

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SIK DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARIN  
KLİNİK VE İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. Gülsüm ALKAN

UZMANLIK TEZİ

**KONYA, 2013**



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SIK DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARIN  
KLİNİK VE İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. Gülsüm ALKAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. Sevgi KELEŞ

**KONYA, 2013**

## ÖNSÖZ

Tez çalışmasının her aşamasında birlikte çalıştığım, her türlü yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Sevgi Keleş'e,

Hayatım boyunca sabır ve anlayışla her zaman yanımda olan, bu günlere gelmemi sağlayan, sevgilerini ve yardımlarını benden asla esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşlerime,

Dostluk ve yardımlarından dolayı asistan arkadaşlarıma ve asistanlığım sırasında bilgilerinden yararlandığım, hocalarım ve pediatri uzman hekimlerine,

En içten duygularla sevgi ve saygılarımı sunarım.

Şubat- 2013

Dr. Gülsüm ALKAN

## ÖZET

### SIK DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARIN KLİNİK VE İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Gülsüm Alkan, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2013.** Sık değişken immün yetmezlik (SDİY); hipogamaglobulinemi ve antikor yapım bozukluğu ile karakterize olup, selektif IgA eksikliği ve geçici hipogamaglobulinemiden sonra en sık görülen primer immün yetmezliklerden (PIY) birisidir.

Çalışmamızda 2001–2012 yıllarında Meram Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniğinde SDİY nedeniyle takip edilen hastalar değerlendirildi. Kliniğimizde izlenen 1163 PIY’li hastanın 18’sini (%1,5) SDİY’li hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları incelendi. Tanı anında hastaların yaş ortalaması  $9,4\pm 4,6$ /yıl, tanıda gecikme  $4,7\pm 3,1$ /yıl olarak saptandı. On dört hastanın anne babası arasında akrabalık vardı. Hastaların %72,2’si sık enfeksiyon geçirme şikayetiyle başvurmuştu. Kronik akciğer bulguları olmayan 8 hastanın tanıda gecikme süresi 2,4 yıl, ASYE sıklığı 2,1/yıl iken; kronik akciğer bulguları olan 10 hastada gecikme 6,5 yıl, ASYE sıklığı 7,6/yıl olarak saptandı. Sık enfeksiyon geçirmeyen beş hasta farklı klinik bulgularla araştırılırken SDİY tanısı almıştı.

Hastalardan sadece birinde alerjik rinit ve deri prik testinde pozitiflik saptandı. Diğer hastaların prik veya spesifik immünglobulin E değerleri normaldi. Hastaların 7’sinde tanı ve takipler sırasında otoimmün hastalık tespit edildi. On yaş üzeri tanı alan çocuklarda otoimmün hastalık, otoimmün sitopeni ve otoantikor yüzdesinde anlamlı olarak yükseklik saptandı. Tanı anında 7 hastada (% 38,9) lenfopeni mevcut olup, hastaların tümünde majör immünglobulinlerden ve spesifik antikor yanıtlarından en az birinde düşüklük saptandı. Bronşektazisi olan 8 hastanın % 75’inde  $CD4/CD8 < 1$ ’ olarak saptandı. Verrüleri olan 4 hastada  $CD4+$  T hücrelerde düşüklük tespit edildi.

Kronik akciğer olan hastaların ise %40’ında B lenfositlerinde düşüklük saptandı. Çalışmamızda yaklaşık 5 yıllık takibi olan 10 hastanın 8’inin takiplerinde B hücre sayısının yaş ilerledikçe anlamlı oranda azaldığı görüldü ( $p=0.02$ ). Diğer 2 hastada başlangıçtan itibaren B hücre sayısı çok düşüktü. On yaş üzeri hastalardaki B hücre ve yönelmiş B hücre sayısındaki düşüklük dikkat çekici idi ( $p=0.04$ ). Bu durum  $CD19+B$  hücre ve yönelmiş hafıza B hücre sayısı izleminin, tanısı şüpheli hastalarda tanı koymada yardımcı laboratuvar bulgusu olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

Hastalarımızın sadece 5'inin genetik mutasyonu ( 2'sinde CD19 gen mutasyonu ve 3'ünde kromozom 2'de delesyon) gösterilmişti. Kromozom 2'de delesyonu olan hastalarla akrabalığı olan bir hasta aynı delesyon için halen analiz edilmektedir. Geri kalan 12 hastanın mutasyonu henüz bilinmemektedir. Hastalarımızın 14'ünde akraba evliliğın olması, otozomal resesif kalıtılan mutasyonların hastalıktan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. TACI ve ICOS genindeki homozigot mutasyonların TACI ve ICOS ekspresyonunda azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Yaş gruplarına uygun sağlıklı bireylerle karşılaştırılan SDİY hastalarımızın TACI ve ICOS ekspresyonlarında anlamlı fark saptamadı. Bugüne kadar bildirilen ICOS mutasyonlarının hepsinin homozigot geçiş göstermesi nedeniyle, hastalarımızda ICOS mutasyonu olma ihtimalinin düşük olduğu düşüncesindeyiz. TACI geninde homozigot veya heterozigot mutasyonlar SDİY'e neden olabilmektedir. Heterozigot mutasyonlar ise otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Bu sebeple hastalarımızda TACI mutasyonu olasılığının da düşük olduğu kanaatindeyiz. Henüz tanımlanmamış otozomal resesif kalıtılan mutasyonların hastalıktan sorumlu olabileceğine inanmaktayız. Bu nedenle hastalarımıza genetik çalışma yapılması planlanmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Sık değişken immün yetmezlik, Bronşektazi, Çocuk, Hafıza B hücreleri, Otoimmünite, ICOS, TACI

## ABSTRACT

### EVALUATION OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY

**Dr. Gülsüm Alkan, SPECIAL PROJECT , KONYA, 2013.** Common Variable Immune Deficiency (CVID) is a primary immunodeficiency characterized by hypogammaglobulinemia and impaired antibody production. It is one of the most frequent primary immunodeficiency subsequently selective IgA deficiency and transient hypogammaglobulinemia.

In our study patients, who were follow-up due to CVID between 2001-2012 at The Meram Medical Faculty Pediatric Immunology and Allergic Diseases Clinic, were evaluated. In our clinic there were 1163 immunocompromised patients and 1.5% of them (18 patients) were CVID. Their demographic, clinic and laboratory characteristics were analyzed. At the time of diagnosis mean age was  $9.4 \pm 4.6$  years. Delay in diagnosis was  $4.7 \pm 3.1$  years. Fourteen patients' parents were relatives. The percentage of referral patients to our hospital was 72.2 because of frequent infections. Delay of diagnosis was 2.4 year and the incidence of LRTI was 2.1/year within the 8 patients who had no chronic lung disease. However, delay of diagnosis was 6.5 year and the incidence of LRTI was 7.6/year within the 10 patients who had chronic lung disease. Five patients who had no frequent infections were diagnosed while following with different clinical manifestations.

Only one patient had allergic rhinitis and her skin prick test was positive. All other patients' specific IgE levels or skin prick tests were normal. We detected autoimmune disease at the time of diagnosis and during follow-up in 7 patients. Autoimmune disease, autoimmune cytopenia and autoantibody levels were significantly higher in patients who diagnosed after age of 10. Seven patients had lymphopenia at the time of diagnosis. At least one of the major immunoglobulin and specific antibody level was lower in all patients. The rate of 8 patients with bronchiectasis had low CD4/CD8 ratio was % 75. Four patients with warts had low CD4+ T lymphocyte count.

The rate of patients with chronic lung disease had low B cell number was 44,4%. Eight out of 10 patients who were followed more than 5 years had significantly decreased B cell number ( $p=0,02$ ). Other 2 patients' B cells were lower in diagnosis. Number of B cells and switched B cells were significantly lower in patients with over the age of 10 when

compared to healthy control ( $p=0,04$ ). This shows that the number of CD19+B cell and switched memory B cell can be use as a marker for those patients in follow-up.

Only 5 of our patients' genetic mutation were defined (2 had CD19 mutation, 3 had deletion in chromosome 2). One patient who is a relative of the patients with deletion in chromosome 2 is still being analyzed for this mutation. Other 12 patients' mutations still unknown. Fourteen of our patients' parents were relatives. So, we believe that autosomal recessive mutations should be responsible in our patients with CVID. It is known that homozygous mutations in TACI and ICOS genes result in reduction of TACI and ICOS expressions. TACI expressions in B cells and ICOS expressions in activated T cell weren't significantly different in our CVID patients than healthy controls. Up to date, all described ICOS mutations were inherited as homozygous. So we believe that possibility of ICOS mutation is lower in our patients. Homozygous and heterozygous mutations in TACI gene can cause CVID. Heterozygous mutations are inherited as autosomal dominant. Because of the relationship of our patients' parents, we think that TACI mutation frequency is lower in our patients too. We believe that autosomal recessive inherited mutations which have not defined yet may be responsible in our CVID patients. So, we are planning genetic analysis for all of our patients.

**Key words:** CVID, Bronchiectasis, Childeren, Memory B cell, Autoimmune disease, ICOS, TACI



## İÇİNDEKİLER:

ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sık Değişken İmmün Yetmezlik.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. İmmünopatogenez.....	3
2.1.4. Genetik Mutasyonlar.....	6
2.1.5. Klinik Bulgular.....	11
2.1.6. Laboratuvar.....	14
2.1.7. Tedavi.....	15
2.1.8. Aşılama.....	17
2.1.9. Prognoz.....	18
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4- BULGULAR.....	24
5-TARTIŞMA.....	40
6- SONUÇLAR.....	52
7- KAYNAKLAR.....	53

## SİMGELER VE KISALTMALAR

APRIL	:A proliferation-inducing ligand
ASYE	:Alt solunum yolu enfeksiyonu
BAFF	:B cell-activating factor
BAFF-R	:B cell-activating factor receptor
CD40-L	:CD40 ligandı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ESID	:European Society for Immunodeficiencies
ICOS	:Inducible T-cell costimulator
ICOS -L	:Inducible T-cell costimulator ligand
Ig	:Immunoglobulin
IVIG	:Intravenous Immunoglobulin
LBT	:Lenfoblastik transformasyon
NK	:Natural killer
PİY	:Primer immün yetmezlik
SDİY	:Sık değişken immün yetmezlik
SD	:Standart deviasyon
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozus
TACI interactor	:Transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin-ligand
Th	:T helper
TNFRSF	:Tumor necrosis factor receptor superfamily
Treg	:T regülatuar hücresi
XLA	:X'e bağlı agammaglobinemi
ÜSYE	:Üst solunum yolları enfeksiyonu

## **TABLolar DİZİNİ:**

**Tablo 1:** Hastaların demografik verileri:

**Tablo 2:** Hastaların klinik bulguları

**Tablo 3:** IVIG tedavisi ile enfeksiyon sıklığında değişim

**Tablo 4:** Hastaların patolojik akciğer dinleme ve tomografi bulguları

**Tablo 5:** Hastalarda patolojik fizik muayene bulguları

**Tablo 6:** Hastalarda alerjik hastalıkların dağılımı

**Tablo 7:** Hastaların tam kan incelemelerinin sonuçları

**Tablo 8:** Hastaların patolojik tam kan bulguları

**Tablo 9:** Hastaların yaşı gruplarına göre immünoglobulin değerleri ve spesifik antikor düzeyleri

**Tablo 10:** Hastaların patolojik laboratuvar bulguları

**Tablo 11:** Hastaların yaşı gruplarına göre akım sitometrik analizleri

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** B hücrelerinin TACI ve BAFF-R molekülleri ile antijen sunucu hücreler ile etkileşimi.

**Şekil 2:** B hücre maturasyonu

**Şekil 3:** Periferik B hücre alt grupları

**Şekil 4:** Lenfositlerdeki TACI ekspresyonlarının MFI (median floresan intensity) tekniğiyle gösterimi

**Şekil 5:** Lenfositlerdeki TACI ekspresyonunun yüzde olarak lenfosit ve CD19 kapısında değerlendirilmesi.

**Şekil 6:** Hafıza B hücre alt gruplarının akım sitometrik olarak belirlenmesi

**Şekil 7:** SDİY'li hastalarda tanı anında ve ortalama 5 yıllık takip sonrası CD19 oranındaki değişim

**Şekil 8:** SDİY'li hastalar ve kontrollerde lenfositlerde yüzde olarak TACI sunumu

**Şekil 9:** SDİY'li hastalarda ve sağlıklı kontrollerde ICOS ve TACI sunumu (MFI)

**Şekil 10:** Hasta ve sağlıklı kişilerde naif, yönlendirilmiş, yönlendirilmemiş B hücrelerinin oranları

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Primer immün yetmezlikler (PİY), tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmün hastalık ve maligniteye yatkınlıkla karakterize, immün sistem işleyişinde bozukluklara bağlı gelişen hastalıklardır. Bu hastalarda kronik ve/veya yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlar sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde prevalansı 1/10.000 -1/100.000 olduğu bildirilmektedir (Puck 1997, IUIS Scientific Committee 1999, Fischer 2001).

Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde otozomal resesif geçiş gösteren primer immün yetmezliklerin daha sık görülmesi beklenmektedir. Reisli ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı bir çalışmada bu oranın Konya'da % 1 olduğu bildirilmektedir. Shabestari MS ve arkadaşlarının 2007 Kuzeybatı İran'da yaşayan Türklerde yaptıkları bir çalışmada PİY insidansı 24 / 100.000 olarak saptanmıştır (Shabestari ve ark 2007).

Sık Değişken İmmün Yetmezlik (SDİY), primer immün yetmezlikler arasında toplumda selektif IgA eksikliği ve süt çocuğunun geçici hipogammaglobinemisinden sonra en sık rastlanan, her yaşta görülebilen bir immün yetmezliktir. İnsidansının 1/25.000- 66.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (IUIS Scientific Committee 1999, Urschel ve ark 2009).

Hastalığın başlangıç yaşı sıklıkla hayatın ikinci ve üçüncü dekati olmakla beraber 1-5 yaş arasında görülme sıklığında artış bildirilmektedir, her iki cins eşit oranda etkilemektedir. Özellikle pulmoner ve gastrointestinal sisteme ait yineleyen bakteriyel enfeksiyonlara bu hastalarda sık rastlanmaktadır. Bronşektaziye de içeren ciddi kronik akciğer hastalığı gelişimi ve solunum işlevlerinde ilerleyici bozulma hastalığın en önemli komplikasyonlarındanıdır. Bu nedenle erken teşhis ve tedavi önemlidir (de Gracia ve ark 2004, Balances-Galicia ve ark 2010).

