

T. C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Dursun ODABAŞ

2012-2017 YILLARI ARASINDA
PRİMER İMMÜN YETMEZLİK TANISI ALAN
HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ;
TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Osman ÖZDEMİR

Tez Danışmanı
Prof. Dr. İsmail REİSLİ

KONYA

2017

SİMGELER VE KISALTMALAR

α FP	: Alpha fetoprotein
Ab	: Antibody
AD	: Autosomal dominant inheritance
ADA	: Adenosine deaminase
Adp	: Adenopathy
α	: Alfa
ALPS	: Autoimmune lymphoproliferative syndrome
AML	: Acute myeloid leukemia
APECED	: Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy/dysplasia
AR	: Autosomal recessive inheritance
AT	: Ataxia-telangiectasia
BAFF	: B-Cell Activating Factor
BCG	: Bacilli Calmette-Guerin
BLS	: Bare lymphocyte syndrome
BLNK	: B cell linker protein
β	: Beta
Btk	: Bruton tyrosine kinase
CVID	: Common Variable Immunodeficiency
CMV	: Cytomegalovirus
DIC	: Disseminated intravascular coagulation
DOCK 8	: Dedicator of cytokinesis 8
EBV	: Epstein Barr Virus
EDA-ID	: Anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency
γ	: Gamma
GVHD	: Graft Versus Host Disease
FMF	: Familial Mediterranean fever
HKHT	: Hematopoietic stem cell transplantation
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HSE	: Herpes simplex encephalitis
ICF	: The Immunodeficiency, Centromeric region instability, Facial anomalies syndrome

Ig	: Immunglobulin
IL	: Interleukin
IFN	: Interferon
IVIG	: Intravenöz immunglobulin
IPEX	: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked Syndrome
IRAK 4	: Interleukin-1 receptor-associated kinase 4
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
JAK	: Janus Associated Kinase
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MyD88	: Myeloid differentiation primary response gene 88
NK	: Naturel Killer
PAPA	: Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, and Acne
PNP	: Pürin Nükleosid Fosforilaz
PHA	: Phytohemagglutinin
RAG	: Recombinase Activated Gene
RD	: Reticuler Dysgenesis
SCID	: Severe Combined Immunodeficiency
SCIG	: Subcutaneous Immunglobulin
STAT 4	: Signal transducer and activator of transcription 4
STK 4	: Serine threonine kinase 4
TACI	: Transmembrane activator and CAML interactor
THI	: Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy
TYK 2	: Tyrosine-protein kinase 2
TRAPS	: Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome
UNG	: Uracil-DNA glycosylase
V(D)J	: Variable-(Diversity)-Joining
WAS	: Wiskott–Aldrich syndrome
WHO	: World Health Organisation
WHIM	: Warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome
XSCID	: X-linked Severe Combined Immunodeficiency
XLA	: X-linked Agammaglobulinemia
Zap-70	: Zeta-chain-associated protein kinase

TABLULAR	Sayfa no
Tablo 1: Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması.....	3
Tablo 2: Primer immün yetmezlik sınıflamasının açılımı.....	4
Tablo 3: İmmunolojik değerlendirme yapılması gereken durumlar.....	14
Tablo 4: Sık enfeksiyona yol açan immün yetmezlik dışı nedenler.....	15
Tablo 5: Primer immün yetmezlik düşündüren ek klinik özellikler.....	17
Tablo 6: Yaşa göre Ig değerleri.....	20
Tablo 7: PİY ayırıcı tanısında başlıca tarama testleri.....	22
Tablo 8: PİY ayırıcı tanısında ileri testler.....	23
Tablo 9: İmmün yetmezliklerde tedavi yaklaşımı.....	25
Tablo 10: İmmünglobulin tedavisi gereken primer immün yetmezlikler.....	26
Tablo 11: Kök hücre nakli yapılan primer immün yetmezlikler.....	29
Tablo 12 : Hastaların primer immün yetersizliklere göre dağılımı	44
Tablo 13 : Hastaların cinsiyete göre başvuru semptomlarının dağılımı.....	47
Tablo 14: Antikor eksikliği olan hastaların özellikleri	50
Tablo 15 : Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromu olan olgularımızın özellikleri.....	61
Tablo 16 : Primer immün yetmezliklerin dağılımı ile ilgili bulgularımız ve benzer çalışmalar ile karşılaştırılması.....	69

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR	i
TABLO DİZİNİ	ii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 İmmün Sistem Fonksiyonları Ve İmmün Yetmezlikler	11
2.2.Klinik.....	13
2.3.Laboratuvar.....	19
2.4.Tedavi.....	25
2.4.1 İmmün Yetmezlikli Hastalarda İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi..	26
2.4.2.İmmün Yetmezlikli Hastalarda Subkutan İmmünglobulin Tedavisi....	27
2.4.3. Antibiyotik Profilaksisi	28
2.4.4. Enzim ve sitokin tedavileri	28
2.4.5. Kök hücre nakli.....	29
2.4.6. Gen tedavisi	31
3. MATERYAL ve METOD.....	32
4. BULGULAR.....	44
5.TARTIŞMA.....	68
6.SONUÇLAR.....	78
7.ÖZET.....	89
8.ABSTRACT.....	90
9.TEŞEKKÜR.....	91
10.KAYNAKLAR.....	92

GİRİŞ

Primer immun yetmezlik hastalıkları, primer ya da doğumsal immun yetmezlik bozuklukları sonucunda gelişen kronik, yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlarla seyreden hastalıklar grubudur. Gelişmiş ülkelerde toplumda görülme oranı 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir. Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde tam insidansı bilinmemekle birlikte, özellikle otozomal resesif geçiş gösteren immün yetmezliklerin daha sık olduğu sanılmaktadır.

Doğumsal hastalıklar genellikle erken çocukluk döneminde başlayıp, morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bu nedenle erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun vade de yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik danışma ya da prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır.

Akraba evlilikleri otozomal resesif genlerin bir araya gelme sıklığını artırarak toplum sağlığını yakından ilgilendiren bir evlilik şeklidir. Akraba evliliğinde önemli olan sorun, sağlıklı görünen bireylerin genlerinde taşıdıkları hastalıkların çocuklarına aktarılmasıdır. Kan bağı olan akrabalar, toplumun genelinde görülen ortak gen yüzdesinin dışında, ayrıca akraba oldukları için ve bunun derecesine göre daha da fazla ortak gen taşımaktadırlar.

Akraba evliliği genetik hastalıkların epidemiyolojisini etkileyen önemli durumlardan biridir. Aynı tip hastalıklı genle karşılaşma riski ebeveyn akrabalığı olduğunda daha yüksek olacağından, özellikle ailesinde otozomal resesif geçişli hastalık bulunan bireylerin mutlak genetik danışmanlık almaları ve yakın akrabası ile evlenmiş olmaları durumunda, çıkabilecek tehlikeler hakkında bilgilenmeleri gerekmektedir.

Akraba evliliklerinin sık olarak görüldüğü ülkemizde, sık tekrarlayan sinopulmoner veya alışılmamış lokalizasyon gösteren enfeksiyonlar ve büyüme gelişme geriliği saptanan olgularda primer immün yetersizlikler akılda tutulmalıdır.

Bu gün üç yüzden fazla primer immun yetmezlik tanımlanmıştır. Moleküler ve hücrel tekniklerin gelişimine bağlı olarak primer immun yetmezlik türlerinin tanınması imkânı artmış olmasına karşın, hekimler immun yetmezliklerin önemi, klinik prezentasyonu, tedavi yaklaşımı ve sağlığa olan etkileri hakkında yeterli bilgiye sahip değildir. İmmün

defektlerin sıklığı hakkındaki oranlar dünyanın değişik bölgeleri arasında büyük farklılıklar gösterir.

Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalında Ocak 2012-Ocak 2017 tarihleri arasında PİY ile takip edilen hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde PİY tanısıyla izlenen hastalarımızın klinik ve demografik özelliklerini değerlendirerek, bölgesel özelliklerinin ve hasta kliniğinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktır.



GENEL BİLGİLER

İmmün yetersizlik; bağışıklık sisteminin bir ya da daha fazla hücre, hücre ligandı, sitokin, sitokin reseptörü ve hücre içi uyarı sistemleri için gerekli proteinlerin eksikliği ile meydana gelen, enfeksiyonlara eğilimi arttıran hastalıkları kapsar. 1952’de Bruton’un X’e bağlı agammaglobulinemi (XLA) tanımlamasından bugüne teknolojiye bağlı olarak 220’den fazla primer immün yetersizlik tanımlanmıştır; yaklaşık % 80’inde altta yatan moleküler bozukluk belirlenebilmiştir (1).

Primer immün yetersizliklerin % 50-60’ını humoral immün sistem bozuklukları, % 15-29’unu kombine immün yetersizlikler, % 10-15’ini fagositer sistem ve % 1-3’ünü kompleman sistemi bozuklukları oluşturur (1).

Primer immün yetmezlikler konjenital ve kalıtsal hastalıklar olup genellikle erken çocukluk döneminde semptom verir, morbidite ve mortaliteye yol açar. Bu nedenle erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, genetik danışma ve prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır. Primer immün yetersizliklerin ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin öncelikli yapılması, bu hastalıkların erken dönemde tanı almasını sağlayacaktır(1).

Primer immün yetmezliklerin son yapılan ve en çok kabul gören sınıflaması 2015 yılında yapılmıştır ve tablo 1’de görülmektedir (2):

Tablo 1: Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması:

- 1.Kombine T ve B hücre yetmezlikleri
- 2.Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler
- 3.Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları
- 4.İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıkları
- 5.Fagositik sistemin sayı ve işlev bozukluğu
- 6.Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar
- 7.Otoinflamatuvar hastalıklar
- 8.Kompleman eksiklikleri
- 9.Fenokopiler

Dokuz alt grupta değerlendirilen primer immün yetmezlik hastalıkları ise aşağıda gösterilmiştir (2), (tablo 2).

TABLO : 2 PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SINIFLAMASININ AÇILIMI:

A. Kombine T ve B hücre yetmezlikleri

1.T-B+ AKİY

- a. Yaygın gamma zincir eksikliği
- b. JAK3 eksikliği
- c. IL-7 R alfa eksikliği
- d. CD 45 eksikliği
- e. CD3 delta
- f. CD3 epsilon
- g. CD3 zeta eksikliği
- h. Coronin-1A eksikliği

2.T-B- AKİY

- a. RAG 1
- b. RAG 2 eksikliği
- c. DCLRE1C (Artemis) eksikliği
- d. DNA PKcs eksikliği
- e. Cernunnos/XLF eksikliği
- f. DNA ligaz IV eksikliği
- g. ADA eksikliği
- h. Retiküler disgenezis

3. Diğer hafif seyirli kombine immün yetmezlikler

- a) DOCK2 eksikliği
- b) CD40 ligand eksikliği
- c) CD40 eksikliği
- d) ICOS eksikliği
- e) CD3 gamma eksikliği
- f) CD8 eksikliği
- g) ZAP-70 eksikliği
- h) MHC class I eksikliği (4 farklı mutasyon mevcut.)
- i) MHC class II eksikliği grup A
- j) MHC class II eksikliği grup B
- k) MHC class II eksikliği grup C
- l) MHC class II eksikliği grup D
- m) Itk eksikliği
- n) MAGT1 eksikliği
- o) DOCK8 eksikliği
- p) RhoH eksikliği
- q) MST1 eksikliği
- r) TCRa eksikliği
- s) LCK eksikliği
- t) MALT1 eksikliği
- u) CARD11 eksikliği
- v) BCL10 eksikliği
- w) IL11 eksikliği
- x) IL11 reseptör eksikliği
- y) OX40 eksikliği
- z) IKBKB eksikliği
- aa) LRBA eksikliği
- bb) CD27 eksikliği
- cc) NK eksikliği
- dd) CTPS1 eksikliği
- ee) Omenn sendromu

B. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler

1.B hücrelerinin yokluğu veya ciddi azlığıyla birlikte tüm immünglobulinlerin ciddi düşüklüğü

- (a) Btk eksikliği
- (b) Mü ağır zincir eksikliği
- (c) Delta 5 eksikliği
- (d) Ig alfa eksikliği(CD79a)
- (e) Ig beta eksikliği(CD79b)
- (f) BLNK eksikliği
- (g) P3KRI eksikliği
- (h) E47 transkripsiyon factor eksikliği
- (i) İmmün yetmezlikle birlikte timoma

2. B hücrenin normal veya düşük olması ile birlikte iki serum immünglobulin isotipinde ciddi düşüklük

- (a)Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)
- (b) CD19 eksikliği
- (c) CD81 eksikliği
- (d) CD20 eksikliği
- (e) CD21 eksikliği
- (f) TACI eksikliği
- (g) BAFF reseptör eksikliği
- (h) TWEAK eksikliği
- (i) NFkB2 eksikliği

(j) MOGS eksikliği

(k) TRNT1 eksikliği

(l) TTC37 eksikliği

3. Normal/yüksek Ig M birlikte IgA ve IgG değerlerinde ciddi düşüklük ve normal B hücresi

(a) CD40L eksikliği

(b) CD40 eksikliği

(c) AID eksikliği

(d) UNG eksikliği

4. İso tip veya hafif zincir eksiklikleri ve normal B hücresi

(a) Ig ağır zincirde mutasyon ve delesyon

(b) k zincir eksikliği

(c) İzole IgG altgrup eksikliği

(d) IgA ve IgG altgrup eksikliği

(e) Selektif IgA eksikliği (İzole)

5. Normal Ig değerleriyle birlikte spesifik antikor eksikliği ve normal B hücresi

6. İnfantlarda geçici hipogammaglobinemi ve normal B hücresi

C. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları

1. Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)

2. DNA tamir bozuklukları

- (a) Ataksi telenjektazi
- (b) Ataksi telenjektazi benzeri hastalık (ATLD)
- (c) Nijmegen breakage sendromu
- (d) Bloom sendromu
- (e) ICF sendromu
- (f) PMS2 eksikliği

3. Timus eksikliği

- (a) DiGeorge sendromu

4. İmmüno-osseous dispilazileri

- (a) Cartilage hair hipoplazisi
- (b) Schimke sendromu

5. Comel-Netherton sendromu

6. Hiper IGE sendromu

- (a) Otozomal dominant HIES (Job sendromu)
- (b) Otozomal resesif HIES

7. Kronik mukokutanöz candidiasis

8. Hepatic venoocclusive disease with immünodeficiensy (VODI)

9. XL –Dyskeratosis Congenita

10. Purin nükleosid fosforilaz eksikliği

11. Ca channel eksikliği

12. STAT5b eksikliği

D. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıkları

1.Hipopigmentasyonla birlikte olan immün yetmezlikler

- (a)Chediak Higashi Sendromu
- (b)Griscelli Sendromu
- (c)Hermansky-Pudlak Sendromu

2.Familyal hemofagositik lenfohistiositoz sendromları

- (a)Perforin eksikliği
- (b)UNC13D eksikliği
- (c)Syntaxin 11 eksikliği

3.Lenfoproliferatif sendromlar

4.Otoimmünite ile birlikte olan sendromlar

- (a)Otoimmün lenfoproliferatif sendrom(ALPS)
- (b)APECED
- (c)IPEX
- (d)CD25 eksikliği

E. Fagositer sistemin sayı ve işlev bozukluğu

- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1.Ağır konjenital nötropeni | 11. Papillon- LeFevre Sendromu |
| 2. Kostmann hastalığı | 12. Spesifik granül yetmezliği |
| 3. Ürolojik ve kardiyolojik malformasyona eşlik eden immün yetmezlik | 13. Shwachman-Diamond Sendromu |
| 4. Siklik nötropeni | 14. Kronik granüloamatöz hastalık |

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 5. X linked n6tropeni | 15. IFN γ resept6r1 eksikliği |
| | IFN γ resept6r2 eksikliği |
| 6. P14 yetmezliği | 16. IL-12 ve IL-23 R β 1 zincir eksikliği |
| 7. L6kosit adhezyon defekti tip1-2-3 | 17. IL-12 p 40 eksikliği |
| 8. Rac 2 yetmezliği | 18. STAT 1 eksikliği |
| 9. B aktin yetmezliği | 19. Ot.res.Hiper Ig E sendromu(TYK2) |
| | 20. Ot.dom.hiperIgE |
| 10. Lokalize Juvenil Periodontit | 21. Pulmoner alveolar proteinozis |

F. Doğal imm6n sistem defekleri

- | | |
|--------------------|-----------------------------------|
| (a)IRAK4 eksikliği | (d)EDA-ID |
| (b)MyD88 eksikliği | (e)HSE |
| (c)WHIM esikliği | (f)Kronik mukokutan6z kandidiazis |
| (g)Triponosoma | |

G. Otoinflamatuvar hastalıklar

- (a)FMF
- (b)TRAPS
- (c)Hiper IgD sendromu
- (d)Familial cold autoinflamatuvar sendrom
- (e)Muckle- Wells sendromu
- (f)PAPA sendromu(pyojenik steril artrit, pyoderma gangrenosum, acne sendomu)
- (g)Blau sendromu

H. Komleman eksiklikleri

C1q, C1r, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9, C1 inhibitör, Faktör I, faktör H, Faktör D

Properdin

I. Fenokopiler

(a)Somatik mutasyon ile ilişkiler

- Otoimmün Lenfoproliferatif sendrom (ALPS-SFAS)
- RAS ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalık (K-RAS defekti)
- RAS ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalık (N-RAS defekti)
- Kriyopirinopati (Muckle-Wells/CINCA/NOMID benzeri sendrom)

(b)Otoantikör ile ilişkiler

- Kronik mukokutanöz kandidiazis (izole veya APACED sendromu ile)
- Erişkin başlangıçlı immünyetmezlik
- Tekrarlayan cilt enfeksiyonları
- Pulmoner alveoler proteinozis
- Kazanılmış anjioödem
- Atipik hemolitik üremik sendrom

İMMÜN SİSTEM FONKSİYONLARI VE İMMÜN YETMEZLİKLER

İmmün sistemin başlıca fizyolojik fonksiyonu enfeksiyonlara karşı koruma olup, immün yanıt sonrası kendini sınırlayabilmektedir. Hümorale immün yanıtta, B lenfositin ilk salgıladığı antikör; Ig M dir. Th2 yüzeyindeki CD40L ile B hücre yüzeyindeki CD40 etkileşince Ig M'den Ig G'ye izotip değişimi olur. CD40L eksikliğinde hiper IgM sendromları gelişir. IgM, erken evre immün yanıtta ve izohemaglutininler gibi doğal antikör yanıtında rol oynar. IgM molekül büyüklüğü nedeniyle genelde intravasküler alanda bulunur ve plasentadan geçmez. Bu sebeple yenidoğanda gösterilmesi aktif enfeksiyona işaret eder. IgG, enfeksiyonlara karşı geç oluşur ancak uzun süre kanda kalır. Sekonder immün yanıtta ise kısa sürede yüksek titrelere ulaşır. IgG düzeylerinin yüksek olması, akut enfeksiyonu göstermez ancak 2 hafta ara ile IgG düzeyinde 4 kat artış ortaya çıkması akut enfeksiyona işaret eder. Ig G, plasentayı tek geçen ve yenidoğanda en çok bulunan immünglobulindir (3).

Antikor üretimi, makrofaj, Th-2 ve B lenfosit işbirliği ile gerçekleşir. B lenfositler çoğalır ve antikor sentezleyen plazma hücresine dönüşür. T hücresinden bağımsız antijenler (polisakkaridler) doğrudan B lenfositlerini uyarabilirler ancak bu yanıt daha zayıftır ve sadece Ig M üretimi ile sonuçlanır (izotip değişimi gerçekleşmez). En iyi antijenik özellik gösteren maddeler proteinlerdir. Proteinler, hem IgM hem IgG yapımını uyarır. Antijenle ilk karşılaşmadan 7-10 gün sonra IgM arkasından IgG üretilir. İkinci karşılaşmada 2-3 gün içinde çok daha yüksek titrelerde IgG üretilir ve etkisi uzun sürer (3).

Çocuklarda antikor yanıtlarının gelişimi tamamlanmamıştır. Yenidoğan döneminden başlayarak hem hümmoral, hem de hümmesel immünitede süregelen bir gelişme ve olgunlaşma (matürasyon) söz konusudur. Genellikle IgA adolesan dönemde, IgM bir yaşında yetişkin düzeylerine ulaşmaktadır. IgG ise plasental geçiş nedeniyle doğumda anneyle aynı düzeydedir, yaşamın 4-6. aylarında düşer, sonra yaşla birlikte artarak 6 yaş civarında erişkin düzeyine ulaşır (4).

Yenidoğan döneminden itibaren T ve B lenfositlerin etkileşimi ile protein antijenlere karşı antikor oluşabilirken, T hücre bağımsız polisakkarid antijenlere karşı immün yanıt 2 yaşından önce oluşmamaktadır (5).

Geçikmiş tipte hipersensitivite yanıtı yenidoğanın antijenle karşılaşmaması sebebiyle genellikle bir yaşına kadar çok düşüktür. Bu dönemde enfeksiyonlara yanıt olarak nötrofil üretimi, nötrofil ve monositlerin enfeksiyon bölgesine kemotaksisinde de eksiklikler vardır (5).

Klasik immün yetmezlik hastalıklarının başlıca belirtisi çok sayıda enfeksiyöz etkenlerle tekrarlayan enfeksiyonlardır. Ancak, immün sistem hastalıklarının enfeksiyonlara hassasiyet yanında, otoimmünite, otoinflamatuar, malignite veya hemofagositoz sendromları ile ortaya çıkabildiği de gösterilmiştir (6).

KLİNİK

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, komplikasyonların ortaya çıktığı veya atipik yerleşim gösteren mikroorganizma ile enfeksiyon öyküsü olan çocuklarda düşünülmelidir. Bunun yanında virulansı düşük mikroorganizmalarla (kandida, aspergillus, nocardia, Serratia marcescens, Pneumocytis jiroveci, Burkholderia cephalica gibi) olan 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 (7,8).

Solunum yolu enfeksiyonları, çocuklarda en sık görülen ve ortalama yılda 4-9 kez oluşan enfeksiyonlardır. Yaşamın ilk 10 yılında normal immün sistemi olan bir çocukta, yılda 6-8 üst solunum yolu enfeksiyonu, 2-3 yaşa kadar 6 otit media ve yılda 2-4 gastroenterit atağı beklenebilir. Bu sayılar, kardeş veya kreşteki çocuklarla temas mevcutsa artış gösterir. (9,10).

İmmünolojik olarak normal çocukta solunum yolu enfeksiyonları genellikle hafiftir, yalnızca birkaç gün sürer, ayrıca çocuk enfeksiyonlar arasında tamamen düzelir. Sıklığı artmış, süresi uzun, alışılmadık dışında enfeksiyöz ajanlarla oluşan enfeksiyonlar ve enfeksiyonun atipik 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 tek enfeksiyonun varlığı bile immün yetmezlik düşündürülebilir(10).

Enfeksiyonlar yanında, büyüme geriliği, yara iyileşmesinde gecikme (göbek düşmesinde gecikme gibi), ailede erken dönemde ölen kardeş ya da immün yetmezlik öyküsü de uyarıcı olmalıdır.(tablo 3):

Tablo 3:İmmünolojik değerlendirme yapılması gereken durumlar.(11-16)

Enfeksiyonlar:

- **Sık enfeksiyon:** 8 kez / yıl üst solunum yolu enfeksiyonu (Akut otitis media, sinüzit), 2 kez/yıl pnömoni, menenjit, selülit yada sepsis gibi ciddi enfeksiyonlar
- **Enfeksiyonun tipi:** Yineleyen doku ya da organ abseleri, atipik yerleşimli apseler, >1 yaş kronik oral ya da cilt mantarı, kronik diyare veya periodontit
- **Enfeksiyonun şiddeti:** Alışılmıştan daha ağır veya komplikasyonlu seyir
- **Enfeksiyonun süresi:** Uzun süren veya kronik
- **Tedaviye yanıt:** İki ay süreli antibiyotik tedavisine yanıtızsızlık ve/veya IV antibiyotik gereksinimi
- **Enfeksiyöz ajanın tipi:** Fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon (P. jiroveci, mantar vb.)
- **Uygun kan ya da kan ürünü sonrası reaksiyon**
- **Canlı aşılara izleyen sistemik hastalık gelişimi**
- **Büyüme gelişme geriliği**
- **Gecikmiş yara iyileşmesi, göbeğin geç düşmesi**
- **Kronik akciğer hastalığı, bronşektazi**
- **Primer immün yetersizlik veya erken çocukluk döneminde ölümlere dair aile öyküsü**
- **Anormal laboratuvar bulgusu:** Lenfopeni, nötropeni, trombositopeni, hipo/disgamaglobulinemi

Fizik muayenede immün yetersizlik düşündürülecek bulgular:

- Yineleyen veya süreklilik gösteren ateş
- Büyüme geriliği, malnütrisyon
- Deri bulguları (mantar enf., dermatit, ağır egzema, yaygın sebore, telenjektaziler, kanamaya eğilim, parsiyel albinizm)
- Lenfoid doku ve/veya tonsil yokluğu
- Lenfoid hiperplazi, hepatosplenomegali
- Kısa ekstremite ile giden cücelik, kıkırdak-saç hipoplazisi, artropati

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(17,18).

Bu grup immün yetmezliklerde, adaptif immünite sekonder enfeksiyonlara karşı kompanzasyon sağlar ve immün yanıt yaşla birlikte düzelme gösterebilir. Hayati 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, YDİY gibi immün yetmezliklerde de belirtilerin başlaması, erişkin döneme kadar uzayabilir (19).

Immün yetmezlik açısından, enfeksiyonlar değerlendirilirken, yapısal anatomik defektler ve immün sistemle ilgili olmayan nedenlerin dışlanması önemlidir. (Tablo 4) Eğer tek belirti, solunum yolu enfeksiyonu düşündürülen tekrarlayan semptomlar ise allerji de düşünülmelidir (20).

