	0(0)	0(0)
IFN gama eksikliği	1(100)	0(0)	0(0)
CD4 lenfopenisi	1(100)	0(0)	0(0)

Hastaların bakılan Immunglobulin M (IgM) değerleri 6mg/dl ile 2163 mg/dl arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) (191 $\pm$ 371) 88mg/dl (alt üst sınır: 6mg/dl ile 2163 mg/dl arasında) saptandı. Hastaların 21'inde (%10,9) IgM verilerine ulaşamadı (Şekil 17). Hastalık gruplarına göre incelendiğinde ataksi telenjektazili hastaların 26'sında (%96,3) yaşa göre normal veya normalden yüksek 1'inde (%3,7) yaşa göre normalden düşük saptandı. X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı) tanısı ile incelenen 13 hastada (%100) normalden düşük, CVID'li hastaların 6'sında (%49,7) normal veya normalden yüksek 6'sında (%49,7) normalden düşük, DiGeorge sendromu nedeniyle takipli 6 (%100) hastanın hepsinde normal veya normalden yüksek, Hiper IgE sendromununun 9'unda (%100) normal veya normalden yüksek, Hiper IgM sendromlu hastaların 6'inde (%100) normal veya normalden yüksek, süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi olan hastaların 10'unda (%100) normal veya normalden yüksek tespit edildi. Selektif IgA eksikliği takibindeki 23 hastada (%100) IgM düzeyi normal veya normalden yüksek, KGH nedeniyle takipli 13 (%100) hastada normal veya normalden yüksek, kombine immün yetmezlikli hastaların 18'inde (%81,8) normal veya normalden yüksek, 4'ünde (%18,2) normalden düşük, IgM düşüklüğü olan 3 hastada (%100) normalden düşük, kronik mukokutanöz kandidiazis tanılı 6 hastada (%85,8) normal veya normalden yüksek 1 hastada (%14,2) normalden düşük, IFN gama eksikliği olan 1 hastada (%100), IL-12 reseptör defekti olan 2 hastada (%100), OPGS tip 1 tanı ile takipli 2 hastada (%100), IgG3 eksikliği olan 4 hastada (%100), CD4 lenfopenisi olan 1 hastada (%100), konjenital nötrojeni nedeniyle takipli 7 hastada (%100), Griselli hastalığı taşıyan 2 hastada (%100) normal veya normalden yüksek saptandı (Tablo 9).

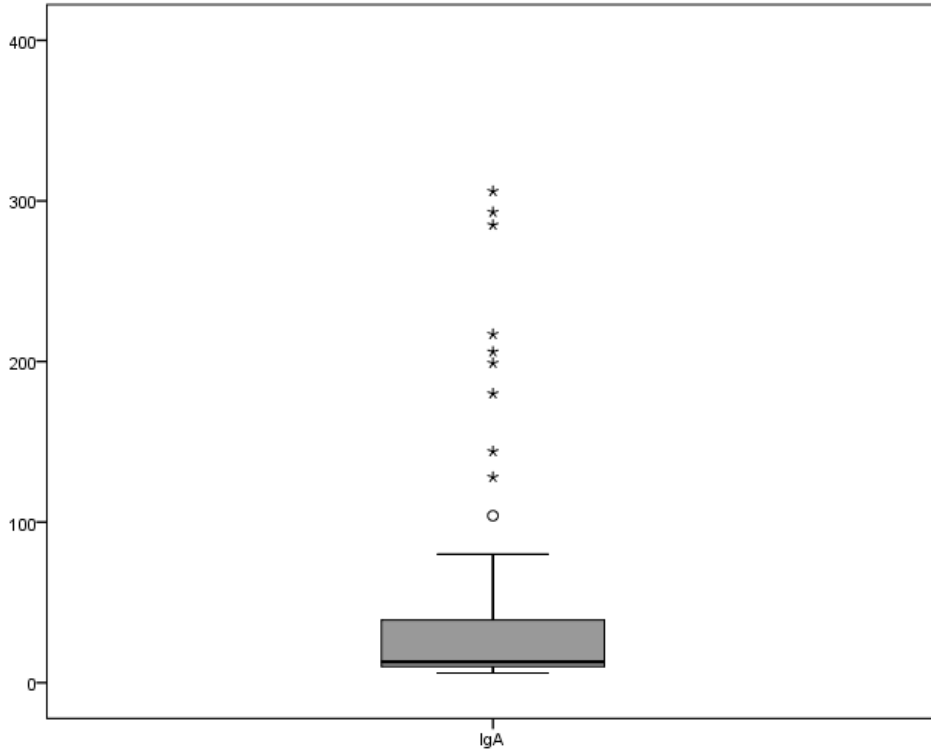


Şekil 17. IgM Değerlerinin Dağılımı

Tablo 9. Hastalıklara Göre IgM Değerlerinin Dağılımı

Hastalık türü	IgM		Veri yok n(%)
	Normal + normal üstü n(%)	Normalden düşük n(%)	
Ataksi telenjektazi	26(59)	1(2,4)	17(38,6)
X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı)	0(0)	13(% 100)	0(0)
CVID	6(49,7)	6(49,7)	1(0,52)
DiGeorge	6(100)	0(0)	0(0)
Hiper IgE	9(100)	0(0)	0(0)
Hiper IgM	6(100)	0(0)	0(0)
Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi	10(100)	0(0)	0(0)
IgA eksikliği	23(100)	0(0)	0(0)
KGH	13(0)	0(0)	1(0,5)
Ağır Kombine immun yet.	18(81,8)	4(18,2)	2(1)
Konjenital nötropeni (Kostman send.)	7(100)	0(0)	0(0)
Griselli	2(100)	0(0)	0(0)
IgM düşüklüğü	0(0)	3(100)	0(0)
IL-12 res. defekti	2(100)	0(0)	1(0,5)
Opgs tip 1	2(100)	0(0)	0(0)
Ig G3 eksikliği	4(100)	0(0)	0(0)
KMK	6(85,8)	1(14,2)	0(0)
IFN gama eksikliği	1(100)	0(0)	0(0)
CD4 lenfopenisi	1(100)	0(0)	0(0)

Hastaların immunglobulin değerleri yaşıa göre incelendiğinde bakılan immunglobulin A (IgA) değerinin 6-306 mg/dl arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) ( $51,2\pm 79,2$ ) 13 mg/dl (alt üst sınır: 6-306 mg/dl arasında) saptandı. Hastaların 24'ünün (%12,5) ise IgA verilerine ulaşılamadı. (Şekil 18). Hastalık gruplarına göre incelendiğinde ataksi telenjiektazili hastaların 12'sinde (%48) yaşıa göre normal veya normalden yüksek 13'ünde (%52) yaşıa göre normalden düşük saptandı. X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı) tanısı ile incelenen 13 hastada (%100) hastada normalden düşük, CVID'li hastaların 5'inde (%38,4) normal veya normalden yüksek 8'inde (%61,5) normalden düşük, DiGeorge sendromu nedeniyle takipli 6 (%100) hastanın hepsinde normal veya normalden yüksek, Hiper IgE sendromunun 9'unda (%100) normal veya normalden yüksek, Hiper IgM sendromlu hastaların 4'ünde (%66,7)normal veya normalden yüksek 2'sinde (%33,3) normalden düşük, Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi olan hastaların 10'unda (%100) normal veya normalden yüksek tespit edildi. Selektif IgA eksikliği takibindeki 23 hastada(%100)normalden düşük, KGH nedeniyle takipli 13 (%100) hastada normal veya normalden yüksek, kombine immun yetmezlikli hastaların 20'sinde (%90,9) normal veya normalden yüksek, 2'sinde (%9,1) normalden düşük, konjenital nötropeni (Kostman sendromu) nedeniyle takipli 6 hastada (%100) normal veya normalden yüksek, Griselli hastalığı taşıyan 2 hastada (%100) normalden düşük, IgM düşüklüğü olan 2 hastada (%66,7) normal veya normal den yüksek 1 hastada (%33,3), IL-12 reseptör defekti olan 2 hastada (%100), OPGS tip 1 tanı ile takipli 2 hastada (%100), IgG3 eksikliği olan 4 hastada (%100), kronik mukokutanöz kandidiazis tanılı 7 hasta (%100), IFN gama eksikliği olan 1 hasta (%100) ve CD4 lenfopenisi olan 1 hasta (%100) normal veya normalden yüksek saptandı (Tablo 10).