Bu hastalarda düzenli takip ve intravenöz immünglobulin (IVIG) replasmanına rağmen bronşektazi, malabsorbsiyon, büyüme geriliği, kronik giardiasis, otoimmün hastalıklar ve kanser gelişimine karşı artmış bir eğilim vardır (Eisenstein ve Sneller 1994, Silvestris ve ark 1996).

Bu hastalarda T hücre fonksiyonunda ve sitokin üretiminde bozukluk sonucu B hücre farklılaşmasında yetersizlik görülebilmektedir. B hücre sayısı genellikle normal olmakla birlikte antijen spesifik IgG ve IgM üreten yönlendirilmiş hafıza B hücre oranı düşüktür. Başlama yaşının, kliniğinin ve laboratuvar bozukluklarının değişken olması, bu immün

yetmezliğin patogenezinde birden fazla genin rolü olduğunu düşündürmektedir (Castigli ve Geha 2006).

SDİY'ler saptanan genetik bozukluk ve patojeneze göre; nedeni bilinmeyen SDİY, ICOS (inducible costimulator) eksikliği, CD19 eksikliği, TACI (cycphilin ligand interactor) eksikliği ve BAFF (B-cell activating factor) reseptör ve APRIL (A proliferation-inducing ligand) eksikliği olarak gruplandırılmaktadır. Bu mutasyonlara maalesef henüz ülkemiz şartlarında bakılamamaktadır. Fakat akım sitometrik analizlerle bu moleküllerin çoğunun hücre yüzeyinde sunumlarına hem yurt dışında hem de ülkemizde bakılabilmektedir. Bu moleküllerin sunumları homozigot mutasyonlarda belirgin azalmakta, heterozigot mutasyonlarda ise etkilenmeyebilmektedir.

Bu çalışma, 2001-2012 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji polikliniğinde SDİY nedeniyle takip edilen hastaların demografik klinik ve laboratuvar verilerini incelemek amacı ile yapılmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. SIK DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK:**

#### **2.1.1. TANIM:**

Primer immün yetmezlikler, tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize immün sistem işleyişinde bozukluklara bağlı gelişen hastalıklardır. Klinik olarak toplam beş grupta incelenmektedir. Sıklık açısından değerlendirildiğinde, bu beş gruptan en sık karşılaşılan humoral immün sistem kusurlarıdır ve bunlar PİY'lerin % 50–60'ını oluşturmaktadır. Humoral immün yetmezlikler içinde ise en sık görülenleri selektif IgA eksikliği, süt çocukluğunun geçici hipogammaglobulinemisi ve sık değişken immün yetmezliklerdir. Bunu, kombine immün yetmezlikler (%15-30), hücreli immün yetmezlikler (%10-15), fagositer sistem kusurları (% 10-15) ve kompleman sistemi kusurları (% 1-3) izlemektedir ( Javier ve ark 2000, Stray-Pedersen ve ark 2000).

SDİY, toplumda sık rastlanılan klinik ve immünolojik özellikleri farklı olabilen, hipogammaglobulinemi ve antikor yapım bozukluğu ile karakterize, genetik orijini tam olarak bilinmeyen bir immün yetmezliktir. Serum immünglobulinleri oldukça düşük olan bu hastaların B hücre sayıları genellikle normaldir. T hücre sayıları da genellikle normal olmakla birlikte fonksiyon bozuklukları hastaların %60'ında mevcuttur (Sneller ve ark 1993, IUIS Scientific Committee 1999, Cunningham –Rundles ve Bodian 1999).

#### **2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ:**

SDİY sık görülen antikor yetmezliklerinden biridir. İnsidansı 1/25.000-66.000 arasında değişmektedir. Bu hastalarda semptomlar hayatın her evresinde başlayabilir. Erken çocukluk döneminde tanı alan vakalar olsa da, adolesan ve erişkin yaşta tanı alan olgular çok olduğu için SDİY, geç başlayan hipogammaglobulinemi olarak da adlandırılmaktadır. Başlangıç yaşı olarak iki zirve dönemi görülür. Birincisi beş ile on yaş arasında, ikincisi ise genç erişkin dönemde yirmi ile otuz yaş arasındadır. Kız ve erkekler eşit oranda etkilenmektedir. Çoğu olgu sporadik olup, yayınlarda yaklaşık %20 vakanın ailesel olduğu bildirilmektedir ( Jin ve ark 1995, Spickett 2001, Nijenhuis ve ark 2001).

#### **2.1.3. İMMÜNOPATOGENEZ:**

SDİY'in immünopatogeneğinde B hücreleri, T hücreleri, monosit ve makrofajlar dahil olmak üzere pek çok hücredeki sayısal ya da fonksiyonel bozukluk rol oynamaktadır. Aşağıda bu hücrelerdeki bozukluğa tek tek değinilecektir (Gordon ve ark 1987, Bayry ve ark 2005).

**1- B Hücre Defektleri:** B hücre sayısı çoğu SDİY'li hastalarda normal olmasına karşın bazı hastalarda azalmıştır. Bu durumun saptandığı erkek hastaları atipik X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA)' den ayırmak gerekmektedir. Bu nedenle şüpheli vakalarda bruton kinaz (BTK) gen mutasyonu yönünden inceleme yapılması gerekebilir (Farrant ve ark 1994, Kanegane ve ark 2000)

Yapılan bazı çalışmalarda hastaların B hücrelerinin anti-CD40 ve IL-4 varlığında in vitro kültür ortamında normal proliferasyon gösterip, immünglobulin üretebildikleri bildirilmiştir. Bu durum SDİY'li hastaların çoğunun normal fonksiyona sahip B hücresine sahip olduğu hipotezini desteklemektedir (Gordon ve ark 1987, Pastorelli ve ark 1989).

B hücrelerin farklılaşmasındaki erken ve geç döneme ait bozukluklar sonucunda, B hücreleri, immünglobulin sekrete eden plazma hücrelerine farklılaşmamakta, antikor sentezi yapılamamaktadır. Bazı çalışmalarda bu hastaların kemik iliği ve gastrointestinal sistem gibi dokularında plazma hücrelerinde düşüklük saptanmıştır (Ochtrop ve ark 2011).

Sağlıklı kişilerde immünglobulinlerin önemli bir kısmı hafıza B hücreleri tarafından salgılanır, naif B hücrelerinin antikor üretimine katkısı yoktur. SDİY'li hastalarda dolaşımdaki B hücre sayısının normal olması immünglobulin sentez ve salınımında bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Son yapılan çalışmalarda, bu hastalarda hafıza B hücrelerinin sayısında düşüklük, aktivasyonunda azalma ve dönüşüme uğramış hafıza B hücrelerinin sayısında ciddi düşüklük olduğu gösterilmiştir. Bu bozukluğun nedeninin B hücre maturasyonu için gerekli olan uygun T hücre sinyallerinin eksikliği olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda bu hastalarda IL-2, IL-4, IL-5 ve interferon-gama üretiminin normalden düşük olduğu saptanmıştır (Eisenstein ve ark 1993, Zhou ve ark 1998, North ve ark 1998).

**2-T Hücre Defektleri:** SDİY hastaların yaklaşık yarısında T hücre defekti saptanmıştır. Bu defektler lenfosit proliferasyonunda, aktive T hücrelerinde CD40 ligandının (CD40L) sunumunda azalmaya neden olmaktadır (Farrington ve ark 1994, Oliva ve ark 1997, Cunningham-Rundles ve Bondian 1999, Di Renzo ve ark 2000).



SDİY'li olguların %25-30'unda CD8+T lenfositleri artmış, CD4+T hücre sayısı normal veya azalmış ve CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür. Birçok olguda periferik kandaki lenfositler mitojen veya antijenle uyarıldığında proliferasyona uğramadığı yani T lenfositlerin fonksiyonlarında bozukluk olduğu görülmüştür (Scharenberg ve ark 2006).

Aktive CD4+ lenfositlerce eksprese edilen CD40L'in B hücre proliferasyonu, farklılaşması ve izotip dönüşümünde önemli görevleri vardır. SDİY 'lilerin önemli bir kısmında CD40L mRNA'sı ve fonksiyonel CD40 ligand protein ekspresyonu anlamlı derecede azalmıştır. Bu durum yetersiz sinyal iletimini ya da bozulmuş aktivasyonu düşündürmektedir (Farrington ve ark 1994, Pozzi ve ark 2001).

Sadece enfeksiyon geçiren SDİY' li hastalarda naif CD4+T hücrelerinde azalma ve CD4+CD95+ hücrelerde artış tespit edilmiştir. Bu defektler lenfoproliferatif hastalık, otoimmün sitopeni, kronik enteropati gelişen hastalarda da tanımlanmıştır (Mouillot ve ark 2010).

CD95, TNF reseptör süper ailesinden olup, lenfositlerden salınan bir antijendir. Bağışıklık sisteminin prototipik ölüm reseptörü olarak tanımlanmaktadır. Hücrel mikro çevreye bağlı olarak pro ve anti apoptotik sinyallere neden olabilmektedir. Kronik olarak aktive T hücrelerinde apoptozisi uyardığı kanıtlanmıştır. Saxon ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları çalışmada; SDİY hastalarda CD95 antijen ekspresyonunun arttığı, B ve T hücrelerde spontan apoptoz olduğu gösterilmiştir (Iglesia ve ark 1999).

T regülatuar hücreler (Treg); Th1 ve Th2 lenfositlerinden farklı karakterde sitokin üretim kapasitesine sahip hem regülasyon hem de supresyon yeteneği olan T hücre alt grubu olarak bilinmektedir. Treg hücreler hücre-hücre teması ile Th1, Th2 ve dentrik hücreler ile etkileşime girerek etki gösterirler. Alerjik hastalıklar ve astımdaki rolleri daha iyi bilinmekle birlikte primer immün yetmezliklerdeki rolleri konusunda fazla çalışma yoktur (Ling ve ark 2004).

Th1 hücreleri transkripsiyon faktörü olarak TBX21, Th2 hücreleri GATA3 ve regülatuar T hücreleri Foxp3 eksprese ederler. Bu sayede bu hücreleri birbirinden ayırmak mümkündür. Foxp3 transkripsiyon faktörü genindeki bir bozukluk otoimmünite, egzama, IgE düzeyinde aşırı yükseklik, eozinofili ve alerjik hastalıklara neden olmaktadır. Otoimmün hastalığı olanlarda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında Foxp3 hücre oranı düşük olarak bulunmuştur (Gambineri ve ark 2003, Stassen ve ark 2004, Lee ve ark 2007). Gururaj Arumugakani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otoimmünitesi ve

splenomegalisi olan SDİY hastalarda Treg hücre oranının düşük olduğunu saptamıştır (Dejaco ve ark 2006, Arumugakani 2010). Genre ve arkadaşlarının 2009'da yaptıkları çalışmada otoimmünitesi olan SDİY'li hastalarda Foxp3 ekspresyonunun azaldığı, otoimmünitesi olmayan hastalarda ise kontrol gruplarından farklı olmadığı gösterilmiştir (Genre ve ark 2009). Tip 1 diabetes mellitus, hipotiroidi ve IPEX sendromu (immünodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X'e bağlı kalıtım) gibi otoimmün hastalıklarda da regülatuar hücrelerde bozukluk tanımlanmıştır (Dejaco ve ark 2006).

**3-Monosit/makrofaj defektleri:** Monosit aktivasyonu kronik inflamasyon ve granülomatöz reaksiyonlarda rol oynar. Kan ve kültür ortamında artan IL-6 genellikle monositlerden salınır. Lipopolisakkarit ile uyarılmış monositler IL-12'yi intrasellüler olarak eksprese ederek, immün cevapta değişikliğe yol açar, antikor üretimini ve T hücrelerinin antijen spesifik bellek hücrelerine dönüşümü engellerler (Mullighan ve ark 1999, Cambronero ve ark 2000). SDİY hastalarda yapılan bir çalışmada dolaşımda CD4+natural killer (NK) hücreleri yüksek, CD8+ NK hücreleri düşük oranda bulunmuştur (Carvalho ve ark 2010). SDİY 'li bazı hastalarda L-selektin, atraktin gibi adezyonda rol oynayan hücre yüzeyi moleküllerinin ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir (Zhang ve ark 1996, Pozzi ve ark 2001).

#### **2.1.4. GENETİK MUTASYONLAR:**

SDİY patogenezinde yer alan moleküler bozukluklar konusunda bilgilerimiz kısıtlıdır. Başlama yaşı, klinik bulgular ve laboratuvar bozuklukların değişken olması patogenezinde birden fazla gen bozukluğunun rol oynadığını düşündürmektedir. SDİY otozomal dominant, otozomal resesif kalıtılabilmektedir (Rosen ve ark 1995, Nijenhuis ve ark 2001).

Hastaların %10'unda birden fazla aile bireyinde, SDİY ya da SDİY geni ile ilişkili bir immün yetmezlik (IgA eksikliği) görülebilmektedir. Birden fazla aile bireyinin etkilendiği ailelerde, kalıtım şekli Mendel kurallarına uymaz. Bazı ailelerde immün yetmezlik bir kuşak atlamakta, bazılarında ise bir aile bireyinde IgA eksikliği mevcutken, diğerinde SDİY saptanmaktadır. Bu durum hastalığa yol açan gen ya da genlerin yüksek ifade edilebilirliğini ve penetransını göstermektedir (Lewkonia ve ark 1976, Balances-Galicia ve ark 2010).

Vaka çalışmaları sonucu SDİY ve selektif IgA eksikliğinin, 6. kromozomun MHC bölgesindeki sınıf 2 ve 3 alelleriyle ilişki olduğu gösterilmiştir. Monozigot ikizlerde yapılan bir çalışmada ikizlerin birinde hipogamaglobulinemi saptanması, kazanılmış

faktörlerin de SDİY gelişiminde etkisinin olduğunu göstermektedir (Hammarström ve ark 2000). Son dönemde yapılan çalışmalarda SDİY'li hastalarda bazı tek gen defektinin varlığı gösterilmiştir. Bu moleküler defektler aşağıda sıralanmıştır:

**1-Aktive T hücrelerinin indüklenebilir co-stimülatörü (ICOS) defekti:** ICOS lenf nodları, peyer plakları, dalak T hücre zonunda, germinal merkezde sadece T hücreleri tarafından ekspresye edilen bir moleküldür. Salınımı CD4+, CD8+ efektör T hücreleri, hafıza T hücreleri ve NK hücreleri tarafından düzenlenir. ICOS germinal merkezin oluşumu, isotip sınıf değişimi ve hafıza B hücre oluşumunda önemli rol oynamaktadır. ICOS tarafından salınımı tetiklenen IL-10, B hücrelerinin plazma ve hafıza B hücrelerine farklılaşmasına neden olur. Burmeister ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ICOS'un Th1, Th2, Th17, FoxP3+ regülatuar T hücrelerin gelişiminde rolü olduğunu göstermiştir (Hutloff ve ark 1999, Warnatz ve ark 2006, Bumeister ve ark 2008).