Tablo 4: Sık enfeksiyona yol açan immün yetmezlik dışı nedenler

- Yabancı cisim
 - Atopi/astım
 - Gastroözofajiyal reflü
 - Anatomik defektler:
 - Osteomeatal kompleks obstrüksiyonu
 - Yarık damak
 - Velokardiyofasiyal sendrom
 - Ürogenital sistem anomalileri
 - Pasif sigara içimi ya da diğer iritanlara maruz kalma
 - Enfeksiyöz ajanlara maruz kalma:
 - Kalabalık ev ortamı/kreşe katılım
 - Aile bireylerinde strep./staf. kolonizasyonu
 - Aile bireylerinin hastane/bakımevi gibi yerlerde çalışması
 - Dirençli mikroorganizmayla enfeksiyon
 - Kistik fibrozis
 - Alfa 1 antitripsin eksikliği
 - Primer Silier Diskinezi
-

İmmün yetmezliklerin tipi hakkında öyküde en iyi ipucu bulguların başlama yaşıdır. Hümöral immün yetmezlikler, anneden geçen antikörlerin koruması sebebiyle ortalama 6. aydan itibaren bulgu vermeye başlarken, hücresel veya kombine immün yetmezliklerde çocuk genellikle ilk 3 ay içinde semptomatik (fagositer ve kompleman sistem bozukluklarında yenidoğan döneminden itibaren) olur. Sekonder immün yetmezlikler, altta yatan etmene bağlı olarak yaşamın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir(21-23).

Büyüme geriliği ve malnutrisyon genellikle hücresel immün yetmezliklere veya kombine immün yetmezliklere eşlik eder. B hücre, fagositer sistem, kompleman sistemi hastalıklarında, komplikasyon gelişmediyse gelişme geriliği pek beklenmez(24,25).

Enfeksiyon etkenleri de immün yetmezliklerin tipi konusunda önemli bilgiler sağlayabilir. B hücre, fagositer sistem, kompleman sistemi hastalıklarında hücre dışı mikroorganizmalar, T hücre ve fagositer sistem hastalıklarında hücre içi mikroorganizmalar, T hücre yetmezliklerinde viruslerle ağır, tekrarlayan kronik enfeksiyonlar problem yaratmaktadır. Yineleyen Neisseria enfeksiyonları geç kompleman bileşen eksikliklerine, gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlar erken kompleman eksikliklerine işaret eder. Yineleyici solunum yolu ve enteroviral enfeksiyonlar ya da Giardia ile yineleyen enfestasyon, hümöral ya da kombine immün yetmezliklere işaret edebilir.(26-28)

Geç iyileşen yaralar, derin dokularda apseler, katalaz pozitif mikroorganizmalarla tekrarlayan enfeksiyonlar, periodontit ve oral kandidiazis birlikteliğinde de fagositer sistem defektleri olabileceği düşünülmelidir (26,29).

Deri tutulumu da çok önemlidir. T hücre defektlerinde mantar enfeksiyonları, ağır kombine immün yetmezlikte ise yaygın dermatit dikkat çekicidir. Wiskott-Aldrich ve Hiper IgE sendromunda ağır egzema olabilir ve fagositer sistem defektlerinde fronkül ve apseler gelişir. İmmün sistem regülasyon bozukluğu olan Chediak Higashi sendromu, Griscelli sendromu ve PAİD sendromu gibi immün yetmezliklerde ise tipik olarak parsiyel albinizm görülür (29).

Kanamaya eğilim, Wiscott-Aldrich Sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu ve Chediak Higashi Sendromunda karşımıza çıkarken lenfoid doku ve tonsil yokluğunda agammaglobulinemi düşünülmelidir. Lenfoid hiperplazi ve hepatosplenomegali durumlarında

ise YDİY ön tanılarının başında yer almalıdır. Bunlara ek olarak YDİY’de ciddi doku hasarı olur ve bronşiektazi gelişebilir. İzole IgA eksikliğinde, otoimmün hastalıklar, allerjik hastalıklar, lenf düğümlerinde aşırı büyüme olabilir (30-32).

Ek anomaliler açısından, Di George sendromunda, düşük kulak, filtrum kısalığı, mandibular hipoplazi, hipertelorizm, bifid uvula, doğumsal kalp hastalığının olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca Di George Sendromunda en sık bulgu yenidoğan döneminde ilk 24 saat içinde standart tedaviye dirençli hipokalsemidir (25).

Immün yetmezlikli hastalar ve ailelerinde, otoimmün hematolojik hastalıklar ve neoplazi insidansında artış olduğu unutulmamalıdır (33,34).

Primer immün yetmezlik düşünülecek ek klinik özellikler tablo 5’ de özetlenmiştir.

• **Tablo 5: Primer immün yetmezlik düşündürülen ek klinik özellikler (35).**

- Erken yaşlarda açıklanamayan enfeksiyonla kaybedilmiş kardeş hikayesi
- Göbek kordonunun düşmesinin gecikmesi (>3 hafta) → Lökosit Adezyon Defekti (LAD)
- Lenfoid dokunun yokluğu: (Lenf bezi ve tonsillerin bulunmayışı veya timus yokluğu)→B hücre yokluğu ile birlikte olan B hücre yetmezlikleri, kombine immün yetmezlikler
- Kilo alamama, büyüme geriliği → özellikle T hücre yetmezlikleri
- Hipokalsemik nöbetler→Di-George sendromu (anomalisi)
- Egzema → Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS)
- Trombositopeni, küçük trombosit→WAS
- Neonatal eritrodermi → Omenn sendromu, Graft versus host hastalığı (GVHD) (ağır kombine İY’li hastada maternal “engraftment” veya kan transfüzyonu sonucu)
- Parsiyel albinizm → Chediak Higashi Sendromu (CHS), Griscelli Sendromu (gümüş rengi saç)

- Fagositlerde dev granüller → CHS
- İlerleyici serebellar ataksi → Ataksi-Telanjektazi
- Otoimmün hastalıklar → Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), kompleman komponent eksiklikleri, bazı T ve B hücre yetmezlikleri
- Lenfadenopati, hepatosplenomegali → Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), yaygın değişken immün yetmezlik (YDIY), kronik granülomatoz hastalık
- Kaba yüz görünümü → Otozomal dominant veya sporadik Hiper IgE Sendromu
- Kronik meningoensefalit → X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA)
- Dermatomyozite benzer klinik tablo → XLA
- Kısa ekstremiteli cücelik → Kombine immün yetmezlik
- Yara iyileşmesinin iyi olmayışı → LAD

LABORATUVAR

İmmün yetmezlik düşünölen çocuklarda öncelikle yapılması gereken testler; tam kan sayımı, periferik yaymadır (25,26).

Tam kan sayımında ilk değeriendirilecek olan formöl lökositlerdir. Yenidoğan döneminden itibaren aya ve yaşlara göre total lenfosit sayısı ve formöl lökosit değeriollerinin normalleri kontrol edilmelidir (26).

Örneğin, bir yaş altında en az 3000/mm³ lenfosit sayısı olmalıdır. Bir yaş üstünde lenfopeni sınırı ise 1500/mm³'tür

Bu basit ve çoğu yerde yapılabilen tetkiklerin dikkatli değeriendirilmeler ile hem olası immün yetmezliklerin erken dönemde tanı alması hem de hastalara gereksiz tetkik yapılmaması sağlanmış olur.

Süt çocukluğu döneminde süregelen lenfopeni saptanması T hücre yetmezliğini düşündürür; normal ya da yüksek değerioller ise primer immün yetmezlik olasılığını tam olarak dışlamasa da hücreyel immün yetmezlikten uzaklaştırır (36,37).

Nötrofil sayısı da fagositer sistemle ilgili bilgi verebilir. Normal nötrofil sayısı, konjenital ve akkiz nötrofenilerin dışlanmasını sağlar (38,39,40).

LAD, enfeksiyon olmadığı dönemler de dahil olmak üzere devamlı nötrofil yüksekliği ile seyrettiğinden nötrofil değerioller normal saptandığında LAD ekarte edilmiş olur.(2, 4, 8, 26) Nötropeni varsa siklik olup olmadığını saptamak üzere 6 hafta süre ile haftada iki kez nötrofil sayımı yaparak nötrofil sayısı monitorize edilebilir. Kemik iliğinde myeloid serinin değeriendirilmesi nötropeni nedeni hakkında bilgi verebilir. (8) Normal trombosit sayısı ve volümü Wiskott Aldrich sendromunu ekarte ettirir (39, 41).

Periferik yaymada, aspleni durumunda Howell-Jolly cisimcikleri kaybolurken, fagosit fonksiyon bozukluklarında ise dev granülositler görülebilir (39).

İkinci aşamada serum Ig düzeylerinin değeriendirilmesi gelir.(8) Ig düzeyleri B hücre yetmezliklerinin çoğunda tanı koydurucudur. Lökosit değeriollerinde olduğu gibi total serum IgG, IgM, ve IgA düzeyleri de yaşa göre sağlıklı kontrol düzeyleri ile karşılaştırılmalıdır. Hastada IgA, IgG, IgM düşükse X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA), YDİY veya protein sentezinde sorun olan veya kaybettiren sistemik bir hastalık (siroz, nefrotik sendrom, malnutrisyon) düşünölmelidir (39, 41, 42, 43, 44).

Tablo 6: Yaşa göre Ig değerleri (35).

Yaş	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgE (U/ml)
0-1 ay	633-1466	0-11	22-87	1,28
1-2 ay	376-685	9-30	36-77	6,12
2-5 ay	294-1165	13-72	33-154	
6-8 ay	304-1231	7-123	32-203	16,26
9-12 ay	463-1006	17-69	46-159	15,2
13-24 ay	605-1430	30-107	66-228	29,48
25-36 ay	604-1941	26-296	71-235	
37-48 ay	640-2010	44-244	52-297	16,86
4-6 yaş	745-1804	57-282	78-261	68,86
7-8 yaş	764-2134	70-303	69-387	161,3
9-10 yaş	842-1943	62-390	54-392	570,6
11-12 yaş	835-2094	67-433	47-484	
13-14 yaş	907-1958	96-465	83-282	195,18
15-16 yaş	876-2197	100-447	75-448	
>16 yaş	913-1884	139-378	88-322	122
Yaş	IgG1 (mg/dl)	IgG2 (mg/dl)	IgG3 (g/dl)	IgG4 (mg/dl)
Kord kanı	435-1084	143-453	27-146	1-47
0-3 ay	218-496	40-167	4-23	1-120
3-6 ay	143-394	23-147	4-100	1-120
6-9 ay	190-388	37-60	12-62	1-120
9 ay-2 yaş	286-680	30-327	13-82	1-120
2-4 yaş	381-884	70-443	17-90	1-120
4-6 yaş	292-816	83-513	8-111	2-112
6-8 yaş	422-802	113-480	15-133	1-138
8-10 yaş	456-938	163-513	26-133	1-95
10-12 yaş	456-952	147-493	12-179	1-153
12-14 yaş	347-993	140-440	23-117	1-143
Erişkin	422-1292	117-747	41-129	10-67

Kronik enfeksiyonlarda veya otoimmün hastalıklarda ise Ig düzeyleri yüksek olarak saptanır (24, 45,46). IgE yüksekliği, Job Sendromu, graft rejeksiyonu, alerjik hastalıklar, parazitik enfeksiyonlar, P. jiroveci enfeksiyonu, bazı maligniteler veya fagositer sistem hastalıklarında saptanır.(8,18) İmmünglobulin düzeyleri normalin altında ise veya serum Ig'leri normal ve klinik olarak antikor yapım bozukluğu düşünülüyor ise, izohemaglutinin titresi bakılmalı, ayrıca hem protein hem polisakkarit antijenlere (Tetanoz, difteri, H.influenza, S.pnömonia aşı cevabı) karşı spesifik antikor yanıtı değerlendirilmelidir.(8) İmmünglobulin düzeylerinde belirgin düşüklük saptandığında B hücre sayısının yanında T hücre yetmezliği olup olmadığını değerlendirmek amacıyla T ve B hücre mutlak sayı, oranları ve fonksiyonlarının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (39, 42, 47).

Lenfosit altgruplarının immünoloji laboratuvarı ve immünologları olan merkezlerde değerlendirilmesi daha uygundur. En çok kullanılan lenfosit “marker”ları CD3+; T lenfosit, CD3+/CD4+; yardımcı T lenfosit, CD3+/CD8+; sitotoksik T lenfosit, CD3+/HLA-DR+; aktive T lenfosit, CD19+ veya CD20+ ; B lenfosit ve CD16 ve/veya CD56+; NK hücredir.

Serum immünglobulin düzeyleri veya lenfosit altgruplarının sayılarının değerlendirilmesi her zaman tek başına immün yetmezlik tanısının konulması veya ekarte edilmesinde yeterli değildir. Eğer bu testler anormalse veya normal olsa da klinik özellikler hala immün yetmezliği kuvvetle düşündürüyorsa hasta daha ileri testlerin yapılabileceği bir merkezde detaylı olarak araştırılmalıdır.

Hastada özellikle T hücre yetmezliğini düşündüren özellikler ön planda (hücre içi mikroorganizmalar yanında fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyonu olan hastalar) ise erken dönemde ileri tetkikler için immünoloji bölümü olan bir merkeze refere edilmelidir. Özellikle cilt, mukoz membranlar, akciğer, karaciğer gibi iç organlar ve kemiklerde başlıca ağır veya tekrarlayan enfeksiyonlarla seyreden fagositer sistem hastalıklarında, bu sisteme yönelik defektleri saptamak üzere nötrofil sayısı dışında NBT, IgE düzeyleri çalışılmalıdır. Beyaz küre sayısı inatçı olarak yüksek bulunan hastalarda LAD yönünden CD11/CD18/CD155 ve kemotaksis çalışılmalıdır. Geç komponent eksikliklerinde başta Neisseria olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonlar ve C3 eksikliklerinde pyojenik mikroorganizmalarla tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize olan kompleman eksiklikleri düşünüldüğünde, kompleman total hemolitik aktivitesi, C1-C9 kompleman komponentlerinin birisinde defekt bulunup bulunmadığı hakkında bilgi verir.Eğer test sonuçları normale hasta ciddi enfeksiyonları

olduğunda mutlaka görölmek üzere 3-6 ay klinik seyri yönünden incelenmelidir. Enfeksiyonlar devam ediyor ve astım, kistik fibröz, siliyer disgenezi, gastroözofageyal reflü gibi tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlara veya enfeksiyonu taklit edecek özelliklere yol açabilecek hastalıkları yoksa son yıllarda tarif edilen, klasik immünolojik araştırmalar ile saptanamayan defektler de dahil olmak üzere daha detaylı tetkikler yapılmalıdır.

Hangi immün sistem komponentin defektif olduğunu değerlendirilebilmek için yapılması gereken tarama ve daha ileri testler aşağıda belirtilmiştir. (Tablo 6-7)

PİY AYIRICI TANISINDA BAŐLİCA TARAMA TESTLERİ (TABLO 7):

1-B hücre yetmezliği:

a- Serum IgA, G, M ve E düzeyleri

b- İzohemaglutinin titresi (12 aydan sonra bilgi verir),

c--Spesifik antikor yapımı (polio, tetanus, pnömokok, hepatit B aşı cevapları ve hastanın geçirdiği bilinen viral veya bakteriyel enfeksiyonlara ait antikor cevapları birçok merkezde değerlendirilebilenler arasındadır)

Sonuçlar primer B hücre yetmezliğini kuvvetle düşündürüyorsa B hücre yetmezliğinin tipi hakkında bilgi edinebilmek üzere B hücre sayısını değerlendirilmesi (değerlendirme bir klinik immünolog ile birlikte yapılmalıdır)

2-T hücre yetmezliği:

a- Total lenfosit sayısı,

b- Serum IgA, G, M ve E düzeyleri,

c- T ve B lenfosit sayısı (değerlendirme bir klinik immünolog ile birlikte yapılmalıdır),

d- HIV antikor

e- Toraks filmi ile timus boyutu değerlendirmesi

3-Fagositer sistem hastalıkları:

a- Total notrofil sayısı,

b- Beyaz küre morfolojisi (dev granül, iki loblu nükleus gibi),

c- Serum IgE düzeyi,

d-Hastanın görüldüğü merkezde bakılabiliyorsa NBT (nitroblue tetrazolium testi)

4-Kompleman eksiklikleri:

CH50 (komplemanın total hemolitik aktivitesi-klasik yol) ve AH50

C3 ve C4 düzeyleri

TABLO 8: PİY AYIRICI TANISINDA İLERİ TESTLER

1-B hücre yetmezliği:

Spesifik immünizasyon ile antikor cevabı polisakkarit antijen (örneğin unkonjuge pnömokok aşısı yapılmadan ve yapıldıktan yaklaşık 4 hafta sonra ve bakteriofaj Φ X174'e antikor cevabı dünyada nadir merkezlerde yapılmaktadır), bazı B hücre yetmezliklerinde birlikte bulunabilecek T hücre defektlerini saptamak üzere T hücre ve alt grupları ve B hücre sayılarının değerlendirilmesi, çeşitli B hücre maturasyon basamaklarında bulunabilecek defektlerin ilgili "belirteç"lar aracılığı ile değerlendirilmesi, mutasyon analizi.

2-T hücre yetmezliği:

Mitojen/antijenlerle invitro proliferatif cevabın değerlendirilmesi, T hücre altgruplarının detaylı olarak araştırılması, NK hücre sitotoksitesi, sitokin üretimi, kimerizm analizi, mutasyon analizi, Apoptozis çalışmaları, Timik görüntüleme ve biyopsi.

3-Fagositer sistem hastalıkları:

LAD yönünden adezyon moleküllerinin çalışılması (CD11/CD18 gibi), kemotaksis, nötropeni nedeni hakkında bilgi verebilecek kemik iliğinde myeloid serinin değerlendirilmesi, ve DHR (dihidrorodamin) testi (CGD alt grupları hakkında bilgi verebilir), mutasyon analizi.

4-Kompleman eksiklikleri:

Kompleman komponentlerinin düzey ve fonksiyon ölçümü, mutasyon analizi.

Aslında tüm immün yetmezliklerde spesifik genetik analiz kesin tanı, genetik danışma ve prenatal tanı için gereklidir. Bunların dışında hastanın klinik özelliklerine göre seçilecek, yeni tarif edilen spesifik immün yetmezlikler yönünden spesifik testler (MSMD için hücre yüzeyinde IL-12R β 1, IFN γ R1 ekspresyonunun flow sitometrik yöntemle değerlendirilmesi) yapılmalıdır.

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 (48).

Yalnızca bir veya bir grup mikroorganizmaya yatkınlık gösteren hastaların saptanması yeni defektlerin tanımlanmasını, spesifik mikroorganizmalarla ilgili mekanizma ve moleküllerin ortaya çıkarılmasını kolaylaştırmaktadır. Zamanla immün mekanizmalar daha iyi anlaşıldıkça immün yetmezliklerin tanısı için yeni laboratuvar testleri gelişecek ve bu hastalıklarla ilgili klinik fenotiplerin tanımlanması mümkün olacaktır.

TEDAVİ

İmmün yetmezliklerin tedavisi esas olarak; altta yatan hastalıkların tedavisi, immün sistemin desteklenmesi ve enfeksiyonların tedavisi kapsamlarında değerlendirilir (Tablo 8).

TABLO 9: İmmün Yetmezliklerde Tedavi Yaklaşımı:

Destekleyici tedavi	Kesin tedavi
HÜCRESEL İY	
- Ig replasman tedavisi	
-Antibiyotik profilaksisi	-HSCT
-Antifungal profilaksi	-Gen tedavisi
-Enfeksiyonların uygun ajanlarla tedavisi	
-Enfeksiyonların hastaneye yatırılarak tedavisi	
-Canlı aşılardan kaçınılması	
HÜMORAL İY	
-İmmünglobulin replasman tedavisi	-gen tedavisi
-Antibiyotik profilaksisi	
-İşitmenin değerlendirilmesi	
-Pulmoner durum ve fonksiyonun değerlendirilmesi	
-Kororbiditeler için yakından izlenmesi	
DOĞAL İY, FAGOSİTER, KOMPLEMAN VE DİĞER İY	
-Antibiyotik profilaksisi	- KHN (KGH)
-Antifungal profilaksisi	-Gen tedavisi
-Sitokin replasmanı(IFN gamma)(KGH)	
-Aşılar(ör.meningococ)	
-Bazı endikasyonlarda Ig replasman tedavisi	

İntravenöz immünglobulin tedavisi

Primer immün yetmezlikte IVIG destek tedavisi uygulananlar tablo 9' da gösterilmiştir.

Tablo 10: İmmünglobulin Tedavisi Gereken Primer immün Yetmezlikler:

Antikor eksiklikleri:

- . Konjenital agamaglobulinemiler (X-linked ve otozomal resesifler)
- . Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)
- . Hiper-IgM ile giden immün yetmezlikler (HIGM)
- . Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi (bazı hastalarda)
- . IgG alt grup eksikliği + IgA eksikliği (bazı hastalarda)
- . Ig leri normal olan özgül antikor eksikliği

Kombine yetmezlikler:

- . Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) (tüm tipleri)
- . WAS
- . Ataksi-telenjiektazi
- . Kısa ekstremiteli cücelik
- . X-linked lenfoproliferatif sendrom (XLP)

Standart intravenöz immünglobulin (IVIG) preparatları yaklaşık olarak 5000-10000 donör plazmasından elde edilmektedir. Çok sayıda donörden hazırlanması nedeniyle donörlerin doğal enfeksiyon ve immünizasyon ile oluşmuş çok çeşitli tipteki antikorlarını içerirler. Kullanımda olan IVIG preparatları, IgA ve IgG subgrupları yönünden aralarında minör farklılıklar içerirler. Ticari bir IVIG preparatı %95 ve üzeri IgG, %2,5'den az IgA ve IgM içerir. IgG subgrupları ise donör havuzunun içeriğine göre; IgG1 %55-70, Ig G2 %30-38, Ig G3 %0-6, Ig G4 %0.7-2.6 şeklinde değişen oranlarda bulunur. Pürifiye immünglobulin

glukoz, maltoz, glisin, sukroz, mannitol veya albumin ile stabilize edilir. İVİG'in ortalama yarı ömrü üç haftadır.

Primer antikor eksikliği bulunan hastalıklar (özellikle, X'e bağlı agamaglobulinemi, yaygın rastlanılan değişken immün yetersizlik (YDİY), hiper-IgM sendromu İVİG tedavisi için en net endikasyonlardır (49).

Bu tür hastalıklarda profilaktik olarak ya da yerine koyma tedavisi amacıyla kullanılan İVİG ile IgG' nin pasif olarak nakli yapılmaktadır. IgG alt grup eksikliklerinde İVİG kullanılması ile ilgili farklı görüşler mevcuttur (51).

IgG alt grup eksiklikleri, total immünglobulin düzeyleri normal olan kişilerde de olabileceği için tanı koyma sıklığı azdır (52).

Ancak bu kişiler tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonu nedeniyle devamlı olarak sağlık kuruluşlarına müracaat ederler. Yapılan çalışmalarda, IgG alt grup eksikliği tanısı konulan ve İMİG ile veya İVİG ile tedavi edilen hastalarda tekrarlayan enfeksiyonların sıklığının azaldığı gösterilmiştir (53).

Üç haftada bir 400-600 mg/kg/gün dozda İVİG tedavisi ile pulmoner fonksiyonların düzeldiği ve bronşektazinin önlendiği gösterilmiştir. İVİG tedavisi planlanırken tedavi bireyselleştirilmeli ve serum IgG düzeylerine göre ayarlama yapılmalıdır. Tedavi boyunca serum IgG düzeyleri 4-6 g/L ya da daha yüksek seviyede olacak şekilde sürdürülmelidir.

Subkutan immüngloblin tedavisi

İmmün yetersizlikli hastada intravenöz infüzyona alternatif olarak immünglobülin, subkutan enjeksiyonlar şeklinde uygulanabilmektedir. İmmün yetersizliği olan hastaya %10-16'lık immünglobülin 0.05-0.20 ml/kg/saatte, yavaş, subkutan enjeksiyon şeklinde önerilmektedir. Mutad idame dozu 100mg/kg/haftadır.(69-74 pdf)

En çok kullanılan uygulama infüzyon pompasıyla yaklaşık iki saatte verilmesi şeklindedir.(45) Bir uygulama sırasında aynı anda birden çok bölgeye ilaç verilebilir. Deri altı İgG uygulamasının bir başka alternatifi pompa kullanmaksızın kelebek iğne ile deri altı hızlı gönderilmesidir. (46)

Deri altı İgG tedavisinin avantajları yan etkilerinin az olması/emniyeti, damaryoluna gereksinim olmaması, evde kullanım kolaylığı, daha kararlı serum İgG düzeyleri ve enfeksiyonlara karşı etkin koruma olarak özetlenebilir. (50)

Antibiotik profilaksisi

İmmün yetmezliği olan hastalarda en önemli enfeksiyon lokalizasyonları üst ve alt solunum yollarıdır. Bu nedenle bu hastalarda sıklıkla tekrarlayan ve rutin tedavilere cevap vermeyen otitis media ve pnömoni gibi klinik bulgulara rastlanır. Bu vakalarda enfeksiyon tablosu geliştikten sonra uygun anti-mikrobiyal ajanı yeterli dozda ve uygun süre kullanmak gereklidir. Ancak immün yetersizliği olan hastalarda bu tabloların oluşmasını engellemek için birçok hastaya kemoprofilaksi verilebilmektedir. Antibakteriyel profilaksi için trimetoprim-sulfametaksazol ve antifungal profilaksi için itrakanazol önerilmektedir.

Enzim ve sitokin tedavileri

Adenozin deaminaz (ADA) eksikliğine bağlı AKİY' li çocukların bir bölümünde eritrosit tansfüzyonları ile immün fonksiyonlarda ve klinik olarak kısmi iyilik meydana geldiği halde, bir bölümünde transfüzyonlara cevap alınamamıştır. Daha sonra kullanılan polethylene glycole bağlanmış sığır ADAsının haftada bir IM enjeksiyonları ile metabolik bozukluklarda, immün fonksiyonlarda ve klinik bulgularda düzelme olmasına rağmen enzimin devamlı kullanma zorunluluğu nedeniyle kemik iliği transplantasyonu ile tedavi daha fazla tercih edilmektedir. ADA eksikliği gen tedavisi için en iyi aday olarak görülmüş ve ilk çalışmalar bu hastalıkta başlamıştır.

Sitokin tedavisi bazı immün yetmezliklerde başarılı olmaktadır. Kronik granülamatoz hastalıkta profilaktik olarak haftada iki kez SC IFN-gama özellikle aspergillus enfeksiyonlarından korunmak için yarar sağlamaktadır. Bu sitokin, hiper IgE sendromunda, tip 1 b glikojen depo hastalığında, NK yetmezliğinde ve parsiyel IFN-gama eksikliğinde kullanılmıştır.

Konjenital nötropeni (Kostmann hastalığı), siklik nötropeni ve X-linked HIM gibi bazı immün yetmezliklerde görülen nötropenilerde de GCSF kullanılmaktadır. GCSF lökosit

adezyon defekti olan hastalarda lokal olarak kullanılmasıyla yara iyileşmesinin sağlandığı da ileri sürülmüştür. Selektif IL-2 eksikliği olan AKİY de, IL-2 tedavisi yararlı olabilmektedir.