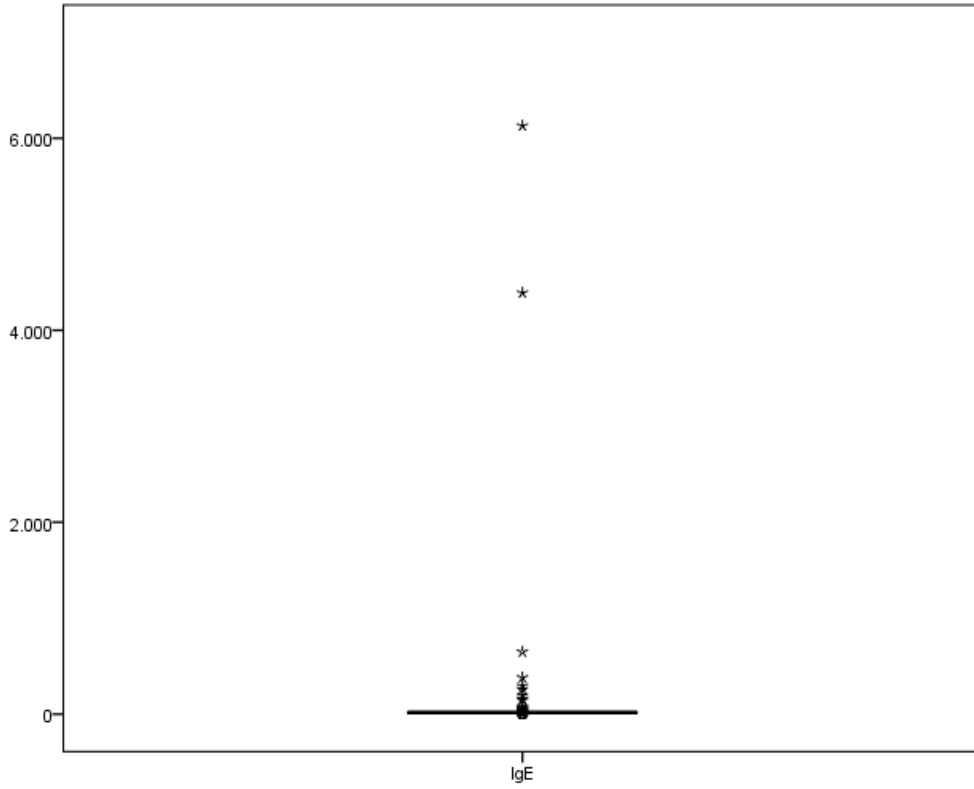
Şekil 18. IgA Değerlerinin Dağılımı

Tablo 10. Hastalıklara Göre IgA Değerlerinin Dağılımı

Hastalık türü	IgA		Veri yok n(%)
	Normal + normal üstü n(%)	Normalden düşük n(%)	
Ataksi telenjektazi	12(48)	13(52)	19(9,8)
X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı)	0(0)	13(% 100)	0(0)
CVID	5(38,4)	8(61,5)	0(0)
DiGeorge	6(100)	0(0)	0(0)
Hiper IgE	9(100)	0(0)	0(0)
Hiper IgM	4(66,7)	2(33,3)	0(0)
Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi	10(100)	0(0)	0(0)
IgA eksikliği	0(0)	23(100)	0(0)
KGH	13(100)	0(0)	1(0,5)
Ağır Kombine immün yet.	20(90,9)	2(9,1)	2(1)
Konjenital nötrojeni (Kostman send.)	6(100)	0(0)	1(0,5)
Griselli	0(0)	2(100)	0(0)
IgM düşüklüğü	2(66,7)	1(33,3)	0(0)
IL-12 res. defekti	2(100)	0(0)	1(0,5)
Opgs tip 1	2(100)	0(0)	0(0)
Ig G3 eksikliği	4(100)	0(0)	0(0)
KMK	7(100)	0(0)	0(0)
IFN gama eksikliği	1(100)	0(0)	0(0)
CD4 lenfopenisi	1(100)	0(0)	0(0)



Hastaların immunglobulin değerleri yaşıa göre incelendiğinde bakılan immunglobulin E (IgE) değerinin 2-6130 mg/dl arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) (238,6 $\pm$ 985,9) 19 mg/dl (alt üst sınır: 2-6130 mg/dl arasında) saptandı. Hastaların 24'ünde (%11,9) ise IgE verilerine ulaşılamadı. (Şekil 19). Hastalık gruplarına göre incelendiğinde ataksi telenjiektazili hastaların 2'sinde (%6,1) yaşıa göre normal veya normalden yüksek 31'inde (%93,9) yaşıa göre normalden düşük saptandı. X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı) tanısı ile incelenen 11 hastada (%100) hastada normalden düşük, COVID'li hastaların 3'ünde (%23) normal veya normalden yüksek 10'unda (%77) normalden düşük, DiGeorge sendromu nedeniyle takipli 4'ünde (%66,7) normal veya normalden yüksek 2'sinde (%33,3) normalden düşük, Hiper IgE sendromununun 8'inde (%100) normal veya normalden yüksek, Hiper IgM sendromlu hastaların 8'inde (%100) normal veya normalden yüksek, Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi olan hastaların 1'inde (%10) normal veya normalden yüksek, 9'unda (%90) normalden düşük tespit edildi. Selektif IgA eksikliği takibindeki 9 hastada (%40,9) IgE düzeyi normal veya normalden yüksek, 13 hastada (%59,1) normalden düşük, KGH nedeniyle takipli 10 (%83,3) hastada normal veya normalden yüksek, 2 hastada (16,7) normalden düşük , kombine immun yetmezlikli hastaların 3'ünde (%15,8) normal veya normalden yüksek, 16'sında (%84,2) normalden düşük, konjenital nötropeni (Kostman sendromu) nedeniyle takipli 4 hastada (%57,1) normal veya normalden yüksek 3 hastada (%49,2) normalden düşük, Griselli hastalığı taşıyan 2 hastada (%100) normalden düşük, IgM düşüklüğü olan 2 hastada (%66,7) normal veya normalden yüksek, 1 hastada (%33,3) normalden düşük, IL-12 reseptör defekti olan 1 hastada (%50) normal veya normalden yüksek, 1 hastada (%50) normalden düşük, OPGS tip 1 tanı ile takipli olan 1 hastada (%50) normal veya normalden yüksek, 1 hastada (%50) normalden düşük, IgG3 eksikliği olan 1 hastada (%25) normal veya normalden yüksek 3 hastada (%75) normalden düşük, kronik mukokutanöz kandidiazis tanılı 2 hastada (%28,5) normal veya normalden yüksek 5 hastada (%71,5) normalden düşük, IFN gama eksikliği olan 1 hasta (%100) ve CD4 lenfopenisi olan 1 hasta (%100) normal veya normalden yüksek saptandı (Tablo 11).



Şekil 19. IgE Değerlerinin Dağılımı

Tablo 11. Hastalıklara Göre IgE Değerlerinin Dağılımı

Hastalık türü	IgE		Veri yok n(%)
	Normal + normal üstü n(%)	Normalden düşük n(%)	
Ataksi telenjektazi	2(6,1)	31(93,9)	11(5,7)
X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı)	0(0)	11(100)	2(1)
CVID	3(23)	10(77)	0(0)
DiGeorge	4(66,7)	2(33,3)	0(0)
Hiper IgE	8(100)	0(0)	1(0,5)
Hiper IgM	0(0)	6(100)	0(0)
Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi	1(10)	9(90)	0(0)
IgA eksikliği	9(40,9)	13(59,1)	1(0,5)
KGH	10(83,3)	2(16,7)	2(1)
Ağır Kombine immün yet.	3(15,8)	16(84,2)	5(2,6)
Konjenital nötrojeni (Kostman send.)	4(57,1)	3(42,9)	0(0)
Griselli	2(100)	0(0)	0(0)
IgM düşüklüğü	1(50)	1(50)	1(0,5)
IL-12 res. defekti	1(50)	1(50)	1(0,5)
Opgs tip 1	1(50)	1(50)	0(0)
Ig G3 eksikliği	1(25)	3(75)	0(0)
KMK	2(28,5)	5(71,5)	0(0)
IFN gama eksikliği	1(100)	0(0)	0(0)
CD4 lenfopenisi	1(100)	0(0)	0(0)

Hastaların bakılan immunglobulin altgruplarıda yaşa göre değerlendirildi. Subgruplardan IgG1 değerinin 60-2800 mg/dl arasında ve ortalama değer ( $\pm$ SD)) (606,8 $\pm$ 517,9) 433 mg/dl ( alt üst sınır: 60-2800 mg/dl arasında) idi. Hastaların 85'inin (%44,2) IgG1 verilerine ulaşamadı. Altgruplardan IgG2 değerinin 14-629 mg/dl arasında ve ortalama değer ( $\pm$ SD)) (176,6 $\pm$ 166,8) 107 mg/dl ( alt üst sınır: 14-629 mg/dl arasında) idi. Hastaların 103'ünün (%53,6) IgG2 verilerine ulaşamadı. Subgruplardan IgG3 değerinin 3-193 mg/dl arasında ve ortalama değer ( $\pm$ SD)) (29,2 $\pm$ 32,7) 18 mg/dl ( alt üst sınır: 3-193 mg/dl arasında) idi. Hastaların 100'ünün (%52) IgG3 verilerine ulaşamadı. Subgruplardan IgG4 değerinin 2-478 mg/dl arasında ve ortalama değer ( $\pm$ SD)) (35,4 $\pm$ 74,7) 8 mg/dl ( alt üst sınır: 2-478 mg/dl arasında) idi. Hastaların 106'sının (%94,3) IgG4 verilerine ulaşamadı (Tablo 12).