ICOS ligandı (ICOS-L) antijen sunan hücrelerde bulunur. ICOS ve ligandının etkileşimi Th1 ve Th2 hücrelerinin aktive edilmesini, T ve B hücrelerinin etkileşimini sağlar. Coyle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ICOS'un Th2 hücrelerinde daha fazla bulunduğu ve Th2 cevabında daha önemli olduğu gösterilmiştir (Vidric ve ark 2005).

ICOS gen defekti, SDİY'li hastalarda ilk tanımlanan gen defekti olup, otozomal resesif geçiş göstermektedir. Warnatz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4 ailede 9 bireyi etkileyen homozigot mutasyon saptamıştır (Scharenberg ve ark 2006). Salzer ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada SDİY'li hastaların %2'sinde ICOS geninde homozigot mutasyon saptamıştır (Park ve ark 2008). ICOS mutasyonu olan SDİY'li hastaların semptomları daha çok erişkin yaşta başlamaktadır. Mutasyonu olan hastalarda otoimmün hastalıklar, lenfoid hiperplazi, splenomegali ve IgM(+) hafıza B hücrelerinde düşüklüğüne sık rastlanmaktadır (Warnatz ve ark 2006). Bu hastaların lenfositleri uyarılıp akım sitometri ile hücre yüzeyinde ICOS sunumuna bakıldığında aktive T hücrelerinde ICOS sunumunun olmadığı görülmüştür. Heterozigot mutasyonu olanlar taşıyıcı olarak kabul edilirler ve bu taşıyıcılarda immün yetmezlikle ilgili klinik bulgulara rastlanmaz. Taşıyıcılarda laboratuvar incelemeleri ve ICOS sunumunun normal olduğu bilinmektedir (Salzer ve ark 2004).

**2-Transmembran aktivatörü ve kalsiyum modülatörü ve siklofilin ligand (TACI) defekti:** TACI TNFRSF13B (tümör nekroz faktör reseptör ailesi) proteini tarafından kodlanan bir proteindir. B lenfositler tarafından ekspresye edilir. B hücre aktive edici

faktörü (BAFF) ve bir proliferasyon indükleyici ligand olan A proliferation-inducing ligand (APRIL) olmak üzere iki ligandla etkileşime girer. TNFRSF proteinleri lenfositlerin maturasyonunu düzenler. TACI immünglobulinlerin sınıf dönüşümü ve T hücrelerinden bağımsız antikor yanıtını, B hücre aktivasyonunu düzenler (Lai Guan ve ark 2004, Salzer ve ark 2009). TNFRSF-13B geninde mutasyon sonucu timus bağımsız antikor yanıtında defekt oluşur. APRIL bağımlı IgA, IgE, IgG1 dönüşümü olmaz. Diğer mutasyonlardan farklı olarak SDİY ile ilgili çeşitli TACI mutasyonları tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda homozigot (S144X, C104R ve A181E) ve heterozigot olarak kodlanan varyantların (C104R, A181E, S194X, R202H ve ins204A) SDİY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. C104R, A181E, ins204A heterozigot varyantlarının SDİY gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Pan-Hammarström ve ark 2007, Salzer ve ark 2009). SDİY ile ilişkili bu mutasyonlar, hastaların %8-9'unda gösterilmiştir. Castigli, Salzer ve arkadaşlarının 2005 yılında SDİY'li hastalarda yaptıkları kohort çalışmalarında, TACI mutasyonun Amerika'da %20, Avrupa'da %10 oranında görüldüğü saptanmıştır (Scharenberg ve ark 2006). Türkiye'de ise bu oranın ne olduğu bilinmemektedir.

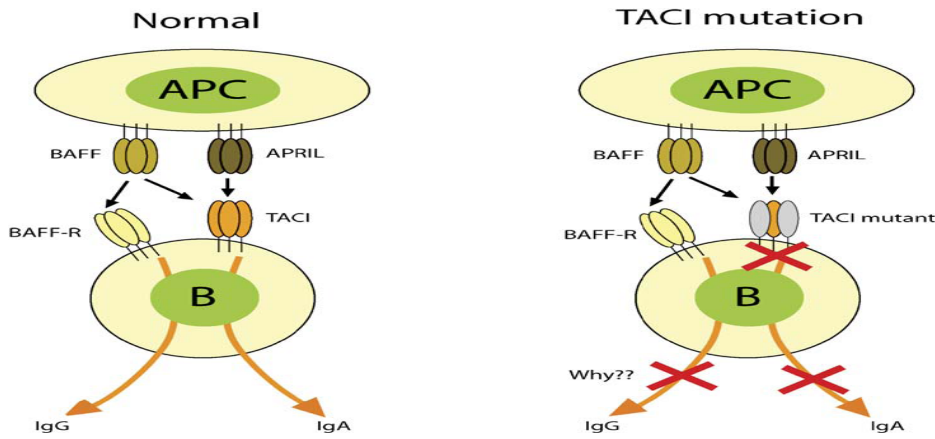
Bazı mutasyonlar heterozigotttur ve otozomal dominant geçişlidir. Bu hastalarda fenotip heterojen olmakla birlikte hastaların bir kısmında SDİY ve IgA eksikliği görülmekte, bir kısmında ise mutasyona rağmen herhangi bir klinik bulguya rastlanmamaktadır. Genetik çalışmalar, mutasyon saptanan IgA eksikliği olan hastaların SDİY açısından takibini önermektedir ( Pan-Hammarström ve ark 2007, Zhanga ve ark 2007).

TACI B hücre hiperplazisi, immünglobulin artışı, otoimmünite, splenomegali ve B hücre lenfoma gelişimini inhibe eder. Mutasyonu olan hastalarda otoimmünite ve lenfoid hiperplazi gelişiminde artış görülmesi bu genin otoimmünite ve malignensinin kontrolündeki önemini göstermektedir (Cunningham-Rundles 2008).

TACI mutasyonu olan hastalarda akım sitometri ile B hücrelerinin yüzeyinde TACI sunumuna bakıldığında ekspresyon düzeylerinin kontrol hastalarına göre belirgin düşük olduğu saptanmıştır (Bonilla ve Geha 2009). Bu hastalarda B hücre sayısı değişken olmakla birlikte, CD19+IgD+CD27+ yönlenmemiş B hücreleri normal, CD19+IgD-CD27+ B yönlenmiş (switched) hafıza B hücreleri düşük bulunmuştur (Lai Guan ve ark 2004, Salzer ve ark 2009). Castigi ve arkadaşlarının (2005) TACI mutasyonunun SDİY'lik patogenezindeki rolü ile ilgili yaptıkları çalışmada IgA üreten hücrelerin oluşumunda TACI'nin, IgG üretiminde BAFF-R'ın önemli olduğu gösterilmiştir. TACI mutasyonunda IgG üretiminin etkilenme nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (Castigli ve ark 2005).

**3-Tümör nekrozis faktör reseptör ailesinden olan B hücre aktive edici faktör (BAFF) / APRIL eksikliği:** TNF-R ailesinden olan BAFF ve APRIL makrofaj, monosit, dendritik hücreler tarafından ekspresse edilir. BAFF reseptörü (BAFF-R) B hücrelerinde bulunan geni 22. kromozomun uzun kolunda olan bir proteindir. BAFF ve BAFF-R etkileşimi B hücre farklılaşmasında rol oynamaktadır. BAFF fazla ekspresyonu otoimmünite ve B hücre neoplazilerine neden olmaktadır. APRIL T hücre bağımsız antijen yanıtını ve lenfoid olmayan hücrelerin proliferasyonunu sağlar. Bazı tümör hücrelerinde ekspresyonun arttığı saptanmıştır (Mackay ve Ambrose 2003, Warnatz ve ark 2009).

BAFF-R mutasyonu ilk kez tekrarlayan pnömoni, oral moniliazis ile başvuran, hipogammaglobulinemisi olan bir hastada tespit edilmiştir (Warnatz ve ark 2009). Mutasyonu olan SDİY'li hastalarda tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu ve fungal enfeksiyonlara sık rastlanmaktadır. Çok nadir görülen bir mutasyon olup, Warnatz ve arkadaşlarının 2004'de yaptığı çalışmada bir ailede iki kardeşte bildirilmiştir. Her iki kardeşte de CD19+B hücre oranı belirgin düşük olup bu hastalarda BAFF-R geninde homozigot mutasyon tespit edilmiştir. Taşıyıcılarda ise CD19+B hücre oranı normal olup, BAFF-R sunumu hafif düzeyde düşük bulunmuştur. Mutasyon otozomal resesif geçiş göstermektedir (Scharenberg ve ark 2006). Bu hastalarda gen defektine bağlı olarak yönlendirilmiş (class-switched= CD27+IgD-) ve yönlendirilmemiş hafıza (non-switched= CD27+Ig D+) B hücrelerinde azalma görülmektedir (Mackay ve Ambrose 2003, Warnatz ve ark 2009).



**Şekil 1.** B hücrelerinin TACI ve BAFF-R molekülleri ile antijen sunucu hücreler ile etkileşimi.

**4- CD19 eksikliği:** CD19; B hücrelerinin yüzeyinde bulunan, geni 16. kromozomun kısa kolunda olan bir B hücre belirteçidir. CD21, CD81 ve CD225 ile B hücre reseptör kompleksi oluşturarak antijen bağlanması sonrası B hücre reseptör sinyallerinin oluşmasını

sağlar (Van Zelm ve ark 2006, Kanegane ve ark 2007). CD19 genindeki mutasyon, B hücre proliferasyonu ve antikor yapımında bozulmaya ve hipogammaglobulinemiye neden olmaktadır. Görülme sıklığı bilinmemekle birlikte, nadir olduğu düşünülmektedir. Otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Bazı hastalarda gastrointestinal bulgular ön planda olmak üzere sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları görülmekte, otoimmün hastalıklara daha az rastlanılmaktadır (Van Zelm ve ark 2006, Deane ve ark 2009). Bu hastalarda T hücre fonksiyonlarının normal olduğu bildirilmektedir (Van Zelm ve ark 2010).

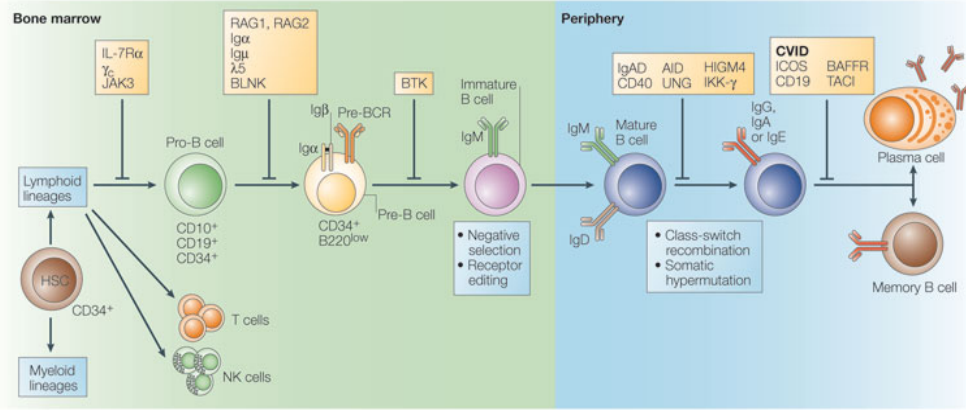
CD19 molekülünde mutasyona bağlı SDİY ilk olarak 2006 yılında van Zelm ve arkadaşları tarafından tekrarlayan enfeksiyon ve hipogammaglobulinemisi olan, lenfosit alt grup analizinde CD19 sunumu olmayıp, diğer olgun B hücre belirteçleri normal olan 4 olguda bildirilmiştir (Van Zelm ve ark 2006). Bu 4 olgudan biri Konya'dandır. Bugüne kadar toplam ikisi Konya, üçü Kolombiya ve biri Japonya'dan olmak üzere 6 olguda CD19 mutasyonu bildirilmiştir (Van Zelm ve ark 2006, Kanegane ve ark 2007).

**5-CD20 eksikliği:** CD20 B hücrelerinin ilk tanımlanan spesifik antijenlerindedir. Olgun B ve pre B hücrelerinde ifade edilirken plazma hücrelerine dönüşüm sonrasında kaybolmaktadır. CD20'nin B hücre maturasyonu ve fonksiyonu açısından önemi tam olarak bilinmemektedir. Kuijpers ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmada; tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan 4 yaşındaki kız hastada, CD19 normal olup, CD20 ekspresyonu olmaması üzerine bakılan CD20 geninde homozigot mutasyon tespit etmişlerdir. Hastada hipogammaglobinemi ve hafıza B hücrelerinde belirgin düşüklük saptanmıştır. CD20 geninde homozigot mutasyonunun T hücre bağımsız antikor yanıtında bozukluğa neden olduğu gösterilmiştir (Kuijpers ve ark 2010).

**6- CD21 eksikliği:** Reseptör2 (CR2/CD21) B hücresi reseptörünün parçasıdır. Olgun B hücreleri ve foliküler dendritik hücreler tarafından eksprese edilir. CD21, C3d-işaretili immün kompleksler için bir alıcıdır ve antijen-spesifik B hücresi yanıtını artırır. CD21'de mutasyon humoral immün yanıtta bozukluğa yol açar. CD21 geninde heterozigot mutasyon; 28 yaşında tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu, hipogammaglobinemisi, kronik diare ve splenomegalisi olan bir hastada tanımlanmıştır. Hastada hipogammaglobinemi ve yönlendirilmiş hafıza B hücrelerinde düşüklük saptanıp, akım sitometride CD21 ekspresyonu tespit edilememiştir. Bu hastanın B hücrelerde belirgin düşüklük olup, protein aşı yanıtı normalken pnömokok polisakkarit aşı yanıtında bozukluk görülmüştür (Theil ve ark 2012).