Kök hücre nakli (KHN)

Bugün ağır kombine immün yetmezlik ve diğer bazı primer immün yetmezliklerde en geçerli tedavi kök hücre naklidir. (KHN) (Tablo: 10) İlk KHN 1968 de iki X-linked AKİY li hastaya HLA-uygun kardeşlerinden alınan kemik iliğinin verilmesiyle başlamış ve bu hastaların halen hayatta oldukları bildirilmiştir. Bu arada HLA-uygun donörü bulunmayan AKİY li hastalar kök hücrelerin ilk kaynağı olan 10 haftanın altındaki fetuslardan elde edilen taze karaciğer hücreleri intraperitoneal veya intramuskuler verilerek tedavi edilmiş ve bu çocukların bir kısmında klinik ve immünolojik iyileşme sağlanmıştır. Ayrıca fetus veya torakotomi yapılan hastalardan alınan timus dokularının in vitro kültürleriyle epitel hücreleri çoğaltılarak bir grup AKİYli hastaya verilmiş ve immünolojik parametrelerinde düzelme sağlanmıştır. Ancak bu tedaviyi alan 30 hastadan 3 ünde, lenfoma gelişmesi ve KHN'nunun yaygınlaşmasıyla bu tedaviden vazgeçilmiştir.

Tablo 11: Kök hücre nakli yapılan primer immün yetmezlikler

- . Ağır kombine immün yetmezliklerin tümü
- . Wiskott-Aldrich sendromu
- . X-linked hiper IgM sendromu
- . Kronik granulomatoz hastalık
- . Chediak-Higashi sendromu
- . Griscelli sendromu
- . Kostmann sendromu (bazı hastalar)
- . interferon gama reseptör defekti
- Omenn sendromu
- Lökosit adezyon defekti

1980'lerin başından itibaren donörlerden alınan kemik iliğinin olgun T lenfositlerden temizlenmesi (deplezyon) metodlarının geliştirilmesi, daha sonra da periferik kandan kök hücre elde edilmeye başlanmasıyla HLA haplo-identik ve akraba olmayan HLA identik donörlerden kök hücre izole edilip KHN yapılabilmektedir. Ayrıca HLA uygun kordon kanı da kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir.

En ideali hastaya immün supresyon gerektirmeyen ve direkt olarak verilebilen HLA-identik, Miks lenfosit kültürleri (MLC) nonreaktif olan kardeşten yapılan kemik iliği veya periferik kök hücrelerin kullanılmasıdır. AKİY'li hastaların çoğuna HLA haplo-identik anne, baba ve kardeşlerinden olgun T lenfositlerden temizlenmiş kemik iliği veya periferik kan kök hücreleri immünosupresyon yapılmadan verilebilir. T hücre yetmezliği bulunmayan veya hafif olan hastalarda (WAS, X-linked hiper IgM sendromu, XLP, kronik granulomatoz hastalık) ve donör hücrelerine pozitif MLC cevabı olan hastalarda immünosupresyon gereklidir. Bunun için nakilden önce 3-4 gün busulphan ve cyclophosphamide, transplantasyondan sonra cyclosporine, GVHD bulgularının şiddetine göre antithymosit globulin ve steroid de kullanılabilir.

T lenfosit deplezyonu yapılmayan hastalarda KHN sonrası donörün olgun T lenfositleri ekspansiyona uğrar (memory hücreler) ve hastanın T lenfosit sayıları ve fonksiyonları 1-3 ay arasında artış gösterir. Donör kök hücreleri ise timusta gelişerek olgun T lenfositler (naive hücreler) meydana gelir. Hastalarda T lenfositler ortalama 3 ayda görülürken, B lenfositlerin immünglobulin üretmesi 1-2 yılı bulabilir. Haplo-identik ve T lenfosit deplezyonu yapılmış KHN uygulanan hastaların %60 ında B lenfosit gelişimi duraklar ve immünglobulin yapımı olmaz. Bu hastalar immünglobulin replasmanları ile humoral immün yetmezlik olarak takip edilir. 1980 den sonra HLA-identik kardeşten KHN yapılan AKİY'li hastalarda sağkalım oranı %97 ye kadar yükseldiği halde, T lenfosit deplezyonu yapılan haplo-identik KHN alanlarda oran %74, unrelated donör KHN si verilenlerde ise %60-75 arasında değişmektedir. T lenfosit fonksiyonları normal veya hafif bozuk olan hastalıklarda aile fertlerinden HLA-identik donör yoksa HLA haplo-identik donör yerine HLA- identik akraba olmayan donör kullanılması tavsiye edilmektedir. Kök hücre nakli olan primer immün yetmezlikli hastalarda tedavinin hastanın genel durumu bozulmadan, viral enfeksiyonlar (özellikle CMV ve parainfluenza) başlamadan mümkün olan en erken zamanda yapılması ve HLA identik KH verilmesi başarı oranını arttıran en önemli faktörlerdir.

Gen tedavisi

Gen tedavisinin başarıyla uygulandığı ilk hastalık primer immün yetmezlik hastalıkları olup X-linked AKİY ve ADA eksikliğine bağlı AKİY' li hastalarda tam immünolojik düzelme sağlanmıştır. Ancak 2002 nin sonuna kadar tedavi edilen 10 X-linked AKİY' li hastadan 2 sinde T-hücre kökenli lösemi gelişmesi bu hastalarda gen tedavisinin risklerini tartışmaya açmıştır. Bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir. Onkogenesis riskine karşın özellikle HLA-uygun donörü bulunmayan hastalarda GVHD ve greftin atılımı riski taşımayan gen tedavisi KHN'ne iyi bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Primer immün yetmezliklerde gen tedavisinin uygun görülmesinin diğer nedenleri:

- . Hastalıkların çoğu monozigotiktir, yani tek bir gendeki mutasyonlar hastalığa neden olmaktadır
- . Hastalıkların çoğunda mesul olan genler saptanmış, DNA sekansları ve fizyolojik rolleri bilinmektedir
- . Genlerin protein ürünleri hematopoetik sistemde bol miktarda eksprese edilmektedir
- . Allogeneik KHN ile başarıyla tedavi edilebilen bu hastalıklarda genin doğru kopyasının hematopoetik kök hücreye eklenmesi immün sistem hücrelerinin fonksiyonunu kalıcı olarak düzeltebilecektir.
- . Gen düzeltilmesi için hedef olarak kullanılacak hematopoetik kök hücrenin hastadan kolaylıkla elde edilmesi, hücre seçimi ile zenginleştirilebilmesi, muamelenin vücut dışında yapılabilmesi ve kemik iliğinde yerleşmek üzere intravenöz olarak geri verilebilmesidir.(54-62)

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Çocuk İmmunoloji ve Allerji bölümünde Ocak 2012- Ocak 2017 yılları arasında muayene edilerek dosya açılmış olan 7904 hastadan 906 primer immün yetmezlik tanısı konulan hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, şikâyetlerinin başladığı yaş ve tanı yaşları, klinik özellikleri, aile öyküsü, laboratuvar bulguları incelendi. Bu kapsamda anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik öyküsü, ailede benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk hikayesi, başvuru anındaki klinik durumları, mutlak lenfosit sayıları, serum immünglobülin seviyeleri, periferik kan lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit fonksiyonları, takipleri esnasında gelişen komplikasyonlar, tedaviler, eğer varsa ölüm nedenleri kaydedildi. Hastalara ait veriler, hastane dosyası ve Çocuk İmmünoloji kartlarındaki kayıtları kullanılarak toplandı.

Boy, kilo ölçümlerinin cinsiyete göre belirlenmiş normal değerlerin 2SD'nın altında olması büyüme geriliği olarak kabul edildi.

Hastaların düzenli olarak 3 ay aralıklarla kontrole çağrılıp gelip gelmedikleri kaydedildi. Her hastanın tekrarlayan viral ve piyojenik enfeksiyonları kaydedildi.

Kronik akciğer hastalığı bulguları olan hastaların radyolojik görüntüleri incelendi. Hastalarda allerji, spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testi pozitifliği ile tespit edildi. Hastalarda tam kan sayımı ve periferik yayma ile mutlak nötrofil ve lenfosit sayısı hesaplandı. Mutlak lenfosit sayısı bir yaşın altında $3000/mm^3$ 'den ve bir yaşın üzerinde $1500/mm^3$ 'den düşük ise lenfopeni ve nötrofil sayısı $1500 /mm^3$ 'den düşük ise nütropeni olarak değerlendirildi.

Nefelometrik yöntemle serum immünglobulin ve altgrupları, (Date Behring Marburg GmbH, Germany) yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırıldı.

Periferik lenfosit alt gruplarının analizi 4 renkli flow cytometry (BD Facs Calibur, BD Calibur, BD Biosciences, San Jose, California, USA) yöntemle ve in vitro lenfosit proliferasyon yanıtı fitohemaglutininin (Irvine Scientific, 2511 Daimler street, Santa Ana, California) kullanılarak değerlendirilmiştir.

İzohemaglutininin titreleri standart metotlara göre hastanemiz kan bankasında saptandı.

Çocuk İmmünoloji ve Allerji Polikliniğinde her hasta kendi durumuna göre klinik olarak düzelineye ve immuglobulinleri normale gelinceye kadar 3 ile 6 aylık periyotlarla kontrole çağrılır. Kontrollerde, hastanın sağlık durumu ve laboratuvar testleri bir bütün olarak

incelenir. Laboratuvar testlerinden Ig'ler, izohemaglutinin titreleri (Anti-A, Anti-B, N: \geq 1/10), periferik kan lenfosit alt grup analizi (CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD 16 + 56 seviyeleri), fitohemaglutinine (PHA) lenfopoliferatif yanıt değerleri kaydedildi.

TANI KRİTERLERİ:

Yaşamın ilk 3-6 ayları arasında normal olarak görülen fizyolojik hipogammaglobulinemi döneminin uzaması transient hipogammaglobulinemi (THI) olarak tanımlanır.

Transient hipogammaglobulinemi için şu kriterler arandı.

- 1- Başvuruda yaşı 4'ün altında olan hastalar
- 2- Bir veya daha fazla majör Ig'nin (IgG, A, M) serum seviyesinin yaşa göre olması gereken değerlerin 2SD'nın altında olması.
- 3- İzohemaglutinin titresinin normal olması (1/10 ve üzeri)
- 4- Hücresel immünitinin sağlam olması, klinik ve laboratuvar tetkikleri ile diğer immün yetmezlik sendromlarının olmaması.

Bu kriterlerden birincisine uymayan hastalar ise uzamış hipogammaglobulinemi olarak değerlendirildi.

Diğer immün yetmezlik hastalıklarının tanısı ESID kriterlerine göre konuldu.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)

Kuvvetle Olası

IgG düzeylerinde belirgin düşüklük (yaşa göre ortalama değerlerin en az 2 SD altında olması) ile birlikte IgM veya IgA düzeylerinden en az birinde düşüklük olan erkek veya kız hastada aşığıdaki kriterlerden hepsinin varlığı.

- 1) İmmünyetmezliğin başlangıcının 2 yaşından sonra olması,
- 2) İzohemaglutininlerin yokluğu ve/veya aşılara zayıf immün yanıt saptanması,
- 3) Hipogammaglobulinemi yapan diğer nedenlerin dışlanmış olması,

Olası

IgG, IgM ve IgA izotiplerinden en az birinde belirgin düşüklük (yaşa göre ortalama değerlerin en az 2 SD altında olması) saptanan kız veya erkek hastada aşağıdaki kriterlerin hepsinin varlığı,

- 1) İmmünyetmezliğin başlangıcının 2 yaşından sonra olması,
- 2) İzohemaglutininlerin yokluğu ve/veya aşılarla zayıf immün yanıt saptanması,
- 3) Hipogammaglobülinemi yapan diğer nedenlerin dışlanmış olması,

Bruton hastalığı tanısı ESID kriterlerine göre konuldu.

X'e bağlı Agammaglobülinemi (Bruton Hastalığı)

Kesin

CD19⁺ B hücreleri % 2'den az olan erkek hastada aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması:

- 1) Btk geninde mutasyon
- 2) Nötrofil ve monositlerin northern blot analizinde Btk mRNA'sının yokluğu
- 3) Monosit ya da plateletlerde Btk proteininin yokluğu
- 4) Anne tarafından kuzenlerde, dayılarda veya yeğenlerde CD19⁺ B hücrelerinin % 2'den az olması

Kuvvetle Olası

CD19⁺ B hücreleri % 2'den az olan erkek hastada aşağıdaki kriterlerin hepsinin olması:

- 1) Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonların yaşamın ilk 5 yılında başlaması
- 2) Serum IgG, IgM ve IgA düzeylerinin yaşa göre normal değerlerin 2 SD altında olması
- 3) İzohemaglutininlerin yokluğu ya da aşılarla antikor yokluğu
- 4) Diğer hipogammaglobülinemi nedenlerinin dışlanmış olması

Olası

Diğer hipogammaglobülinemi nedenlerinin dışlandığı, CD19⁺ B hücrelerinin % 2'den az olduğu erkek hastada aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması:

- 1) Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonların yaşamın ilk 5 yılında başlaması
- 2) Serum IgG, IgM ve IgA düzeylerinin yaşa göre normal değerlerin 2 SD altında olması
- 3) İzohemaglutininlerin yokluğu

Ayırıcı Tanı

Diğer hipogammaglobülinemi nedenlerinin tümü ve

- 1) μ ağır zincir eksikliği
- 2) Lambda 5 eksikliği
- 3) IgA eksikliği

IgA Eksikliği

IgA eksikliği tanısı, serum IgA düzeyinin düşüklüğü yanı sıra serum IgM ve IgG değerlerinin normal olması ile konur. Serum IgA düzeyinin yaşa göre belirlenmiş referans değerlerin 2SD'nın altında olması, parsiyel Ig A eksikliği olarak tanımlandı. Serum IgA düzeyi <7 mg/dl olan hastalar selektif IgA eksikliği olarak kabul edildi.

IgM eksikliği tanısı, serum IgM düzeyinin düşüklüğü yanı sıra serum IgA ve IgG değerlerinin normal olması ile konur. Serum IgM düzeyinin yaşa göre belirlenmiş referans değerlerin 2SD'nın altında olması, parsiyel Ig M eksikliği olarak tanımlandı. Serum IgM düzeyi <10 mg/dl olan hastalar selektif IgM eksikliği olarak kabul edildi.

Ağır Kombine İmmün yetmezlik (SCID)

Kesin

2 yaşından küçük erkek veya kız hastada, a) transplasental olarak kazanılmış anneye ait T hücrelerin engraftmanı; ya da b) absolü lenfosit sayısının 3000'den az, CD3⁺ T hücre sayısının % 20'den az olması ve aşağıdaki kriterlerden en az birinin bulunması:

- 1) Sitokin gamma zincirinde mutasyon (γc)
- 2) JAK3 mutasyonu
- 3) RAG1 veya RAG2 mutasyonu
- 4) IL-7R α mutasyonu
- 5) ADA aktivitesinin kontrolün % 20'sinden az olması veya ADA geninin her iki allelinde mutasyon saptanması
- 6) Artemis mutasyonu
- 7) CD45 mutasyonu
- 8) CD3 δ , CD3 ϵ ve CD3 ζ mutasyonu

Kuvvetle Olası

2 yaşından küçük erkek veya kız hastada, absolü lenfosit sayısının 3000'den az, CD3⁺ T hücre sayısının % 20'den az ve mitojenlere proliferatif cevabın kontrolün % 10'undan az olması ya da dolaşımda maternal lenfositlerin varlığı.

Ayırıcı Tanı

- 1) HIV enfeksiyonu
- 2) Konjenital rubella
- 3) DiGeorge sendromu
- 4) Zap70 eksikliği
- 5) CD3 eksikliği

- 6) Kıkırdak saç hipoplazisi
- 7) MHC klas II eksikliği
- 8) PNP eksikliği

X'e Bağlı Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (XSCID)

Kesin

Aşağıdaki kriterlerden birinin bulunduğu erkek hastada; a) transplasental olarak kazanılmış, annenin T hücrelerinin olması; ya da b) CD3⁺ T hücrelerin % 10'dan az, CD16/56⁺ NK hücrelerin % 2'den az ve CD19⁺ B hücre sayısının % 75'den fazla olması:

- 1) Sitokin 'common gamma chain (γc)' geninde mutasyon
- 2) Lenfositlerin northern blot analizinde γc mRNA'sının yokluğu
- 3) Lenfosit veya lenfositler seri hücrelerinin yüzeylerinde γc proteinin yokluğu
- 4) Anne tarafındaki kuzenler, dayılar veya yeğenlerde ağır kombine immüne yetmezlik tanısı olması

Kuvvetle Olası

Aşağıdaki kriterlerden hepsinin bulunduğu erkek hastada; CD3⁺ T hücrelerin % 10'dan az, CD16/56⁺ NK hücrelerin % 2'den az ve CD19⁺ B hücre sayısının % 75'den fazla olması:

- 1) 1 yaşından önce büyüme geriliğinin başlaması
- 2) Serum IgG ve IgA düzeylerinin yaşa göre 2 SD altında olması
- 3) Persistan veya tekrarlayan diare, idrar yolu enfeksiyonu veya oral moniliazis

Olası

Erkek hastada, periferik dolaşımda CD19⁺ B hücrelerin sayısının % 40'dan fazla olması ve aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması:

- 1) Transplasental olarak kazanılmış, annenin T hücrelerinin engrafmanı

2) Anne tarafındaki kuzenler, dayılar veya yeğenlerde ağır kombine immün yetmezlik tanısı olması

Ayırıcı Tanı

- 1) JAK3 eksikliği
- 2) IL-7Ra eksikliği
- 3) HIV

Ataksi-Telanjiektazi, 22q11 delesyon sendrom ve diğer hastalıkların tanısı ESID kriterlerine göre konuldu.

Ataksi Telanjiektazi

Kesin

Kültür hücrelerinde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış veya ilerleyici serebellar ataksisi olan erkek veya kız hastada ATM geninin her iki allelini etkisiz kılan mutasyonların gösterilmesi.

Kuvvetle Olası

İlerleyici serebellar ataksisi olan erkek veya kız hastada aşağıdaki dört bulgudan en az üçünün varlığı:

1. Gözde veya yüzde telanjiektaziler
2. Serum IgA düzeyinin yaşa göre normal değerlerden en az 2 SD düşük olması
3. Alfa fetoprotein düzeyinin yaşa göre normal değerlerden en az 2 SD yüksek olması
4. Kültür hücrelerinde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış

Olası

İlerleyici serebellar ataksisi olan erkek veya kız hastada aşağıdaki dört bulgudan en az birinin varlığı:

1. Gözde veya yüzde telanjiektaziler

2. Serum IgA düzeyinin yaşa göre normal değerlerden en az 2 SD düşük olması
3. Alfa fetoprotein düzeyinin yaşa göre normal değerlerden en az 2 SD yüksek olması
4. Kültür hücrelerinde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış

Ayırıcı Tanı

Nijmegen breakage Sendromu

Bloom Sendromu

Parsiyel DiGeorge Sendromu

Kesin

Yaşamın ilk 3 yılında $CD3^+$ T hücrelerde azalma ($< 500/mm^3$) ile birlikte aşağıdaki kriterlerin en az birinin olması:

- Konotrunkal kardiyak defekt ve hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları
- Konotrunkal kardiyak anomaliler ve kromozom 22q11.2'de delesyonunun saptanması
- Hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları ve kromozom 22q11.2'de delesyonun saptanması
- Konotrunkal kardiyak defect, hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları ve kromozom 22q11.2 veya 10p13'de delesyonun saptanması

Kuvvetle Olası

Yaşamın ilk 3 yılında $CD3^+$ T hücrelerde azalma ($< 1500/mm^3$) ve kromozom 22q11.2'de delesyonun saptanması

Olası

Yaşamın ilk 3 yılında $CD3^+$ T hücrelerde azalma ($< 1500/mm^3$) ve aşağıdaki kriterlerin en az birinin olması:

- Kardiyak defekt
- Hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları
- Dismorfik yüz görünümü ya da damak anomalileri

Komplet DiGeorge Sendromu

Kesin

CD3⁺ T hücrelerin azalması veya tamamen yokluğu ($< 50/\text{mm}^3$) ve aşağıdaki kriterlerin tümü:

- Timusa göç eden hücrelerin 50'den az olmasıyla kanıtlanmış atimi (CD3⁺CD45RA⁺CD62L⁺ hücre/ mm^3) ve/veya TREC $< 100/100\ 000$ T hücre
- Hipoparatiroidi hypoparathyreosis
- Kalp defektleri

IgG Alt Grup Eksikliği

Öneri

Tekrarlayan veya ciddi enfeksiyonları olan erkek veya kız hastada aşağıdaki kriterlerin hepsinin olması:

- 7 yaş
- IgM ve IgA düzeylerinin normal olması ve IgG₁₋₃ alt gruplarından en az ikisinin yaşa göre 5. persentilin altında olması
- Bazı aşılarla zayıf immün yanıt saptanması

Nijmegen Breakage Sendromu

Kesin

Kromozom 8q21 üzerinde bulunan NBS-1 geninin iki allelinde defekt saptanan erkek veya kız hastada mikrosefali veya radyasyonla indülenen kromozom kırıklarında artma olması

Kuvvetle Olası

Erkek veya kız hastada aşağıdaki 5 bulgudan 3'ünün bulunması:

1. Mikrosefali
2. Tipik yüz görünümü

3. Lenfoma, lösemi
4. Serum IgG ve IgA düzeyinin yaşa göre normal değerlerin 2 SD altında olması
5. Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenmiş kromozom kırıklarında artma

Olası

Erkek veya kız hastada aşağıdaki 5 bulgudan en az 1'inin bulunması:

1. Mikrosefali
2. Tipik yüz görünümü
3. Lenfoma, lösemi
4. Serum IgG ve IgA düzeyinin yaşa göre normal değerlerin 2 SD altında olması
5. Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenmiş kromozom kırıklarında artma

Lökosit Adezyon Defekti (LAD)

Kesin

Nötrofiller üzerindeki CD18 ekspresyonunda azalma (normalin % 5'inden az) saptanan erkek veya kız hastada aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması:

- 1) IL2 integrin geninde mutasyon
- 2) Lökositlerde $\alpha 2$ integrine ait mRNA'nın yokluğu

Kuvvetle Olası

Lökositler üzerindeki CD18 ekspresyonunda defekt (normalin % 5'inden az) olan erkek veya kız hastada aşağıdaki kriterlerden hepsinin olması;

- 1) Tekrarlayan veya persistan bakteri veya mantar infeksiyonları
- 2) Lökositoz (Beyaz küre sayısı $25.000/\text{mm}^3$ 'den fazla)
- 3) Göbeğin geç düşmesi ve/veya yara iyileşmesinde bozulma

Olası

Belirgin lökositozu olan süt çocuğunda (Beyaz küre sayısı $25.000/\text{mm}^3$ 'den fazla) aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması:

- 1) Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar
- 2) Ciddi derin yerleşimli enfeksiyon
- 3) Enfeksiyon yerinde pü olmaması

Dışlama Kriterleri:

- 1) Nötrofiller üzerinde normal CD18 ve CD15a ekspresyonu
- 2) Normal nötrofil sayısı
- 3) Normal nötrofil adezyonu

Kronik Granülamatöz Hastalık

Kesin

Aktive nötrofillerde anormal NBT (kontrolün % 5'inden daha az) veya solunumsal patlama (respiratory burst) testi elde edilen erkek veya kız hastada aşağıdaki kriterlerden birinin olması:

- 1) gp91, p22, p47 ya da p67 phox genlerinde mutasyon
- 2) Yukarıdaki genlerin biri için gerekli mRNA'nın yokluğunun northern blot ile gösterilmesi
- 3) Anne tarafındaki kuzenleri, dayıları veya yeğenlerinde anormal NBT veya solunumsal patlama testi olması

Kuvvetle Olası

Aktive nötrofillerde (kontrolün % 5'inden daha az) anormal NBT testi veya solunumsal patlama (respiratory burst) sonucu olan erkek veya kız hastada aşağıdaki kriterlerden birinin olması:

- 1) Stafilokok, Serratia Marcescens, Candida veya aspergillus bağlı derin yerleşimli enfeksiyonlar (karaciğer, perirektal veya akciğer apseleri, adenitis, osteomyelit)
- 2) Respiratuvar, gastrointestinal veya ürogenital sistemde yaygın granülomlar

3) Büyüme geriliği ve hepatosplenomegali veya lenfadenopati

İstatistik yöntem: Verilerin istatistiksel değeriendirilmesi 'SPSS for Windows, Version 20.0, SPSS Inc, U.S.A' paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki karşılaştırılmada 'Fisher Ki-Kare' ve independent sample t testleri kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk İmmunoloji ve Allerji Polikliniğine Ocak 2012 – Ocak 2017 tarihleri arasında “sık hastalanma” şikâyeti ile başvuran 906 olguya primer immün yetmezlik (PİY) tanısı koyuldu. Aynı dönemde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde yıllık değerlendirilen olgu sayısı 19.500 idi. Bu durum göz önüne alındığında primer immün yetmezlik (PİY) tanısı alan olgular Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran olguların yaklaşık %1,16’sını oluşturmaktadır.

Olgularımızın %60,58’i antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerdi. Diğer immün yetmezliklere göre en sık immün yetmezlik idi ($p<0,05$). Olgularımızın primer immün yetmezliklere göre dağılımı tablo 12’de gösterilmiştir.

Olgularımızın 546’sı (%60,2) erkek, 360’sı (%39,7) kız olup toplam olgu sayısı 906 idi. Erkek/Kız oranı 1,51 idi. Olguların demografik özellikleri tablo 11’de gösterilmiştir. Olguların tanı yaşı ortalama $3,97\pm 3,5$ yaş olup 0 yaş ile 18 yaş arasında değişiyordu. Olgularımızda tanı gecikme ortalama $2,5\pm 2,2$ yaş olup AKİY tanılı olgularda 0,5 yaş olarak tesbit edildi. Bu sonuç AKİY’li bulgularda istatistiksel olarak düşük saptandı ($p<0,001$).