**Tablo 12. Immunglobulin Altgruplarının Dağılımı**

DEĞİŞKEN	Ort. $\pm$ S.sapma Med(Min-Max) (mg/dl)	Veri yok n(%)
<b>Immunglobulin G1 (IgG1)</b>	606,8 $\pm$ 517,9 433 (60-2800)	85(44,2)
<b>Immunglobulin G2 (IgG2)</b>	176,6 $\pm$ 166,8 107 (14-629)	103(53,6)
<b>Immunglobulin G3 (IgG3)</b>	29,2 $\pm$ 32,7 0,12 (3-193)	100(52)
<b>Immunglobulin G4 (IgG4)</b>	35,4 $\pm$ 74,7 3,3 (2-478)	106(94,3)

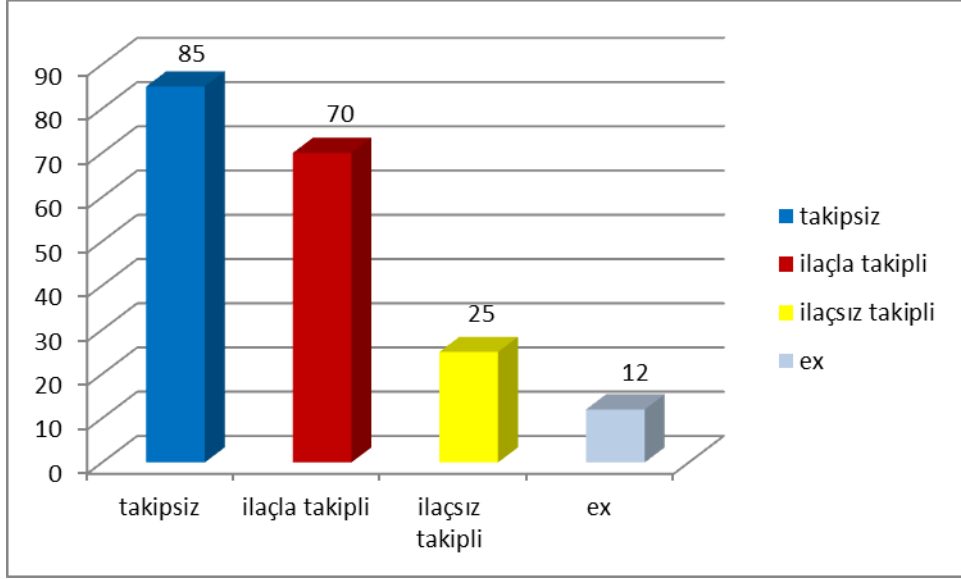
Hastaların immun yetmezlik panel sonuçları incelendiğinde CD3 değerinin 0-93,8 arasında ve ortalaması ( $\pm$ SD)) (56,9 $\pm$ 22,4) 62,6 (alt üst sınır: değerinin 0-93,8 arasında) idi. Hastaların 41'inde (%21,3) CD3 verileri bulunamadı. CD4 değerinin 0-97 arasında ve ortalaması ( $\pm$ SD)) (30,5 $\pm$ 15,6) 31,3 (alt üst sınır: değerinin 0-97 arasında) idi. Hastaların 47'inde (%24,4) CD4 verileri bulunamadı. CD8 değerinin 0,3-61,6 arasında ve ortalaması ( $\pm$ SD)) (30,5 $\pm$ 12,6) 30,5 (alt üst sınır: değerinin 0,3-61,6 arasında) idi. Hastaların 48'inde (%25) CD8 verileri bulunamadı. CD19 değerinin 0-95,4 arasında ve ortalaması ( $\pm$ SD)) (16,9 $\pm$ 14,9) 14,8 (alt üst sınır: değerinin 0-95,4 arasında) idi. Hastaların 44'inde (%22,9) CD19 verileri bulunamadı. CD20 değerinin 0,1-36,2 arasında ve ortalaması ( $\pm$ SD)) (8,09 $\pm$ 9,3) 6,4 (alt üst sınır: değerinin 0,1-36,2 arasında) idi. Hastaların 173'ünde (%90,1) CD20 verileri bulunamadı. CD16 56

değerinin 0-86,4 arasında ve ortalaması ( $\pm$ SD)) (16,4 $\pm$ 16,9) 9,9 (alt üst sınır: değerinin 0-86,4 arasında) idi. Hastaların 53'ünde (%27,6) CD16 56 verileri bulunamadı. HLADR değerinin 0,4-96,2 arasında ve ortalaması ( $\pm$ SD)) (32,7 $\pm$ 17,3) 30 (alt üst sınır: değerinin 0,4-96,2 arasında) idi. Hastaların 75'inde (%39) HLADR verileri bulunamadı. CD3DR değerinin 0-96,8 arasında ve ortalaması ( $\pm$ SD)) (14,7 $\pm$ 14,9) 9,1 (alt üst sınır: değerinin 0-96,8 arasında) idi. Hastaların 102'sinde (%53,1) CD3<sup>+</sup> HLADR<sup>+</sup> verileri bulunamadı (Tablo 13).

**Tablo 13. Hastaların İmmün yetmezlik Panel Sonuçlarının Dağılımı**

DEĞİŞKEN	Ort. $\pm$ S.sapma Med(Min-Max) (mg/dl)	Veri yok n(%)
CD3	56,9 $\pm$ 22,4 62,6 (0-93,8)	41(21,3)
CD4	30,5 $\pm$ 15,6 31,3 (0-97)	47(24,4)
CD8	30,5 $\pm$ 12,6 30,5 (0,3-61,6)	48(25)
CD19	16,9 $\pm$ 14,9 14,8 (0-95,4)	44(22,9)
CD20	8,09 $\pm$ 9,3 6,4 (0,1-36,2)	173(90,1)
CD16 56	16,4 $\pm$ 16,9 9,9 (0-86,4)	53(27,6)
HLADR	32,7 $\pm$ 17,3 30 (0,4-96,2)	75(39)
CD3DR	14,7 $\pm$ 14,9 9,1 (0-96,8)	102(53,1)

Retrospektif olarak incelediğimiz 192 hastamızın %42,2'sinin (n:85) takiplerine gelmediği, %36,4'ünün (n:70) trimetoprim-sülfometaksazol profilaksisi ve/ve ya intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi aldığı, %13'ünün (n:25) herhangi bir tedavi almaksızın takip edildiği, %6,2'sinin (n:12) takipleri sırasında ex oldukları saptandı (Şekil 20).



**Şekil 20. Hastaların Takip Durumlarına Göre Dağılımları**

## 5.TARTIŞMA

Primer immün yetersizlikler, immün sistem işlevlerinde bozukluklar ile ortaya çıkan, enfeksiyonlara duyarlılığın arttığı, otoimmün hastalık ve malignite oluşumuna yatkınlıkla tanınan hastalıklar grubudur<sup>(92)</sup>.

Primer immün yetersizliklerin, toplumda görülme oranı gelişmiş ülkelerde 1/10 000-1/100 000 arasında değişmekle birlikte, tüm PİY'ler göz önüne alındığında bu hastalıkların sıklığı 1/2 000-10 000 olarak bildirilmektedir<sup>(78)</sup>. Ülkemizde akraba evliliğinin %25-35 gibi yüksek oranlarda olması nedeniyle özellikle otozomal resesif (OR) geçiş gösteren PİY hastalıklarının daha sık görüldüğü bildirilmektedir<sup>(80,81)</sup>. Çocuk İmmünoloji ve Allerji Polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık %25'inde ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalarında yaklaşık %1'inde primer immün yetmezlik olduğunu saptadık. Bu oranlar primer immün yetmezliklerin sanıldığından daha sık görüldüğünü düşündürmektedir. Kütükçüler ve ark. Ege üniversitesi kapsamında yaptıkları retrospektif çalışmada PİY prevalansını 18,8/100.000, Kılıç ve ark. 45,2/100.000 olarak bulmuşlardır. Bu oran Kuveyt Uluslararası İmmün Yetmezlik kayıtlarında 11,98/100.000, İran kuzeybatı Türkler'inde 24/100.000 olarak bulunmuştur<sup>(76,48,92)</sup>.

Dünya genelinde, asemptomatik selektif IgA eksikliği dışındaki PİY sıklığının 1/10 000 olduğu tahmin edilirken, son yayınlarda 1/1 200-1/2 000 arasında değişmektedir. Ülkemizde bu hastalık grubunun insidansı bilinmemekle beraber akraba evliliği oranının yüksek olması bu hastalıklar yönünden önemli ölçüde risk oluşturmaktadır<sup>(82)</sup>.

Benzer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da antikor eksikliği en sık görülen immün yetmezlik grubudur. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlik %33,3 oranında saptanmış olup en sık görülen immün yetmezlik grubudur. Bunu %30,7 ile sendromların eşlik ettiği diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler, %16,1 ile kombine immün yetmezlikler takip etmektedir. ESID kayıtlarında toplam 35 merkezin verilerine göre 2386 hastadan (1539 erkek, 847 kadın) antikor eksiklikleri %67 oranında saptanmıştır. İran verilerine göre bu oran %38, Latin Amerika'dan sekiz ülkenin verilerine göre %58 olarak bulunmuştur<sup>(85,88)</sup>. Kütükçüler ve ark. antikor eksikliğini