**7- CD81 eksikliği:** CD81 B hücreleri üzerinde CD21, CD19 ve Leu13 ile oluşan bir kompleksin parçasıdır. Bu kompleks antijen spesifik yanıt oluşumu, B hücre aktivasyonu, CD21 aracılı kompleman tanımayaya aracılık eder. Benzer bir şekilde T hücreleri üzerinde CD81; CD4 ve CD8 ile CD3 sinyal iletimini sağlar. Bununla birlikte CD81 eksikliğinde T hücre alt grupları normal olarak bulunmuştur. CD81, CD19'un B hücre antijen reseptörünün stabilizasyonu için gereklidir (Levy ve ark 1998).

CD81 geninde mutasyon bugüne kadar sadece bir vakada tanımlanmıştır. Bu vaka tekrarlayan enfeksiyonları ve ağır hipogammaglobulinemisi olan ve akım sitometrisinde CD19 sunumu olmayan bir olgu olup, CD19 geninde mutasyon gösterilememiştir. Hafıza B hücre sayısında azalma, spesifik antikor yanıtında bozukluk, B hücrelerinde CD19 sunumunun olmayan hastaya tüm genom analizi yapıldığında, CD81 geninde homozigot mutasyon tespit edilmiştir (Van Zelm ve ark 2010).



Copyright © 2005 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Immunology

**Şekil 2.** B hücre maturasyonu

### 2.1.5. KLİNİK BULGULAR:

SDİY her yaşta ortaya çıkabilen, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, bozulmuş antikor yanıtları ve hipogammaglobulinemi ile karakterize bir immün yetmezliktir. Bu hastalar çok farklı klinik bulgularla başvurabilirler. Tekrarlayan enfeksiyonlar en sık başvuru nedenlerinden olmasına rağmen bazı hastalar sadece otoimmünite, lenfoid hiperplazi, granümatöz hastalık veya malignite ile başvurabilir. Klinik ve laboratuvar bulgularının çok değişken olması, altta yatan genetik etiolojinin değişken olduğunu

düşündürmektedir (Bryant ve ark 1990,Cunninghan-Rundles ve Bodian 1999, Hammarström ve ark 2000).

**a) Tekrarlayan enfeksiyonlar:** Tekrarlayan solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları, SDİY’li hastalarda en sık görülen enfeksiyonlardır. Sinüzit, akut otitis media, pnömoni akut sinopulmoner enfeksiyonlar sık görülenleridir. Tanı öncesi hastaların %89’unun en az bir kez sinüzit, %75-%84’ünün en az bir kez pnömoni, %70’inin tekrarlayan otitis media geçirdiği bildirilmiştir. Solunum yolu enfeksiyonlarının etiolojisinde en sık karşılaşılan patojenler *Haemophilus İnfluenza*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae*’dir. Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında ise en sık *Giardia lamblia* ve *Campylobacter jejuni*’ye rastlanmaktadır (Hausser ve ark 1983, Cunningham- Rundles 1989, Samuelson ve ark 1995, Martinez Garcia ve ark 2001)

Bu hastalarda, düzenli IVIG tedavisine rağmen kapsüllü bakterilerin neden olduğu pnömoniler sık görülebilmektedir. Pnömoniler genellikle intravenöz antibiyotik tedavisi gerektirir. Komplikasyon olarak sıklıkla bronşektazik değişiklikler, ampiyem, nadir olarak da akciğer apseleri ve pnömoseller görülür. Bu hastalarda görülen kronik akciğer değişiklikleri obstrüktif, restriktif tip akciğer hastalığı şeklindedir. Restriktif patern tek başına görülebildiği gibi obstrüktif hastalıkların progresyonu sonucu da gelişebilmektedir (Martinez Garcia ve ark 2001, Busse ve ark 2007).

SDİY’li hastalarda bronşektazi prevalansı %37 ile %73 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Bu hastalarda bronşektazi insidansının yüksek olması, tüm bronşektazili hastaların immün yetmezlik açısından özellikle SDİY açısından sorgulanması ve araştırılması gerektiğini göstermektedir (Busse ve ark 2007).

T hücre yetmezliği olmayan SDİY’li hastalar viral ajanlarla enfeksiyon sırasında herhangi bir sorun yaşamazlar. Fakat bazı hastalarda tekrarlayan herpes enfeksiyonları ve varicella zoster enfeksiyonları görülebilir. Echovirus 11 ile meydana gelen santral sinir sisteminin enteroviral enfeksiyonları, dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Erişkinde IVIG’e rağmen enteroviral enfeksiyonlara bağlı nörodejeneratif hastalıklar görülebilmekle birlikte SDİY’li çocuklarda böyle bir tablo henüz tanımlanmamıştır (Rudge ve ark 1996,Wheat ve ark 2005).

**b) Otoimmün Hastalıklar:** Otoimmün hastalıklar SDİY’li hastalarda sık görülür. Hastaların %20-25’ inde tanı sırasında ya da sonrasında bir veya daha fazla otoimmün hastalık görülebilmektedir. Hatta bazı hastalarda sitopeniler hastalığın ilk bulgusu



olabilmektedir. SDİY'li hastalarda otoimmünitenin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Brouet ve arkadaşlarının (2000) yaptığı çalışmada CD27 taşıyan B hücrelerinin yokluğuna, Agematsu ve Ochs (2002) yönlenmiş hafıza B hücrelerin (CD27+IgM-ID-) eksikliğine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (Agematsu ve ark 2002, Brouet ve ark 2000).

Trombositopeni, anemi, nötropeniyi içeren otoimmün hematolojik bozukluklara SDİY hastalarda sık rastlanmaktadır. Resnick ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada SDİY hastalarının %14'ünde ITP, %7'sinde otoimmün hemolitik anemi ve %1'den daha azında nötropeni saptanmıştır. Özellikle bazı çocuklarda Evans sendromunun SDİY'in ilk bulgusu olabileceği bildirilmektedir. Romatoid artrit, vitiligo, alopesi ve anti IgA antikoları pozitifliği tanımlanmış diğer otoimmün bozukluklardır (Warnatz and Voll 2012, Podjasek ve Abraham 2012).

**c) Lenfoid Hiperplazi ve Granüloamatöz Hastalık:** SDİY'li hastalarda akciğer, dalak, karaciğer, deri ve diğer dokularda sarkoidoz benzeri kazeifiye olmayan granülomlar gelişebilir. Bu granülomların oluşma nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte mikrobiyal veya bilinmeyen tetikleyici bir ajana yanıt olarak geliştiği veya bir inflamatuvar süreç sonucunda oluştuğu ileri sürülmektedir. Granülom oluşumunun TNF polimorfizmi, CD8+ T hücrelerinde artış, CD4+T hücrelerinde azalmaya bağlı, yönlenmiş hafıza B hücrelerin (CD27+IgM-IgD-) eksikliği sonucu gelişebileceği düşünülmektedir (Warnatz ve ark 2002, Ardeniz and Cunningham-Rundles 2009).

Mrusek ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmada SDİY'li hastalarda granülom görülme sıklığı %5-10 olarak, Ardeniz ve arkadaşlarının çalışmasında % 8,1 olarak bildirilmiştir. SDİY'de granülomların ortaya çıkma yaşı yaklaşık olarak 18-34'tür (Mrusek ve ark 2004, Ardeniz and Cunningham-Rundles 2009).

Granülomu olan hastalarda otoimmün hastalık görülme riski, özellikle de otoimmün hemolitik anemi prevalansında artış bildirilmektedir. Ardeniz ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada granülomu olan SDİY'li hastaların %54'ünde başta otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün trombositopeni olmak üzere en az bir otoimmün hastalığın görüldüğü saptanmıştır (Ardeniz ve Cunningham-Rundles 2009).

**d) Neoplazi Gelişme Riski:** Bu hastalarda malignite riskinin neden arttığı henüz bilinmemektedir. İmmün sistemin malign hücreleri algılama veya yok etme yetisinin kaybolmasıyla veya tekrarlayan ya da kronik antijenik uyarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Shapiro 2011).

SDİY'de lenfoid malignensi görülme riski beş kat artmıştır. SDİY'li erişkinlerde malignensi %1,4-7 oranında görülmekte iken çocuklarda malignensilerle ilgili bilgiler kısıtlıdır. SDİY nedeniyle takip edilen 32 SDİY'li çocuk hastanın 2 yıllık takibinde ikisinde hodgkin, birinde non-hodgkin lenfoma, birinde burkit lenfoma gelişmiş, bir hasta undiferansiye sarkoma tanısından sonra SDİY tanısı almıştır (Ogershok ve ark 2006, Urschel ve ark 2009).

Erişkin hastalarda en sık görülen malignensiler mide kanseri ve non-hodgkin lenfomadır. SDİY hastaların %2-8 si non-Hodgkin lenfoma tanısı almaktadır. Bu lenfomaların çoğunluğu EBV negatif iyi diferansiye B hücreli lenfomalar olup 6-7. dekatlarda görülmektedir. Fakat bu lenfomalara genç yaştaki hastalarda da rastlanmaktadır (Cunningham-Rundles ve ark 1987, Cunningham-Rundles ve ark 2002, Bates ve ark 2004, Alachkar ve ark 2006). Çoğunluğu SDİY olan 377 hipogamaglobulinemili hastada yapılan bir çalışmada malign lenfoma için riskin 23 kat, mide kanseri için ise 50 kat arttığı saptanmıştır (Kinlen ve ark 1985).

**e) Malabsorbsiyon:** Steatore, folat ve vitamin B12 eksikliği, laktoz intoleransı, generalize disakkaridaz eksikliği, protein kaybettiren enteropati ve villöz dizilim bozulmasıyla seyreden kronik malabsorbsiyona SDİY'li hastalarda sık rastlanmaktadır. Olguların %20'sinde ağır malabsorbsiyon vardır. Bazı hastalar; diyare, malabsorbsiyon, ateş, kilo kaybı gibi inflamatuvar barsak hastalığı bulgularıyla başvurulabilirler. Ayrıca SDİY'li hastalarda başta *Giardia lamblia* enfeksiyonu olmak üzere *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* gibi enteropatojenlerle enfeksiyonlar görülebilmekte ve bunlara bağlı malabsorbsiyon tablosu gelişebilmektedir (Cunningham-Rundles ve Bodian 1999). Gastrointestinal şikâyetleri olan SDİY'li hastalar kolonoskopi ile değerlendirildiğinde bu hastaların %19'unda granülom, %25'inde çölyak benzeri histolojik bulgular, %35'inde inflamatuvar barsak hastalığı ve nodüler lenfoid hiperplazi tespit edilmiştir (Daniels ve ark 2007).

#### **2.1.6. LABORATUAR:**

SDİY hipogammaglobinemi, bozulmuş antikor yanıtı ile karakterize humoral bir immün yetmezliktir. Serum immünglobulin düzeyleri XLA'lı haslarınkinden daha yüksek olmakla birlikte yaş uyumlu kontrollere göre belirgin düşüktür. Serum IgG düzeyleri genellikle yaş grubu ortalamasının 2 standart deviasyonun (SD) altında seyreder. Hastaların çoğunluğunda serum IgA, yarısında ise serum IgM düzeyi düşüktür.

İzohemaglutinin titresi çok düşüktür veya saptanamaz. Protein ve polisakkarit yapısındaki aşılara karşı antikor yanıtı oldukça düşüktür. Normal antikor yanıtı geçici olabileceğinden, bu taniyi ekarte ettirmez. Olguların %30' unda lenfopeni vardır (Johnson ve ark 1997, Cunningham-Rundles ve Bodian 1999).

B hücre sayısı çoğu SDİY'li hastalarda normal olmasına karşın bazı hastalarda azalmıştır. Ayrıca bu hastalarda hafıza B hücrelerinin sayısında düşüklük, aktivasyonunda azalma ve dönüşüme uğramış hafıza B hücrelerinde ciddi eksiklik saptanmıştır. Bu bozukluğun nedeninin B hücre maturasyonu için gerekli olan uygun T hücre sinyallerinin eksikliği olabileceği düşünülmektedir (Berglund ve ark 2008, Sanchez-Ramona ve ark 2008).

SDİY'li hastaların yaklaşık yarısında T hücre defekti olduğu tespit edilmiştir. Bu defektler lenfosit proliferasyonunda azalmaya neden olmaktadır (Warnatz ve ark 2002). Olguların %25-30'unda CD8+T lenfositleri artmış, CD4+T hücre sayısı normal veya azalmış ve CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür. Birçok olguda periferik kandaki lenfositler mitojen veya antijenle uyarıldığında proliferasyona uğramadığı yani T lenfositlerin fonksiyonlarında bozukluk olduğu gösterilmiştir (Scharenberg ve ark 2006).

### **2.1.7.TEDAVİ:**

SDİY'li hastalar için küratif bir tedavi yoktur. Buna rağmen hastaların büyük çoğunluğunda eksik olan immünglobulinlerin yerine konması yani intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi etkili bir tedavi yoludur. Bu tedavi ile enfeksiyonlar kontrol altına alınabilmekte ve hastaların tekrarlayan hastaneye yatışları önlenmektedir. IVIG 300-600 mg/kg dozunda 3-4 haftalık aralarla uygulanmaktadır. Serum IgG düzeylerinin 500' mg/dl üzerinde tutulması hedeflenmektedir. Ayrıca evde 7 günde bir 100 mg/kg dozunda subkutan uygulanan immünglobulin tedavisi bu hastalara verilebilmekte bu şekilde hastalarda iş gücü kaybı önlenmektedir (Rudge ve ark 1996, Gardulf ve ark 1997, Radinsky ve Bonagura 2003, Orange ve ark 2006). Maalesef henüz ülkemizde bu preparatlar bulunmamaktadır.

Bu hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar uygun şekilde tedavi edilmeli ve sık görülen patojenleri kapsamalıdır. Koruyucu tedavi olarak bu hastalara immünglobulin replasman tedavisinin yanında antimikrobiyal profilaksi verilmesi gerekebilir. Amoksisilin, kotrimaksozol, makrolid ve kinolon grubu ilaçlar bu amaç için uygundur (Jansen ve ark 2006, Johnson ve ark 2006, Riedel ve ark 2007).

Kronik akciğer hastalığı olan hastalarda IVIG dozu 600-800 mg/kg/3-4 hafta olacak şekilde arttırılmalıdır. İmmünglobulin replasmanına ilave olarak kronik akciğer enfeksiyonu olan hastalarda akciğer hasarını durdurmak için antibiyotik tedavisi, lokal anti-enflamatuar ajanlar, bronkodilatör ajanlar ve sürekli göğüs fizyoterapisi gerekebilmektedir. Akciğerlerin lenfoid interstisyel infiltrasyonu oldukça ciddi seyredip, steroid tedavisi gerektirebilir. Siklosporin de bu hastalıklarda başarıyla kullanılmıştır (Roifman ve ark 1987, Davies ve ark 2000, Aghamohammadi ve ark 2005).