784 olgunun kayıtlarda akrabalık bilgisine ulaşıldı. Olgularımızın anne babalarının %34,6 oranında akraba evliliği yaptığı tespit edildi. Akraba evliliği oranı, AKİY’de %91,4, fagositer işlev bozukluğunda %66,7, YDİY’de %52,6, diğer iyi tanımlanmış immün yetersizliklerde %49,3, antikor eksikliklerinde %27,3 oranında saptandı. Fagositer sistem bozukluğu, immün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklarda ve kombine immün yetersizlikler de akraba evliliği oranı, diğer PİY’lere göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

Tablo 12: Hastaların primer immün yetersizliklere göre dağılımı:

	OCAK 2012-OCAK2017			
	Kız(n)	Erkek(n)	Toplam(n)	(PİY) %*(906)
1.Kombine T ve B hücre yetmezlikleri	21	23	44	4,85
Ağır kombine immün yetmezlikler	11	14	25	2,75
Kombine immün yetmezlik				
Artemis gen defekti	7	7	14	1,54
ADA eksikliği	1	0	1	0,11
MHC Class II defekti	1	0	1	0,11
CD3 zeta eksikliği	0	0	0	0
CD3 gama eksikliği	1	2	3	0,33
2.Antikor eksikliğine bağlı	218	331*	549	60,58

immün yetmezlikler				
Hipogamaglobulinemi	153	259	413	45,5
X'e bağlı agammaglobulinemi	1	5	6	0,66
OR Agammaglobulinemi	0	0	0	0
Yaygın değişken immün yetmezlik(YDİY)	4	9	13	1,54
LRBA mut	0	2	2	0,22
CTLA4 mut	1	1*	2*	0,22
FOXP3 mut	1	0	1	0,11
Ig A eksikliği	46	47	93	10,2
Subgrup eksiklikleri	12	9	21	2,31
3.Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları	30	48	78	8,6
Ataxia telenjektazi	12	20	32	3,97
Nijmegen breakage sendromu	0	0	0	0
Bloom sendromu	0	0	0	0
İCF sendromu	1	1	2	0,22
Di George sendromu	6	4	10	1,1
Hiper Ig E Sendromu	8	1	9	0,99
Tanımlanmamışlar	4	0	4	0,44
DOCK8 mut	3	0	3	0,33
STK4 mut	1	1	2	0,22
Down sendromu	3	19	22	2,42
Kabuki Make-up Sendromu	0	1	1	0,11
Phelon Mc Darmid S.	0	1	1	0,11
Wiskott Aldrich S.	0	1	1	0,11
Cole hughes sendromu	0	0	0	0
4. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıkları	0	0	0	0
Chediak Higashi sendromu	0	0	0	0
Griselli sendromu	0	0	0	0
5.Fagositik sistemin sayı ve işlev bozukluğu	15	14	29	3,2
Kronik Granümatöz Hastalık	2	4	6	0,66

Doğal öldürücü hücre işlev bozukluğu	12	10	22	2,42
CD-56 Eksikliği	1	0	1	0,11
6.Doğal immün yetmezlikler	2	1	3	0,33
IRAK4 eksikliği	1	1	2	0,22
Mutasyonu belli olmayanlar	1	0	1	0,11
7.Otoinflamatuvar hastalıklar	42	72	114	12,5
PFAPA sendromu	42	71	113	12,4
Hiper IgD sendromu	0	1	1	0,11
8.Kompleman eksiklikleri	2	3	5	0,55
9.Fenokopiler	1	0	1	0,11
İzole Kronik mukokutenöz kandidiazis	1	0	1	0,11
10.Tanımlanmamış	28	49	77	8,49

*1 hastada LRBA+CTLA4 mutasyonu birlikte tespit edilmiştir.

Taranılan dosyalardan elde edilen verilere göre 906 hastanın 308'inin (%33,9) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. Ailede erken yaşta kardeş ölüm öyküsü, doğal immünite defektlerinde %72; kombine immün yetmezliklerde %80; diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde %55,6 bulundu. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,005$).

Taranılan dosyalardan elde edilen verilere göre 906 hastanın 66'sının (%7,2) ailesinde immün yetmezlik öyküsü mevcuttu. Ailede immün yetmezlik öyküsü, kombine immün yetmezliklerde %44; doğal immünite defektlerinde %33,3; ataksi telenjiektazi hastalarında %25 bulundu. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Taranılan dosyalardan elde edilen verilere göre 906 hastanın 270'inin (%29,8) ailesinde benzer hastalık mevcuttu. Ailede benzer hastalık, kombine immün yetmezliklerde %56; izole IgA eksikliklerinde %34,5; doğal immünite defektlerinde %33,3 bulundu. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Taranılan dosyalardan elde edilen verilere göre 906 hastanın 216'sında (%23,8) büyüme geriliği vardı. Büyüme geriliği, kronik granülomatöz hastalıkta %33,3; yaygın değişken immün yetmezlikte %25; kombine immün yetmezliklerde %16 oranında tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,005$).

105 (%8,5) hastanın fizik muayenesinde tonsil dokusu hipoplazikti. Bruton hastalığında %83,3; kombine immün yetmezliklerde %44 oranında tonsil dokusu hipoplazikti.

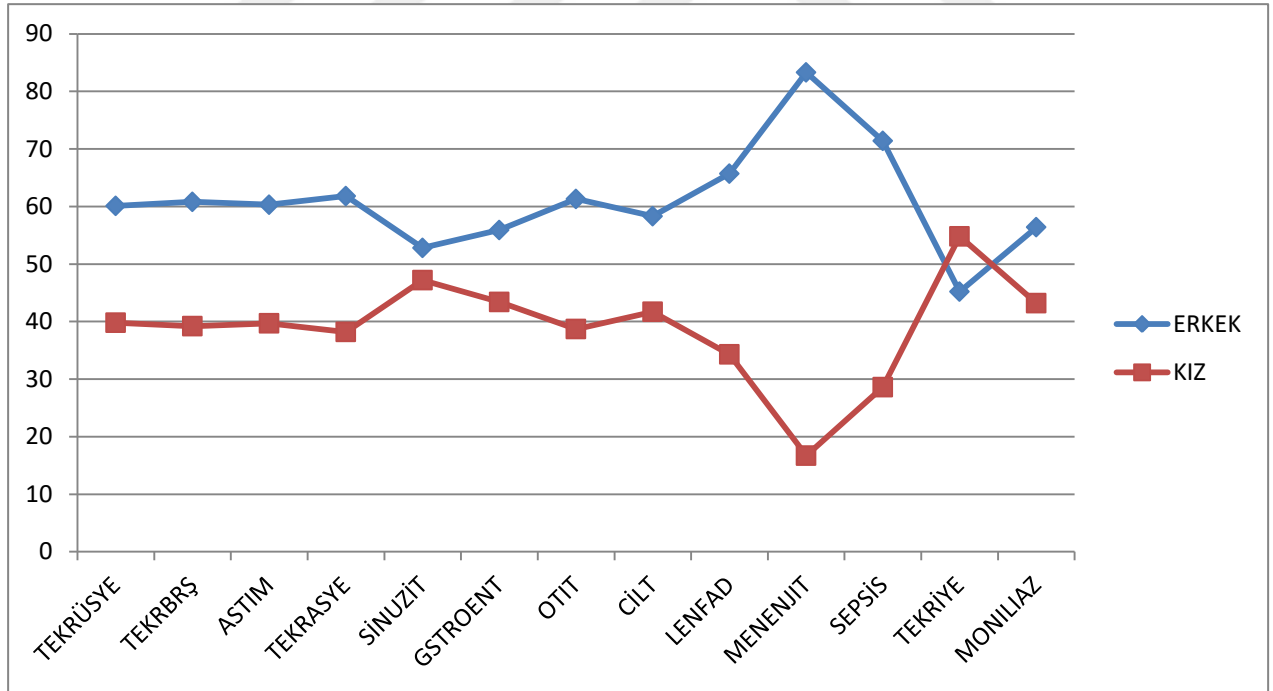
Doğal immünte defektlerinde %82,8, kombine immün yetmezliklerde %80 oranında tonsil dışı lenf dokusu hipoplazik olarak izlendi (p=0,000)

Kronik granümatöz hastalığı olanların %33,3'ünde, yaygın değışken immün yetmezliklilerin %25'inde, Down Sendromu olanların %18,2'sinde ve fagositer sistem bozukluğu olanların %18,2'sinde organomegali tespit edildi (p=0,005).

Olguların %53,1'inde sezeryan ile doğum öyküsü vardı. Erkek olguların %59,2'si kız olguların %40,8'i sezeryan ile doğmuştu (p=0,549). Olgularımızın ortalama doğum ağırlığı 3111,8(±632,9) gramdı. Minimum doğum ağırlığı 600 gram, maksimum doğum ağırlığı 5000 gramdı. Olgularımızın %95,8'inin aşıları tamdı.

Olguların polikliniğe başvurma şikâyetleri genellikle sık hastalanma idi. Olguların cinsiyete göre başvuru semptomlarının dağılımı tablo13'de gösterilmiştir. Olgularda %69,6 oranında tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu, %44,8 oranında tekrarlayan bronşit/bronşiolit, %20,9 oranında astım bulguları, %17,9 oranında moniliazis, %16,8 oranında tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu, %16,6 oranında tekrarlayan otitis media, %11,1 oranında gastroenterit, %6,8 oranında tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %5,5 oranında tekrarlayan lenfadenit, %4 oranında sepsis, %2,9 oranında tekrarlayan sinüzit, %2,5 oranında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, %1 oranında menenjit saptandı.

Tablo 13: Hastaların cinsiyete göre başvuru semptomlarının dağılımı



Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, tekrarlayan bronşit/bronşiolit ve tekrarlayan otitis media, diğere başvuru şikâyetlerine göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,001).

Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu oranı otoinflamatuvar hastalıklarda ve antikor eksikliklerinde (p=0,008), ASYE oranı; kombine immün yetmezliklerde, doğal immün sistem defektlerinde, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde ve fagositik sistem bozukluklarında (p=0,000), gastroenterit oranı; kombine immün yetmezliklerde, doğal immün yetmezliklerde, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında (p=0,000), tekrarlayan cilt enfeksiyonu; doğal immün sistem defektlerinde ve fagositik sistem bozukluklarında (p=0,000), lenfadenit oranı; otoinflamatuvar hastalıklar ve fagositik sistem bozukluklarında (p=0,000), sepsis oranı; doğal immün sistem defektlerinde, kombine immün yetmezliklerde ve fagositik sistem bozukluklarında (p=0,000), idrar yolu enfeksiyonu; fagositik sistem bozuklukları ve kombine immün yetmezliklerde (p=0,000), monilyazis oranı; kombine immün yetmezlikler, doğal immün sistem defektlerinde ve immün sistemin disregülasyon bozukluklarında (p=0,000) daha yüksek oranda tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Olgularımızın 209'unda (%18) anemi, 84'ünde (%7,2) nötropeni, 70'inde (%6) lenfopeni, 27'sinde (%2,3) trombositopeni tespit edildi. Bruton hastalığında %66, doğal immün sistem defektlerinde %25, kombine immün yetmezliklerde %20 oranında nötropeni saptandı (p=0,000). Kombine immün yetmezliklerde %64, yaygın değişken immün yetmezlikte %45, doğal immün sistem defektlerinde %21,9, doğal öldürücü hücre işlev bozukluğu olanlarda %9,5, mutasyonu belli olmayanlarda %9,3 oranında lenfopeni bulundu (p=0,000). Kombine immün yetmezliklerde %64, yaygın değişken immün yetmezliklerde %45, doğal immün sistem defektinde %21,9 oranında trombositopeni tespit edildi (p=0,000).

Tüberkülin deri testi değerlendirmesi dosyasında mevcut olan olguların 31'inde (%2,5) endurasyon görülmedi. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında istatistiksel olarak yükseklik tespit edildi (p=0,000).

İzohemaglutinin titresi 128 (%10,6) olguda 1/10'un altındaydı. Fagositer sistem bozuklukları, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları ve doğal immün sistem defektlerinde istatistiksel olarak yüksek tespit edildi (p=0,000). Periferik lenfosit alt grup analizi 648 hastaya yapılmış olup 391 hastada normal olarak değerlendirildi.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları genel polikliniklerine sık enfeksiyon geçirme nedeniyle başvurarak Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine yönlendirilen ve hipogammaglobulinemi tespit edilen hastalara, enfeksiyonları kontrol altına almak için, %84,3 oranında trimetoprim-sulfometaksazol profilaksisi 5mg/kg (haftada 3 gün) dozunda başlandı.

63 olguda bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile kronik akciğer bulguları tespit edildi. Yaygın değişken immün yetmezlikte %45, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %28,1, kronik granüloamatöz hastalıkta %16,7 oranında olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0,000).

84 (%9,6) olguda alerjik rinokonjuktivit nedeniyle (spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testi ile alerji tespit edilerek) antihistaminik ve nazal steroid tedavisi başlandı.

164 (%18,1) olguya IVIG tedavisi verildi. AKİY'de 22 (%91,6), Hiper IgE sendromunda 8 (%88,8) ve Bruton hastalığında 5 (%83,3) olgu IVIG almaktaydı. 27 (%2,9) olgu SCIG tedavisi aldı. Bruton hastalığında 5 (%83,3), AKİY'de 4 (%16,6) ve YDİY'da 3 (%16,6) olguya SCIG tedavisi verildi.

PRİMER İMMUN YETMEZLİK TANISI ALAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ:

1- Antikor eksikliklerine bağlı immün yetmezlikler:

Tüm olguların %45,8'i (553) antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerdi. Olguların %33,6'sı (413) hipogammaglobulinemi (transient hipogammaglobulinemi, uzamış hipogammaglobulinemi, fizyolojik hipogammaglobulinemi), %7,56'sı (93) Ig A eksikliği, %1,7'si (20) yaygın değişken immün yetmezlik, 6 hasta X'e bağlı agammaglobulinemi, 21 hasta subgrup eksikliği tanısını aldı.

Hipogammaglobulinemili 413 olgunun 259'u (%62,7) erkek, 153'ü (%37) kız idi (p<0,001). Bir olgumuzda ise ambiguus genitale mevcut olup çalışmanın yapıldığı sırada genetik testi sonuçlanmamış idi. Erkek/kız oranı 1,69 idi. Tanı yaşı minimum 0 maksimum 16 yaş arasında değişirken, ortalama 3,4±2,8 yaş idi.

Hipogammaglobulinemi tanısı olan olguların %55,2'si sezeryan ile doğmuştur. İstatistiksel olarak doğum şekli ve antikor eksikliği arasında anlamlı fark saptandı (p=0,001).

Hipogammaglobulinemi tanılı olguların %74,3'ünde tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), %48,7'sinde tekrarlayan bronşit/bronşiolit, %20,8'inde astım, %11,9'unda tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), %1,5'ünde tekrarlayan sinüzit, %10,7'sinde tekrarlayan gastroenterit, %18,4'ünde otitis media, %3,9'unda tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %3,9'unda lenfadenit, %1'inde menenjit, %3,1'inde sepsis, %3,6'sında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), %17,7'sinde moniliazis mevcuttu. Diğer tanılar dikkate alındığında istatistiksel olarak fark yüksek bulundu (p=0,000).

Hipogammaglobulinemili olgularımızın 94'ünde (%27,3) akraba evliliği vardı. 161 olgunun (%49,7) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. 22 olgunun (%6,8) ailesinde immün yetmezlik olduğu görüldü. 119 olgunun (%30,5) ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Büyüme geriliği 62 olguda (%15,8) tespit edildi. Olguların 59'unda (%15)

anemi, 26'sında (%6,6) nötropeni, 10'unda (%2,5) lenfopeni, 7'sinde (%1,8) trombositopeni saptandı.

İzohemaglütinin titreleri 49 olguda (%11,9) düşük tespit edildi. 50 olgunun (%16,3) bakılan anti-HBs antikor titresi düşük (<10mIU/mL) bulundu. Periferik lenfosit alt grup analizi yapılan 199 olgunun değerlerinin normal aralıkta olduğu görüldü.

Olguların 49'unda (%11,9) spesifik IgE ve prick testi ile alerji tespit edilmiştir. 11 olguya (%2,7) IVIG tedavisi, 3 olguya (%0,7) geçici süre (8-12 ay) SCIG tedavisi, 348 olguya da (%84,3) antibiyotik profilaksisi (trimetoprim sulfometaksazol, azitromisin, amoksisilin) verildi.

Hipogammaglobulinemili olguların 9'unda (%2,5) BT ve HRCT ile kronik akciğer bulgularının (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) olduğu görüldü.

Tablo 14: Antikor eksikliği olan hastaların özellikleri

	Hipogammaglobulinemi	IgA eksikliği	Bruton	YDİY	Subgrup eksikliği
Cinsiyet	259E,153K	46K,47E	1K,5E	6K,12E	12K,9E
C/S ile doğum %	55,2	50	33,3	23,5	90
Akrabalık	94	21	2	10	2
Tekrarlayan ÜSYE	307	66	1	8	13
Tekrarlayan bronşit/bronşiolit	201	40	0	6	12
Astım	86	21	0	1	8
Tekrarlayan ASYE	49	7	1	8	2
Tekrarlayan sinüzit	6	3	0	0	0
Tekrarlayan gastroenterit	44	8	2	3	1
Tekrarlayan otitis media	76	11	3	3	5
Tekrarlayan cilt enfeksiyonu	16	1	1	2	2
Tekrarlayan lenfadenit	50	8	3	10	4
Menenjit	1	1	0	0	0
Sepsis	3	1	0	1	0
Tekrarlayan İYE	5	1	4	2	0
Tekrarlayan moniliazis	44	4	4	3	1
Ailede erken yaşta kardeş ölüm	161	35	5	11	0
Ailede benzer hastalık	119	30	2	7	0
Ailede immun yetmezlik	22	4	4	0	7

Organomegali			0	5	0
Büyüme geriliği	62	23	2	10	4
Anemi	59	14	2	7	3
Nötropeni	26	5	0	3	3
Lenfopeni	10	2	0	9	0
Trombositopeni	7	0	0	4	0
İzohemaglutinin düşüklüğü	49	5	0	5	3
Anti-HBs düşüklüğü	50	15	1	6	6
Kronik akciğer	9	1	0	9	0
Alerji	49	9	0	0	3
Baktrim prof.	348	66	0	16	17
IVIG	11	0	2	15	1
SCIG	3	0	2	3	0

İzole IgA eksikliği olan 93 olgunun 47'si (%50,5) erkek, 46'sı (%49,5) kız idi (p=0,899). Erkek/kız oranı 1,02 idi. Tanı yaşı minimum 0,5 maksimum 16 yaş arasında değişirken, ortalama 4,78±3,48 yaş idi.

İzole IgA eksikliği tanısı olan olguların %50'si sezeryan ile doğmuştur. İstatistiksel olarak doğum şekli ve antikor eksikliği arasında anlamlı fark saptandı (p=0,001).

İzole IgA eksikliği tanılı olguların %71'inde tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), %43'ünde tekrarlayan bronşit/bronşiolit, %22,6'sında astım, %7,5'unda tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), %3,2'sinde tekrarlayan sinüzit, %8,6'sında tekrarlayan gastroenterit, %11,8'inde otitis media, %1,1'inde tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %5,4'ünde lenfadenit, %1,1'inde menenjit, %1,1'inde sepsis, %3,2'sinde tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), %18,3'ünde moniliazis mevcuttu. Diğer tanılar dikkate alındığında istatistiksel olarak fark yüksek bulundu (p=0,000).

İzole IgA eksikliği olan olgularımızın 21'inde (%29,2) akraba evliliği vardı. 35 olgunun (%51,5) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. 4 olgunun (%5,9) ailesinde immun yetmezlik olduğu görüldü. 30 olgunun (%34,5) ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Büyüme geriliği 23 olguda (%26,4) tespit edildi. Olguların 14'ünde (%15,9) anemi, 5'inde (%5,7) nötropeni, 2'sinde (%2,3) lenfopeni saptandı.

İzohemaglutinin titreleri 5 olguda (%5,4) düşük tespit edildi. 15 olgunun (%22,7) bakılan anti-HBs antikor titresi düşük (<10mIU/mL) bulundu. Periferik lenfosit alt grup analizi yapılan 40 olgunun değerlerinin normal aralıkta olduğu görüldü.

Olguların 9'unda (%9,7) spesifik IgE ve prick testi ile alerji tespit edilmiştir. 66 olguya (%71) antibiyotik profilaksisi (trimetoprim sulfometaksazol, azitromisin, amoksisilin) verildi.

İzole IgA eksikliği olan olgulardan sadece 1'inde BT ve HRCT ile kronik akciğer bulgularının (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) olduğu görüldü.

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDIY) tanısı alan 18 olgunun 12'si (%66,6) erkek, 6'sı (%33,3) kız idi (p=0,899). Erkek/kız oranı 2 idi. Tanı yaşı minimum 1 maksimum 18 yaş arasında değişirken, ortalama 9,95±4,5 yaş idi.

YDIY tanısı olan olguların %23,5'i sezeryan ile doğmuştur. İstatistiksel olarak doğum şekli ve antikor eksikliği arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,577).

YDIY tanılı olguların %40'ında tekrarlayan ÜSYE, %30'unda tekrarlayan bronşit/bronşiolit, %40'ında tekrarlayan ASYE, %15'inde tekrarlayan gastroenterit, %15'inde otitis media, %10'unda tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %20'sinde lenfadenit, %10'unda sepsis, %30'unda moniliazis mevcuttu. 1 hastada astım tespit edildi. Diğer tanılar dikkate alındığında istatistiksel olarak fark yüksek bulundu (p=0,001).

YDIY tanılı olgularımızın 10'unda (%55,5) akraba evliliği vardı. 11 olgunun (%61,1) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. Olguların hiçbirinin ailesinde immün yetmezlik bulgusu yoktu. 7 olgunun (%38,8) ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Büyüme geriliği 10 olguda (%55,5) tespit edildi. 5 olguda (%27,7) fizik muayenede hepatosplenomegli tespit edildi. Olguların 7'sinde (%38,8) anemi, 3'ünde (%16,6) nötropeni, 9'unda (%50) lenfopeni, 4'ünde (%22,2) trombositopeni saptandı.

İzohemaglütinin titreleri 5 olguda (%27,7) düşük tespit edildi. 6 olgunun (%33,3) bakılan anti-HBs antikor titresi düşük (<10mIU/mL) bulundu. Periferik lenfosit alt grup analizi yapılan olgulardan 1 tanesinin değerleri normal aralıkta iken, 11 tanesinde (%61,1) B hücre düşüklüğü tespit edildi.

Olguların hiçbirinde spesifik IgE ve prick testi ile alerji tespit edilmemiştir. 15 olguya (%83,3) IVIG tedavisi, 3 olguya (%16,6) geçici süre (72 ay) SCIG tedavisi, 16 olguya da (%88,8) antibiyotik profilaksisi (trimetoprim sulfometaksazol, azitromisin, amoksisilin) verildi.

YDIY tanılı olguların 9'unda (%50) BT ve HRCT ile kronik akciğer bulgularının (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) olduğu görüldü.

YDIY tanılı 18 olgunun genetik merkezde yapılan çalışması sonucunda 1 kız hastada FOXP3, 1 erkek hastada LRBA, 1 kız hastada CTLA4, 1 erkek hastada ise LRBA ve CTLA4 mutasyonu tespit edildi.

X'e bağlı agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı) olan 6 olgunun 5'i (%83,3) erkek, 1'i (%16,6) kız idi ($p=0,000$). Erkek/kız oranı 5 idi. Tanı yaşı minimum 0 maksimum 3,5 yaş arasında değişirken, ortalama $1,16\pm 1,43$ yaş idi.

X'e bağlı agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı) tanısı olan olguların %33,3'ü sezeryan ile doğmuştur. İstatistiksel olarak doğum şekli ve antikor eksikliği arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,577$).

X'e bağlı agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı) tanılı olguların %16,6'sında tekrarlayan ÜSYE, %16,6'sında tekrarlayan ASYE, %33,3'ünde tekrarlayan gastroenterit, %50'sinde otitis media, %16,7'sinde tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %16,6'sında moniliazis mevcuttu.

X'e bağlı agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı) olan olgularımızın 2'sinde (%33,3) akraba evliliği vardı. 5 olgunun (%83,3) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. 2 olgunun (%33,3) ailesinde immun yetmezlik olduğu görüldü. 4 olgunun (%66,7) ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Büyüme geriliği 2 olguda (%33,3) tespit edildi. Olguların 2 tanesinde anemi tespit edildi; nötropeni, lenfopeni, trpmbsitopeni Bruton hastalığı tanısı alan olguların hiçbirinde saptanmadı..

1 olgunun (%16,6) bakılan anti-HBs antikor titresi düşük ($<10\text{mIU/mL}$) bulundu. Periferik lenfosit alt grup analizi tüm olgularımıza yapılmış olup %100 oranında B hücre düşüklüğü görüldü.

Olguların hiçbirinde spesifik IgE ve prick testi ile alerji tespit edilmedi. 5 hasta başlangıçta IVIG tedavisi almış olup, şu anda SCIG tedavisi almaktadır. Hiçbir olgu antibiyotik profilaksisine alınmadı.

X'e bağlı agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı) olan olguların hiçbirinde BT ve HRCT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) gözlenmemiştir.

Subgrup eksikliği olan 21 olgunun 9'u (%42,8) erkek, 12'si (%57,2) kız idi ($p<0,001$). Erkek/kız oranı 0,75 idi. Tanı yaşı minimum 0,5 maksimum 12,5 yaş arasında değişirken, ortalama $5,25\pm 3,76$ yaş idi. Olguların başvuru şikayetleri diğer olgularla benzer olup en sık tekrarlayan ÜSYE, bronşit/bronşiolit, astım, sinüzit ve otitis media idi.

Anne ve babası akraba evliliği yapan 2 olgu vardı. Ailede benzer hastalık öyküsü ise 7 olguda mevcuttu. 4 olguda büyüme geriliği saptandı. 3 olguda anemi, 3 olguda nötropeni vardı; lenfopeni ve trombositopeni tespit edilmedi.

Olguların 18'i Ig G1 eksikliği, 2'si Ig G3 eksikliği, 1'i Ig G4 eksikliği idi. İzohemaglutinin titresi 3 olguda düşüktü. Periferik lenfosit alt grup analizi yapılan 13 olgudan 10'unun analiz sonucu normal olarak değerlendirildi. Kronik akciğer hastalığı tespit edilmedi.

2- Kombine immün yetmezlikler :

Konya da 2012-2017 yılları arasında yıllık ortalama 35-38 bin canlı doğum olmuştur. Hastanemize Konya'dan başvuran hastalardan yılda ortalama dört-beş hastaya ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) tanısı konulmaktadır. Buna göre bölgemizde Konya bölgesinde AKİY sıklığı tahminen 10.000:1 olarak ifade edilebilir.