%84.5 oranında bulmuşlardır<sup>(48)</sup>. Kılıç ve arkadaşlarının yapmış olduğu iki merkezli çalışmada bu oran %73,9 olarak bulunmuştur<sup>(92)</sup>. Bu durum, çalışmanın tek merkezli bir çalışma olması ve bölgemizde akraba evliliğinin sık görülmesi nedeni ile otozomal resesif geçiş gösteren hastalıkların daha sık görülmesiyle açıklanabilir. Ayrıca, ESID kayıt sistemine ağır seyirli ve genetik tanısı doğrulanmış immün yetmezliklerin daha fazla bildirildiği de bir gerçektir. Çalışmamızda Antikor eksikliği ile giden immün yetmezliklerden en sık görüleni (%11,9) ile selektif IgA eksikliği olmuştur. Avrupa İmmün Yetersizlikler Derneği (ESID) son yayınladığı 2011 yılına ait verilerde 13 708 kayıtlı PİY hastasından %21'lik bir oranla en sık görülenin CVID olduğunu bildirmiştir. Bunu %10,4 oranla selektif IgA eksikliği izlemiştir. Çalışmamızda kombine immün yetmezlik %12,5 oranında bulunmuş olup bu oran Fransada %14, İsrailde %16 ülkemizle benzer demografik özelliklerde olan İranda %3.16 olup ağır kombine immün yetmezlik alt tiplerini göz önünde bulundurmamışlardır<sup>(83)</sup>. Kütükçüler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ağır kombine immün yetmezlik %2.9, yaygın değişken immün yetmezlik %2.7 oranında olup, bizim çalışmamızda ağır kombine immün yetmezlik %12,5, yaygın değişken immün yetmezlik %5,7 oranında bulunmuştur<sup>(48,81)</sup>. Yaygın değişken immün yetmezlikli hastaların merkezimize sevk edilemeden enfeksiyonlardan ölmesiyle ülkemizdeki yaygın değişken immün yetmezlik sıklığının daha düşük oranlarda olduğunu düşünüyoruz. Bir diğer dikkat çekici özellik de ESID kayıt sisteminde tanı alan erişkin hastaların da kayıtlarının bulunması, bizim merkezimizin ise bir çocuk immünoloji merkezi olmasıdır. Bilindiği gibi yaygın değişken immün yetmezlik daha çok erişkin yaşlarda tanı alan bir immün yetmezliktir. Shabestari ve ark. ağır kombine immün yetmezliğin kuzeybatı İran Türklerinde en sık görülen primer immün yetmezlik olduğunu yayınlamıştır<sup>(78)</sup>. Güney Afrika, Mısır ve ESID verilerine göre T-B+ alt grubun daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ülkemizde akraba evliliğinin yaygın olmasından kaynaklı T-B- grubun kombine immün yetmezlikler içerisinde daha sık görüldüğü saptanmıştır<sup>(86)</sup>.

Kronik granülatöz hastalık İran, Tailand ve ESİD verilerine göre en sık görülen fagositer defektidir<sup>(87)</sup>. Oman'da 90 hasta üzerinden yapılan çalışmada kronik granülatöz hastalık sadece en çok görülen fagositer defekt değil en sık görülen primer immün yetmezlik hastalığı olarak da tespit edilmiştir. Ağır konjenital nötropeni ikinci en sık fagositer defektidir<sup>(93,87)</sup>. Fransa ve Norveçte ise ağır konjenital notropeni en

sık görülen fagositer defektir<sup>(79)</sup>. Bu tutarsızlığın nedeni ülkemizde konjenital nötropeninin aynı zamanda hematoloji birimleri tarafından da takip edilmesidir.

Akraba evlilikleri otozomal resesif ve multifaktöriyel geçişli hastalıkların riskini arttırır. Ülkemiz için bu durum halen sorun teşkil etmektedir. Bizim hastalarımızın ailelerinde akraba evliliği oranı oldukça yüksek bulunmuştur (%35,94) Yapılan benzer çalışmalarda olduğu gibi bizim serimizde de ağır kombine immün yetmezlik, fagositer işlev bozuklukları, yaygın değişken immün yetmezlikte akraba evliliği oranı yüksekti.

Çalışmamızda hastalarımızın 78'i (%40,6) kız, 114'ü (%59,4) erkekti. Kılıç ve ark. yapmış olduğu iki merkezli çalışmada 1435 hastanın 875'i (%60,9) erkek 560'ı (%39) kızdı. I.Reisli ve ark. 1054 hastada yaptıkları çalışmada ise hastaların 647'si (%61,4) erkek 407 (%38,6)'si kızdı. Oman'da 90 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 55'i (%61,1) erkek, 35'i (%38,9) kızdı<sup>(93)</sup>. Bu sonuçlar bize primer immün yetmezlik hastalıklarının erkeklerde kızlara oranla daha fazla görüldüğünü düşündürdü.

Çalışmamızda enfeksiyon başlama yaşının 1ay ile 192 ay arasında değiştiği ortalama enfeksiyon başlama yaşının ( $\pm$ SD)34 $\pm$ 8 (ort: 42 ay) olduğu saptandı. Hastaların tanı yaşlarının 1 ay ile 204 ay arasında değiştiği tanı yaşının ( $\pm$ SD) 47,2 $\pm$  42 (ort: 89 ay) olduğu saptandı. Kılıç ve ark. iki merkezli yaptıkları çalışmalarda hastaların enfeksiyon başlama yaşlarını 2,47  $\pm$ 3,4 yıl (ort: 49 ay) ,tanı yaşlarını ise 26,9 $\pm$ 42,4 ay (ort 137ay) bulmuşlardır<sup>(92)</sup>. Verilerimize baktığımızda kombine immün yetmezliklerin yapılan benzer çalışmalarda olduğu gibi tanı yaşlarının diğer gruplardan daha erken olduğu ortaya çıkmıştır. Bu sonuç tarafımızca yapılan çalışma ile ülkemizde iki merkezli yapılan çalışma arasında anlamlı benzerliği ortaya koymuştur. I.Reisli ve ark. tanı yaşını 9.9 ay olarak belirlemişlerdir<sup>(48)</sup>.

Çalışmamızda hastaların %60'ı 1-5 yaş arasında başvurmuştu. Kreş ve yuva gibi kalabalık ortamlarda bulunma ve oyun çocukluğu dönemi göz önüne alındığında sık enfeksiyon geçiren hastaların en çok 1-5 yaş arasında başvurması şaşırtıcı değildir. Primer immün yetersizlik saptanan hastaların da %57,7'si 1-5 yaş arasında başvuran hastalardı. Bunlardan %40'ının bir yaş altında, %40'ının 1-5 yaş, %15'inin 5-16 yaş arasında ve %5'inin erişkin dönemde tanı alması öngörülmektedir. Çalışmamıza sık enfeksiyon geçiren çocuklar alındığından yaşa göre PİY tanısı alma oranları oldukça farklı bulunmuştur. Kliniğimizde bir yaşın altındaki çoğu hasta sık enfeksiyon geçirme öyküsü ile değil, enfeksiyon servisine sepsis, menenjit, pnömoni, organ apsisi, kronik



ishal yakınmaları ile yatırılan veya anormal fenotip (Digeorge send. Griselli send. gibi) gibi bulgular nedeniyle şüphelenilerek tanı almaktadır. Sağlıklı çocukların da sık enfeksiyon geçirdiği bir dönem olması nedeniyle 1-5 yaş aralığı, PİY tanısının atlanmaması gereken bir dönemdir<sup>(92)</sup>.

Çalışmamızda başvuru yaşı arttıkça selektif IgA eksikliği tanısı alma oranında artış saptandı. Selektif IgA eksikliği toplumda %85-90, asemptomatik olarak da 1/142-1/15 000 arasında görülmektedir. Hastaların polikliniğe en sık başvurdukları şikayet %38,54 oranında sık enfeksiyon geçirme öyküsüdür. Tekrarlayan sinopulmoner ve sindirim sistemi enfeksiyonları en sık görülen enfeksiyonlardır. SGH altı aydan sonra IgG'nin normal seviyesinin 2SD altında saptanması, normal B hücre sayısı ve 2-3 yaşa kadar normale dönmesi ile tanımlanır . Çoğu hasta 6-12 ay arası tanı alır. Çalışmamızda da hastaların %60'ı 0-1 yaş grubunda başvuran hastalardı, başvuru yaşı arttıkça SGH görülme oranları düşmekteydi.

Yaygın değişken immün yetmezlik de farklı klinik özellikleri ve immünolojik bozuklukların çeşitliliği ile kompleks bir hastalıktır. Hastanemiz genel polikliniklerine başvuran beş yıllık hasta sayısına göre yaygın değişken immün yetmezlik yaklaşık olarak 1/6600 oranında saptanmıştır. Bu oran toplumdaki sıklığı yansıtmasa da, tekrarlayan enfeksiyonları olan çocuklardaki hastalık sıklığı hakkında bilgi vermektedir. Primer immün yetmezliklerde tanının konulmasındaki gecikme komplikasyonların gelişmesine neden olabilmektedir. Özellikle tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, yaygın değişken immün yetmezlikli hastalarda kronik akciğer hastalığı ve bronşektazi gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Düzenli IVIG replasmanının yanı sıra antibiyotik tedavisi, bronkodilatörler, lokal antiinflamatuvar ajanlar ve fizyoterapinin akciğer hasarının ilerlemesini önlemede rol oynadığı bildirilmiştir<sup>(88)</sup>. Ne kadar erken tanı konulursa, bu komplikasyonları o kadar azaltmak mümkündür. Çalışmamızda başvuru yaşı arttıkça XLA (Bruton agamaglobülinemisi) tanısı alma oranları da artış göstermekteydi. XLA sıklıkla bir yaşından sonra tekrarlayan bakteriyel akciğer enfeksiyonları, otitis media, sinüzit ve sindirim sisteminde enfeksiyonlarla bulgu verir<sup>(90)</sup>. Ağır kombine immün yetmezlikli bebeklerde bakteriyel, viral, protozoal ve fungal ajanlarla ağır enfeksiyonlar sık görülmekte ve hastalar, immün rekonstitüsyon yapılmadığı takdirde genellikle hayatın ilk yılı içinde kaybedilmektedir<sup>(91)</sup>. En sık etkilenen sistemler solunum sistemi ve gastrointestinal sistem olup, çalışmalarda en sık

saptanan klinik bulguların persistan ishal (%61), akciğer infeksiyonu (%58) ve oral kandidiyazis (%34) olduğu rapor edilmiştir. Bizim hastalarımızda en sık klinik bulgular %38,54 oranında sık enfeksiyon geçirme (üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu), %17,8 oranında ishal, %9,89 oranında oral kandidiyazis saptanmıştır. Bunlardan özellikle oral kandidiyazis ailelerin dikkatini çekmesi ve hekimler tarafından kolay saptanması nedeni ile uyarıcı bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Süt çocukluğu döneminde tedaviye dirençli ve tekrarlayan oral kandidiyazisi olan çocuklar T-hücre yetmezlikleri açısından değerlendirilmelidir<sup>(89)</sup>.