SDİY’li hastalarda giardia tedavisi zordur ve sık relaps görülür. Tedavide ilk seçenek metronidazoldür. Tedaviye dirençli vakalarda tinidazol, ornidazol kullanılması önerilmektedir. SDİY’de gastrointestinal bulgular, çölyak, pernisiyoz anemi, inflamatuvar barsak hastalığı gibi hastalıkları taklit edebilmektedir. Çoğu zaman IVIG tek başına yeterli değildir, beraberinde azatioprin ve 6-merkaptopürin gibi immünmodulatorler de tedaviye eklenebilir (Genel ve ark 2002, Kalha ve Sellin 2004).

Granümatöz lezyonlar akciğerde hasara neden olup, organ disfonksiyonu ile sonuçlanabilir. Granümatöz oluşumları kontrol altına almada immüglobulin replasmanının etkisi çok azdır. İmmüsupresyon gereken durumlarda ilk olarak steroidler tercih edilir. Hidroksiklorokin monosit-makrofaj aktivasyonunu ve TNF alfa salınımını baskılayan alternatif tedavi yöntemidir. TNF alfa blokörlerinin (infiximab ve etanercept) sarkoidozlu vakalarda etkin olduğu gösterilmiştir (Ardeniz ve Cunningham- Rundles 2009).

Sarkoidoz benzeri granülom, ciltte skarlı alopesi, romotid artriti olan SDİY’li genç bir hastada IVIG tedavisine yanıt alınmazken, 3 aylık TNF alfa blokörü tedavisiyle klinik düzelme sağlanmıştır (Kalha ve Sellin 2004).

SDİY’de otoimmün hastalıkların en sık görülenleri, otoimmün hemolitik anemi ve idiopatik trombositopenik purpuradır. Bu otoimmün hastalıkların tedavisinde immüsupresif ajanlar kullanılmaktadır. Kullanılan bu ilaçlar fırsatçı ve fatal seyirli enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Bunu önlemek için bu ilaçların düşük dozda ve kısa süreli kullanımı önerilmektedir. Bu immüsupressif ilaçlar, P.carini pnömonisi, Nocardiaya bağlı beyin apsisi, multifokal lökoensafelopati gibi komplikasyonlara da neden olabilmektedir (Cunningham-Rundles ve Bodian 1999).

T hücrelerindeki sayısal ve fonksiyonel bozukluğun değerlendirilmesi, hastalığın tanı konulması için gerekli olmamakla birlikte, T hücre sayısı düşük olan hastalarda ciddi

komplasyonlara daha sık rastlanmaktadır. Bu sebeple bu hastalarda T hücrelerinde sayısal ve fonksiyonel bozukluk olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. T hücre sayısı düşük olan hastalarda P. carini gibi spesifik patojenlere karşı profilaksi başlamalıdır (Conley ve ark 1999).

Bazı SDİY'li hastaların lenfositlerinin in vitro IL-2 üretiminin belirgin derecede az olması gözlemine dayanarak, seçilmiş bir grup hastaya IL-2 verilmiş ve hücrel immün yanıtta düzelmeye saptanmıştır. Çok pahalı olan bu tedavi şeklinin standart hale gelmesinden önce daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Cunningham- Rundles ve ark 2001).

Malignensilerin tedavisi immünkompetan kişilerden farklı olmamakla birlikte serum IgG seviyeleri takip edilerek immünglobulin replasman tedavisine devam edilmesi, gerektiğinde doz artırılması önerilmektedir (Chapel and Cunningham-Rundles 2009).

### **2.1.8.Aşılama:**

SDİY'li bireylere oral polio aşısı, parolitik polio hastalığı gelişme riski nedeniyle kesinlikle uygulanmamalıdır. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak (MMR), suçiçeği gibi canlı viral aşılarda ve BCG gibi canlı bakteriyel aşılarda yapılmaz. SDİY olan hastalarda B lenfositlerinin antijenik uyarıya yanıt vermemesi ve sürekli IVIG tedavisi almak durumunda olmaları da antikor oluşumunu engellemektedir (Camcıoğlu 2011).

Goldacher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SDİY'li hastaların %23 ünde polipeptit, %18'inde polisakkarit içeren aşılara yanıt alındığı tespit edilmiştir. Bu durum heterojen olan hastalığın subgruplarını tanımlaması ve kapsüllü bakteri aşılarının (*S.pneumoniae*, *H.influencae*, *N.meningitis*) bazı SDİY'li hastalara rutin korumada önerilmesi açısından önemlidir (Goldacker ve ark 2007).

Meningokok polisakkarit aşısı T hücrelerinden bağımsız B hücrelerini uyararak spesifik antikor üretimine neden olur. Fakat bu polisakkarit aşı isotip yönlendirilmesi sağlayamaz, uzun süreli korumada zayıf immünolojik yanıt oluşturur. Yönlendirilmiş hafıza B hücre oranı düşük olan ve polisakkarit aşılara antikor yanıtı zayıf olan SDİY'li hastalarda bronşektazi oranı yüksek bulunmuştur. Aşı yanıtı olan hastalarda prognozun daha iyi olduğu düşünülmektedir (Costantino ve ark 1992, Borrow ve ark 2000, Kimmel 2005, Zimmerman 2005, Ko ve ark 2005, Girard ve ark 2006, Vodjani ve ark 2007).

İnfluenzaya karşı hücre bağımlı immün yanıt, konağı enfeksiyondan korumaktadır. SDİY'lerde hücre bağımlı immün yanıt bozulduğundan, koruyuculuk azalmaktadır. On beş

SDİY ve 15 sağlıklı kontrolle yapılan bir çalışmada, aşı sonrasında sağlıklı bireylerde CD4+T ve CD8+T hücrelerden salınan interferon gama artarken, SDİY hastalarında ise artış saptanmamıştır. Bu nedenle SDİY hastalarında influenzaya karşı başka koruma yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir (van Assen ve ark 2011).

### **2.1.9. PROGNOZ:**

İlerleyici akciğer hasarı SDİY'li hastalarda sık görülen bir durumdur. IgG düzeyinin 600 mg/dl civarında tutulması hastalarda akciğer hasarını önlemekle birlikte, uygun doz immünglobulin verilmesi takip için yeterli değildir. Rutin takiplerde serum IgG seviyesi, klinik değerlendirme, solunum fonksiyon testleriyle beraber akciğer hastalıkları ile ilgili herhangi bir semptom olmasa bile en az iki yılda bir yüksek rezonanslı tomografi ile akciğer hasarının değerlendirilmesi önerilmektedir (de Gracia ve ark 2004).

Birçok hastada geç tanı konmasına bağlı olarak kronik sinopulmoner enfeksiyonlara ikincil kronik akciğer hastalığı ve bronşektazi gelişmektedir. Bronşektazi ve malabsorbsiyon bu hastalarda tanı anında veya tedavi altındayken gelişebilir ve prognozu kötü sekellerdir (de Gracia ve ark 2004, Barıs ve ark 2011).

Bu hastalarda mortalite oranı %23-%27 olarak bildirilmiştir. Kadınların ortalama ölüm yaşı (45,5 yaş) erkeklerden (40 yaş) daha ileri olarak bulunmuştur. Ölümün en sık nedeni lenfoma iken bunu kronik pulmoner enfeksiyonlar ve buna bağlı kalp yetmezliği izlemektedir (Cunningham-Rundles ve Bodian 1999).

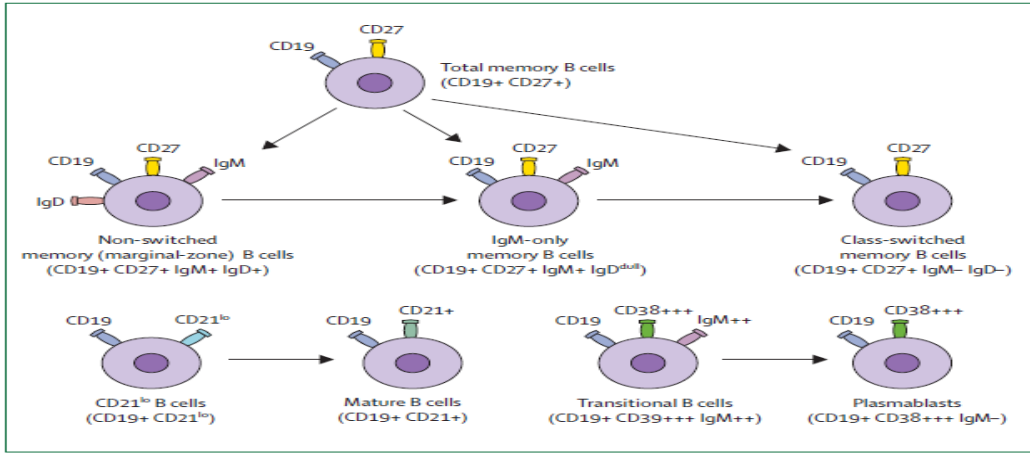
Prognozu gösteren güvenilir belirteç olmamakla birlikte hafıza B hücrelerine göre sınıflandırma hastalığın prognozu, gelişimi ve altta yatan genetik nedeni anlamada kolaylık sağlamıştır (Warnatz ve ark 2002, Alackar ve ark 2006).

CD19 pozitif olan hastalar (>%2) 3 gruba ayrılmış (Park ve ark 2008, Huck ve ark 2009).

1 – CD20+CD27- IgD+: Naif B hücresi,

2 –CD20+CD27 + IgD+: Yönlenmemiş (no class-switched) hafıza B hücreleri,

3–CD20+CD27+IgD- :Yönlenmiş (switched) hafıza B hücreleri olarak sınıflandırılmıştır.



**Şekil 3:** Periferik B hücre alt grupları

Avrupa’da çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada EURO sınıflama verilerine göre, SDİY’li 303 hastada yönlenmiş hafıza B hücrelerinin (IgM-IgD-CD27+) sayısının çok düşük olduğu, bu durumun granülatöz hastalıklar, splenomegali ve otoimmün sitopenilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wehr ve ark 2007). Başka bir çalışmada SDİY nedeniyle takip edilen 473 hastanın 40 yıllık takibinde %68’inde enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar saptanmış ve mortalitenin 11 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Granülatöz hastalık, splenomegali, otoimmün hastalık olan SDİY’li hastalarda komplikasyon gelişmeyen hastalara göre yönlenmiş hafıza B ve Ig M (+) B hücre oranının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Chapel ve ark 2008, Resnick ve ark 2012 ).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Bilim Dalında 2001–2012 yılları arasında SDİY tanısı konulup takibe alınan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. SDİY tanısı Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği (European Society of Immunodeficiency =ESID) tarafından belirlenen kriterlerine göre konuldu. Bu kriterler:

**Kuvvetle Olası:** Ig G 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 aşağıdaki kriterlerden hepsinin varlığı.

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

Hastaların tanı yaşı, cinsiyetleri, başvuru şikâyetleri, şikâyetlerin başlangıcı ile tanı arasında geçen süre, izlem süreleri, başvuru sırasındaki boy ve vücut ağırlığı persentilleri, anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik öyküsü, başvuru anındaki klinik durumları kaydedildi.

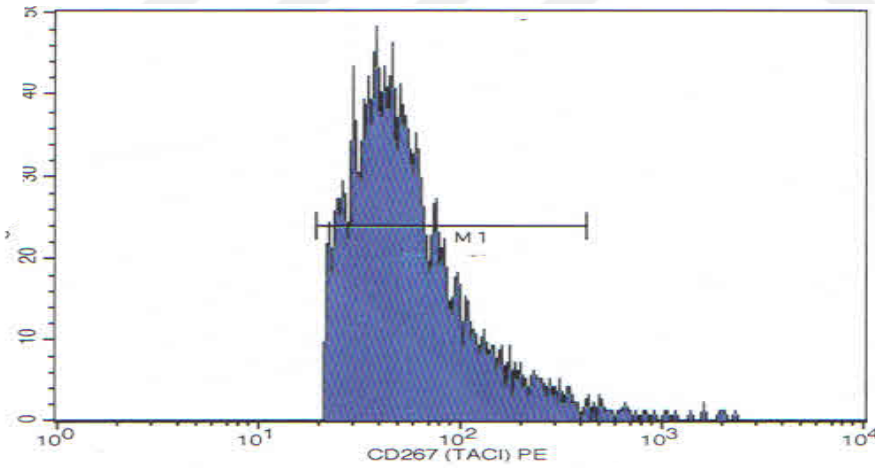
Takipler esnasında gelişen komplikasyonlar, tedaviler, eğer varsa ölüm nedenleri de değerlendirildi. İmmün yetmezlik tanılarına eşlik eden pulmoner, ekstrapulmoner hastalık, otoimmün hastalık ve malignite ile ilgili bulguların verileri kaydedildi. Özellikle solunum sistem muayenesindeki bulgular, organomegali ve lenfadenopati varlığı araştırıldı. Hastaların kendisinde ve ailesinde immün yetmezlik, astım, alerjik rinit, ürtiker, atopik dermatit öyküsü sorgulandı. Hastaların başvuru anındaki ve takiplerinde çekilmiş olan toraks tomografileri buzlu cam görünümü, bronş duvarında kalınlaşma, ampiyem, atelektazi, fibrozis, bronşektazi, mozaik görünüm, parankimal ve/veya peribronşiyal nodül, mediastinal ve/veya hiler lenfadenopati, plevral efüzyon patolojileri açısından gözden geçirildi. IVIG tedavisi öncesi ve sonrası yıllık geçirilen akciğer enfeksiyonu ve üst



solunum yolu enfeksiyonu sayısı (otit, tonsillit, sinüzit olarak dağılımları), ayrıca IVIG tedavisi ile birlikte kullanılan destek tedavileri de değerlendirildi.

Serum immünglobulin düzeylerine neflometrik yöntemle bakıldı. Gerek immünglobulin gerekse akım sitometri ile tespit edilen değerler Türk çocukları için belirlenmiş yaşına uygun normal değerlerle karşılaştırıldı (Ikincioglu ve ark 2004, Baskın ve ark 2010). Hastaların immünglobulin değerleri ve akım sitometrik analiz sonuçları değerlendirilirken hastalar normal aralıkları birbirine benzer olan yaş grupları belirlenerek 3-6 yaş, 7-10 yaş ve 10 yaş üstü olmak üzere 3 guruba ayrıldı. Bu hastalarda IgE düzeylerine de bakıldı. Hastalara deri prik testi yapıldı veya alerjen spesifik IgE düzeylerine bakıldı.