AKİY tanısı alan 24 olgunun 10'i (%41,6) kız 14'ü (%58,3) erkekti; E/K oranı 1,4 idi. Ortalama tanı yaşı $0,37 \pm 0,44$ yaş (0-1 yaş) idi. Diğer primer immün yetmezlikler göz önüne alındığında AKİY tanı yaşı ortalaması anlamlı derecede düşük bulundu. ($p=0,000$)

AKİY tanısı olan olguların %48'i sezeryan ile doğmuştu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,577$).

AKİY tanılı olguların %36'sında tekrarlayan ÜS YE, %44'ünde tekrarlayan bronşit/bronşiolit, %16'sında astım, %40'ında tekrarlayan AS YE, %24'ünde tekrarlayan gastroenterit, %12'inde otitis media, %28'inde tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %8'inde sepsis, %40'ında moniliyazis mevcuttu. Diğer tanılar dikkate alındığında istatistiksel olarak fark yüksek bulundu ($p=0,001$).

AKİY tanılı olgularımızın 22'sinde (%91,6) akraba evliliği vardı. 20 olgunun (%83,3) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. 11 olgunun (%45,8) ailesinde immün yetmezlik bulgusu vardı. 14 olgunun (%58,3) ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Büyüme geriliği 17 olguda (%70,8) tespit edildi. 4 olguda (%16,6) fizik muayenede hepatosplenomegli tespit edildi. Olguların 9'unda (%37,5) anemi, 1'inde (%4,1) nötropeni, 16'sında (%66,6) lenfopeni, 1'inde (%4,1) trombositopeni saptandı. Diğer immün yetmezliklerle kıyaslandığında lenfopeni görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$).

İzohemaglütinin titreleri 14 olguda (%58,3) düşük tespit edildi. Anti-HBs antikor titresi, bakılan 19 olgunun 19'unda da düşük (<10mIU/mL) bulundu (%100). Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,000).

Periferik lenfosit alt grup analizi normal tespit edilen olgu yoktu. 13 olguda (%54,1) T-B-NK+ , 6 olguda (%25) T-B+NK- , 1 olguda (%4,1) T-B-NK- olarak tespit edildi. Gönderilen özel tetkiklerin değerlendirilmesinde 14 olguda ARTEMİS gen defekti, 3 olguda CD3 Zeta eksikliği, 1 olguda ADA eksikliği, 1 olguda da MHC Clas II defekti tespit edildi.

1 olguda spesifik IgE ve prick testi ile süt alerjisi tespit edilmiştir. AKİY tanılı olguların hiçbirinde BT ve HRCT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) görülmemiştir.

AKİY tanılı 22 olguya (%91,6) IVIG tedavisi, 4 olguya (%16,6) SCIG tedavisi, 16 olguya da (%66,6) antibiyotik profilaksisi (trimetoprim sulfometaksazol, azitromisin, amoksisilin) verildi. 14 olguya (%58,3) kök hücre nakli yapıldı. Bu olgulardan 2'si öldü. Kök hücre nakli yapılan hastalara B hücre olgunlaşması tamamlanana kadar IVIG/SCIG tedavisine devam edildi.

ARTEMİS gen defekti tespit edilen 14 olgunun 7'si (%50) kız 7'si (%50) erkekti; E/K oranı 1 idi. Ortalama tanı yaşı 4,57±3,43 yaş (0-11,5 yaş) idi.

ARTEMİS gen defekti tespit edilen olguların %41,7'i sezeryan ile doğmuştu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0,261).

ARTEMİS gen defekti tespit edilen olguların %50'sinde tekrarlayan ÜSYE, %58,3'ünde tekrarlayan bronşit/bronşiolit, %25'inde astım, %16,7'sinde tekrarlayan ASYE, %50'sinde tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %8,3'ünde sepsis, %16,7'sinde moniliyazis mevcuttu.

ARTEMİS gen defekti tespit edilen olgularımızın hepsinde (%100) akraba evliliği vardı. 9 olgunun (%75) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. 7 olgunun (%58,3) ailesinde immun yetmezlik bulgusu vardı. 8 olgunun (%66,7) ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Büyüme geriliği 8 olguda (%66,7) tespit edildi. Olguların 2'sinde (%16,7) anemi, 3'ünde (%25) nötropeni, 7'sinde (%58,3) lenfopeni saptandı; hiçbir olguda trombositopeni saptanmadı.. Diğer immun yetmezliklerle kıyaslandığında lenfopeni görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000).

İzohemaglutinin titreleri bakılan 9 olgunun 7'sinde (%77) düşük tespit edildi. Anti-HBs antikör titresi, bakılan 11 olgunun 11'inde de düşük (<10mIU/mL) bulundu (%100). Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,000).

Periferik lenfosit alt grup analizi normal tespit edilen olgu yoktu. 8 olguda (%66,7) T-B-NK+ , 1 olguda (%8,3) T-B+NK- tespit edildi.

Spesifik IgE ve prick testi ile alerji tespit edilen olgu yoktu. ARTEMİS gen defekti tespit edilen olguların hiçbirinde BT ve HRCT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) tespit edilmemiştir.

ARTEMİS gen defekti tespit edilen olguların tamamına (%100) IVIG tedavisi verildi; 4 olguda (%33,3) SCIG tedavisine geçildi. 9 olguya da (%75) ek antibiyotik profilaksisi (trimetoprim sulfometaksazol, azitromisin, amoksisilin) verildi. Çalışmanın yapıldığı sırada sadece 5 olguya (%41,6) kök hücre nakli yapılmıştı, diğer olgular için de nakil talebinde bulunulmuştu. Çalışmam yapıldığı sırada bu olguların hepsi hayattaydı. Kök hücre nakli yapılan olgulara B hücre olgunlaşması tamamlanana kadar IVIG/SCIG tedavisine devam edildi.

MHC Clas II defekti olan 1 yaşında bir kız olgumuz vardı. Tekrarlayan ishal ve gastroenterit şikâyeti mevcuttu. 2500 gr sezaryen ile doğmuştu. Anne ile baba arasında akrabalık ve ailede erken yaşta kardeş ölüm öyküsü vardı. Olgunun büyüme geriliği mevcuttu. Bakılan ilk tetkiklerinde tam kan sayımında anemi mevcuttu. İmmünglobulin düzeyleri incelendiğinde IgG, IgA ve IgM değerleri düşük geldi. Hepatit B antikör ve İzohemaglutinin titreleri düşüktü. Periferik lenfosit alt grup analizi T- B+ NK- idi. Olguya kök hücre nakli planlandı ve IVIG başlandı. Olgunun takibinde otoimmün ensefalit gelişti. Olgu devamlı uyku haline girdi. Sonrasında olguda sepsis meydana geldi. Bu esnada olguya interferon-alfa başlandı. Nakil işlemi için hazırlık sırasında gelişen sepsis nedeniyle olgu ex oldu.

3- Diğer iyi tanımlanmış İmmün Yetmezlik Sendromları:

Primer immün yetmezliklerin %5,8'ini oluşturmaktaydı. 75 olgunun 49'u (%65) erkek, 27'si (%35) kız idi. 32 olguya (%2,6) Ataksi-Telenjiektazi, 2 olguya (%0,16) ICF sendromu, 10 olguya (%0,8) Digeorge sendromu, 6 olguya (%0,48) HiperIgE Sendromu, 22 olguya (%1,79) Down sendromu, 1 olguya (%0,08) Kabuki Make-up, 1 olguya (%0,08) Phelon Mc Darmid, 1 olguya (%0,08) Wiscott Aldrich tanısı konuldu.

Bu gruptaki olgularımızın ortalama tanı yaşı $4,30 \pm 4,25$ idi (0-15 yaş). Akraba evliliği 74 olgunun 43'ünde (%58,1) mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,000$). Ataksi-telenjektazili (A-T) olguların 25'inde (%78,1), Down sendromlu olguların 6'sında (%28,6) akrabalık vardı. 40 olguda (%54) büyüme gelişme geriliği görüldü. Tekrarlayan ASYE iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde anlamlı düzeyde (%52,7) yüksek saptandı ($p=0,002$). Kronik akciğer hastalığı 17 olguda mevcuttu (%30).

A-T tanısı alan 32 olgunun 12'si (%37,5) kız 20'si (%62,5) erkekti; E/K oranı 1,66 idi. Ortalama tanı yaşı $5,75 \pm 4,06$ yaş (0-15 yaş) idi. A-T tanısı olan olguların %25,8'i sezeryan ile doğmuştu, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,577$).

A-T tanılı olguların %68,8'inde tekrarlayan ÜSYE, %53,1'inde tekrarlayan bronşit/bronşiolit, %28,1'inde astım, %53,1'inde tekrarlayan ASYE, %46,9'unda tekrarlayan sinüzit, %28,1'inde tekrarlayan gastroenterit, %31,2'sinde otitis media, %3,1'inde tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %9,4'ünde tekrarlayan lenfadenit, %3,1'inde menenjit, %18,8'inde sepsis, %15,6'sında tekrarlayan İYE, %21,9'unda moniliyazis mevcuttu. Diğer tanılar dikkate alındığında istatistiksel olarak fark yüksek bulundu ($p=0,001$).

A-T tanılı olgularımızın 25'inde (%78,1) akraba evliliği vardı. 18 olgunun (%56,2) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. 8 olgunun (%25) ailesinde immün yetmezlik bulgusu vardı. 11 olgunun (%34,4) ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Büyüme geriliği 15 olguda (%46,9) tespit edildi. Olguların 12'sinde (%37,5) anemi, 8'inde (%25) nötropeni, 7'sinde (%21,9) lenfopeni, 1'inde (%3,1) trombositopeni saptandı.

İzohemaglutininin titreleri bakılan 27 olgunun 7'sinde (%25,9) düşük tespit edildi. Periferik lenfosit alt grup analizi 3 olguda normal olarak değerlendirildi. 13 olguda (%40,6) T ve B lenfosit düşüklüğü, 7 olguda (%21,9) T lenfosit ve NK hücre düşüklüğü tespit edildi.

4 olguda (%12,5) spesifik IgE ve prick testi ile alerji tespit edilmiştir. A-T tanılı olguların 9 tanesinde (%28,1) BT ve HRCT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) görülmüştür. 7 olguya (%21,8) çeşitli maligniteler (non-Hodgkin lenfoma, Lenfoproliferatif sendrom, Disgerminom, Over tümörü) eşlik etmekteydi. İstatistiksel olarak diğer immün yetmezliklerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır ($p<0,001$).

A-T tanılı 20 olguya (%62,5) IVIG tedavisi, 29 olguya da (%90,6) antibiyotik profilaksisi (trimetoprim sulfometaksazol, azitromisin, amoksisilin) verildi. Bu grupta SCIG alan olgu yoktu.

Di George tanısı alan 10 olgunun 6'sı (%60) kız 4'ü (%40) erkekti; E/K oranı 0,66 idi. Ortalama tanı yaşı $3,4 \pm 4,26$ yaş (0-14 yaş) idi. Di George tanısı olan olguların %66,7'si sezeryan ile doğmuştu; istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,577$).

Di George tanılı olguların %50'sinde tekrarlayan ÜSYE, %40'ında tekrarlayan bronşit/bronşiolit, %10'unda astım, %20'sinde tekrarlayan ASYE, %20'sinde tekrarlayan gastroenterit, %10'unda otitis media, %40'ında moniliazis mevcuttu.

Di George tanılı olgularımızın 3'ünde (%33,3) akraba evliliği vardı. 6 olgunun (%66,7) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. 1 olgunun (%11,1) ailesinde immun yetmezlik bulgusu vardı. 2 olgunun (%20) ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Büyüme geriliği 6 olguda (%60) tespit edildi. Olgularımızın 1'inde (%10) anemi, 1'inde (%64) lenfopeni saptandı. Olguların çekilen akciğer grafilerinde timus gölgesi, %100 oranında izlenmedi ($p<0,001$). Anti-HBs antikor titresi, bakılan 6 olgunun 6'sında da normal ($>10\text{mIU/mL}$) bulundu.

Yapılan periferik lenfosit alt grup analizinde %100 oranında T hücre düşüklüğü gözlemlendi ($p<0,001$).

1 olguda spesifik IgE ve prick testi ile alerji tespit edilmiştir. Di George tanılı olguların hiçbirinde BT ve HRCT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) görülmemiştir.

Di George tanılı 4 olguya (%40) IVIG tedavisi, 1 olguya (%10) SCIG tedavisi, 9 olguya da (%90) antibiyotik profilaksisi (trimetoprim sulfometaksazol, azitromisin, amoksisilin) verildi.

Hiper IgE tanısı alan 9 olgunun 8'i (%88,8) kız 1'i (%11,1) erkekti; E/K oranı 0,12 idi. Ortalama tanı yaşı $5,83 \pm 4,57$ yaş (0-11 yaş) idi. Hiper IgE tanısı alan olguların %50'si sezeryan ile doğmuştu, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,577$).

Hiper IgE tanılı olguların %16,7'sinde tekrarlayan ÜSYE, %33,3'ünde tekrarlayan bronşit/bronşiolit, %50'sinde tekrarlayan ASYE, %16,7'sinde tekrarlayan gastroenterit, %66,7'sinde otitis media, %100'ünde tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %16,7'sinde tekrarlayan

lenfadenit, %33,3'ünde moniliazis mevcuttu. Diğer immün yetmezlikler dikkate alındığında tekrarlayan cilt enfeksiyonları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p=0,000).

Hiper IgE tanılı olgularımızın 8'inde (%88,8) akraba evliliği vardı. 8 olgunun (%88,8) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. 5 olgunun (%50) ailesinde immün yetmezlik bulgusu vardı. 8 olgunun (%88,8) ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Büyüme geriliği 4 olguda (%44,4) tespit edildi. Olguların 2'sinde (%22,2) anemi, 2'sinde (%22,2) nötropeni, 4'inde (%44,4) lenfopeni saptandı. Olguların tamamında Ig E değerleri yaşına göre yüksek bulundu.

İzohemaglütinin titreleri 6 olguda (%66,6) düşük tespit edildi. Anti-HBs antikor titresi 5 olguda (%55,5) düşük (<10mIU/mL) bulundu. Periferik lenfosit alt grup analizi olguların tamamında normal tespit edildi. 3 olgumuzda DOCK8, 2 olgumuzda STK4 mutasyonu pozitif geldi.

3 olguda (%33,3) spesifik IgE ve prick testi ile alerji tespit edilmiştir. Hiper IgE tanılı olguların hiçbirinde BT ve HRCT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) görülmemiştir.

Hiper IgE tanılı 8 olguya (%88,8) IVIG tedavisi, 7 olguya da (%77,7) antibiyotik profilaksisi (trimetoprim sulfometaksazol, azitromisin, amoksisilin) verildi. Ayrıca olgulara antihistaminik ve antialerjik tedaviler; dirençli vakalarda ise monoklonal antikor tedavisi verildi.

Down sendromu tanısı alan 22 olgunun 3'ü (%13,6) kız 19'u (%86,3) erkekti; E/K oranı 6,3 idi. Ortalama tanı yaşı $1,47 \pm 1,3$ yaş (0-6 yaş) idi. Down sendromu tanısı olan olguların %42,1'i sezeryan ile doğmuştu, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,577).

Down sendromu tanılı olguların %45,5'inde tekrarlayan ÜSYE, %27,3'ünde tekrarlayan bronşit/bronşiolit, %13,6'sında astım, %54,5'inde tekrarlayan ASYE, %27,3'ünde tekrarlayan gastroenterit, %9,1'inde otitis media, %4,5'inde tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %4,5'inde tekrarlayan lenfadenit, %18,2'sinde sepsis, %27,3'ünde moniliazis mevcuttu.

Down sendromu tanılı olgularımızın 6'sında (%28,6) akraba evliliği vardı. 11 olgunun (%52,4) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. 1 olgunun (%4,8) ailesinde immün yetmezlik bulgusu vardı. 3 olgunun (%13,6) ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Büyüme geriliği 16 olguda (%72,7) tespit edildi. 4 olguda (%18,2) fizik muayenede hepatosplenomegli tespit edildi. Olguların 6'sında (%28,6) anemi saptandı.

İzohemaglütinin titreleri 12 olguda (%57,1) düşük tespit edildi. Anti-HBs antikor titresi, 4 olguda (%33,3) düşük (<10mIU/mL) bulundu.

Periferik lenfosit alt grup analizi 5 olguda (%23,8) normal olarak tespit edildi. %28,6 T hücre %38,1 B hücre düşüklüğü tespit edildi.

Spesifik IgE ve prick testi ile hiçbir olguda alerji tespit edilmemiştir. Down sendromu tanı olguların 6'sında BT ve HRCT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) görülmüştür.

Down tanı 14 olguya (%66,7) IVIG tedavisi, 2 olguya (%9,5) SCIG tedavisi, 12 olguya da (%57,1) antibiyotik profilaksisi (trimetoprim sulfometaksazol, azitromisin, amoksisilin) verildi.

2 olgu ICF sendromu, 1 olgu Kabuki Make-up sendromu, 1 olgu Phelon Mc Darmid sendromu, 1 olgu da Wiskott Aldrich sendromu tanısını aldı. Bu sendromlarda da en sık görülen şikayet tekrarlayan ÜSYE, tekrarlayan otit, tekrarlayan ASYE ve moniliazis idi. Bu olguların tamamı IVIG alıyordu. Wiskott Aldrich tanı 1 erkek olgumuza ise kök hücre nakli yapılmıştı.

Tablo 15: Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromu olan olgularımızın özellikleri

	Ataksi Telenjektazi	ICF S.	Di George S.	Hiper IgE S.	Down S.	Kabuki Make-Up S.	Phelon-Mc Darmid S.	Wiscott Aldrich S.
Cinsiyet	12K, 20E	1K, 1E	6K, 4E	8K, 1E	3K, 19E	1E	1E	1E
C/S ile doğum %	25,8	50	66,7	0	42,1	0	-	0
Akrabalık	25	2	3	8	6	0	1	1
Tekrarlayan ÜSYE	22	1	5	4	10	1	0	0
Tekrarlayan bronşit/ bronşiolit	17	2	4	4	6	0	0	0
Astım	9	0	1	0	3	0	0	0
Tekrarlayan ASYE	17	1	2	6	12	1	0	1
Tekrarlayan sinüzit	15	0	0	0	0	0	0	0
Tekrarlayan gastroenterit	9	1	2	3	6	0	0	0
Tekrarlayan otitis media	10	0	1	7	2	1	0	0
Tekrarlayan cilt enfeksiyonu	1	0	0	8	1	0	0	0
Tekrarlayan lenfadenit	3	0	0	1	1	0	0	0
Menenjit	1	0	0	0	0	0	0	0
Sepsis	6	0	0	0	4	0	0	0
Tekrarlayan İYE	5	0	0	0	0	0	0	0
Tekrarlayan moniliyazis	7	0	6	7	2	0	1	0
Ailede erken yaşta kardeş ölüm	18	2	6	8	11	0	1	0
Ailede benzer hastalık	11	2	2	8	3	0	0	0
Ailede immün yetmezlik	8	1	1	6	1	0	0	0
Organomegali	3	1	1	0	4	0	0	0
Büyüme geriliği	15	1	6	4	16	0	1	0
Anemi	12	1	1	2	6	0	0	0
Nötropeni	8	0	0	2	0	0	0	0
Lenfopeni	7	0	1	4	0	0	1	0
Trombositopeni	1	0	0	0	0	0	0	0
İzohemaglutinin düşüklüğü	7	1	0	6	12	0	0	0
Anti-HBs düşüklüğü	0	0	0	5	4	1	0	0

	Ataksi Telenjektazi	ICF S.	Di George S.	Hiper IgE S.	Down S.	Kabuki Make-Up S.	Phelon-Mc Darmid S.	Wiscott Aldrich S.
Kronik akciğer	9	0	0	0	6	0	0	0
Alerji	4	0	1	3	0	0	0	0
Malignite	7	0	0	0	0	0	0	0
Baktrim prof.	29	2	9	7	12	1	1	0
IVIG	20	2	4	8	14	1	1	1
SCIG	0	0	1	0	2	0	0	0

4-İmmün sistemin disregülasyon bozuklukları:

Taranan dosyalar içerisinde bu gruba ait tanımlayıcı bulgulara sahip olgu ile karşılaşılması.

5- Fagositik Sistem Bozuklukları:

Fagositik sistem bozukluğu olan 29 olgunun 15'si (%52) kız 14'ü (%48) erkekti; E/K oranı 0,93 idi. Ortalama tanı yaşı 5,02±5,03 yaş (0,5-17 yaş) idi.

Doğal öldürücü hücre işlev bozukluğu (Fonksiyonel NK hücre eksikliği) tanısı alan 22 olgunun 12'si (%54,5) kız 10'u (%45,5) erkekti; E/K oranı 0,83 idi. Ortalama tanı yaşı 4,47±4,55 yaş (0,5-17 yaş) idi.

Doğal öldürücü hücre işlev bozukluğu tanısı olan olguların %61'i sezeryan ile doğmuştu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,577).

Doğal öldürücü hücre işlev bozukluğu tanılı olguların %45,5'inde tekrarlayan ÜSYE, %27,3'ünde tekrarlayan bronşit/bronşiolit, %4,5'inde astım, %27,3'ünde tekrarlayan ASYE, %9,1'inde tekrarlayan gastroenterit, %9,1'inde otitis media, %36,4'ünde tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %13,6'sında tekrarlayan lenfadenit, %18,2'sinde moniliazis mevcuttu. Diğer tanımlar dikkate alındığında istatistiksel olarak fark yüksek bulundu (p=0,001).

Doğal öldürücü hücre işlev bozukluğu tanılı olgularımızın 10'unda (%50) akraba evliliği vardı. 7 olgunun (%36,8) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. 5 olgunun (%22,7) ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Büyüme geriliği 1 olguda (%5) tespit

edildi. 4 olguda (%18,2) fizik muayenede hepatosplenomegli tespit edildi. Olguların 5'inde (%23,8) anemi, 2'sinde (%9,5) nötropeni, 2'sinde (%9,5) lenfopeni, 2'sinde (%9,5) trombositopeni saptandı.

İzohemaglütinin titreleri bakılan 10 olgudan 2'sinde (%20) düşük tespit edildi. Anti-HBs antikor titresi, bakılan 14 olgunun 4'ünde (%28,6) düşük (<10mIU/mL) bulundu.

Periferik lenfosit alt grup analizi normal tespit edilen 3 olgu mevcuttu. 18 olguda (%81,8) doğal öldürücü hücre oranı düşük olarak tespit edildi. Gönderilen özel tetkiklerin değerlendirilmesinde 1 olguda ARTEMİS gen defekti tespit edildi. Ayrıca 1 olguda da sistemik lupus eritematozus vardı.

2 olguda (%9,1) spesifik IgE ve prick testi ile alerji tespit edilmiştir. Doğal öldürücü hücre işlev bozukluğu tanılı olguların hiçbirinde BT ve HRCT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) görülmemiştir.

Doğal öldürücü hücre işlev bozukluğu olan 6 olguya (%27,3) IVIG tedavisi, 1 olguya (%4,5) SCIG tedavisi, 17 olguya da (%77,3) antibiyotik profilaksisi (trimetoprim sulfometaksazol, azitromisin, amoksisilin) verildi.

Kronik granülamatöz hastalık tanısı alan 6 olgunun 2'si (%33,3) kız 4'ü (%66,6) erkekti; E/K oranı 2 idi. Ortalama tanı yaşı $7,16 \pm 6,88$ yaş (0,5-15 yaş) idi.

Kronik granülamatöz hastalık tanısı olan olguların %16,7'si sezeryan ile doğmuştu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,577$).

Kronik granülamatöz hastalık tanılı olguların %16,7'sinde tekrarlayan ÜSYE, %33,3'ünde tekrarlayan bronşit/bronşiolit, %16,7'sinde tekrarlayan ASYE, %16,7'inde tekrarlayan gastroenterit, %33,3'ünde tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %50'sinde tekrarlayan lenfadenit, %16,7'sinde sepsis, %33,3'sinde moniliazis mevcuttu. Diğer tanılar dikkate alındığında istatistiksel olarak fark yüksek bulundu ($p=0,001$).

Kronik granülamatöz hastalık tanılı olgularımızın 4'ünde (%66,7) akraba evliliği vardı. Olgularımızın tamamının ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. 5 olgunun (%83,3) ailesinde immün yetmezlik öyküsü vardı. 5 olgunun (%83,3) ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Büyüme geriliği 2 olguda (%33,3) tespit edildi. 2 olguda (%33,3) fizik muayenede hepatosplenomegli tespit edildi. Olguların 5'inde (%83,3) anemi saptandı. Nötropeni, lenfopeni ve trombositopenisi olan hiç olgumuz yoktu.

İzohemaglütinin titreleri bakılan 3 olgudan 1'inde (%33,3) düşük tespit edildi. Anti-HBs antikor titresi tüm olgularımıza bakıldı. Olgularımızın 1'inde (%16,7) düşük (<10mIU/mL) bulundu. Periferik lenfosit alt grup analizi normal tespit edilen 3 olgu mevcuttu.

Hiçbir olguda spesifik IgE ve prick testi ile alerji tespit edilmemiştir. Kronik granülatöz hastalık tanılı olguların 1'inde BT ve HRCT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) görüldü.

Kronik granülatöz hastalık olan 2 olguya (%33,3) IVIG tedavisi, 17 olguya da (%77,3) antibiyotik profilaksisi (trimetoprim sulfometaksazol, azitromisin, amoksisilin) verildi. SCIG tedavisi alan olgumuz yoktu. 2 olguya (%33,3) kök hücre nakli yapıldı. Çalışm yapıldığı sırada bu olgular hayattaydı.

6-Kompleman Eksikliği:

Kompleman eksikliği tanısı alan 5 olgunun 2'si (%40) kız 3'si (%60) erkekti; E/K oranı 1,5 idi. Ortalama tanı yaşı 10,4±3,3 yaş (5-14 yaş) idi. Bunların hepsinde herediter njioödem (C1 esteraz inhibitör eksikliği) idi.

Kompleman eksikliği tanısı olan olgulardan doğum şekli bilinen 3 tanesi normal yol ile doğmuştu.. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,577).

Kompleman eksikliği tanılı olgularımızın tamamının sık hastalanma şikayeti yoktu. Sadece 1 (%20) olguda tekrarlayan cilt enfeksiyonu mevcuttu. Diğer tanılar dikkate alındığında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu (p=0,000).