Polikliniğe başvuran PİY hastalarının yapılan fizik muayenesinde %21,35 oranı ile en sık yürüme bozukluğuna rastlandı. Bunu %17,1 oranında cilt döküntüsü, %17,7 oranında ral izledi. Hastalarımızın %38,6'sında büyüme gelişme geriliğine rastlandı. Reda ve ark. PİY hastaları arasında büyüme gelişme geriliği oranını %28 olarak saptamışlardır. İ.Reisli ve ark. ise büyüme gelişme geriliğini %10,7 olarak saptamışlardır<sup>(48)</sup>. Büyüme ve gelişme geriliği SCID, hiper IgM, enteropati ve sık ağır enfeksiyon geçiren, tedavisi geciken olgularda rastlanmaktadır. Her ne kadar hasta sayısı az olsa da hiper IgM ve nötrofil sayı/işlev bozukluklarında da büyüme-gelişme geriliği saptanmıştır. Primer immün yetersizlik dışı hastalarda da büyüme-gelişme geriliği saptanması, beslenme bozukluğunun yanı sıra sosyoekonomik koşulların da yetersiz olduğu durumlarda sık enfeksiyon görülebildiğinin göstergesidir<sup>(78)</sup>.

Pediatric hekimleri tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları geçiren hastalarda immün yetmezlik tarama panellerinin yanında, görüntüleme yöntemlerini de unutmamalıdır. Hastaların tanısında ve prognozlarının belirlenmesinde laboratuvar yöntemlere başvurulduğu gibi bazı görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılmıştır<sup>(81)</sup>. Hastalarımızın %26,56'sına (n:50) toraks CT/HRCT/MR çekilmiş %9,8'inde akciğerde atelektazi, %15,6'sında konsolidasyon, %9,3'ünde plevral effüzyon, %3,1'inde akciğerde apse formasyonu, %3,1'inde akciğerde granülom, %6,7'sinde akciğerde nodül, %16,1'inde hiler ve paratrakeal lap, %9,9'unda bronşiektaziye rastlanmıştır. İ.Reisli ve ark. Konya ve çevresinde yapmış olduğu 1054 olgunun katıldığı retrospektif çalışmada Altmış üç (%6) hastada BT ve/veya YRBT ile kronik akciğer bulguları (11 hastada atelektazi, 15 hastada bronşiektazi, 37 hastada ise fibrotik değişiklikler, peribronşiyal kalınlaşma ve buzlu cam görünümü) tespit edildi. Primer immün yetmezlikli hastalarımızın 63 (%6)'ünde kronik akciğer bulguları tespit edildi. Bu sonuç

Türkiye’de primer immün yetmezlik nedeniyle takipli olan hastalarda kronik akciğer hastalıklarının görülme olasılığının yüksek olduğunu düşündürdü<sup>(92)</sup>.

Sonuç olarak bu retrospektif çalışma, Adana ve çevresinde primer immün yetmezlik hastalıklarının sık görüldüğünü düşündürmüştür. Primer immün yetmezliklerin erken tanı ve tedavisi ölüm ve komplikasyon riskinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu açıdan çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının hastaların immünoloji merkezlerine yönlendirilmesinde rolü olduğu düşünülürse, bu hekim grubunun eğitiminin önemi anlaşılacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmada Haziran 2014 tarihine kadar Adana Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji polikliniğinde takip edilmiş, takipten çıkarılmış ve takip edilmekte olan primer immün yetmezlik tanısı konan 192 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

2. Hastaların yaş, cinsiyet, çevresel koşulları, akrabalık durumu, benzer hastalıktan kardeş ölüm öyküsü, enfeksiyon başlama yaşı, şikayetlerinin başladığı yaş ve tanı yaşları, klinik özellikleri, aile öyküsü ve laboratuvar bulguları incelendi.

3. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 1-190 ay arasında olup ortalama yaşları ( $\pm$ SD)) 56,68 $\pm$ 49,09 ay (alt-üst sınır:1-190 ay) idi.

4. Hastaların 78'i (%40,6) kız, 114'ü (%59,4) erkekti.

5. Hastalarımızın 42'si (%21,9) kırsal, 150'si (%78,1) kentsel bölgeden geliyordu.

6. Hastaların primer immün yetmezlik profiline baktığımızda 64'ünün (%33,3) antikör eksiklikleri, 59'unun (%30,7) iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları, 31'inin (%16,1) kombine immün yetmezlikler, 29'unun (%15,1) fagositer defektler, 7'sinin (%3,6) doğal bağışıklık defektleri, 2'sinin (%1) immün disregulasyon olduğu saptandı.

7. Hastaların 44'ünün(%22,9) Ataksi telenjiektazi, 24'ünün (%12,5) Kombine immün yetmezlik, 23'ünün (%11,9) IgA eksikliği, 14'ünün (%7,2) Kronik granülomatöz hastalık, 13'ünün (%6,7) X'e bağlı agamaglobulinemi(Bruton hastalığı), 13'ünün (%6,7) Yaygın değişken immün yetmezlik, 9'unun (%4,6) HiperIgE sendromu, 10'unda (%5,2) süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, 7'sinin (%3,6) konjenital nötropeni (Kostman sendromu), 6'sının (3,1) HiperIgM sendromu olduğu görüldü. 6 hastamızda (%3,1) DiGeorge sendromu, 2'sinde (%1) Griselli sendromu, 7'sinde (%3,6) Kronik mukokutanöz kandidiazis, 3'ünde (%1,5) IgM düşüklüğü, 4'ünde(%2) IgG3 subgrup eksikliği, 3'ünde (%1,5) IL-12 reseptör defekti, 1'inde (%1,9) CD4 eksikliği, 1'inde (%1,9) de Otoimmün poliglandüler sendrom Tip 1 olduğu saptandı.

8. Hastaların hastalıklar arasındaki cinsiyet dağılımlarında da belirgin farklılıklar tespit edildi.

9. Hastalarda %35,94 (n:19) oranında anne- baba arasında akrabalık olduğu tespit edildi. Akrabalığın hastalık türlerine göre dağılımına baktığımızda ise DiGeorge tanısı ile takipli olan hastalarımızda anne-baba akrabalığına hiç rastlanmadığı, Griselli sendromu ve CD4 lenfopenisi nedeniyle takipli tüm hastalarımızda ise anne-baba akrabalığının varlığı tespit edildi. Akrabalık oranının ise en az selektif IgA eksikliğinde, en fazla ise konjenital nötropenide olduğu saptandı.

10. Hastaların %5,2'sinde kardeş ölüm öyküsü olduğu tespit edildi.

11. Hastaların polikliniğe başvurma nedenleri genellikle tekrarlayan enfeksiyonlardı. Hastaların %38,54 oranında sık enfeksiyon geçirme, buna eşlik eden %39,58 oranında ateş, %38,54 oranında öksürük, %19,27 oranında nefes darlığı ve hırıltılı solunum, %9,89 oranında moniliazis, %16,6 oranında vücutta atipik yerleşimli yara, %6,7 oranında sık balgam öyküsü, %4,6 oranında karın ağrısı, %20,8 oranında dengesiz yürüme, %15,1 oranında telenjiektazi, %17,8 oranında ishal, %7,8 oranında kaşıntı, %9,8 oranında nöbet geçirme, %13,2 oranında kusma şikayetleri ile polikliniğe başvurdıkları tespit edildi.

12. Polikliniğe başvuran hastaların yapılan fizik muayene incelemelerinde en fazla yürüme bozukluğuna (%21,35) rastlanmış olup bunu %17,1 oranında cilt döküntüsü, %17,7 oranında ral, %16,1 oranında telenjiektazi, %15,1'inde oral aft, %9,8'inde lap %6,25 oranında ronküs, %8,3 oranında üfürüm, %16,6 oranında hepatomegali, %4,1 oranında splenomegali takip etmiş olup kardiyak açıdan patolojik sese hiç rastlanmadı.

13. Hastaların %38,6'sının kilosu, %32'sinin boyu <5p olarak saptandı. İki hastada ise boy ile ilgili kayıtlara rastlanmadı.

14. Hastaların tanı yaşlarının 1-204 ay arasında değiştiği, ortalama tanı yaşının ( $\pm$ SD)47,2 $\pm$  42 (alt-üst sınır:1-207 ay) olduğu saptandı.

15. Enfeksiyon başlama yaşının 1-192 ay arasında değiştiği ortalama enfeksiyon başlama yaşının ( $\pm$ SD)34 $\pm$ 8 (alt-üst sınır:1-192 ay) olduğu saptandı.

16. İncelenen hastaların yılda en az hiç hasta olmadıkları en fazla hasta olanın ise yılda 23 defa hasta olduğu görüldü. Ortalama ( $\pm$ SD)) 5,6 $\pm$ 3,8 (alt-üst sınır: 0-23 adet/yıl) saptandı.