Başvuru anındaki, granülosit, lenfosit ve trombosit sayısı, serum immünglobülin düzeyleri, lenfosit alt grup analizinde saptanan CD3+, CD3+4+, CD3+8+ T hücre oranları CD19+B hücre oranı ve CD16+CD56+ NK hücre oranları, antikor yanıtları (anti-HBs, izohemaglutinin titresi), lenfoblastik transformasyon (LBT) oranları kaydedildi. CD19+B hücreleri düşük olan hastalarda CD20, CD21 ve CD81 sunumlarına da bakıldı. İzohemaglutinin titresi 1/10 'dan ve anti-Hbs düzeyi 10 mIU/ml'den yüksek olması normal olarak kabul edildi.

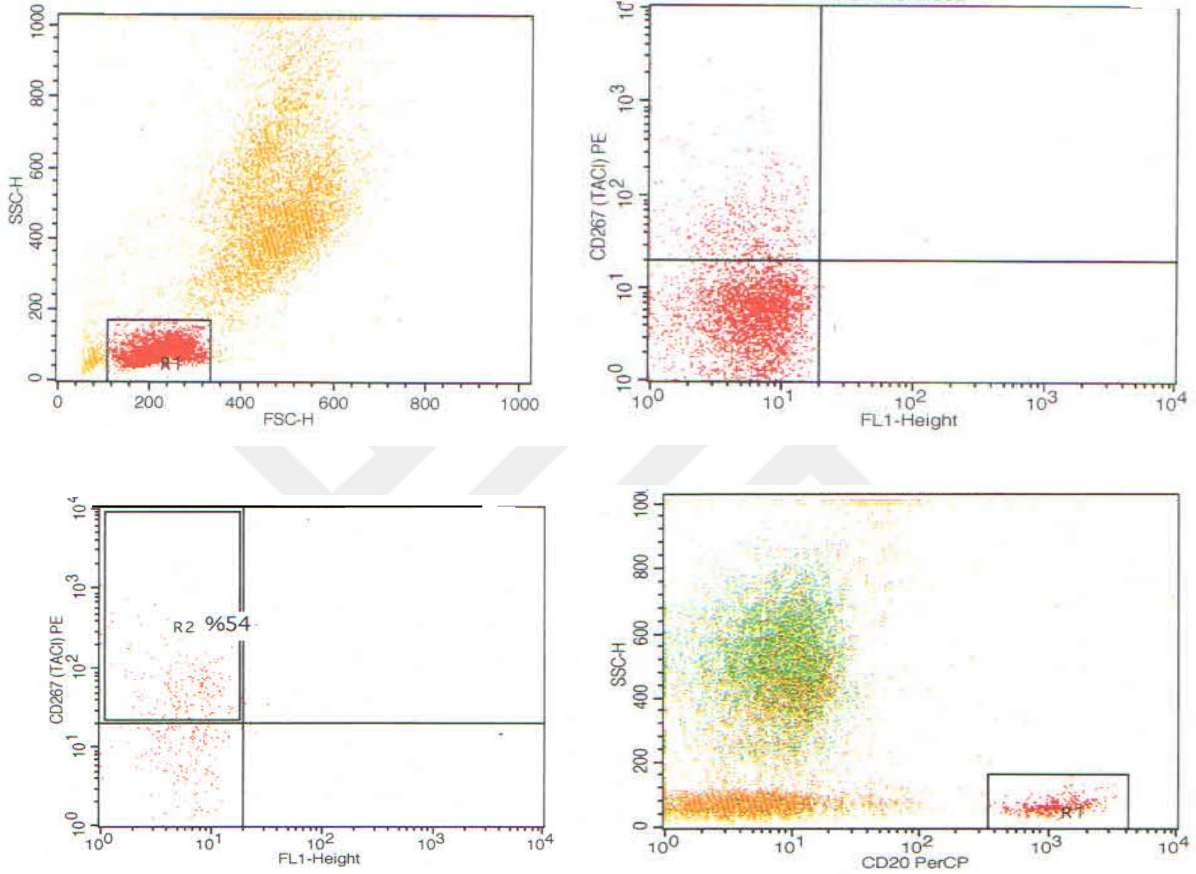


**Şekil 4:** Lenfositlerdeki TAC1 ekspresyonlarının MFI (median floresan intensity) tekniğiyle gösterimi

Ayrıca hastalarda FACS Caalibur akım sitometrisi ile B hücrelerinde TAC1 (CD267), T hücrelerinde ICOS (CD278) sunumuna bakıldı. Sonuçlar yüzde veya ortalanca floresans yoğunluğu (median floresan intensityI=MFI) olarak ifade edildi. ICOS sunumu bazal ve genel bir T hücre uyarıcı olan fitohemaglutinin ile uyarımdan 18 saat sonra CD3+T

hücreleri kapılanarak değerlendirildi. On sekiz saatlik süre içinde hücreler antibiyotikli besi yerinde 37 °C'lik etüvde bekletildi. Sonuçlar MFI olarak belirtildi. Lenfositlerdeki TACI ekspresyonlarının MFI (median floresan intensity) tekniğiyle gösterimi şekil 4'te, yüzde olarak akım-flowsitometrik olarak gösterimi şekil 5'te gösterildi.

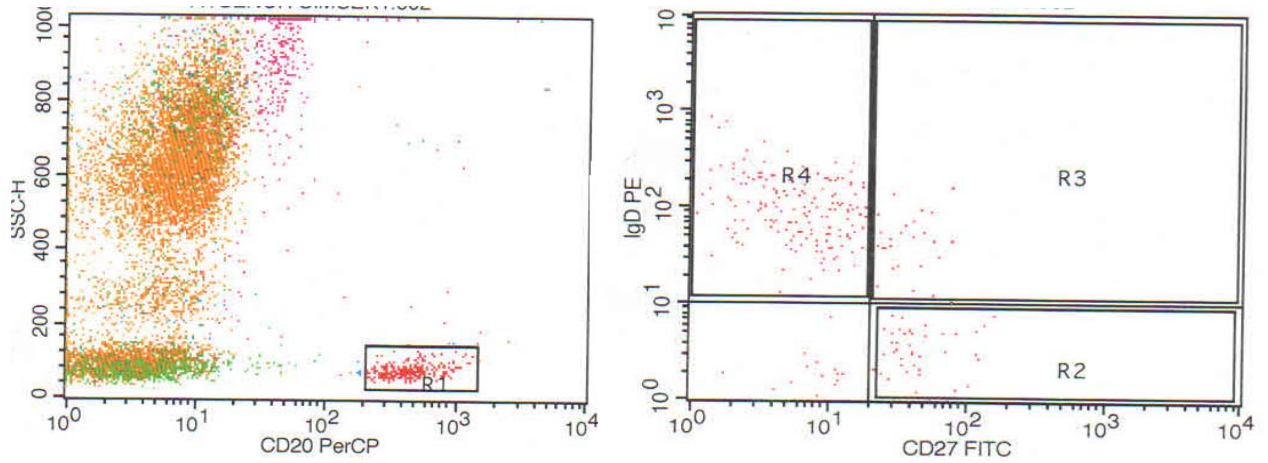
Hastaların TACI sunumuna CD19+ veya CD20+ B hücreleri kapılanarak bakıldı.



**Şekil 5:** Lenfositlerdeki TACI ekspresyonunun yüzde olarak lenfosit ve CD19 kapısında değerlendirilmesi.

Ayrıca bu hastalarda naif B hücre oranına (CD20+CD27- IgD+), yönlenmemiş hafıza B hücreleri (CD20+CD27+IgD+) ve yönlenmiş hafıza B hücre oranlarına da (CD20+CD27+ IgD-) bakıldı.

Hastaların TACI, ICOS ve hafıza B hücre alt grupları değerlendirilirken hastalardan ≤10 yaş olanlar grup 1, 10>yaş olanlar grup 2, sağlıklı kontrollerden ≤10 yaş olanlar grup 3 ve 10> yaş olanlar grup 4 olarak sınıflandırıldı. Hastalarda mutasyon analizlerine Hollanda (ERASMUS) ve Almanya'da bakıldı.



**Şekil 6:** Hafıza B hücre alt gruplarının akım sitometrik olarak belirlenmesi.

### ***İstatiksel analiz:***

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodlar olarak yüzde, ortalama ve standart sapmadan faydalandı. Kategorik değerlerin karşılaştırılmasında ki kare, kategorik değerlerin zaman içinde değişimini hesaplamak için McNemar testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada nonparametric testlerden Mann-Whitney U testi, grup içindeki değişikliklerin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR:

2001–2012 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji hastalıkları polikliniği tarafından PİY nedeniyle takip edilen 1163 hastanın 18'sini (%1,5) SDİY oluştuyordu. Bu hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları aşağıda sırası ile verilmiştir.

**1- Demografik veriler:** Hastaların % 50'si erkek (n:9), % 50'si kız (n:9) olup, tanı anında yaş ortalaması 9,4±4,6/yıl idi. Hastaların %77,7'sinde (n:14) semptomlar 10 yaşından önce başlamıştı. Hastalar tanı aldıktan sonra ortalama 4,4±3,9 yıl izlenmişti. Hastaların demografik özellikleri tablo 1'de özetlendi.

**Tablo 1:** Hastaların demografik verileri:

	Toplam (n:18)	Erkek (n:9)	Kız (n:9)	P
<b>Güncel yaş (yıl)</b> (ort±SD) (min-maks)	14±5,5 (3,5-25,2)	14,2±6,5 (3,5-25,2)	13,7±4,5 (7,7-21)	1
<b>Tanı yaşı (yıl)</b> (ort±SD) (min-maks)	9,4±4,6 (3-18)	11,4±4,8 (3,5-18)	7,4±3,5 (3-13)	0.07
<b>Tanıda gecikme süresi (yıl)</b> (ort±SD) (min-maks)	4,7±3,1 (0-11,5)	4,4±3,6 (0-11,5)	5±2,6 (2-9)	0.93
<b>Takip süresi (yıl)</b> (ort±SD) (min-maks)	4,4±3,9 (0,1-11)	2,9±2,9 (0,1-7)	6,3±4,5 (0,2-11)	0.11
<b>Semptomların başlama yaşı (yıl)</b> (ort±SD) (min-maks)	4,7±4,9 (0,5-15)	7±5,7 (0,5-15)	2,4±2,5 (0,5-7)	0.07
<b>Ebeveynlerinde akrabalık Sayı (%)</b>	14(% 77,8)	5 (% 55,6)	9 (%100)	0,8
<b>Ailede PİY hikâyesi Sayı (%)</b>	11 (% 61,1)	5 (%55,6)	6 (%66,7)	1
<b>Ailede PİY nedeni ile kardeş ölümü Sayı (%)</b>	6 (% 33,3)	2 (%22,2)	4(%44,4)	0,62

On sekiz hastanın 11'inde (%61,1) anne ve babası arasında üçüncü dereceden akrabalık, üç hastada (%16,6) dördüncü dereceden akrabalık tespit edildi, kalan dört (% 22,2) hastada ise anne-baba arasında akrabalık yoktu. Hastalardan üçü kardeş, ikisi kuzendi. Hastaların demografik verilerinde cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p> 0.05).

**2- Klinik bulgular:** Hastaların % 72,2'si (n:13) sık enfeksiyon ile başvurmuş, yapılan tetkikler sonucunda SDİY tanısı almıştı. Tedavi öncesinde hastaların % 61,1'inde (n:11) tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), % 77,8'inde (n:14) tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), % 38,9 (n:7) tekrarlayan akut gastro enterit (AGE) %22,2'sinde (n:4) ağızda yara,% 5,6'sında (n:1) plevral efüzyon, %27,7'sinde (n:5) tekrarlayan ÜSYE ile birlikte tekrarlayan akut gastroenterit (AGE), %11,1'inde (n:2) tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) hikâyesi vardı. Tedavi öncesinde hastaların  $3,6 \pm 3,5$ /yıl ÜSYE,  $5,3 \pm 4,1$ /yıl ASYE geçirdiği saptandı. Tanı ve takiplerinde üç hastaya (%16,6) etken gösterilemese de klinik bulguların tüberküloz ile uyumlu olması nedeni ile anti-tüberküloz tedavi başlanmıştı.

Sık enfeksiyon geçirme hikayesi olmayan beş hasta başka nedenler ile tetkik edilirken SDİY tanısı almıştı. Bu beş hastadan birincisinin daha önce bilinen sık enfeksiyon hikayesi yoktu. İlk pnömonisi sırasında plevral efüzyonunun olması ve pnömonisinin ağır seyretmesi nedeni ile immün yetmezlik yönünden tetkik edilirken, hipogammaglobinemi ve spesifik antikor yanıtlarında düşüklük tespit edilmesi üzerine SDİY tanısı konulmuştu. İkinci hasta ise sık enfeksiyon hikâyesi olmamasına rağmen iki kardeşine SDİY tanısı konulması ve kardeş ölüm hikayesi olması nedeni ile tetkik edilirken, hipogammaglobulinemi ve antikor eksikliği tespit edilmiş ve SDİY tanısı konulmuştu. Bu hastaya sık enfeksiyon geçirme hikâyesi olmamasına rağmen immünglobulinlerinin çok düşük olması nedeni ile IVIG tedavisi başlanmıştı. Hastanın ilk toraks tomografisi (BT) normaldi. Bu hasta IVIG replasman tedavisine rağmen takiplerinde sık akciğer enfeksiyonu geçirdi. Takiplerinde çekilen toraks BT'de her iki akciğerde yaygın nodüler özellik gösteren invaziv aspergilloma ile uyumlu dansite artışı tespit edildi. Üçüncü ve dördüncü hastaya, çocuk hematoloji departmanı tarafından Evans sendrom tanısı konulmuş, otoimmünite nedeniyle yapılan immünolojik tetkiklerinde hipogammaglobinemi ve spesifik antikor yanıtlarında düşüklük saptanması üzerine SDİY tanısı almışlardı. Beşinci hastada iki yaşında başlayan ve devam eden, tüm vücutta yaygın verrülerin olması üzerine yapılan tetkiklerinde lenfopeni saptanmış, immünolojik tetkiklerinde hipogammaglobinemi ve antikor yapım bozukluğu tespit edilmesi üzerine SDİY tanısı almıştı. Hastaların tanı ve 5 yıllık takiplerindeki klinik bulgular ve IVIG tedavisiyle enfeksiyon sıklığındaki değişim tablo 2 ve tablo 3 de özetlendi.