Kompleman eksikliği tanılı olgularımızın sadece birinin kayıtlarda akraba evliliği sorusu cevaplıydı. Bu olgumuzunda ailesinde akraba evliliği yoktu. Sadece 1 olgunun ailesinde immun yetmezlik kayıtları vardı. Bu olgumuzun da ailesinde ailesinde immün yetmezlik bulgusu vardı. 3 olgunun ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Hiçbir olgumuzda büyüme geriliği ve fizik muayenede hepatosplenomegali yoktu. Olgularımızın tamamının Tam kan sayımı normaldi. Anti-HBs antikor titresi, bakılan 1 olgumuz vardı. Onunda değeri normal aralıkta idi (>10mIU/mL).

2 olguda spesifik IgE ve prick testi ile polen alerjisi tespit edilmiştir. Kompleman eksikliği tanılı olguların hiçbirinde BT ve HRCT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) görülmemiştir.

Kompleman eksikliği tanılı olgularımız IVIG tedavisi, SCIG tedavisi veya antibiyotik profilaksisi (trimetoprim sulfometaksazol, azitromisin, amoksisilin) almadı. 1 olgumuzun takibinde tekrarlayan pyojenik enfeksiyonu oldu. Mevcut enfeksiyonların tedavisi yapıldı.

7- Otoinflamatuar Hastalıklar

Otoinflamatuar hastalık tanısı alan 114 olgunun 42'si (%36,8) kız 72'si (%63,1) erkekti; E/K oranı 1,71 idi. Ortalama tanı yaşı $4,05 \pm 2,49$ yaş (1-15 yaş) idi.

PFAPA tanısı alan 113 olgunun 42'si (%37,2) kız 71'si (%62,8) erkekti; E/K oranı 1,69 idi. Ortalama tanı yaşı $4,04 \pm 2,49$ yaş (1-15 yaş) idi. PFAPA tanısı olan olguların %53,6'sı sezeryan ile doğmuştu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,577$).

PFAPA tanılı olguların %99,1'inde tekrarlayan ÜSYE, %17,7'sinde tekrarlayan bronşit/bronşiolit, %4,4'ünde astım, %3,5'inde tekrarlayan ASYE, %2,7'sinde tekrarlayan sinüzit, %4,4'ünde tekrarlayan gastroenterit, %21,2'sinde otitis media, %3,5'unda tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %11,5'unda tekrarlayan lenfadenit, %1,8'inde tekrarlayan İYE %17,7'sinde moniliazis mevcuttu. Diğer tanılar dikkate alındığında istatistiksel olarak fark yüksek bulundu ($p=0,001$).

PFAPA tanılı olgularımızın 32'sinde (%29,6) akraba evliliği vardı. 40 olgunun (%37,7) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. 3 olgunun (%2,8) ailesinde immun yetmezlik bulgusu vardı. 26 olgunun (%23,2) ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Büyüme geriliği 16 olguda (%15,7) tespit edildi. Fizik muayenede hepatosplenomegli olan olgumuz yoktu. Olguların 18'inde (%16,2) anemi, 2'sinde (%1,8) nötropeni, 1'inde (%0,9) lenfopeni, saptandı.

İzohemaglütinin titreleri 2 olguda (%1,8) düşük tespit edildi. Anti-HBs antikor titresi, bakılan 80 olgunun 9'unda da düşük ($<10\text{mIU/mL}$) bulundu (%11,2). Periferik lenfosit alt grup analizi 25 (%22,1) olguda normal tespit edildi.

5 olguda spesifik IgE ve prick testi ile alerji tespit edilmiştir. PFAPA tanılı olguların hiçbirinde BT ve HRCT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) görülmemiştir.

PFAPA tanılı 11 olguya (%9,7) antibiyotik profilaksisi (trimetoprim sulfometaksazol, azitromisin, amoksisilin) verildi. İvıg ve scıg tedavisi alan olgu yoktu. Tüm olgulara ateşlendiğinde tek doz 1mg/kg/doz metilprednisolon uygulandı.

Hiper IgD sendromu tanılı olgumuz 5,5 yaşında erkek idi. Olgunun hikâyesinde tekrarlayan ÜSYE dışında özellik yoktu. 2590 gr olarak sezeryan ile doğmuştu. Göbeği 12 günlükken düşmüştü. Hastanın anne ve babası arasında akrabalık mevcuttu. Ailesinde ölüm öyküsü vardı. İmmünyetmezlik ve benzer hastalık öyküsü yoktu. Olgunun büyüme geriliği vardı. Bakılan tam kan sayımı normaldi. İmmünglobulin ve immünglobulin G alt grup düzeyleri yaşına göre normaldi. Hepatit B antkot titresi normal düzeydeydi. İzohemaglutinin titresi, periferik lenfosit alt grup analizi bakılmadı. Hastaya İVİG, SCİG veya antibiyotik profilaksisi başlanmadı. Hastanın takibine devam ediliyor

8-Doğal İmmün Sistem Defektleri

Doğal immün sistem defekti (DİY) tanısı alan 3 olgunun 2'si (%66,6) kız 1'i (%33,3) erkekti; E/K oranı 0,5 idi. Ortalama tanı yaşı $0,66 \pm 0,76$ yaş (0-1,5 yaş) idi. DİY tanısı olan olguların tamamı sezeryan ile doğmuştu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,577$).

DİY tanılı olguların %33,3'ünde tekrarlayan bronşit/bronşiolit, %33,3'ünde tekrarlayan gastroenterit, %33,3'ünde tekrarlayan cilt enfeksiyonu, %33,3'ünde tekrarlayan lenfadenit, %33,3'ünde menenjit, %33'ünde sepsis mevcuttu.

DİY tanılı olgularımızın 2'sinde (%66,7) akraba evliliği vardı. 2 olgunun (%66,7) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. 1 olgunun (%33,3) ailesinde immün yetmezlik bulgusu vardı. 1 olgunun (%33,3) ailesinde benzer hastalık öyküsü vardı. Büyüme geriliği 1 olguda (%33,3) tespit edildi. 1 olguda (%33,3) anemi saptandı. İzohemaglutinin titreleri 1 olguda (%33,3) düşük tespit edildi.

Periferik lenfosit alt grup analizi normal tespit edilen olgu yoktu. 2 olguda NK hücre, 1 olguda T hücre düşüklüğü tespit edildi. Gönderilen özel tetkiklerin değerlendirilmesinde 1'i kız 1'i erkek 2 olguda İRAK4 mutasyonu tespit edilmiştir.

Spesifik IgE ve prick testi ile hiçbir olguda alerji tespit edilmemiştir. DİY tanılı olguların hiçbirinde BT ve HRCT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, bronşektazi, fibrotik değişiklikler..) görülmemiştir.

DİY tanılı olguların hepsi IVIG antibiyotik profilaksisi (trimetoprim sulfometaksazol, azitromisin, amoksisilin) almaktaydı. SCIG alan olgu yoktu.

9-Fenokopiler

Bu grupta 1 olgu İzole kronik mukokutenöz kandidiazis olarak tanı aldı. İzole kronik mukokutenöz kandidiazis tanılı olgumuz 6 aylık kız idi. Olgunun hikâyesinde tekrarlayan ÜS YE, bronşit/bronşiolit, tekrarlayan AS YE, tekrarlayan gastroenterit ve moniliazisi vardı. 2750 gr olarak sezeryan ile doğmuştu. Göbeği 30 günlükken düşmüştü. Hastanın anne ve babası arasında akrabalık yoktu. Ailede ölüm, immünyetmezlik ve benzer hastalık öyküsü yoktu. Olgunun büyüme geriliği yoktu. Bakılan tetkiklerinde anemi vardı. İmmünglobulin düzeyleri yaşına göre normaldi. İzohemaglutinin titresi düşük, periferik lenfosit alt grup analizi normaldi. Hastaya IVIG, SCIG veya antibiyotik profilaksisi başlanmadı. Hastanın takibine devam ediliyor.

TARTIŞMA

Primer immün yetmezlikler, B ve/veya T hücrelerinin sayı veya işlev bozuklukları ile vücutta immünglobulin gruplarının tek tek veya birlikte eksikliği, kompleman eksiklikleri ve fagositer sisem ile ilgili ağır defektleri içerir. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir. Tüm Primer immün yetmezlikler göz önüne alındığında bu hastalıkların insidansı 2.000-10.000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir. Genel popülasyondaki prevalansları ise 1- 9/10.000 arasında değişmektedir. Genel olarak ağır kombine immün yetersizlikler ise 50.000 ile 100.000 canlı doğumda bir görülmektedir (63-69). Ülkemizde bu hastalık grubunun sıklığı tam olarak bilinmemekte ancak akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle bu hastalıkların görülme sıklığının arttığı düşünülmektedir.

Konya'da Üniversitemiz Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniklere ve Çocuk Allerji ve İmmünoloji Polikliniğine başvuran yıllık ortalama hasta sayısı göz önüne alındığında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %1,5'ini ve Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğinde takipli hastaların %20,2'sini primer immün yetmezlikler oluşturmaktadır.

Tablo 16: Primer immün yetmezliklerin dağılımı ile ilgili bulgularımız ve benzer çalışmalar ile karşılaştırılması:

	ESİD (n:19,366) (%)	LAGİD (n:3,321) (%)	Razael (930) (%)	Taşdemir Ve ark. (374) (%)	Sanal ve ark. (n:1,116) (%)	Baz ve ark. (538) (%)	Yorulmaz ve ark. (n:1,054) (%)	Kınalı ve ark. (n:1,163) (%)	Çalışmamız (n:906) (%)
Antikor eksikliğine bağlı PİY	59,6	53.3	38.3	84.6	42	77.8	92.8	90.2	60,58
İyi tanımlanmış İY	13,9	22.6	17.7	4.8	15	8.9	1.7	4.9	8,6
Fagositlerin sayı ve/veya işlev bozukluklarına bağlı PİY	8,7	8.6	28.3	3.5	10	7.6	0.4	0.34	3,2
Kombine İY	7,4	9.5	11	2.5	14	4.3	2.4	2.5	4,85
İmmun Sistemin Regülasyon bozukluğuna bağlı İY	3,8	3.3	2.4	1.8	7	0.9	0.9	0.25	0
Kompleman Eksikliği	4,9	2.8	2.4	1.0	2	0.5	0.1	0.34	0,55
Otoinflamatuvar Hastalıklar	2,06	-	-	1.0	3	-	-	0.25	12,5
Doğal İY	1	-	-	-	2	0.3	-	1.02	0,33
Sınıflandırılmayan PİY	1,41				5				8,49

ESİD (European Society for İmmunodeficiencies) 2014 verileri

LAGİD (Latin American Group for Primary İmmunodeficiency Diseases)

Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler, primer immün yetmezlikler içerisinde en sık görülen immün yetmezliklerdir. Yukarıdaki tablo göz önünde bulundurulduğunda dünya çapında yapılan geniş kapsamlı çalışmalar olan ESID ve LAGID verilerinde bölgemizde yapılmış olan çalışmalara göre antiko eksikliğine bağlı immün yetmezlik oranı düşüktür. (70, 71) Bizim çalışmamızda da elde etmiş olduğumuz oran ESID ve LAGID verilerine yakındır. Kliniğimizde daha önce Kınalı ve ark. (76), Yorulmaz ve ark. (74), Baz ve ark. (75) ve Taşdemir ve ark.(82)'nin yapmış olduğu çalışmalara göre çalışmamızda elde ettiğimiz oran daha düşüktür. Bu durumun Konya'da 2012 yılından sonra pediatrik immünoloji merkezi sayısının birden dörde yükselmesi ve daha ağır olanların merkezimize başvurmaları ve sevki ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Daha önce yapılan birkaç çalışmada PİY'lerin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Razael ve ark.(72) E/K oranını 1.7, Taşdemir ve ark.(82) 1.89, Baz ve ark. 1.36, daha önce kliniğimizde Yorulmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1.59, Kınalı ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1,59 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda benzer olup hastalarımızın 546'sı (%60,2) erkek, 360'ı (%39,7) kız, Erkek/Kız oranı 1,51 idi. Çalışmamızın yapılan diğer çalışmalar ile cinsiyet oranı yönünden uyumlu olduğu görülmüştür.

Akraba evliliği genetik hastalıkların epidemiyolojisini etkileyen önemli durumlardan biridir (81). Aynı tip hastalıklı genle karşılaşma riski ebeveyn akrabalığı olduğunda daha yüksek olacağından, özellikle ailesinde otozomal resesif geçişli hastalık bulunan bireylerin mutlak genetik danışmanlık almaları ve yakın akrabası ile evlenmiş olmaları durumunda riskli durumlar hakkında bilgilencmeleri gerekmektedir (82). Doğumsal hastalıklar genellikle erken çocukluk döneminde başlayıp, yüksek morbidite ve mortaliteye ile seyretmektedir.

Anne - baba akrabalık oranını Razael ve ark. %68,5, Shabestari ve ark. %54, Yorulmaz ve ark. % 37,5, Taşdemir ve ark. % 22, Baz ve ark. %34,1 ve Kınalı ve ark. %31,8 olarak bildirilmişlerdir. Çalışmamızda tüm primer immün yetmezlikler arasında %34,6 oranında akraba evliliği olduğu tespit edilirken immün yetmezliklere tek tek bakıldığında AKİY'de %91,7, fagositer işlev bozukluğunda %58,3, YDİY'de %52,6, diğer iyi tanımlanmış immün yetersizliklerde %55,8, antikor eksikliklerinde %27,3 oranında tespit edildi. Daha önceki çalışmalar ile kıyaslandığında çalışmamızdaki oranlar Konya yöresinde halen daha yüksek oranda akraba evliliği yapıldığını göstermektedir. Oranın bu derece yüksekliği göz önüne alındığında immün yetmezlik ve diğer genetik geçiş gösteren hastalıklar açısından farkındalığın artırılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) hücresele immünitede yetmezlik, ağır lenfopeni ve T ile B lenfosit fonksiyonlarında yetmezlikle karakterize bir grup heterojen hastalığı temsil eder (83-85). Primer immün yetmezlik sendromlarının en ağır formunu oluşturur. Hastaların bir bölümü tanı konulamadan kaybedildiği için; literatürde AKİY' in görülme sıklığı değişmekle birlikte 1/50000- 1/100000 olarak tanımlanmaktadır (86,87,88,42). Shabestari ve ark nın İnan'daki Türk Etnik grubunda yaptığı çalışmada 24/100.000 canlı doğum olarak bildirmişlerdir (89). Daha önce kliniğimizden Kınalı ve ark yaptığı çalışmada 10.000 canlı doğumda bir olarak tespit edilmişti (74). 2012-2017 yılları arasında Konya il ve ilçelerinde yılda ortalama 32-35.000 canlı doğum olmuştur. Hastanemize Konya il ve ilçelerinden başvuran hastalardan, yılda ortalama 4-5 hastaya Ağır Kombine İmmün Yetmezlik tanısı konulmaktadır. 2012-2017 yılları arasında da Konya'da ağır kombine immün yetmezlik sıklığı yaklaşık olarak 1,5/10.000 olduğu düşünölmektedir. Bu oran literatürdeki sıklık verilerine (50-100 binde bir) göre Konya'da ağır kombine immün yetmezliğin oldukça yüksek oranda göröldüğünün ifadesidir. Konya'da diğer pediyatrik immünoloji merkezlerinde tanımlanan AKİY hastaları ile birlikte sıklığın 5000-10.000 canlı doğumda bir olduğu kanaatindeyiz.

ESİD (European Society for İmmünodeficiencies) 2014 verilerine(n:19.366) göre kombine immün yetmezlik sıklığı %7,4, LAGİD (Latin American Group for Primary İmmünodeficiency Diseases) verilerine(n:3321) göre %9,5, Razael ve ark (n:930) verilerine göre %11, Taşdemir ve ark. verilerine göre (n:374) %2,5, Baz ve ark. verilerine göre(n:538) %4,3 ve kliniğimizde 2007-2011 yılları arasında Kınalı ve ark. yaptığı çalışmanın verilerine göre (n:1163) %2,5 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda kombine immün yetmezlik sıklığı %4,85 oranında bulunmuştur. Kliniğimizde yapılan diğer çalışmalar ile kıyaslandığında oranın artarak dünya verilerine yaklaştığı görölmektedir. Kliniğimizin tanı ve laboratuvar imkânlarının iyi olması nedeniyle bu oranın arttığını düşünmekteyiz.

Artemis gen defekti, somatik mutasyonlu ağır kombine immün yetmezliğin tespit edilen mutasyonlarından biridir. AKİY'in bu formunun henüz dünya çapında prevalansı bilinmemektedir. Yapmış olduğumuz çalışmada 14 kombine immün yetmezlik hastasında tespit edildi. Çalışmamızdaki primer immün yetmezliklere göre oranı %1,54 olarak hesaplandı. Konya yöresinde 2012-2017 yılları arasındaki bu tanımlama ile yöremizde Artemis gen mutasyonunun prevalansının bölgesel olarak yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Bu hastalarımızın yaşadığı yerler dikkate alındığında ilimizde belli bir yörede hastalığın

yoğunlaştığı görülmektedir. Ayrıca bir olgumuzda da akut lenfoblastik lösemi gelişti. Çalışmamızdaki bu sonuçlar bu mutasyonun yöremizde yaygın olduğunu ve ağır seyrettiğini düşündürmektedir. Ancak bu alanda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

AKİY tanılı hastalarda diğer tedavi seçenekleri yanında kök hücre nakli en çok tercih edilen ve yararı en yüksek yöntemdir. Kütükcüler ve ark.nın yaptığı çalışmada toplam 11/23(%47) hastaya kök hücre nakli yapılmış, %43(10/23) oranında ölüm bildirmişlerdir. Taşdemir ve ark. %66 (6/9) oranında kök hücre nakli yapılmış, %22(2/9) oranında ölüm bildirmişlerdir. Yorulmaz ve ark. %24 (6/25) oranında KHN yapılmış, %84,2 (16/25) oranında ölüm bildirmişlerdir. Sanal ve ark. 2011 yılında yaklaşık 80 AKİY tanısı alan hastalara 18 yıldır KHN yaptıklarını bildirmişlerdir (103-105). Bizim çalışmamızda AKİY tanısı alan ve KHN yapılan 2 olgumuz ölmüştür. Ölüm oranlarımız bu çalışmaların tamamından düşük bulunmuştur. Bunun sebebi ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce uygun donör bulunarak erken dönemde kök hücre nakli yapılan hastalarımızın sayısının artışı ve nakil zamanına kadar yakın takip ve iyi enfeksiyon izolasyonu yapmamız ile açıklanabilir. Daha önce kliniğimizde 2001-2006 yılları arasında Yorulmaz ve ark. ve 2007-2011 yılları arasında Kınalı ve ark. tarafından yapılan çalışmalara göre ölüm oranımızdaki bariz düşüş; Konya ve çevresinde bölümümüzce birinci basamak sağlık kurumlarında çalışan doktorlara ve Çocuk doktorlarına yönelik düzenli bir şekilde yapılan eğitim toplantıları sayesinde hastaların kliniğimize daha erken yönlendirilmesi ve immün yetmezliklerin daha erken tanı alması nedeniyledir. Bu da kliniğimizin bölgemizdeki bilinci ve farkındalığı artırmaya yönelik çaba ve uygulamalarının bir sonucudur. Bu durumun tüm Türkiye'ye yaygınlaştırılmasının yararlı olacağı görüşündeyiz.

Çalışmamızda en sık görülen immün yetmezlik olan süt çocuğunun geçici hipogammaglobülinemisinin, sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Araştırmacıların bazıları THI çok nadir görünür şeklinde rapor etmektedir. Bazıları da klinik uygulamada THI'nın yeterince tespit edilemediğini öne sürmektedir (106-111). Ancak son yıllarda ülkemizden yapılan çalışmalarda Taşdemir ve ark. %49 oranında, kliniğimizde Yorulmaz ve ark. THI oranını %37,9, Kınalı ve ark. %30,9 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda olgularımızın %45,5 (413)' nun geçici hipogammaglobinemi olarak tespit ettik. Hasta oranımız Kınalı ve ark. ve Taşdemir ve ark. yaptığı çalışmalar ile benzerlik göstermekte idi.

Bruton hastalığında bozuk gen X kromozomunun uzun kolunda Xq22 lokusunda yer almaktadır. Bu hastalarda Bruton tirozin kinaz (Btk) aktivitesi düşük veya yoktur. Bu enzim, B hücrelerinin tüm evrelerindeki farklılaşmasında rol oynar. Hastalık kural olarak erkek çocuklarda görülür. İnsidansı 100.000 ile 200.000’inde 1, prevalansı 10.000’de 1 dir(127-130). Kınalı ve ark. yapmış olduğu çalışmada 2,6/100.000 olarak saptanmıştır.. Daha önce 2001-2006 yılları arasında Yorulmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 20.000 canlı doğumda bir bulunmuştur. Çalışmamızda ise oran 4,4/100.000 olarak tespit edilmiştir. Yorulmaz ve ark bölgemizde yıllardır tanı alamayan hasta kümülasyonu ile bu orana ulaşmışlardır diye düşünüyoruz.

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) her yaşta görülebilen, defektif B hücre maturasyonuna bağlı antikor yapım bozukluğuna değişik derecelerde T hücre disfonksiyonunun eşlik ettiği bir immün yetmezlik tablosudur. Sıklığının 1/10 000 ile 1/50 000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (152-154). Razael ve ark. çok merkezli çalışmada İran’lı 930 PİY’likli hastanın 193 (% 20)’ünün, Shabestari ve ark. ise kuzeybatı İran’da yaşayan Türk etnik grubunun değerlendirdikleri çalışmada 59 PİY’likli hastanın 11 (%18)’inin, Taşdemir ve ark. 374 PİY’likli hastanın 8(%2,1)’ünün YDİY tanısı aldığını bildirmişlerdir. Her iki cinsi eşit tutan hastalıkta görülme yaşı, sıklıkla ikinci ve üçüncü on yılda olmakla beraber 1-5 yaş arası erken bir tepe yaptığı da saptanmıştır (155). Kliniğimizde Kınalı ve ark. yapmış olduğu çalışmada oran 1/5000 olarak saptanmıştır. Hastanemiz genel polikliğine başvuran beş yıllık hasta sayısı baz alındığında YDİY yaklaşık olarak 1,6/10.000 oranında saptanmıştır. Primer immün yetmezlik tanısı alan hastaların %1,54’nü oluşturmakta idi. Bu oran diğer çalışmalar ile uyumludur. Olgularımızda özellikle akraba evliliğinin yüksek oranda (%52,6) olması dikkati çekti. Kınalı ve ark. yapmış olduğu çalışmada da benzer şekilde yüksek tesbit edilmişti. Bu hastalık genellikle “sporadik“ olmakla birlikte olguların %20’sinde otozomal baskın (dominan) geçişli tanımlanmıştır (161).

İyi tanımlanmış immün yetmezlikler ESİD aralık 2014 verilerine göre %13,91, LAGID’ a göre %22,6, Razael ve ark yaptığı çalışmaya göre %17,7, Taşdemir ve ark yaptığı çalışmaya göre %4,8, Baz ve ark %8,9, Yorulmaz ve ark. %1,7, Kınalı ve ark %4,9 oranında bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda primer immün yetmezlik tanısı almış hastalar içerisinde %8,6, oranında tespit edildi. Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmalara göre oranın giderek artması tanı ve kayıt imkânlarında iyileşmenin olduğunu göstermektedir.

Ataksi-telenjektazili hastalarda en sık üst solunum yolu enfeksiyonları görülmektedir. Çalışmamızın yapıldığı bölgede akraba evliliğinin yaygın olması otozomal resesif kalıtıma sahip ataksi telenjektazinin görülme sıklığını arttırmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında hastalık tespit edildiği anda büyüme geriliği vardır. Hastaların çoğunluğunda bir veya birden fazla lenfoid organ hipoplaziye uğramaktadır. Hastalığın seyriinde sekonder malignansiler en sık olaraktan non-Hodgkin lenfoma meydana gelmekte ve ciddi derecede mortal seyretmektedir. Hastalığın seyri sırasındaki enfeksiyonların önlenmesinde en sık antibiyotik profilaxisine başvurulmaktadır. Çoğunluk hastaya aynı zamanda I. V. İmmünglobulin uygulaması yapılmaktadır.

Di George Sendromu, faringeal ark gelişim anormalliklerinin olduğu, en sık görülen mikrodelesyon sendromudur. Prevalansı 1/3000-4000'dir(274). Hastaların yaklaşık %90'ında 22q11.2 del, %5-10'unda ise 10p13 del görülür. Bizim çalışmamızda FISH yöntemi ile olgularımızın tamamında 22q11.2 delesyonu tespit edildi. Hastanemizde genel polikliniğe başvuran hastalara göre 1/7200 görülmekte idi. Primer immün yetmezlikler arasında %1,1 oranında izlenmiştir. Bu bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Fagositik sistemin sayı ve işlev bozukluğu ESİD 2014 verilerine göre %8.73, LAGID' a göre %8,6, Razael ve ark yaptığı çalışmaya göre %28,3, Taşdemir ve ark yaptığı çalışmaya göre %3,8, Baz ve ark %7,6, daha önce kliniğimizden Yorulmaz ve ark tarafından yapılan çalışmada %0,4, Kınalı ve ark. yaptığı çalışmada %0,34 oranında bildirilmiştir. Bizim çalışmamamıza primer immün yetmezlik tanısı almış hastalar içerisinde %3,2 idi. Genel polikliniğe başvuran hastalar arasında 1/2700 oranında saptandı. Daha önce yapılan çalışmalara kıyasla oranın anlamlı derecede yükselmesi, tanı ve kayıt imkânlarının iyileşmesinden kaynaklandığı düşünüldü.

Kompleman eksikliği tanısı alan beş olgumuz vardı. Bizim çalışmamamıza primer immün yetmezlik tanısı almış hastalar içerisinde %0,55, Genel Polikliniğe başvuran hastalar arasında 19.500 de bir oranında tespit ettik. ESİD Kasım 2014 verilerine göre %4,89, LAGID' a göre %2,8, Razael ve ark yaptığı çalışmaya göre %2,4, Taşdemir ve ark yaptığı çalışmaya göre %1,0, Baz ve ark %0,5, Yorulmaz ve ark tarafından yapılan çalışmaya göre %0,1, Kınalı ve ark. çalışmasında %0,34 oranında bildirmişlerdir. Kayıt sistemlerinde kompleman yetmezlik kayıtlı hasta oranının yüksekliği, kliniği olan immün yetmezlikli

hastaların kayıt sistemlerine tüm immün yetmezliklerin kaydedilmediğini, daha ağır olanların bildirildiği savı ile açıklanabilir.