17. Hastaların 57'sinde (%29,7) üreme olduğu 134'ünde (%69,8) üreme olmadığı, 5 hastadaysa üremeye dair herhangi bir bilgi saptanmadı. Üremenin %38,6 oranında balgam ve boğaz, %38,6 oranında kan, %19,3 oranında gaita, %12,3 idrar,

%12,3 oranındada katater, %8,8 tak, %33,3 oranındada diğeri (bos, mide suyu, apse, burun sürüntüsü, bal, kulak sürüntüsü) kaynaklı olduğu görüldü.

**18.** Hastalarda kontrol üremelerde göz önüne alındığında en çok üremenin gram (+) bakteriler olduğu bunu gram(-) bakteriler ve mantarların izlediği görüldü. Tüm üremeler incelediğinde üremelerin 43'ünün gram (+) bakteriler, 26'sının gram (-) bakteriler, 10'unun ise mantarlar olduğu görüldü.

**19.** Gram (+) bakteri üremelerinin 22 si Staf. epidermidis, 13' Strep. viridans, 8'i ise Staf. aureus olarak belirlenmiştir. Gram (-) bakterilerden ise E. coli 16 hastada, Klebsiella 8 hastada, Pseudomonas 2 hastada tespit edilmiştir. Hastaların 8'inde Candida, 2'sinde Aspergillus üremesi olduğu tespit edildi.

**20.** Primer immun yetmezliğin yanında hastalarımızda bir takım ek hastalıklarda eşlik ediyordu. Hastaların 39'unda (%20,3) ataksi, 31'inde (16,1) telenjiektazi, 17'sinde (%8,8) astım, 15'inde (%7,8) MMR, 10'unda (%5,2) konvülziyon, 7'sinde (%3,6) kalp hastalığı, 4'ünde (%2) osteoporoz mevcuttu. Bu hastalarımızın 31'inde hem ataksi hem telenjiektazi beraber bulunuyordu. Hastalarımızın 4'ünde bunlara eşlik eden malign neoplazım, 5'inde hipotroidi, 5'inde anemi, 3'ünde mikrosefali, 2'sinde VUR, 1'inde hipoparatroidi, 1'inde reflü, 1'inde çomak parmak, 2'sinde strabismus, 1'inde sklerozan kolanjit, 1'inde kolelitiazis, 1'inde alopesi mevcut olup bu hastalıkların beraberliğide görüldü. Hastalarımızın 78'inde (%40,6) ise herhangi bir hastalığa rastlanmadı.

**21.** Hastalarımızın %14,58'ine (n:28) kraniyal MR, %5,2'sine (n:10) kraniyal CT, %26,56'sına (n:50) toraks CT/HRCT/MR, %9,8'ine (n:19) abdomen CT/MR, %34,38'ine (n:66) herhangi bir nedenden dolayı USG çekildiği saptandı.

**22.** Yararlanılan bu görüntüleme yöntemleri sonrasında hastaların %6,7'sinde serebral atrofi, %9,8'inde akciğerde atelektazi, %15,6'sında konsolidasyon, %9,3'ünde plevral effüzyon, %3,1'inde akciğerde apse formasyonu, %3,1'inde akciğerde granulom, %6,7'sinde akciğerde nodül, %16,1'inde hiler ve paratrakeal lap, %9,9'unda bronşiektazi, %11,9'unda ise organomegali saptandı.

**23.** Hastalarımızdan bakılan beyaz küre (WBC) sayısı 248-40300/mm<sup>3</sup> arasında olup ortalama beyazküre değeri ( $\pm$ SD)) (11077 $\pm$ 6910) 9400/mm<sup>3</sup> (alt üst sınır: 248-40300/mm<sup>3</sup> arasındadır) idi.

**24.** Hastaların ANS değeri 0-37076/mm<sup>3</sup> arasında olup ortalama ANS değeri ( $\pm$ SD)) (5808 $\pm$ 5005) 4377/mm<sup>3</sup>(alt üst sınır: 0-37076/mm<sup>3</sup> arasındadır) idi.

**25.** Hastaların bakılan ALS değeri 0-15600/mm<sup>3</sup> arasında olup ortalama ALS değeri ( $\pm$ SD)) (3915 $\pm$ 2797) 3360/mm<sup>3</sup> (alt üst sınır: 0-15600/mm<sup>3</sup>) idi.

**26.** Bakılan trombosit (PLT) sayısı 88000-981000/mm<sup>3</sup> arasında olup ortalama PLT değeri ( $\pm$ SD)) (403579 $\pm$ 167366) 372500/mm<sup>3</sup> (alt üst sınır: 88000-981000/mm<sup>3</sup> arasında) idi.

**27.** Bakılan hemotokrit (HCT) değerleri 14-54mg/dl arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) (32,6 $\pm$ 5,7) 33mg/dl (alt üst sınır: 14-54mg/dl arasında) idi.

**28.** Hastaların yaş grubuna göre değerlendirilen beyazküre değerlerinin 128 hastada (%66,7) normal, 36 hastada (%18,8) yüksek, 27 hastada (%14,1) ise düşük olduğu saptandı.

**29.** Hastaların yaş grubuna göre ANS sayısının değerlendirilmesi sonrasında 135 hastada (%70,3) normal, 40 hastada (%20,8) yüksek, 16 hastada (%8,3) düşük olduğu saptandı.

**30.** Hastaların yaş grubuna göre ALS sayısının ise yaş grubuna göre değerlendirilmesi sonrasında 132 hastada (%68,8) normal, 11 hastada (%5,7) yüksek, 48 hastada (%25) ise düşük olduğu saptandı.

**31.** Hastaların eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) birinci dakikasında bakılan değerlerin 2-120mm arasında değiştiği ortalama ( $\pm$ SD)) (21 $\pm$ 22) 16 mm (alt üst sınır: 2-20mm arasında) saptandı. Sedimentasyon değerinin 5.dakika değeri ise 2-136mm arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) (29 $\pm$ 31) 19mm (alt üst sınır: 2-136 mm arasında) saptandı.

**32.** Bakılan prokalsitonin (PCT) değeri 0-44 ng/ml arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) (1,6 $\pm$ 5,7) 0,12 ng/ml (alt üst sınır: 0- 44 ng/ml arasında) idi. C-Reaktif protein (CRP) nin hastalardaki değerleri 0,1 mg/dl ile 248 mg/dl arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) (16,4 $\pm$ 37,5) 3,3mg/dl (alt üst sınır: 0,1-248 mg/dl arasında) idi.

**33.** Hastaların immunglobulin değerleri yaşa göre incelendiğinde bakılan immunglobulin G (IgG) değerinin 33-2202 mg/dl arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) (765 $\pm$ 609) 586 mg/dl (alt üst sınır: 33-2202 mg/dl arasında) saptandı. Hastaların 19'unda (%9,8) ise IgG verilerine ulaşamadı.

**34.** IgG değerlerinin X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı) tanısı ile takipli 13 hastada(%100) normalden düşük, konjenital nötropeni (Kostman sendromu) nedeniyle takipli 8 hastada (%100), Griselli hastalığı taşıyan 2 hastada (%100), IgM

düşüklüğü olan 3 hastada (%100), KGH nedeniyle takipli 13 (%100) hastada, IL-12 reseptör defekti olan 2 hastada (%100), OPGS tip 1 tanı ile takipli 2 hastada (%100), IgG3 eksikliği olan 4 hastada (%100), kronik mukokutanöz kandidiazis tanılı 7 hasta (%100), IFN gama eksikliği olan 1 hasta (%100) ve CD4 lenfopenisi olan 1 hasta (%100) normal veya normalden yüksek saptandı.

**35.** Hastaların bakılan Immunglobulin M (IgM) değerleri 6mg/dl ile 2163 mg/dl arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) ( $191\pm 371$ ) 88mg/dl (alt üst sınır: 6mg/dl ile 2163 mg/dl arasında) saptandı. Hastaların 21'inde (%10,9) IgM verilerine ulaşılamadı.

**36.** IgM değerlerinin X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı) tanısı ile incelenen 13 hastada (%100) normalden düşük, Selektif IgA eksikliği takibindeki 23 hastada (%100) , KGH nedeniyle takipli 13 (%100), IFN gama eksikliği olan 1 hastada (%100), IL-12 reseptör defekti olan 2 hastada (%100), OPGS tip 1 tanı ile takipli 2 hastada (%100), IgG3 eksikliği olan 4 hastada (%100), CD4 lenfopenisi olan 1 hastada (%100), konjenital nötropeni nedeniyle takipli 7 hastada (%100), Griselli hastalığı taşıyan 2 hastada (%100) normal veya normalden yüksek saptandı.

**37.** Bakılan immunglobulin A (IgA) değerinin 6-306 mg/dl arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) ( $51,2\pm 79,2$ ) 13 mg/dl (alt üst sınır: 6-306 mg/dl arasında) saptandı. Hastaların 24'ünün (%12,5) ise IgA verilerine ulaşılamadı.

**38.** X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı) tanısı ile incelenen 13 hastada (%100) hastada normalden düşük, DiGeorge sendromu nedeniyle takipli 6 (%100) hastada, Hiper IgE sendromunun 9'unda (%100), KGH nedeniyle takipli 13 (%100) hastada, konjenital nötropeni (Kostman sendromu) nedeniyle takipli 6 hastada (%100) normal veya normalden yüksek, Griselli hastalığı taşıyan 2 hastada (%100), IL-12 reseptör defekti olan 2 hastada (%100), OPGS tip 1 tanı ile takipli 2 hastada (%100), IgG3 eksikliği olan 4 hastada (%100), kronik mukokutanöz kandidiazis tanılı 7 hasta (%100), IFN gama eksikliği olan 1 hasta (%100) ve CD4 lenfopenisi olan 1 hasta (%100) normal veya normalden yüksek saptandı.