**Tablo 2:** Hastaların klinik bulguları

	Tanı anında Sayı (%)	*Ort 5 yıllık IVIG sonrası Sayı (%)	P	Tanı anında <10yaş Sayı (%)	Tanı anında ≥10 yaş Sayı (%)
<b>ÜSYE</b>					
<b>Var</b>	11 (%61,1)	8 (%80)	0,067	4(%50)	7(%70)
<b>Yok</b>	7 (%38,9)	2(%20)		4(%50)	3(%30)
<b>ASYE</b>					
<b>Var</b>	14(%77,8)	5(%50)	1	6(%75)	8 (%80)
<b>Yok</b>	4(%22,2)	5(%50)		2(%25)	2(%20)
<b>AGE</b>					
<b>Var</b>	7(%38,9)	0	1	2(%25)	5(%50)
<b>Yok</b>	11(%61,1)	10(%100)		6(%75)	5(%50)
<b>Sepsis-menenjit</b>					
<b>Var</b>	1(%5,6)	1(%10)	1	0	1(%10)
<b>Yok</b>	17(%94,4)	9(%90)		8(%100)	9(%90)
<b>Tüberküloz</b>					
<b>Var</b>	2(%11,1)	0	1	0	3(%30)
<b>Yok</b>	16(%88,9)	10(%100)		8(%100)	7(%70)
<b>İYE</b>					
<b>Var</b>	2(%11,1)	0	1	1(%12,5)	1(%10)
<b>Yok</b>	16(%88,9)	10(%100)		7(%87,5)	9(%90)
<b>Parazitöz</b>					
<b>Var</b>	2(%11,1)	0	1	0	0
<b>Yok</b>	16(%88,8)	10(%100)		8(%100)	10(%100)
<b>Otoimmün hastalık</b>					
<b>Var</b>	5(%27,8)	2(%20)	0,2	1(%12,5)	4(%40)
<b>Yok</b>	13(%72,2)	8(%80)		7(%87,5)	6(%60)
<b>Otoimmün sitopeni</b>					
<b>Var</b>	3(%16,7)	1(%10)	0,1	0	3(%30)
<b>Yok</b>	15(%83,3)	9(%90)		8(%100)	7(%70)
<b>Diğerleri (artrit)</b>					
<b>Var</b>	0	0	1	0	0
<b>Yok</b>	18(%100)	10(%100)		8 (%100)	10(%100)

\*Ortalama 5 yıllık IVIG sonrası

Hastaların IVIG tedavisinin 1.yılında ASYE ve AGE sıklığında anlamlı azalma olurken ÜSYE’de 5. yılda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p<0.05).

**Tablo 3:** IVIG tedavisi ile enfeksiyon sıklığındaki değişim:

(ort±SD) (min-maks)	Tamda	*Ort 1 yıllık IVIG sonrası	P	**Ort 5 yıllık IVIG sonrası	P	Tamda <10yaş	Tamda ≥10 yaş	P
ÜSYE/yıl (ort±SD) (min-maks)	3,6±3,5 0-10	3,1±1,9 0-6	0.08	2,1±1,4 0-4	<b>0.05</b>	2,5±3,5 0-10	4,4±1,9 0-10	0.12
ASYE/yıl (ort±SD) (min-maks)	5,3±4,1 0-10	2,9±1,8 0-6	<b>0.006</b>	1,4±1,7 0-4	<b>0.02</b>	4,6±3,8 0-10	5,8±4,5 0-10	0.32
İYE /yıl (ort±SD) (min-maks)	0,3±1 0-3	0 0	1	0 0	0.34	0,4±1,1 0-3	0,3±0,9 0-3	0.39
AGE /yıl (ort±SD) (min-maks)	1,5±2,1 0-6	0,6±1,2 0-4	<b>0.03</b>	0 0	0.09	0,8±1,4 0-3	2,1±2,4 0-6	0.35
Sepsis- menenjit/yıl (ort±SD) (min-maks)	0,1±0,2 0-1	0 0	1	0 0	1	0 0	0,1±0,3 0-1	0.60

\*Ortalama 1 yıllık IVIG sonrası

\*\*Ortalama 5 yıllık IVIG sonrası

**3-Fizik muayene:** Hastaların polikliniğimize ilk başvurusundaki fizik muayeneleri değerlendirildiğinde 11’inde (%61,1) büyüme geriliği, ikisinde sendromik özellikler (ayak tırnaklarında distrofi, mental retardasyon, pitozis), 9’unda (%50) kronik akciğer dinleme bulguları, 6 hastada (%33,3) çomak parmak saptandı. On bir hastanın tonsilleri hipoplazikti. Başvuru anında kronik akciğer bulguları olan hastalara toraks BT çekildi. Hastaların tanı anında ve takiplerindeki toraks BT bulguları tablo 4 ‘de özetlendi.

Bir ve beş yıllık IVIG replasman tedavisi sonrasında fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde, tanı anında kronik akciğer bulguları olan hastaların fizik muayenesinde dinleme bulguları devam etmekle birlikte belirgin düzelme saptandı. Bununla birlikte iki hastada IVIG tedavisinin 2 ve 4. yıllarında bronşektazi saptandı.

**Tablo 4:** Hastaların patolojik akciğer dinleme ve toraks tomografi bulguları

	Tanı anında Sayı (%)	*Ort5 yıllık IVIG sonrası Sayı(%)	P	Tanı anında <10yaş Sayı (%)	Tanı anında ≥10 yaş Sayı (%)
<b>*Normal AC dinleme bulg.</b>					
<b>Var</b>	6(%33,3)	4(%40)		3(%37,5)	3(%30)
<b>Yok</b>	12(%66,7)	6(%60)	0,65	5(%62,5)	7(%70)
<b>Patolojik AC dinleme bulg.</b>					
<b>Var</b>	12(%66,7)	7(%70)		5(%62,5)	7(%70)
<b>Yok</b>	6(%33,3)	3(%30)	1	3 (%37,5)	3(%30)
<b>Normal tomografi</b>					
<b>Var</b>	2(%12,5)	2(%20)		1(%14,3)	1(%11,1)
<b>Yok</b>	14(%87,5)	8(%80)	1	6(%5,7)	8(%88,9)
<b>Bronşektazi</b>					
<b>Var</b>	6(%37,5)	4(%40)		3(%42,9)	3(%33,3)
<b>Yok</b>	10(%62,5)	6(%60)	1	4(%57,1)	6(%66,7)
<b>Mediastinal/Hiler LAM</b>					
<b>Var</b>	4(%25)	3(%30)		0	4(%44,4)
<b>Yok</b>	12(%75)	7(%70)	1	7(%100)	5(%55,6)
<b>Mozaik patern</b>					
<b>Var</b>	1(%6,3)	3(%30)		0	1(%11,1)
<b>Yok</b>	15(%93,8)	7(%70)	0,5	7(%100)	8(%88,9)
<b>Nodül</b>					
<b>Var</b>	4(%25)	3(%30)		0	4(%44,4)
<b>Yok</b>	12(%75)	7(%70)	1	7(%100)	5(%55,6)
<b>Kistik değişiklik</b>					
<b>Var</b>	0	2(%20)		0	0
<b>Yok</b>	16(%100)	8(%80)		7(%100)	9(%100)
<b>Diğer(pnömoni)</b>					
<b>Var</b>	6(%37,5)	2(%20)		4(%57,1)	2(%22,2)
<b>Yok</b>	10(%62,5)	8(%80)	0,24	3(%42,9)	7(%77,8)

AC: Akciğer

LAM: Lenfadenomegali

Kardeş olan diğer iki hastamızın tanı anında bronşektazisi olup, kontrol altına alınamayan akciğer enfeksiyonları nedeniyle her ikisine de sol alt lobektomi yapıldı. Tanı anında akciğer tomografisi normal olan kardeşlerinin ise takibinde aspergilloma ve kronik akciğer bulguları gelişti.

Hastaların başvuru sırasında ve IVIG replasman tedavisinin. birinci ve beşinci yılında fizik muayenelerinde saptanan patolojik bulgular ve enfeksiyon sıklığındaki değişim tablo 5'te özetlendi. Dokuz hastada kronik otit bulgularının devam ettiği gözlemlendi.



**Tablo 5:** Hastalarda patolojik fizik muayene bulguları

	Tanı anında Sayı (%)	*Ort 1 Yıllık izlem	p	*Ort 5 yıllık IVIG sonrası Sayı (%)	P	Tanı anında <10yaş Sayı (%)	Tanı anında ≥10 yaş Sayı (%)
<b>Büyüme geriliği</b>							
Var	11 (%61,1)	9(%64,2)		9(%90 )		4(%50)	7 (%70)
Yok	7 (%38,9)	5(35,8)		1(%10)		4(%50)	3(%30)
<b>Sendromik özellik</b>							
Var	2(%11,1)	2(%14,2)		2(%20)		1 (%12,5)	1(%10)
Yok	16(%88,9)	12(%85,8)		8(%80)		7 (%87,5)	9(%90)
<b>Hipoplazik tonsil</b>							
Var	11 (%61,1)	10(%71,4)	1	7(%70)	1	6(%75)	5(%50)
Yok	7 (%38,9)	4(28,6)		3(%30)		2(%25)	5(%50)
<b>Verrü</b>							
Var	5(%27,8)	3(%21,4)	1	1(%10)	1	2(%25)	3(%30)
Yok	13(%72,2)	11(76,8)		9(%90 )		6(%75)	7(%70)
<b>Tekrarlayan HSV inf</b>							
Var	3(%16,7)	1(%7,1)	1	3(%30)	0,5	0	3(%30)
Yok	15(%83,3)	13(%92,8)		7(%70)		8(%100)	7(%70)
<b>Cilte mantar</b>							
Var	3(%16,7)	2(%14,2)		2(%20)	1	1 (%12,5)	2(%20)
Yok	15(%83,3)	12(%85,8)	1	8(%80)		7 (%87,5)	8(%80)
<b>Tırnaklarda mantar</b>							
Var	0	0		0		0	0
Yok	18(%100)	14(%100)		10(%100)		8(%100)	10(%100)
<b>Oral Monilyazis</b>							
Var	4(%22,2)	1(%7,1)	0,5	0	0	2(%25)	2(%20)
Yok	14(%77,8)	13(%92,8)		10(%100)		6(%75)	8(%80)
<b>Organ büyüklüğü</b>							
Var	6(%33,3)	5(%35,7)		2(%20)	0	2(%25)	4(%40)
Yok	12(%66,7)	9(%64,3)		8(%80)		6(%75)	6(%60)
<b>LAM</b>							
Var	2(%11,1)	1(%7,1)	1	0		1 (%12,5)	1(%10)
Yok	16(%88,9)	13(%92,8)		10 (%100)		7 (%87,5)	9(%90)
<b>Diğer(kr otit)</b>							
Var	9(%50)	8(%57,1)	1	7(%70)	1	4(%50)	5(%50)
Yok	9(%50)	6(42,9)		3(%30)		4(%50)	5(%50)

\*Ortalama 5 yıllık IVIG sonrası

Hastaların fizik muayene bulgularında takiplerinin 1. ve 5.yıllarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. On yaş üzerinde tanı alan hastalarda büyüme geriliği ve tekrarlayan herpes enfeksiyon sıklığı daha yüksek oranda saptandı.

**4-Otoimmün Hastalıklar:** Hastaların 7'sinde (%38,8) tanı ve takipleri sırasında otoimmün hastalık tespit edildi. Psöriasis, sakroileit ve ankilozan spondilt, otoimmün nötropeni, juvenil idiyopatik artrit, kronik hepatit, vitiligo, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve Evans sendromu bu hastalarda tespit edilen otoimmün hastalıklardı. On yaş üzeri tanı olan çocuklarda otoimmün hastalık ve otoimmün sitopeni yüzdesinde 10 yaş altı çocuklara göre anlamlı olarak yükseklik saptandı.

**5-Alerjik Hastalıklar:** Hastalarımızın 3'ünde (%16,6) astım semptomları saptandı. Hastaların 13'ü (%72,2) kronik akciğer hastalığı veya astım nedeniyle inhaler steroid ve inhaler  $\beta$ 2 mimetik tedavisi almaktaydı. İki hastada (%11,1) rinit, 4 hastada (%22,2) atopik dermatit, 2 hastada ürtiker (%11,1) saptandı. Hastalarda görülen alerjik hastalıklar tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6:** Hastalarda alerjik hastalıkların dağılımı

	Tanı anında Sayı (%)	*Ort 5 yıllık takip sonrası Sayı (%)	Tanı anında <10yaş Sayı (%)	Tanı anında $\geq$ 10 yaş Sayı (%)
<b>Astım</b>				
Var	3(%16,7)	1 (%10)	2(%25)	1 (%10)
Yok	15(%83,3)	9 (%90)	6(%75)	9(%90)
<b>Rinit</b>				
Var	2(%11,1)	2(%20)	0	2 (%20)
Yok	16(%88,9)	8(%80)	8(%100)	8 (%80)
<b>Atopik dermatit</b>				
Var	4(%22,2)	3 (%30)	2(%25)	2 (%20)
Yok	14(%77,8)	7(%70)	6(%75)	8 (%80)
<b>ürtiker</b>				
Var	2(%11,1)	0	0	2 (%20)
Yok	16(%88,9)	10 (%100)	8(%100)	8 (%80)
<b>Prik testi pozitifliği</b>				
Var	1(%5,6)	0	0	1 (%10)
Yok	17(%94,4)	10(%100)	8(%100)	9(%90)
<b>Spesifik IgE yüksekliği</b>				
Var	0	0	0	0
Yok	18(%100)	10(%100)	8(%100)	10(%100)
<b>Diğer(Ig E yüksekliği)</b>				
Var	2(%11,1)	0	1 (%12,5)	1 (%10)
Yok	16(%88,9)	10(%100)	7 (%87,5)	9(%90)

Rinit semptomları olan bir hastada prik testinde çimen poleni pozitifliği ve IgE'de yükseklik saptandı. Hastaların takibinde alerjik semptom ve laboratuvar tetkiklerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

**6-Malignite:** SDİY nedeniyle izlenen 18 hastanın sadece birinde takipte lenfoma gelişti.

### 7-Laboratuvar bulguları:

**a) Biyokimya ve tam kan incelemeleri:** Hastaların tümünde, sekonder immün yetmezlikler açısından bakılan biyokimya, albümin, idrar tetkikleri normaldi. Hastaların tam kan analizinin sonuçları tablo 7'de özetlendi.