Down sendromu, yaygın bir durum olmasına rağmen her hastada immün yetmezlik görülmeyebilir. Değişik şekillerde immünolojik defektler görülebilir. Geç çocukluk ve adölesan dönemde artmış IgG ve azalmış IgM düzeylerine rastlanır. İmmunglobulin düzeylerine bakılan 21 hastadan 2'sinde (%9,5) IgG, 7'unda (33,3%) IgM, 5'inde (%23,8) IgA düşüklüğü mevcuttu. Yorulmaz ve ark. yaptığı çalışmada 8 hastada (%80) hipogamaglobulinemi, tüm hastalarda izohemaglutininin titrelerinin düşük olduğunu ve 4 (%40) hastada da CD4/CD8 oranının tersine döndüğünü bildirmiştir. 7(%70) hastaya İVİG tedavisi başladıklarını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da Yorulmaz ve ark. ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Down sendromu tanısı alan ve tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda humoral ve hücrel immün yetmezliklerin değişik derecelerde eşlik edebileceği akılda tutulmalı ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları olan hastalarda İVİG tedavisinde gerekebileceği unutulmamalıdır.

Hiper IgE sendromunun hastanemize başvuran hastalar arasında görülme sıklığı 1/10000 idi. Cinsiyet farkı bildirilmemesine rağmen bizim olgularımızda 8 kız ve 1 erkek vardı. Hastaların çoğu karşımıza sporadik olarak çıkarken, kalıtsal olarak otozomal dominant ve resesif iki klinik tipi tanımlanmıştır (184). Tüm hastalarda anne baba arasında akrabalık vardı. Olgularımızda (3/6) %33,3 oranında otozomal resesif kalıtım gösteren DOCK-8 mutasyonu tespit edilmiştir. Ayrıca iki hastamızda STK4 mutasyonu bulundu. Bu olgularımız bir kız bir erkek kardeşlerdi.

Marshal ve ark. (188) 1987 yılında çocukluk döneminde periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati ile seyreden bir hastalık tablosu tanımladı. Daha sonra bu tablo PFAPA sendromu olarak adlandırıldı (189). Bu bulgulara ek olarak nadiren kırgınlık, baş ağrısı, eklem ağrısı, karın ağrısı, kusma ve hepato-splenomegali de bildirilmektedir (190-192,197,198). Prevalansı henüz bilinmemektedir. Çalışmamızda 113 hastaya PFAPA tanısı koyuldu. TNSA verileri göz önüne alındığında tahmini prevalansının 8,3/10.000 olduğu düşünülmektedir. Primer immün yetmezliklere oranı %12,4 olarak tespit edilmiştir.

Bizim takip ettiğimiz bazı hastalarda atak sırasında halsizlik, istahsızlık, artralji, karın ağrısı ve ishal eşlik ediyordu. Kendini sınırlayan bir seyrinin olması nedeniyle, gerçek bir

otozomal ya da resesif genetik geçiş olup olmadığı bilinmemektedir (191). 32 olgumuzun(29,6) anne ve babasında akrabalık vardı.

PFAPA sendromunun tanısı diğerk olası hastalıkları ekarte ettikten sonra klinik olarak konmaktadır. Tanıda iki temel bulgu hem gerekli, hem de ayırt edici özelliğe sahiptir. Bunlardan ilki 39 dereceyi aşan ve üç-altı gün süren, üç-sekiz haftada bir görülen yüksek ateş olmasıdır. Diğerk temel özellik ise ataklar arasında hastanın tamamen sağlıklı olmasıdır (190-194,196). Tüm hastaların başvuru anında ateşleri 38.5 derece ve üzerinde idi. Ateş dirençli olup 2-8 gün arasında sürüyordu. Hastalığa özgü belirli laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır (199). Atak sırasında hafif artmış lökosit sayısı ve ESH mevcut iken, ataklar arasında normale dönmektedirler (192). Olgularımızın klinik özellikleri literatür ile uyumluydu.

Hiper IgD sendromu mevalonat kinaz genindeki mutasyonun neden olduğu otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ve cilt tutulumu hastalığın karakteristik özelliğidir (201). Hiper IgD sendromlu hastaların hemen hepsinde ateş vardır. Hastaların %94'ünde lenfadenopati ve %80'inden fazlasında da ishal görülür. Diğerk bulgular baş ağrısı, karın ağrısı, poliartrit, deri döküntüsü ve splenomegalidir. Bu hastalarda deri döküntüsü maküler, makülopapüler, ürtikeryal, nodüler veya nadiren purpurik olabilir (202). Lenfadenopati özellikle servikal yerleşimlidir. Fakat diğerk bölgelerde de görülebilir (202). Karın ağrısına periton tutulumunun bulguları eşlik etmez. Büyük eklemleri tutan artrit, artralji hastaların %70-80'inde görülür (202-204,).

Hiper IgD sendromlu hastaların büyük çoğunluğunda ilk atak sütçocukluğu döneminde başlar. Aşılammalar (antijen uyarısı sonucunda), travma, fiziksel ve duygusal stres ve enfeksiyonlar atakları tetikler. Atak sıklığı çok değışkendir ve haftada bir ile yılda iki kez arasında değışir. Ataklar genellikle 3 ile 7 gün sürer. Ateş ani başlar ve genellikle 40 °C'nin üstündedir (202,203).Ataklar sırasında genellikle eritrosit sedimentasyon hızı yükselir. Lökositoz ve periferik yaymada sola kayma görülür. Hiper IgD sendromlu hastalarda genellikle serum IgD düzeyi 100 mg/dL'nin üzerindedir. Ancak serum IgD düzeyinin üç yaşın altındaki bazı çocuklarda normal seviyelerde olduğu bildirilmiştir (204). Bu hastaların yaklaşık %80'inde de ayrıca serum IgA seviyeleri yüksek olarak tespit edilebilir (202). Kesin tanı mevalonat kinaz enzim aktivitesindeki azalmanın gösterilmesi ile konulur. Mevalonat

kinazın ürünü olan mevalonik asitin idrarda gösterilmesi de tanıya yardımcı olabilir. Kolşisin, steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) bazı vakalarda belirtilerin giderilmesinde etkili olabilmektedir (202). Günümüzde anti TNF-a, anti-IL-6 ve lökotrien reseptör antagonistleri tedavide denenmektedir (204). Çalışmamızda 1 olgumuz Hiper IgD sendromu tanısı aldı. 5,5 yaşında erkek olgunun tekrarlayan ÜSYE dışında özellik yoktu. Hastanın mevalonat kinaz enzim aktivitesi düşük tespit edildi. Olgumuz tanı alma yaşı ve özellikleri ile literatüre benzerlik göstermektedir.

Doğal immün yetmezlikle seyreden 3 hastamız vardı. Hastalarımızın 2'si kız 1'i erkek idi. 2 hastada IRAK-4 eksikliği tespit edilirken 1 hastamızda mutasyon henüz tespit edilemedi. Olgularımızda staf.aureus pnomonisi, sepsisi ve pseudomonas aciroginosa sepsisi mevcuttu.

Casanova ve ark.'ı 15 farklı ülkeden IRAK-4 eksikliği olan 48 hasta ve MyD88 eksikliği olan 12 hasta bildirmişlerdir. IRAK-4 eksikliği tespit edilen hastalarda %84,9 oranında bakterial enfeksiyon gözlenmiş ve bu hastalardan %40 oranında Str.pneumoniae (67/167), %25 oranında Staf.aureus (42/167), %19.7 oranında (33/167) P.aeruginosa ürettiği bildirilmiştir.

Hastalarımız tanı alma yaşı ve üreyen mikroorganizmalar açısından literatürle benzerlik göstermekte idi. Ayrıca hastalarımızda 2/3(%66) oranında benzer aile öyküsü olması yönünde de dikkat çekici idi. Ailede benzer enfeksiyon öyküsü ve bir yaşından önce hayatı tehdit eden enfeksiyon nedeniyle kaybedilen kardeş, ebeveyn kardeş mutlaka sorgulanması gerekmektedir.

Sonuç olarak, Konya ve çevresinde yüksek oranda akraba evliliği ile ilişkili olarak otozomal resesif geçişli primer immün yetmezliklerin yüksek oranda görüldüğünü düşünüyoruz. Bu amaçla hekimler arasında primer immün yetmezlik farkındalığının artırılması, sık hastalanma şikayeti ile anormal ve ağır seyir izleyen enfeksiyonları olan vakalarda mutlaka PİY hastalıklarının taranmasını, bu hastaların erken dönemde tanı almasını böylece de erken tedavi ya da koruyucu önlemlere ulaşımını sağlayabiliriz. Bu amaçla tıp eğitiminde ve mezuniyet sonrası eğitimler sırasında immün yetmezlik hastaları için uyarıcı bulgular konusunda bilincin oluşturulması çok önemlidir. PİY hastalıklarında erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun dönemde yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik danışma ya da prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır.

SONUÇLAR

Olgularımızda antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler %60,58 ile diğer immün yetmezliklere göre en sık görülen immün yetmezlikti ($p<0,02$). Kombine immün yetmezlikler %4,85 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler %8,6 oranında, immün sistemin disregülasyon bozuklukları %0, fagositer sistem bozuklukları %3,2 oranında, kompleman eksiklikleri %0,55 oranında, otoinflamatuvar hastalıklar %12,5 oranında, doğal immün yetmezlikler %0,33 oranında, fenokopiler %0,11 oranında, sınıflandırılmayanlarda %8,49 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri $<0,002$ olarak tespit edildi.

Olgularımızın 546'sı (%60,2) erkek, 360'ı (%39,7) kız olup toplam hasta sayısı 906, Erkek/Kız oranı 1,51 idi.

Olgularda %34,6 oranında anne-baba arasında akraba evliliği olduğu tespit edildi. Akraba evliliği oranı, kombine T ve B hücre yetmezliklerinde % 92 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde % 28,6 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında % 58,3 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında % 51,9 oranında, doğal immün yetmezliklerde % 66,7 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda % 30,3 oranında, kompleman eksikliklerinde % 0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %49,3 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

Olgularımızdan 308'inde (%33,9) ailesinde erken yaşta kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. Kombine T ve B hücre yetmezliklerinde % 42,3 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde % 6,5 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında % 19,4 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında % 19,2 oranında, doğal immün yetmezliklerde % 33,3 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda % 2,8 oranında, kompleman eksikliklerinde % 50 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %11,4 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,001 olarak tespit edildi.

Altmışaltı (%7,2) olgunun ailesinde immün yetmezlik olduğu tespit edildi. Kombine T ve B hücre yetmezliklerinde % 42,3 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde % 6,5 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında % 19,4 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında % 19,2 oranında, doğal immün

yetmezliklerde % 33,3 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda % 2,8 oranında, kompleman eksikliklerinde % 50 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %11,4 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

Olgularımızdan 270'inin (%29,8) ailesinde benzer hastalık olduğu tespit edildi. Kombine T ve B hücre yetmezliklerinde % 57,7 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde % 32,1 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında % 30,7 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında % 34,5 oranında, doğal immün yetmezliklerde % 33,3 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda % 23 oranında, kompleman eksikliklerinde % 75 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %31,1 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,040 olarak tespit edildi.

ikiyüzonaltı (%23,8) olguda büyüme ve gelişme geriliği vardı. Bu bulgu, Kombine T ve B hücre yetmezliklerinde % 69,2 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde % 19,1 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında % 54,1 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında % 14,8 oranında, doğal immün yetmezliklerde % 33,3 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda % 16,5 oranında, kompleman eksikliklerinde % 0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %36,5 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

Yüzbeş (%8,5) olgunun fizik muayenede tonsilleri hipoplazikti. Kombine T ve B hücre yetmezliklerinde % 46,2 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde % 6,2 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında % 32 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında % 13,8 oranında, doğal immün yetmezliklerde % 33,3 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda % 0,9 oranında, kompleman eksikliklerinde % 75 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %18,7 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri <0,005 olarak tespit edildi.

Olgularımızın %53,1'inde sezeryanla doğum öyküsü vardı. Kız olguların %40,8'i, erkek olguların %59,2 sezeryan ile doğmuştu.

Yüzotuzaltı (%15) olguda düşük doğum ağırlığı öyküsü olup 19 (%2,1) olguda çok düşük doğum ağırlığı mevcuttu.. Hastalarımızın %95,8'inin aşılarının tam olduğu öğrenildi.

Olguların polikliniğe başvurma şikâyetleri genellikle sık tekrarlayan enfeksiyonlar idi. Olgularda tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) %69,6, bronşit/bronşiolit %44,8, astım bulguları %20,9, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) %16,8, tekrarlayan otitis media %16,6, sinüzit %2,9, gastroenterit %11,1, moniliazis %17,9, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) %2,5, tekrarlayan cilt enfeksiyonu %6,8, tekrarlayan lenfadenit %5,5, sepsis %4, menenjit %1 oranında saptandı. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, tekrarlayan bronşit/bronşiolit ve otitis media diğer eşlik eden semptomlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,001).

Olgularımızın 209'unda (%18) anemi, 84'ünde (%7,2) nötropeni, 70'inde (%6) lenfopeni, 27'sinde (%2,3) trombositopeni tespit edildi. Kombine T ve B hücre yetmezliklerinde % 19,2 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde % 7,8 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında % 13,5 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında % 7,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde % 0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda % 1,8 oranında, kompleman eksikliklerinde % 0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %16,4 oranında nötropeni gözlemlendi. Ayrıca kombine T ve B hücre yetmezliklerinde % 65,4 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde % 3,8 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında % 13,5 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında % 7,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde % 0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda % 0,9 oranında, kompleman eksikliklerinde % 0 oranında, fenokopilerde % 0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %9,6 oranında lenfopeni gözlemlendi.

Olguların ilk başvurusunda yapılan izohemaglütinin titresi 128 (%10,4) olguda 1/10'un altındaydı.

Periferik kan lenfosit alt grupları 558 olguda bakılmış olup 322 olguda normal bulundu.

Hipogammaglobinemi tespit edilen olgulara %80,4 oranında trimetoprim-kotrimaksazol profilaksisi 5mg/kg (haftada 3 gün) dozunda başlandı.

Altmışüç (%5,7) olguda bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile kronik akciğer bulguları tespit edildi.

84 (%9,6) olguda alerjik rinokonjuktivit nedeniyle (spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testi ile alerji tespit edilerek) antihistaminik ve nazal steroid tedavisi başlandı.

ÜSYE kombine T ve B hücre yetmezliklerinde % 36,4 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde % 70,8 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında % 56 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında % 41,4 oranında, doğal immün yetmezliklerde % 0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda % 99,1 oranında, kompleman eksikliklerinde % 20 oranında, fenokopilerde %100 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %36 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

Tekrarlayan bronşit/bronşiolit, kombine T ve B hücre yetmezliklerinde % 46,2 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde % 46,6 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında % 41,3 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında % 27,6 oranında, doğal immün yetmezliklerde % 33,3 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda % 17,5 oranında, kompleman eksikliklerinde % 20 oranında, fenokopilerde %100 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %36 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

Astım kombine T ve B hücre yetmezliklerinde % 19,2 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde % 20,8 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında % 17,3 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında % 3,4 oranında, doğal immün yetmezliklerde % 0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda % 4,4 oranında, kompleman eksikliklerinde % 0 oranında, fenokopilerde %100 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %12 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

ASYE kombine T ve B hücre yetmezliklerinde % 38,5 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde % 12,5 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında % 46,7 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında % 27,6 oranında, doğal immün yetmezliklerde % 0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda % 3,5 oranında, kompleman eksikliklerinde % 0 oranında, fenokopilerde %100 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %38,7 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

Sinüzit kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %0 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde % 1,6 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %20 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %2,6 oranında, kompleman eksikliklerinde % 0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %4 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

Tekrarlayan gastroenterit kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %23,1 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %10,9 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %25,3 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %10,3 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %4,4 oranında, kompleman eksikliklerinde % 0 oranında, fenokopilerde %100 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %22,7 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

Tekrarlayan cilt enfeksiyonları kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %26,9 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %4,3 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %8 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %34,5 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %3,5 oranında, kompleman eksikliklerinde %20 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %28 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

Otit kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %23,1 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %10,9 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %25,3 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %10,3 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %4,4 oranında, kompleman eksikliklerinde % 0 oranında, fenokopilerde %100 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %22,7 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

Tekrarlayan lenfadenit kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %0 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %4,7 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %6,7 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %20,7 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda

%11,4 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %8 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,003 olarak tespit edildi.

Menenjit kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %0 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %0,9 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %1,3 oranında, fagositik sistem sayısı ve işlev bozukluklarında %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %5,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,049 olarak tespit edildi.

Sepsis kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %7,7 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %2,9 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %13,3 oranında, fagositik sistem sayısı ve işlev bozukluklarında %3,4 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %12 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

Tekrarlayan İYE kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %0 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %3,3 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %6,7 oranında, fagositik sistem sayısı ve işlev bozukluklarında %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %1,8 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %1,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,537 olarak tespit edildi.

Monilyazis kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %38,5 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %18,1 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %28 oranında, fagositik sistem sayısı ve işlev bozukluklarında %20,7 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %17,5 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %100 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %22,7 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,035 olarak tespit edildi.

Sezeryanla doğum kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %46,2 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %54,8 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %36,8 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %48 oranında, doğal immün yetmezliklerde %100 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %54,1 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %100 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %52,8 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,051 olarak tespit edildi.

Alerji öyküsü kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %3,8 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %11,1 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %9,5 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %6,9 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %4,4 oranında, kompleman eksikliklerinde %40 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %8 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,144 olarak tespit edildi.

Organomegali kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %15,4 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %2,4 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %12 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %20,7 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %8 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

Anemi kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %34,6 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %16,6 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %28,4 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %35,7 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %16,1 oranında, kompleman eksikliklerinde %20 oranında, fenokopilerde %100 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %34,2 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,001 olarak tespit edildi.

Nötropeni kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %19,2 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %7,8 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %13,5 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %7,1

oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %1,8 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %16,4 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,010 olarak tespit edildi.

Lenfopeni kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %65,4 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %3,8 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %13,5 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %7,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0,9 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %9,6 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

Trombositopeni kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %3,8 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %2,1 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %1,4 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %7,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %8,2 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,037 olarak tespit edildi.

Timus yokluğu kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %0 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %3,6 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %6,7 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %1,8 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %2,7 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

PPD anerjikliği kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %0 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %1,3 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %17,3 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında,

tanımlanmamış immün yetmezliklerde %5,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

IgG eksikliği kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %76,9 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %67,9 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %34,2 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %24,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %7,1 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %35,7 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

IgA eksikliği kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %84,6 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %59,1 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %38,6 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %21,4 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %9,4 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %30,9 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

IgM eksikliği kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %73,1 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %43,5 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %18,1 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %13,8 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %13,1 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %26,9 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

IgG1 eksikliği kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %62,5 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %34,7 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %25 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %21,4 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %2,6 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %18,5 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,011 olarak tespit edildi.

IgG2 eksikliği kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %44,4 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %9,7 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %25 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %7,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %0 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %0 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,003 olarak tespit edildi.

IgG3 eksikliği kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %25 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %10,7 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %12,1 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %7,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %0 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %0 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

IgG4 eksikliği kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %37,5 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %12,5 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %9,1 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %14,3 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %0 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %3,6 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,246 olarak tespit edildi.

Anti-HBs düşüklüğü kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %100 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %19,5 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %28 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %25 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %11,1 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %32,7 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

İzohemaglutinin düşüklüğü kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %53,8 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %11,3 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %28,8 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında

%10,3 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %1,8 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %100 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %23,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

Kronik akciğer hastalığı kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %0 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %3,4 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %20,3 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %3,4 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %20,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,001 olarak tespit edildi.

Baktrim profilaksisi kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %65,4 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %80,4 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %77 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %65,5 oranında, doğal immün yetmezliklerde %100 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %9,6 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %66,7 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tespit edildi.

IVIG kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %88,5 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %6,5 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %62,2 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %27,6 oranında, doğal immün yetmezliklerde %100 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %53,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,001 olarak tespit edildi.

SCIG kombine T ve B hücre yetmezliklerinde %15,4 oranında, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerde %2 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %4,1 oranında, fagositik sistem sayı ve işlev bozukluklarında %3,4 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, fenokopilerde %0 oranında, tanımlanmamış immün yetmezliklerde %6,7 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,001 olarak tespit edildi.

ÖZET

Primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları immün sistem bileşenlerinin bir veya daha fazlasının bozukluğunun sonucu enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, otoimmün hastalıklar ve malignite gelişimine yatkınlık ile karakterize bir grup heterojen kalıtsal bozukluktur. Bu çalışmanın amacı 2012 – 2017 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalında PİY tanısı konulan hastaların klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerini retrospektif olarak değerlendirmektir. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İmmünoloji Bilim Dalında takip edilen 906 PİY'li hastaya ait bilgiler, hastane dosyası ve Pediatrik İmmünoloji takip kartlarındaki kayıtlar kullanılarak incelendi.

906 hastanın 546'sı (%60,2) erkek, 360'ı kız (%39,7) ve erkeklerin kızlara oranı 1.51 idi. Hastaların tanı yaşı ortalama $3,97 \pm 3,5$ (0-18 yaş) idi.

En sık, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler (%60,58) saptandı. Bunu sırasıyla otoinflamatuar hastalıklar (%12,5), tanımlanmamış immün yetmezlikler (%8,49), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları (%8,6), kombine T ve B hücre immün yetmezlikleri (%4,85), fagositer sistem bozuklukları (%3,2), kompleman eksiklikleri (%0,55), doğal immün sistemde eksiklikle seyreden hastalıklar (%0,33) ve fenokopiler (%0,11) izliyordu.

Hastalarda tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) %69,6 , tekrarlayan bronşit/bronşiolit %44,8 , astım bulguları %20,9 , tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) %16,8 , moniliyazis %17,9 , tekrarlayan otitis media %16,6 , gastroenterit %11,1 , tekrarlayan cilt enfeksiyonu %6,8 , tekrarlayan lenfadenit %5,5 , sepsis %4 , sinüzit %2,9 , idrar yolu enfeksiyonu (İYE) %2,5 , menenjit %1 oranında saptandı.

Hastaların anne babaları arasında akrabalık oranı %34,6 idi. Akraba evliliği oranı, AKİY'de %91,7 , Hiper IgE sendromunda %83,3 ve ataksi telenjiektazilerde %78,1 oranında saptandı.

Hastaların %33,9'unun ailesinde erken yaşta kardeş ölüm hikayesi, %7,2'sinin ailesinde ise PİY hikayesi vardı. Elli (%5,7) hastada kronik akciğer bulguları tespit edildi. %68,4 oranında antibiyotik profilaksisi başlandı. %17,7 hasta IVIG, %2,7 hasta ise SCIG tedavisi aldı.

PİY hastalıklarında erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun dönemde yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik danışma ya da prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır.

ABSTRACT

Retrospective evaluation of patients who were followed with the diagnosis of primary immunodeficiency between 2012 – 2017; single center experience

Osman Özdemir, İsmail Reisli, Esra Hazar Sayar, Sevgi Keleş, Şükrü Nail Güner

Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Pediatric Immunology, Konya, TURKEY

Introduction: Primary immunodeficiency disease (PID) are heterogeneous group of inherited disorders with defects in one or more components of the immune system; and characterized by unusual increased susceptibility to infections and a predisposition to autoimmune disease and malignancies. The aim of this study is to evaluate retrospectively the clinical and laboratory features of patients with PID.

Patients and method: A total of 906 patients with PID were evaluated retrospectively.

Results: Of the 906 patients, 546 were male (60,2%), 360 were female (39,7%). The mean age of diagnosis was $3,97 \pm 3,5$ years (0-18 years). Antibody deficiencies were the most common category (60.8%), followed by autoinflammatory disease (12.5%), unclassified PIDs (8.49%) other well defined immunodeficiency syndromes (8.27%), combined T and B cell deficiencies (4.96%), defects of phagocyte number or function (3.2%), complement deficiencies (0.55%), defect in innate immunity (0.33%) and phenocopies (0.11%)

The symptoms at diagnosis were determined as follows; recurrent upper respiratory tract infection (69.6%), recurrent bronchitis/bronchiolitis (44.8%), asthma symptoms (20.9%), lower respiratory tract infection (16.8%), moniliasis (17.9%), recurrent acute otitis media (16.6%), gastroenteritis (11,1%), recurrent skin infection (6.8%), recurrent lymphadenitis (5.5%), sepsis (4%), sinusitis (2.9%), urinary tract infection (2.5%), meningitis (1%). The ratio of upper and lower respiratory system infections and acute otitis media were significantly higher than others. Parental consanguinity ratio of our patients was 34.6%. Among our patients, 33.9% had sibling's death while 7.2% had PID in the family history. Prophylactic antibiotic therapy was used in 601 patients (68.4%), 156 patients (17.7%) received intravenous immunoglobulin replacement therapy and 24 patients (2.7%) received subcutaneous immunoglobulin replacement therapy.

Conclusions: Primary immunodeficiency disease are common in our region. We think that this condition should be kept in mind in medical training and it's important to take a detailed anamnesis about PID in the physicians.

TEŞEKKÜR

Tezin her aşamasında titizlikle duran, değerli vakitlerini benimle paylaşan, bana güven ve cesaret veren, engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. İsmail Reisli'ye teşekkür eder sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, yetişmemde emekleri olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Dursun Odabaş olmak üzere, Anabilim Dalımız diğer öğretim üyelerine saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yaptığı ilk değerlendimelerle ve birikimleriyle tezime önemli katkıda bulunan Uz. Dr. Esra Hazar Sayar'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, kliniğimizin değerli uzmanlarına ve asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve sekreterlerine,

Uzmanlık eğitimimin başından tezimin son aşamasına kadar sabırla, sevgiyle bana destek olan, yanımda olan, asla yalnız bırakmayan biricik eşim Dr. Selvihan Yılmaz Özdemir başta olmak üzere, anneme ve babama, varlığıyla hayatıma neşe veren canım kardeşim Gülbahar'a ayrı ayrı çok teşekkür ederim.