**39.** Bakılan immunglobulin E (IgE) değerinin 2-6130 mg/dl arasında olup ortalama ( $\pm$ SD)) ( $238,6\pm 985,9$ ) 19 mg/dl (alt üst sınır: 2-6130 mg/dl arasında) saptandı. Hastaların 24'ünde (%11,9) ise IgE verilerine ulaşılamadı.

**40.** X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı) tanısı ile incelenen 11 hastada (%84,6) hastada normalden düşük, Hiper IgE sendromunun 8'inde (%100 , Hiper IgM



sendromlu hastaların 8'inde (%100), IFN gama eksikliği olan 1 hasta (%100) ve CD4 lenfopenisi olan 1 hasta (%100) normal veya normalden yüksek saptandı.

**41.** Subgruplardan IgG1 değerinin 60-2800 mg/dl arasında değiştiği ortalama değer ( $\pm$ SD)) (606,8 $\pm$ 517,9) 433 mg/dl ( alt üst sınır: 60-2800 mg/dl arasında) idi. Hastaların 85'inin (%44,2) IgG1 verilerine ulaşamadı.

**42.** Subgruplardan IgG2 değerinin 14-629 mg/dl arasında değiştiği ortalama değer ( $\pm$ SD)) (176,6 $\pm$ 166,8) 107 mg/dl ( alt üst sınır: 14-629 mg/dl arasında) idi. Hastaların 103'ünün (%53,6) IgG2 verilerine ulaşamadı.

**43.** Subgruplardan IgG3 değerinin 3-193 mg/dl arasında değiştiği ortalama değer ( $\pm$ SD)) (29,2 $\pm$ 32,7) 18 mg/dl ( alt üst sınır: 3-193 mg/dl arasında) idi. Hastaların 100'ünün (%52) IgG3 verilerine ulaşamadı.

**44.** Subgruplardan IgG4 değerinin 2-478 mg/dl arasında değiştiği ortalama değer ( $\pm$ SD)) (35,4 $\pm$ 74,7) 8 mg/dl ( alt üst sınır: 2-478 mg/dl arasında) idi. Hastaların 106'sının (%94,3) IgG4 verilerine ulaşamadı.

**45.** Retrospektif olarak incelediğimiz 192 hastamızın %42,2'sinin (n:85) takiplerine gelmediği, %36,4'ünün (n:70) trimetoprim-sülfometaksazol profilaksisi ve/ve ya intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi aldığı, %13'ünün (n:25) herhangi bir tedavi almaksızın takip edildiği, %6,2'sinin (n:12) takipleri sırasında ex oldukları saptandı

## KAYNAKLAR

1. **Primary immunodeficiency diseases.** Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol 1999;118(Suppl):1-28
2. **Shyur SD, Hill HR.** recent advances in the genetics of primary immunodeficiency syndromes. J Pediatr 1996; 129:8-24.
3. **Conley ME, Stiehm ER.** Immunodeficiency disorders: general consideration. In: Stiehm ER, editor. Immunologic Disorders in Infants and Children. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996:201-252.
4. **A. Yorulmaz, H. Artaç, R. Kara, S. Keleş, İ. Reisli.** Primer İmmün Yetmezlikli 1054 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. Astım Allerji İmmünoloji 2008;6(3):127-134
5. **Fischer A.** Primary immunodeficiency diseases: an experimental model for molecular medicine. Lancet 2001;357:1863-1869.
6. **Tangsinmankong N., Bahna SL and Good RA:** Immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87:362-370.
7. **Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS.** Primary immunodeficiency diseasesin Norway. J Clin Immunol 2000;20:477-485.
8. **Javier FC 3rd, Moore CM, Sorensen RU.** Distributiom of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:25-30.
9. **Zelasko M, Carneiro- Sempio M, Cornejo de Luigi M, et al.** Primary immunodeficiency diseases in Latin America: first report from eight countries participating in the LAGYD. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. J Clin Immunol 1998;18:161-166.
10. **English BK, Watson CB.** The neonatal immune system in clinical immunology. In Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, et al (eds): Clinical Immunology: Principles and Practice, vol 1. St. Louis, Mosby, 1996, p779.
11. **Stiehm RE, Fudenberg HH.** Serum levels of immune globulins on health and disease:A survey. Pediatrics 37:715,1966.
12. **Smith RT, Eitzman DV, Catlin ME, et al.** The development of the immune response. Pediatrics 33:163,1964

13. **Granoff D, Shackelford P, SuezB, et al.** Haemophilus influenza type B disease in children previously vaccinated with type b polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 315:1584, 1986.
14. **Kniker WT, Lesourd BM, McBryde JL, et al.** Cell mediated immunity assessed by multitest CMI skin testing in infants and preschool children. *AJDC* 139:840, 1985
15. **McConnachie PR, Rachelefsky G, Stiehm R, et al.** Antibody-dependent lymphocyte killer function and age. *Ediatrics* 52:795, 1973.
16. **Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, et al.** Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999; 340:508-516.
17. **Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE et al.** Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr* 1997;130:378-387.
18. **Segal BH, Holland SM.** Primary phagocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin N Amer* 2000:1311-1338.
19. **Cunningham-Rundles C, Bodian C.** Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
20. **Sorenson RU, Moore C.** Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin N Amer* 2000;47:1225-1252.
21. **Campi Catherine.** Primary Immunodeficiency Disorders in Children: Prompt Diagnosis Can Lead to Lifesaving Treatment. *J Pediatr Health Care* 2002; 16:16-21.
22. **Denny FW Jr.** The clinical impact of human respiratory virus infections. *CarAm J Respir Crit Care Med* 152:S4, 1995.
23. **Kovar MG, Serdula MK, Marks JS, et al.** Review of the epidemiologic evidence for an association between infant feeding and infant health. *Pediatrics* 74:S615, 1984.
24. **Good R, Page A.** Fatal complications of virus hepatitis in two patients with agammaglobulinemia. *Am J Med* 28:804, 1960.
25. **Etzioni A.** Adhesion molecule deficiencies and their clinical significance. *Cell Adhes Commun* 2:257, 1994.
26. **Etziona A, Frydman M, Pollack S, et al.** Brief report: Recurrent severe infections caused by a novel leucocyte adhesion deficiency. *N Engl J Med* 327:1789, 1992.
27. **Campbell H.** Acute respiratory infection: A global challenge. *Arch Dis Child* 23:281, 1995.

28. **Friedmann PS.** Cell-mediated immunological reactivity in neonates and infants with congenital syphilis. *Clin Exp Immunol* 30:271,1977.
29. **Ammann A, Hong R.** Selective IgA deficiency: Presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine* 50:223,1971.
30. **Anniansson G, Alm B, Andersson B, et al.** A prospective cohort study on breast feeding and otitis media in Swedish infants. *Pediatr Infect Dis J* 13:183,1995.
31. **Buimovici-Klein E, Lang PB, Ziring PR, et al.** Impaired cell-mediated immune response in patients with congenital rubella: correlation with gestational age at time of infection. *Pediatrics* 64:620,1979.
32. **Hahn-Zoric M, Fulconis F, Minoli I, et al.** Antibody responses to parenteral and oral vaccines are impaired by conventional and low protein formula as compared to breastfeeding. *Acta Paediatr Scand* 79:1137,1990.
33. **Hashimoto S, Tsukada S, Matsushita M, et al.** Identification of the derived proteins in 35 X-linked agammaglobulinemia families: A nationwide study of Btk deficiency in Japan. *Blood* 88:561,1996.
34. **DiFranza JR, Lew RA.** Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people. *Pediatrics* 97:560,1996.
35. **Howie PW, Forsyth Js, Ogston SA, et al.** Protective effect of breastfeeding against infection. *BMJ* 300:11,1990.
36. **Johnston RB, Newman SL.** Chronic granulomatous disease. *Pediatr Clin North Am* 24:365,1977.
37. **Kline MW.** Recurrent bacterial meningitis. In Schonfeld H, Helwig H(eds): *Antibiotics and Chemotherapy*, 45:254, 1992.
38. **Kline MW, Paul ME, Bohannon B, et al.** Characteristics of children surviving to 5 years of age or older with vertically acquired HIV infection. *Pediatric AIDS and HIV infection: Fetus to Adolescent* 6:350,1995
39. **Smith CIE, Ochs HD, Puck JM.** Genetically determined immunodeficiency diseases: A perspective. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds). *Primary Immunodeficiency Diseases. A Molecular and Genetic Approach*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2007:3-15.
40. **Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A.** Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190-7.