Dr. Osman ÖZDEMİR

KAYNAKLAR

1. Aydoğmuş Ç, Şiraneci R. İmmun yetmezlikte tanısal yaklaşım. JOPP Derg. 2010;2(2):52-54
2. Picard C, Al Herz V, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Holand SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck JM, Sullivan KE, Tang M, Franco JL, Gaspar B. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol. 2015; 35:696–726
3. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. The İmmünologic System and Disorders. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Phila-delphia. Elsevier. 2015.p 681-742.
4. Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, et al (eds). Development of the Fetal and Neonatal İmmüne System. Clinical İmmünology: Principles and Practice. 3th ed. Philadelphia. Elsevier. 2008. p493-503
5. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. The İmmünologic System and Disorders. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Phila-delphia. Elsevier. 2004.p 681-742.
6. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL et al. Primary immünodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary İmmünodeficiency Diseases Classification Committee. J Allergy Clin İmmünol. 2007;120:776-94.
7. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immünodeficiency diseases in Norway. J Clin İmmünol 2000; 20:477-85.
8. Özgür T, Sanal Ö. Çocuk Enfeksiyon Dergisi 2008 ; 2: 19-24
9. Puck JM. Primary immünodeficiency diseases. JAMA 1997;278:1835-41.
10. Campi Catherine. Primary İmmünodeficiency Disorders in Children: Prompt Diagnosis Can Lead to Lifesaving Treatment. J Pediatr Health Care 2002;16;16-21.

11. Turul T, Tezcan İ. Primer immun yetmezlik hastalıklarına yaklaşım. *Sted* 2003; 12(7):253.
12. Camcıoğlu Y. Primer immun yetersizliklere genel yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler* 2005; 1(5):1-6.
13. Aksu G. Geleneksel immun yetersizliklere tanısasal yaklaşım. XIX. Ulusal İmmunoloji Kongresi 21-24 Kasım 2007. Kongre özet kitabı, 95-99.
14. Polmar SH, Sorensen SU. Immunoglobuline replacement therapy in primary immunodeficiency diseases. In Rich R (ed): *Clinical Immunology: Principals and practice*. St. Louis, Mosby 1995: pp.1865-75.
15. De Vries E. Immunological investigations in children with recurrent respiratory infections. *Pediatrics Respiratory Reviews* 2001; 2:33-6.
16. Smith CIE, Ochs HO, Puck IM. Assesment of the immune system. In: Ochs HO, Smith CIE, Puck IM (eds). *Primary Immunodeficiency Diseases. A molecular and genetic approach*. New York:Oxford University Press 2007: 612-5.
17. Sancho-Shimizu V, Zhang SY, Abel L et al. Genetic susceptibilty to herpes simplex virus 1 encephalitis in mice and humans. *Curr Opin Allergy Clin İmmünol* 2007;7: 495-505.
18. Ku CL, Picard C, Erdös M et al. IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneu-mococcal disease. *J Med Genet* 2007;44:16-23.
19. Cunnigam-Rundles C, Bodian C. Common variable immünodeficiency: Clinical and immünological features of 248 patients. *Clin İmmünol* 1999; 92:34-48.
20. 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
21. Puck JM. Primary immünodeficiency diseases. *JAMA* 1997;278:1835-41.
22. Javier FC 3rd, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immünodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma İmmünol* 2000;84:25-30.
23. Segal BH, Holland SM. Primary phagocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin N Am* 2000; 47:1311-38

24. 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.
25. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. *The Immunologic System and Disorders*. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia. Elsevier. 2004.p 681-742.
26. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:1-63.
27. Fischer A. Immunodeficiency diseases. an experimental model for molecular medicine. *Lancet* 2001;357:1863-69.
28. Segal BH, Holland SM. Primary phagocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin N Am* 2000; 47:1311-38
29. Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 571-81
30. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92:34-48.
31. 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* 1996; 88:561-73.
32. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-Ig M syndrome. *J Pediatr* 1997;131: 47-54.
33. Sandoval C, Swift M. Hodgkin disease in ataxia telangiectasia patients with poor outcomes. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 162-66.
34. Maródi L, Notarangelo LD. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol* 2007;7:851-61.

35. Tezcan İ. ve ark. Serum immünglobulin düzeyleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi Ekim-Aralık 1996
36. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immündeficiency diseases in Norway. J Clin İmmünol 2000; 20:477-85.
37. Campi Catherine. Primary İmmündeficiency Disorders in Children: Prompt Diagnosis Can Lead to Lifesaving Treatment. J Pediatr Health Care 2002;16;16-21.
38. Campi Catherine. Primary İmmündeficiency Disorders in Children: Prompt Diagnosis Can Lead to Lifesaving Treatment. J Pediatr Health Care 2002;16;16-21.
39. A.Farhoudi, A. Aghamohammadi, M. Moin and at all. Distribution of primary immunodeficiency disorders diagnosed in the Children's Medical Center in Iran. J Invest Allergol Clin Immunol 2005;15:177-82.
40. Javier FC 3rd, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:25-30.
41. Misbah SA, Spickett GA, Ryba PC, et al. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemia. J Clin Immunol 1992;12:266-70.
42. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125: S182-94.
43. Ku CL, Picard C, Erdös M et al. IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. J Med Genet 2007;44:16-23.
44. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-Ig M syndrome. J Pediatr 1997;131: 47-54.
45. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am 2008; 28: 413-37

46. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *J Clin Immunol* 2010; 30: 301-7
47. Campi Catherine. Primary Immundeficiency Disorders in Children: Prompt Diagnosis Can Lead to Lifesaving Treatment. *J Pediatr Health Care* 2002;16;16-21.
48. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science*. 2007; 317: 617-9.
49. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Kobrynski LJ, Levinson AI, Mazer B, Nelson RP Jr, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology: Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005, 94(5 Suppl 1):S1-63.
50. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs* 2007; 21: 105-16.
51. Hill H. Counterpoint: gammaglobulin therapy for children with recurrent respiratory infections. Again! Why not? *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:395-8.
52. Gross SG, Blaiss MS, Herrod HG. Role of immunoglobulin G subclasses and specific antibody determinations in the elevation of recurrent infections in children. *J Peds* 1992; 121:516-22.
53. Soderstorm T, Soderstorm R, Enskog A. Immunoglobulin subclasses and prophylactic use of immunoglobulin in immunoglobulin G subclass deficiency. *Cancer* 1991; 68:1426-9.
54. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiency. *Clin Immunol*, 2004, 112: --_ 2. Buckley RH. Primary cellular immunodeficiencies. 0.,,;Rev Allergy Clin Immunol. 2002, 109: 747-;J 3. Buckley RH. Transplantation (In) Infants and Children Eds:Stiehm ER, Ochs HD and Winkelstein JA, Elsevier i_:. Philadelphia. 2004, 1400-8
55. Chinen J, Puck JM. Successes and risks of gene therapy in primary immunodeficiencies. *Allergy Clin Immunol*. 2005; 113: 595-603

56. Chinen J and Puck JM. Perspectives of gene therapy for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Immunol* 2004, 4:523-7
57. Durandy A, Wahn V, Petteway S, Gelfand E: Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases-maximizing success. *Arch Allergy Immunol*, 2005, 136: 217-29
58. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M: Gene therapy for immunodeficiency diseases. *Semin Hematol*. 2004, 41 : 272-8
59. Gardulf A, Nicolay U, Math D, et al. Children and adults with antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self infusions at home. *Allergy Clin Immunol* 2004, 111: 934-5
60. Quinti I, Pierdominici M, Marziali M, et al. European surveillance of immunoglobulin safety-results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 12 countries. *Clin Immunol*, 2002, 104: 231-6
61. Stiehm ER, Ochs HD and Winkelstein J. Immunodeficiency Disorders: General Considerations (In) *Immunologic Disorders in Infants and Children*. Eds: Stiehm ER, Ochs HD and Winkelstein JA, Elsevier Inc. Philadelphia.. 2004, 289-355
62. Tezcan I, Ersoy F, Sanal O, et al. Long term survival in severe combined immune deficiency the role of maternal engraftment. *J Pediatr*, 2005, 146:137-40
63. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118 (Suppl 1):1-28.
64. Shyur SD, Hill HR. Recent advances in the genetics of primary immunodeficiency syndromes. *J Pediatr* 1996; 129: 8-24.
65. 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.
66. Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997; 278: 1835-1841.
67. Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: an experimental model for molecular medicine. *Lancet* 2001; 357: 1863-1869.

68. Fischer A, Notarengelo L. Combined Immunodeficiencies. In: Stiehm RE, Ochs HD, Wilkelstein VA (eds). Immunologic Disorders in Infant & Children, 2004: 447-480.
69. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). Clin Exp Immunol 2000; 122: 143-9.
70. ESİD (European Society for Immunodeficiencies) www.esid.org.tr
71. Levia LE, Zelazco M et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID Registry, Journal of Clinical Immunology 2007;27:101-107
72. Razael 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, Journal of Clinical Immunology, 2006;26:519-530
73. 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.
74. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, et al. Primer İmmün Yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. Astım Allerji İmmünoloji 2008;6:127-34.
75. Baz H. 1990-2010 Yılları arasında Primer İmmün Yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. [Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı](#), Uzmanlık Tezi. Kayseri, 2010
76. Kınalı Y. Primer İmmün Yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi (Beş yıllık deneyim). Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya; 2012
77. Timur S. Türkiye’de Aile Yapısı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1972.
78. Tuncbilek E. Clinical Outcomes of Consanguineous Marriages in Turkey. Turk J Pediatr 2001; 43: 277-279.
79. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması TNSA 2003, Analiz ve Rapor, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara, 2004. (www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa 2003/analizrapor.htm-15k)

80. Hancıoğlu A, Tuncbilek E. Akraba Evlilikleri, Sosyo-Demografik Ozellikleri ve Cocuk Olumleri Uzerine Etkileri. *Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1998; 41: 139-153.
81. Ulusoy Gokkoca FZ, Baharlı Etiler N. Cocukluk Doneminde Genetik Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Kontrolu. *Sağlık Toplum* 1999; 3: 19-26.
82. Taşdemir M. Çocuk immünoloji Departmanında Takip Edilen Primer İmmünyetmezlik Hastalarının Üç Yıllık Sonuçları. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Samsun 2011
83. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, Markert LM, Williams LW, Harville TO, Roberts JL, Puck JM. Human severe combined immunodeficiency (SCID): genetic, phenotypic and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr*, 130:378-387,1997.
84. 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*,123:564-72,1993.
85. Elder M.E T-cell Immunodeficiencies. 'The Pediatric Clinics of North America -Primary Immune Deficiencies: Presentation, Diagnosis and Management' (Ed. Fleisher T.A. ve Ballow M.)'da,47:1253- 74,2000.
86. Fischer A, Notarengelo L. Combined Immunodeficiencies. In: Stiehm RE, Ochs HD, Wilkelstein VA (eds). *Immunologic Disorders in Infant & Children*, 2004: 447-480.
87. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol* 2000;122(2):143-9.
88. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single-center study. *Journal of Clinical Immunology*. 2009;29:343–51.
89. 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. *Journal of Clinical Immunology*. 2007;27:5.
90. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, et al. Human severe combined immunodeficiency (SCID): genetic, phenotypic and functional diversity in one hundred eight infants. *J*

Pediatr. 1997;130:378-387.

91. Puck J.M. X-linked severe combined immunodeficiency. 'Primary Immunodeficiency Diseases' (Ed. H.D.Ochs, C.I.E.Smith, J.M.Puck)'de, Oxford University Press, New York-Oxford, 1999,s.99-110.

92. Uribe L, Weinberg K.I. X-linked SCID and other defects of cytokine pathways. *Semin Hematol*, 35:299-309, 1998.

93.Kütükcüler N. Consanguinity Rate and Delay in Diagnosis in Turkish Patients with Combined Immunodeficiencies: a Single-Center Study. *J Clin Immunol* 2010;DOI 10.1007/s10875-010-9472-8

94. Al-Herz W. Primary immunodeficiency disorders in Kuwait: first report from Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry(2004–2006). *Journal of Clinical Immunology*. 2008;28:186–93.

95.Sanal, O. & I. Tezcan. 2011. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. In “The Year in Human and Medical Genetics: Inborn Errors of Immunity I.” Jean-Laurent Casanova, Mary Ellen Conley & Luigi Notarangelo, Eds. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1238: 15–23.

96. Köker, M.Y. *et al.* 2009. Four different NCF2 mutations in six families from Turkey and an overview of NCF2 gene mutations. *Eur. J. Clin. Invest.* 39: 942–951.

97. Köker, M.Y. *et al.* 2009. Six different CYBA mutations including three novel mutations in ten families from Turkey, resulting in autosomal recessive chronic granulomatous disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 39: 311–319.

98. Buckley, R.H. 2004. The multiple causes of human SCID. *J. Clin. Invest.* 114: 1409–1411

99. Webster AD: Virus infections in primary immunodeficiency. *J Clin Pathol* 47:965-67,1994.

100. Hong R, Clement L.T, Gatti RA, Kirkpatrick C.H. Disorders of the T-cell system. 'Immunologic disorders in infants and children' (Ed. Stiehm ER)'da, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1996, s.339-408.

101. Bremard-Oury C, Durandy A, Fisher A. ve ark. A review of 58 patients with severe combined immunodeficiency. 'Progress in immunodeficiency research and therapy, Vol I' (Ed. Griscelli C, Vossen J.)'de, Elsevier, New York, 1984, s.425-26.
- 102.E. Kurt, S. Metintas, I. Basyigit, I. Bulut, E. Coskun, S. Dabak,et al., PARFAIT. Study of Turkish Thoracic Society Asthma–Allergy Working Group, Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: results of a multicentric cross-sectional study in children, *Pediatr. Allergy Immunol.*2007;18 (7) :566–574.
103. Tezcan, I. *et al.* 1999. Successful bone marrow transplantation in a case of Griscelli disease which presented in accelerated phase with neurological involvement. *Bone Marrow Transplant.* 24: 931–933.
104. Cağdas, D. *et al.* Two SCID cases with Cernunnos- XLF deficiency successfully treated by hematopoietic stemcell transplantation. *Pediatr. Transplant.* doi:10.1111/j.1399-3046.2011.01491.x.
105. Ozgür, T.T. *et al.* 2008. Hematopoietic stem cell transplantation in a CD3 gamma-deficient infant with inflammatory bowel disease. *Pediatr. Transplant.* 12: 910–913.
106. McGeedy SJ: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Need to reconsider name and definition. *J Pediatr* 110:47,1987.
107. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, et al: The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr* 1998;133:144-146.
108. Dressler F, Peter HH, Muller W, et al: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Five new cases, review of the literature and redefinition. *Acta Paediatr Scand* 78:767,1989.
109. Tiller TL, Buckley RH: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. *J Pediatr* 92:347,1978.
110. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, et al: Features of hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child* 70:183,1994.

111. Kılıç SS, Tezcan I, Sanal Y, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000;42:647-50.
112. 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.
113. Wilson CB, Lewis DB, Penix LA: The physiologic immunodeficiency of immaturity. In Stiehm ER(ed): *Immunologic Disorders in Infants and Children*. Philadelphia, WB Saunders, 1996,p:253.
114. Tiller TL, Buckley RH: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. *J Pediatr* 92:347,1978.
115. Serrano D, Becker K, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of the T cell receptor repertoire in patients with common variable immunodeficiency: oligoclonal expansion of CD8(+) T cells. *Clin Immunol* 2000;97(3):248-58.
116. Kılıç SS, Tezcan I, Sanal Y, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000;42:647-50.
117. Doğu F, İkinciogulları A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr* 2004;46:120-24.
118. Keles S, Artaç H, Kara R, Göktürk B, Özen A, Reisli İ. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: “similarities and differences” *Pediatr Allergy and Immunol* 2010
119. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, et al: The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr* 1998;133:144-146.
120. Fineman SM, Rosen FS, Geha RS: Transient hypogammaglobulinemia, elevated immunoglobulin E levels and food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 64:216,1979.

121.Qian JH, Zhu J et al. Clinical features and follow-up of Chinese patients with symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy. Chinese Medical Journal 2009;122(16):1877-1887

122.Sağlam İ, Artaç H, Kara R, Pekcan S,Reisli İ. Süt Çocuğunun geçici Hipogammaglobulinemisinde Lenfosit Alt Gruplarının Yaşla Birlikte Değişimi.Astım Allerji İmmünoloji 2008;6(2):74-79

123. Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, McGeady SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. J Clin Immunol 2006; 26: 7–11.

124. Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altboum I, Stein M, Zan-Bar I. Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood – clinical outcome and in vitro immune responses. BMC Fam Pract 2004; 5:23.

125. Kilic, SS, Tezcan I, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. Pediatr Int 2000; 42: 647–50.

126.Ozen A, Barış S, Karakoç Aydıner E, et al. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: Immunoglobulin levels as predictors. Clinical Immunology.2010;137,374-383

125. Kanariou M, Petridou E, Liatsis M, Revinthi K, Mandalenaki-Lambrou K, Trichopoulos D. Agepatterns of immunoglobulins G, A & M in healthy children and the influence of breast feeding and vaccination status. Pediatr Allergy Immunol 1995; 6: 24–9.

126. Cano F, Mayo DR, Ballow M: Absent specific viral antibodies in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. J Allergy Clin Immunol 85:510,1990.

127.Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA. Antibody deficiency. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA,(eds). Immunologic Disorders in Infants and Children. 5th edition: Philadelphia. Elsevier Saunders.2004;p.357-73.

128.Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: Anti-body deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:581-91.

129.Schroeder HW. Primary antibody deficiency. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT,

Kotzin BL, Shroeder HW, (eds). *Clinical Immunology. Principles and Practice*. Second edition. New York: Mosby.2001;p.34. 11-34.15.

130. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-Linked agammaglobulinemia. *J Pediatr*. 2002; 141:566-71.

131. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine* 1985;64:145-56.

132. Yel L. Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol*. 2010 January; 30(1): 10–16.

133. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group WHO. *Clin Exp Immunol* 1997;159:6236-41.

134. Hammarstrom L, Smith CIE. Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. In: Ochs H, Smith CIE, Puck J. *Primary immunodeficiency disease a molecular and genetic approach*. Oxford: Oxford University Press 2007;313-25.

135. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21 (5):303-9.

136. Al-Attas RA, Rahi AH. Primary antibody deficiency in Arabs: first report from eastern Saudi Arabia. *J Clin Immunol*. 1998;18:368–71.

137. Pereira LF, Sapina AM, Arroyo J, Viñuelas J, Bardají RM, Prieto L. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought. *Blood*. 1997;90:893.

138. Ezeoke AC. Selective IgA deficiency (SIgAD) in eastern Nigeria. *Afr J Med & Med Sci*. 1988;17:17–21.

139. Holt PD, Tandy NP, Anstee DJ. Screening of blood donors for IgA deficiency: a study of the donor population of south-west England. *J Clin Pathol*. 1977;30:1007–10.

140. Carneiro-Sampaio MM, Carbonare SB, Rozentraub RB, de Araújo MN, Riberiro MA, Porto MH. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1989;17:213–6.

141. Schaffer FM, Monteiro RC, Volanakis JE, Cooper MD. IgA deficiency. *Immunodeficiency Rev* 1991;3(1):15-44.
142. Heneghan MA, Stevens FM, Cryan EM, Warner RH, McCarthy CF. Celiac sprue and immunodeficiency states: a 25-year review. *J Clin Gastroenterol* 1997;25(2):421-5.
143. Strober W, Sneller MC. IgA deficiency. *Ann Allergy* 1991;66(5):363-75.
144. Ammann AJ, Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1971;50(3):223-36.
145. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol.* 2004;111:93–7.
146. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol.* 2009;133:78–85.
147. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol.* 2008;28:S56–61.
148. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol.* 2009;29:130–6
149. Buckley RH. Clinical and immunologic features of selective IgA deficiency. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11:134–42.
150. Dominguez O, GÍNER MT, ALSÍNA L, LOZANO J, clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: A review of 330 cases and a proposed follow-up protocol. *An Pediatr (Barc).* 2012 ANALES AND PEDIATRÍA
151. GENEL F, CAN D, YILMAZ N, The frequency of allergy in children with antibody deficiency. *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:174-179

152. Smith E, Ochs H, Puck JM. Genetically determined immunodeficiency diseases: A perspective. In: Ochs H, Smith E, Puck JM (eds). Primary Immunodeficiency Diseases. New York: Oxford University Press, 2007: 3-6.
153. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol 1999; 118:1-28.
154. Chapel H, Geha R, Rosen F. Primary immunodeficiency diseases: an update. Clin Exp Immunol 2003; 132: 9-15.
155. Salman N. Değişken immun yetersizlik. içinde: Camcıoğlu Y (yazar). Türkiye Klinikleri- Primer immun yetersizlik hastalıkları özel sayısı. Ankara: Orta Doğu Reklam tanıtım ve Yayıncı İlk, 2005: 1: 12-4.
155. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999;92(1):34-48.
156. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analysis of 103 patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 1989;9:22-33.
157. Blore J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. BMJ 1989; 289: 516-7.
158. Llobet MP, Soler-Palacin P, Dedkova D, et al. Common variable immunodeficiency: 20-yr experience at a single centre. Pediatr Allergy and Immunol 2009;20:113-118
159. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. Journal of Clinical Immunology. 2007;27:308-316
160. Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, et al. Common Variable Immunodeficiency Disorders in Children: Delayed Diagnosis Despite Typical Clinical Presentation. J Pediatr 2009;154:888-94
161. Di Renzo M, Pasqui AL, Auteri A. Common variable immunodeficiency: a review. Clin Exp Med 2004; 3: 211-7.

162. Slyper AH, Pietryga D. Conversion of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency in an adolescent female with 18q deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 155-6.
163. Castigli E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 740-6.
164. 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.
165. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2005:825-32.
166. Hausser C, Virelizier JL, Buriot D, Griscelli C: Common variable hypogammaglobulinemia in children. Clinical and immunologic observations in 30 patients. *Am J Dis Child* 137:83337,1983.
167. Hermans PE, Diaz-Buxo JA, Stobo JD: Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. Clinical observations in 50 patients. *Am J Med* 61:221-37,1976.
168. Di Renzo M, Pasqui AL, Auteri A. Common variable immunodeficiency: a review. *Clin Exp Med* 2004; 3: 211-217.
169. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999;118(Suppl 1):1-28.
170. Chapel H, Geha R, Rosen F. IUIS PID (Primary Immunodeficiencies) Classification committee. Primary Immunodeficiency diseases; An update. *Clin Exp Immunol* 2003;132:9-15.
171. Swaiman KF, Berg BO. Ataxia-Telangiectasia. *Pediatric Neurology*. Mosby Company. 1989;807-809.

172. Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Buse WW. Ataxia Telangiectasia. Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood. Third Edition. W.B. Saunders Company 1996; 32-33.
173. Ersoy F, Berkel AI, Sanal Ö, Oktay H. Twenty-year follow-up of 160 patients with ataxia-telangiectasia. Turk J Pediatr 1991;33:205-15.
174. Patıroğlu T, Gungor H, Baz H. Ataksi telanjiektazi ve ikincil hastalıklar .Turk Ped Arfl2012; 47: 38-42
175. Ersoy F, Berkel AI, Sanal O, Oktay H. Twenty-year follow-up of 160 patients with ataxi-telangiectasia. Turk J Pediatr 1991;33: 205-15.
176. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxiatelangiectasia. J Pediatr 2004;144: 505-11.
177. Stankovic T, Weber P, Stewart G, Bedenham T, Murray J, Byrd P J, Moss PAH, Taylor A MR. Inactivation of ataxia telangiectasia mutated gene in B-cell chronic lymphocytic leukaemia .The Lancet. 1999; 353: 26-29. PMID: 10023947
178. Boultonwood J. Ataxia telangiectasia gene mutations in leukaemia and lymphoma. J Clin Pathol. 2001;54:512-516.
179. Sullivan KE. The clinical, immunological and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and Di George syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:505-12.
180. Tobias E, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. Arch Dis Child 1999;81:513-14.
181. Bale PM, Soelo-Avila C. Maldevelopment of the thymus: Thirty four necropsy and 10 surgical cases, including seven thymuses medial to the mandible. Pediatr Pathol 1993;13:181-190.
182. Junker AK, Driscoll DA. Humoral immunity in DiGeorge syndrome: J Pediatr 1995;127:231-37.

183. Driscoll DA, Sullivan KE. Di George Syndrome: A chromosome 22q11.2 deletion syndrome. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. Primary Immuno-deficiency Diseases: A molecular and genetic approach. 1st ed. Oxford, Oxford University Press; 1999;198-208.
184. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, et al: Features of hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. Arch Dis Child 70:183,1994.
185. Grimbacher B, Holland S, Gallin J, et al. Hyper IgE syndrome with recurrent infections- An autosomal dominant multisystem disorder. N Engl J Med 1999;340:692-702.
186. Donabedian H, Gallin JI. The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome. A review of the NIH experience and the literature. Medicine (Baltimore) 1983;62:195-208.
187. Kimata H. High-dose intravenous gamma-globulin treatment for hyperimmunoglobulinemia E syndrome. J Allergy Clin Immunol 1995;95:771-4.
188. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. J Pediatr 1987; 110: 43-46.
189. Marshall GS, Edwards KM. PFAPA syndrome. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 658-659.
190. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. J Pediatr 1999; 135: 15-21.
191. Long SS. Syndrome of periodic fever ,aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA): what it isn't. What is it? J Pediatr 1999; 135; 1-5.
192. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever , aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. J Pediatr 1999; 135: 98-101.
193. Scholl PR. Periodic fever syndromes. Curr Opin Pediatr 2000; 12: 563-566.
194. Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a clinical review of a new syndrome. Curr Opin Pediatr 2000; 12: 253-256.
195. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. Arch Dis Child 2002; 86: 434-435.

196. Keleş S, Özdemir C, Bahçeciler N Peryodik Ateş Sendromları. *Güncel Pediatri* 2007; 5: 57-61
197. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:443-69.
198. John CC, Gilsdorf JR. Recurent fever syndrome in children. *Ped Infect Dis J* 2002;21:1071-7.
199. Kılıç ve ark. Peryodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenit Sendromu. *Güncel Pediatri* 2009;7:147-50
200. Picard et al. Clinical Features and Outcome of Patients With IRAK-4 and MyD88 Deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2010 November ; 89(6): 403–425. doi:10.1097/MD.0b013e3181fd8ec3.
201. Klasen IS, Goertz JH, van de Wiel GA, Weemaes CM, van der Meer JW, Drenth JP. Hyper-immunoglobulin A in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:58-61.
202. Drenth JP, Boom BW, Toonstra J, Van der Meer JW. Cutaneous manifestations and histologic findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. International Hyper IgD Study Group. *Arch Dermatol* 1994;130:59-65.
203. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:443-69
204. John CC, Gilsdorf JR. Recurent fever syndrome in children. *Ped Infect Dis J* 2002;21:1071-7