41. **Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O.** Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidimetrik yöntemle bakılan serum immunoglobulin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39:649-56.
42. **Fasth A.** Primary immunodeficiency disorders in Sweden. Cases among children, 1974-79. *J Clin Immunol* 1982;2:86-92.
43. **Hayakawa H, Iwata T, Yata J, Kobayashi N.** Primary immunodeficiency syndrome in Japan. I. Overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency syndrome. *J Clin Immunol* 1981;1:3139.
44. **Luzi G, Pesce AM, Rinaldi S.** Primary immunodeficiencies in Italy. Data revised from the Italian Register of Immunodeficiencies-IRID (1977-1988). *Immunol Clin* 1989;8:45-54.
45. **Affentranger P, Morell A, Spath P, Seger P.** Registry of primary immunodeficiencies in Switzerland. *Immunodeficiency* 1993;4:193-5.
46. **Nunez RM.** Primary immunodeficiency in Colombian children. *Allergol Immunopathol* 1988;16:273-5.
47. **N, Aghamohammadi A, Moin M et al.** Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian primary immunodeficiency registry. *J Clin Immunol* 2006;26:519-32.
48. **Kutukculer N, Aksu G.** Frequency of primary immunodeficiencies diagnosed in 10 years in a pediatric immunology department in turkey (480 cases). XIIth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). 4-7 October 2006, Budapest, Hungary. p: 229.
49. **Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, Guzman D, Veit D, Kindle G, Grimbacher B.** ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: Results 2004-06. *Clin Exp Immunol* 2007;147:306-12.
50. **Francisco A et al.** Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:435-41.
51. **Aghamohammadi A, Moein M, Farhoudi A et al.** Primary immunodeficiency in Iran: First report of national registry of PID in children and adults. *J Clin Immunol* 2002;22:375-80.
52. **Pourpak Z, Aghamohammadi A et al.** Consanguinity in primary immunodeficiency disorders; the report from Iranian primary immunodeficiency registry. *Am J Reprod Immunol* 2006;56:145-51.
53. **de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A et al.** Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745-53.

- 54. Stephan JL, Viekova V, Le deist F et al.** Severe combined immunodeficiency: A retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993;123:564-72.
- 55. Elder ME.** T-cell immunodeficiencies. *The Pediatric Clinics of North America-Primary Immune Deficiencies: Presentation, Diagnosis and Management* 2000;47:1253-74.
- 56. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al.** Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1161---78
- 57. Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, Notheis G, Jansson A, Belohradsky BH.** Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation. *J Pediatr.* 2009;154:888---94.
- 58. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL 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: 776-94.
- 59. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA et al.** Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94(5 Suppl 1): 1-63.
- 60. de Vries E;** Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol.* 2006: 204-14.
- 61. Filipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A et al .**Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol.* 2006 ; 18: 347 61.
- 62. Maródi L, Notarangelo LD.** Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7: 851-61.
- 63. Casanova JL, Fieschi C, Bustamante J et al.** From idiopathic infectious diseases to novel primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 426-30.
- 64. Bonilla FA, Geha RS.** Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(2 Suppl): 571-81
- 65. Casanova JL, Abel L.** Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception. *J Exp Med.* 2005; 202: 197-201.
- 66. 15. Casanova JL, Abel L.** Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science.* 2007; 317: 617-9.

- 67. Ryser O, Morell A, Hitzig WH.** Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. *J Clin Immunol.* 1988;8:479–485.
- 68. Matamoros Florí N, Mila Llambi J, Español Boren T, Raga Borja S, Fontan Casariego G.** Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in Children and Adults. *J Clin Immunol.* 1997;17:333–339.
- 69. Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, French M, Robertson D.** The spectrum of primary immunodeficiency disorders in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:415–423.
- 70. Turul-Ozgür T, Türkkanı-Asal G, Tezcan I, Köker MY, Metin A, et al.** Clinical features of chronic granulomatous disease: a series of 26 patients from a single center. *Turk J Pediatr.* 2010;52:576–581.
- 71. Reda SM, Afifi HM, Amine MM.** Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single-center study. *J Clin Immunol.* 2009;29: 343–351.
- 72. Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, Dudoit Y, Mahlaoui N, et al.** The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006–2008. *Clin Exp Immunol.* 2009;157(suppl 1):3–11.
- 73. Golan H, Dalal I, Garty BZ, Schlesinger M, Levy J, Handzel Z et al.** The incidence of primary immunodeficiency syndromes in Israel. *Isr Med Assoc J* 2002;4:868–71.
- 74. Javier FC III, Moore CM, Sorensen RU.** Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immun* 2000;84:25–30
- 75. Samarghitean C, Väliaho J, Vihinen M.** IDR knowledge base for primary immunodeficiencies. *Immunome Res.* 2007;3:6.
- 76. Al-Herz W.** Primary immunodeficiency disorders in Kuwait: First report from Kuwait national primary immunodeficiency registry. *J Clin Immunol.* 2008;28:186–93.
- 77. Kirkpatrick P, Riminton S.** Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand. *J Clin Immunol.* 2007;27:517–24.
- 78. Shabestari MS, Maljaei SH, Baradaran R, Barzegar M, Hashemi F, Mesri A, et al.** Distribution of primary immunodeficiency diseases in the Turk ethnic group, living in the northwestern Iran. *J Clin Immunol.* 2007;27:510–6.
- 79. Stray-Pedersen A, Abrahamsen T, Froland S.** Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol.* 2000;20:477–85.

- 80. Boyle JM, Buckley RH.** Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007;27:497–502.
- 81. Turkish Statistical Institute** web site <http://tuikapp.tuik.gov.tr/adnksdagitapp/adnks.zul>
- 82. CEREDIH:** The French PID study group. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol.* 2010;135:264–72.
- 83. Abuzakouk M, Feighery C.** Primary immunodeficiency disorders in the Republic of Ireland: First report of the national registry in children and adults. *J Clin Immunol.* 2005;25:73–7.
- 84. Modell V, Gee B, Lewis DB, Orange JS, Roifman CM, Routes JM, et al.** Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)—diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res.* 2011;51:61–70.
- 85. Report of a WHO** scientific group. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol.* 1997;109(1):1–28.
- 86. Naidoo R, Ungerer L, Cooper M, Pienaar S, Eley BS.** Primary immunodeficiencies: A 27-year review at a tertiary paediatric hospital in Cape Town, South Africa. *J Clin Immunol.* 2011;31:99–105.
- 87. Benjasupattananan P, Simasathein T, Vichyanond P, Leungwedchakarn V, Visitsunthorn N, Pacharn P, et al.** Clinical characteristics and outcomes of primary immunodeficiencies in Thai children: an 18-year experience from a tertiary care center. *J Clin Immunol.* 2009;29:357–68
- 88. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT et al.** Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007;27:101–8.
- 89. Bernatowska E, Madalinski K, Michalkiewicz J, Gregorek H.** Primary immunodeficiency diseases in children treated in the Children’s Memorial Hospital, Poland. *Immunol Invest* 1988;17:107–20.
- 90. Grumach AS, Duarte AJ, Bellinati-Pires R, Pastorino AC, Jacob CM, Diogo CL et al.** Brazilian report on primary immunodeficiencies in children: 166 cases studied over a follow-up time of 15 years. *J Clin Immunol* 1997;17:340–5.
- 91. Bejaoui M, Barbouche MR, Sassi A, Larguche B, Miladi N, Bouguerra A et al.** [Primary immunodeficiency in Tunisia: study of 152 cases]. *Arch Pediatr* 1997;4:827–31.
- 92. Kilic S, Ozel M, Hafizoglu D, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N.** The Prevalances and Patient Characteristics of Primary Immunodeficiency Diseases in Turkey—Two Centers Study. *J Clin Immunol* (2013) 33:74–83 DOI 10.1007/s10875-012-9763-3.



**93. Tamemi S, Elnour I, Dennison D.** Primary Immunodeficiency Diseases in Oman: Five Years' Experience at Sultan Qaboos University Hospital. 1Department of Child Health; 2Bone Marrow Transplant Unit, Sultan Qaboos University Hospital, Muscat, Oman. (WAO Journal 2012; 5:52–56)

**94. Puck JM.** Primary immunodeficiency diseases. JAMA 1997;278:1835-1841.

## **EKLER**

### **Veri Toplama Formu**

Adı Soyadı:

Doğum Tarihi:

Başvuru Tarihi:

Protokol:

TC No:

Anne Adı:

Baba Adı:

Telefon:

Adres:

Şikayet:

Öykü:

FM:

Ađ:

Boy:

Baş çevresi:

AKRABALIK:

BENZER KARDEŞ ÖLÜM ÖYKÜSÜ:

Tanı tarihi:

Tanı yaşı:

Enfeksiyon başlama yaşı:

Geçirilen enfeksiyonlar (adet/yıl):

İzole edilen mikroorganizma:

Enfeksiyon dışı bulgu:

Radyoloji:

BK (mm<sup>3</sup>):

Hb (g/dl):

Htc (%):

Trombosit (mm<sup>3</sup>):

Absolu Nötrofil Sayısı (mm<sup>3</sup>):

Absolu Lenfosit Sayısı (mm<sup>3</sup>):

Serum Ig'leri Tarih)

IgG (mg/dl):

IgM (mg/dl):

IgA (mg/dl):

IgE (IU/L):

IgG alt grupları:

IgG1

IgG2

IgG3

IgG4

C3:

C4:

Otoantikörler:

NBT:

DHR:

CD3:

CD4:

CD8:

CD19:

CD20:

CD16/56:

HLADR:

CD3/DR:

CD18/11b:

Diğer CD'ler:

Diğer testler:

## ÖZGEÇMİŞ

ADI SOYADI : MELDA MERCAN  
DOĞUM TARİHİ VE YERİ : 1983/ADANA  
MEDENİ HALİ : Bekar  
ADRES : Barajyolu Bülent Angın Bulvarı Mirzaoğlu apt kat  
5/23 Seyhan /ADANA  
TELEFON :5068548244  
E-MAİL : [meldamercan@yahoo.com](mailto:meldamercan@yahoo.com)  
MEZUN OLDUĞU TIP FAK : Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi  
YABANCI DİL(LER) : İngilizce