**Tablo 7:** Hastaların tam kan incelemelerinin sonuçları.

	<b>Tanı anında 3-6 yaş grubu ort±SD min-maks (n:6)</b>	<b>Tanı anında 7-10 yaş grubu ort±SD min-maks (n:5)</b>	<b>Tanı anında 10 yaş üstü ort±SD min-maks (n:7)</b>
<b>Total beyaz küre sayısı/mm<sup>3</sup></b>			
(ort±SD)	13883,3±5706,6	13880±14191,3	7490±3908,6
(min-maks)	7200-21700	4000-37800	3320-14800
<b>Mutlak lenfosit sayısı/mm<sup>3</sup></b>			
(ort±SD)	2363,3±1823,4	4396±4677,7	2055±1461,1
(min-maks)	1050-6000	1400-12600	935-4770
<b>Mutlak nötrofil sayısı/mm<sup>3</sup></b>			
(ort±SD)	8133,3±1823,4	7880±11290,6	4619±3006,4
(min-maks)	3700-16000	2000-28000	273-9950
<b>Mutlak eozinofil sayısı/mm<sup>3</sup></b>			
(ort±SD)	195±180,8	62,4±51,6	138,4±272,1
(min-maks)	0-400	2-100	0-749
<b>Mutlak monosit sayısı/mm<sup>3</sup></b>			
(ort±SD)	710 ±508,5	541,2±368,7	292,6±230,9
(min-maks)	100-1430	100-1100	5-640
<b>Hb (mg/dl)</b>			
(ort±SD)	10,8±,1	12,1±1,8	11,3±1,7
(min-maks)	8,9-12	0-14,5	8,3-13,8
<b>Hkt (%)</b>			
(ort±SD)	32,7±3,1	36,1±5,2	32,8±4,3
(min-maks)	27-36	29-42	25-38
<b>Trombosit sayısı/mm<sup>3</sup></b>			
(ort±SD)	411166,7±191383	281800±110109,9	201142,9±142729
(min-maks)	200000-681000	178000-460000	5000-371000

Tanı anında 7 hastada (%38,9) lenfopeni mevcut olup takip tam kan sayımlarında 14 (%77,8) hastada dönemsel lenfopeni saptandı. Bir hastada başlangıçta dönemsel trombositopeni mevcuttu, takibinde nötropeni de gelişti. Bu hastanın anti-trombosit antikoru negatif, antinötrofilik antikorlar pozitif. Sadece bir hastada persistan lökopeni saptandı. Bu hastanın tam kan tetkikleri, otoantikoru normaldi. İki hasta Evans sendromu tanısı ile hematoloji bölümü tarafından takip ediliyordu. Tanı anında hastaların 12'sinde kronik hastalık anemisi (8,9-12 mg/dl) saptandı. Hastaların patolojik hemogram bulguları tablo 8'de özetlendi.

**Tablo 8:** Hastaların patolojik tam kan bulguları:

	Tanı anında Sayı (%)	*Ort 5 yıllık IVIG sonrası Sayı (%)	P	Tanı anında <10yaş Sayı (%)	Tanı anında ≥10 yaş Sayı (%)
<b>Lenfopeni</b>					
Var	7(%38,9)	2(%20)		2(%25)	5(%50)
Yok	11(%61,1)	8(%80)	1	6(%75)	5(%50)
<b>Nötropeni</b>					
Var	1(%5,6)	0		0	1(%10)
Yok	17(%94,4)	10(%100)		8(%100)	9(%90)
<b>Anemi</b>					
Var	12(%66,7)	2(%20)		7(%87,5)	5(%50)
Yok	6(%33,3)	8(%80)	0,1	1(%12,5)	5(%50)
<b>Trombositopeni</b>					
Var	2(%11,1)	0		0	2(%20)
Yok	16(%88,9)	10(%100)		8(%100)	8(%80)
<b>Dönemsel lenfopeni</b>					
Var	14(%77,8)	8(%80)		7(%87,5)	7(%70)
Yok	4(%22,2)	2(%20)	1	1(%12,5)	3(%30)
<b>Dönemsel nötropeni</b>					
Var	4 (%22,2)	3(%30)		2(%25)	2(%20)
Yok	14(%77,8)	7(%70)		6(%75)	8(%80)
<b>Dönemsel trombositopeni</b>					
Var	1(%5,6)	3(%30)		0	1(%10)
Yok	17(%94,4)	7(%70)	0,5	8(%100)	9(%90)

**b)İmmünglobulin düzeyleri ve spesifik antikor yanıtları:** Hastaların ortalama immünglobulin değerleri ve spesifik antikor yanıtları tablo 9 'da sunulmuştur. Tanı anında hastaların hepsinde major immünglobulinlerden en az birinde düşüklük mevcuttu. IgG alt grubu bakılmış olan 17 hastanın %88,2'sinde bu alt gruplardan en az birinde düşüklük saptandı. Hastaların %58,8'sinde IgG1, %35,2'sinde IgG2, %41,1'inde IgG3, %47'sinde IgG4 yaşa göre normal değer 2 SD altında bulundu. Otoimmünitesi olan 7 hastanın

6'sında IgA eksikliği saptandı. Tüm hastalarda spesifik antikor yanıtlarından en az birinde (izohemoglütinin, anti-Hbs) düşüklük tespit edildi.

**Tablo 9:** Hastaların yaş gruplarına göre immünglobulin değerleri ve spesifik antikor düzeyleri

ort±SD min-maks	Tanı anında 3-6 yaş grubu (n:6)	Tanı anında 7-10 yaş grubu (n:5)	Tanı anında 10 yaş üstü (n:7)	Normal değerler 3-6 yaş	Normal değerler 7-10 yaş	Normal değerler >10 yaş
<b>IgA (mg/dl)</b>	<b>33,3±47,3</b> (1-126)	<b>54,3±76,3</b> (6,6-190)	<b>96±135,3</b> (6-396)	44-282	70-390	67-378
<b>IgM(mg/dl)</b>	<b>90±59,9</b> (8-59)	<b>48,4±30,1</b> (19,3-97)	<b>132,8±189</b> (18-544)	52-262	69-392	47-322
<b>IgG(mg/dl)</b>	<b>633,8±634</b> (4-1710)	<b>768±351,5</b> (277-1110)	<b>566,1±294</b> (156-1070)	640-2010	764-1943	835-1884
<b>IgG1(mg/dl)</b>	<b>2,2±1,6</b> (1-4,7)	<b>5,7±3,3</b> (2,2-9,6)	<b>3,6±2,8</b> (0,9-8,7)	4,39-13,3	4,2-18,4	5,9-13,8
<b>IgG2(mg/dl)</b>	<b>1,9±1</b> (0,4-2,9)	<b>1,4±1,1</b> (0,4-3)	<b>1,6±1,2</b> (0,3-3,5)	0,6-4,4	0,67-5,43	1,1-6,1
<b>IgG3(mg/dl)</b>	<b>0,4±0,5</b> (0,04-1,2)	<b>0,2±0,2</b> (0,03-0,6)	<b>0,7±0,7</b> (0,03-2)	0,15-1,07	0,21-1,86	0,29-1,52
<b>IgG4(mg/dl)</b>	<b>0,1±0,01</b> (0,06-0,08)	<b>0,2±0,3</b> (0,06-0,07)	<b>1,1±2,8</b> (0,02-7,4)	0,04-2,27	0,02-2,02	0,04-0,66
<b>IgE(mg/dl)</b>	<b>27,8±39,2</b> (5-107)	<b>14,4±5,9</b> (5-20)	<b>13±7,9</b> (5-23)	29-68	161-570	161-195
<b>Anti Hbs (IU)</b>	<b>227,5±424</b> (0-864)	<b>0</b>	<b>165,4±341,9</b> (0-931)	10	10	10
<b>Izohemagtin</b>	<b>1/14.2±1/24</b> (1-1/64)	<b>1/2.2±1/1.1</b> (1-1/4)	<b>1/3.7±1/3.1</b> (1/1-1/8)	1/10	1/10	1/10

Hastaların tanı anında 3'ünde (%16,6) sadece IgA eksikliği, 5'inde (%27,7) Ig A+IgG, 3'ünde (%16,6) IgM+IgG, 1 hastada IgA+IgM, 6 hastada (%33,3) IgA+IgM+Ig G düşüklüğü saptandı. Tanı anında hastaların 2'sinde LBT %50'nin altında izlendi. Hastaların tanı anı ve tedavinin 5. yılında saptanan patolojik laboratuvar bulguları tablo 10'da özetlendi.

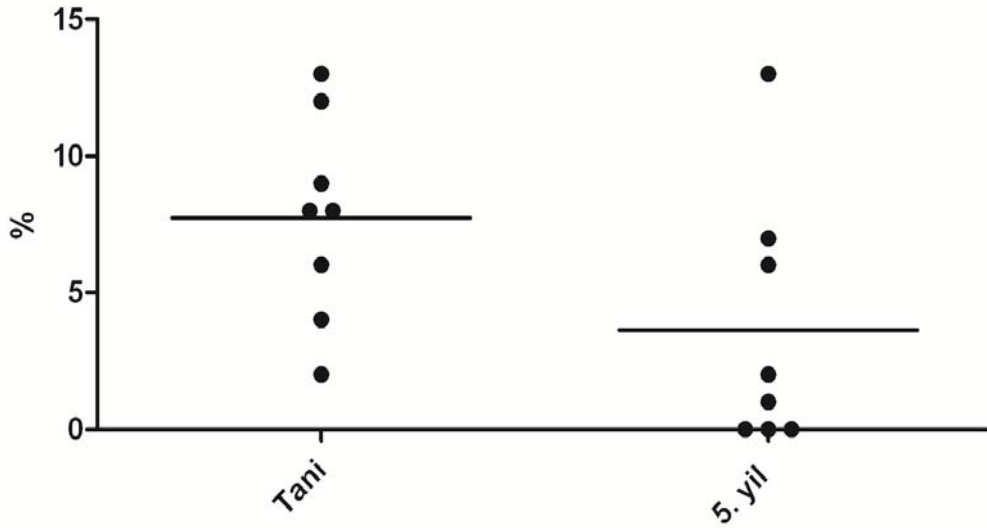
**Tablo 10:** Hastaların patolojik laboratuvar bulguları:

	Tanı anında Sayı (%)	*Ort 5 yıllık IVIG sonrası Sayı (%)	P	Tanı anında <10yaş Sayı (%)	Tanı anında ≥10 yaş Sayı (%)
<b>IgA düşüklüğü</b>					
Var	3(%16,7)	1(%10)		3(%37,5)	0
Yok	15(%83,3)	9(%90)	1	5(%62,5)	10(%100)
<b>IgM düşüklüğü</b>					
Var	0	0		0	0
Yok	18(%100)	10(%100)		8(%100)	10(%100)
<b>IgG düşüklüğü</b>					
Var	0	0		0	0
Yok	18(%100)	10(%100)		8(%100)	10(%100)
<b>Ig A+IgM düşüklüğü</b>					
Var	1(%5,6)	2(%20)		1(%12,5)	0
Yok	17(%94,4)	8(%80)		7(%87,5)	10(%10)
<b>IgA+Ig G düşüklüğü</b>					
Var	5(%27,8)	1(%10)		2(%25)	3(%30)
Yok	13(%72,2)	9(%90)	0,25	6(%75)	7(%70)
<b>IgM+Ig G düşüklüğü</b>					
Var	3(%16,7)	1(%9,)	1	1(%12,5)	2(%20)
Yok	15(%83,3)	9(%90)		7(%87,5)	8(%80)
<b>IgA+IgM+IgG düşüklüğü</b>					
Var	6(%33,3)	5(%50)	0,68	2(%25)	4(%40)
Yok	12(%66,7)	5(%50)		6(%75)	6(%60)
<b>Normal LBT yanıtı</b>					
Var	12(%85,7)	5(%62,5)	1	5(%83,3)	7(%87,5)
Yok	2(%14,3)	3(%37,5)		1(%16,7)	1(%12,5)
<b>Anerjik PPD</b>					
Var	7(%53,8)			3(%50)	4(%57,1)
Yok	6(%46,2)			3(%50)	3(%42,9)
<b>Sp antikor eksikliği</b>					
Var	18(%100)	9(%90)		8(%100)	10(%100)
Yok	0	1(%10)		0	0
<b>Otoantikor pozitifliği</b>					
Var	2(%11,1)	3(%30)		0	2(%20)
Yok	16(%88,9)	7(%70)		8(%100)	8(%80)
<b>CD4/CD8 düşüklüğü</b>					
Var	11(%61,1)	7(%70)	1	5(%62,5)	6(%60)
Yok	7(%38,9)	3(%30)		3(%37,5)	4(%40)

İki hastanın immünglobulin değerleri agammaglobulinemik düzeyde yani çok düşüktü. İlginç olarak bu hastalarda sık enfeksiyon geçirme hikayesi yoktu. Bu hastalardan ilki kardeşlerinin ikisinin SDİY tanısı alması ve ailede birden fazla bebek ölüm hikâyesinin olması nedeni ile tetkik edilirken SDİY tanısı almış ve IVIG tedavisi başlanmıştı. Bu hasta IVIG replasman tedavisi altında sık enfeksiyon geçirmeye başlamıştı. Hasta sepsis ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. İkinci agammaglobulinemik hastada (IgA<6,

IgM<8, IgG<198 mg/dl) ise ne başlangıçta ve ne de takipte sık enfeksiyon geçirme hikayesi yoktu. Bu hastanın vücudunda yaygın verrüleri ve lenfopenisi vardı.

**c) Akım sitometride lenfosit alt grup analizi:** Hastaların %33,3'ünün (n:6) periferik kan lenfosit alt grupları normal olarak değerlendirildi. Hastaların %44,4'ünde (n:8) B hücrelerinde düşüklük (CD19, CD20), %16,6'sında (n:3) total T (CD3+T) hücrelerinde düşüklük saptandı. Çalışmamızda yaklaşık 5 yıllık takibi olan 10 hastanın 8'inin takiplerinde B hücre sayısının yaş ilerledikçe anlamlı oranda azaldığı görüldü (P=0.02) (Şekil 7). Diğer 2 hastada başlangıçtan itibaren B hücre sayısı çok düşüktü.



**Şekil 7:** SDİY'li hastalarda tanı anında ve ortalama 5 yıllık takip sonrası CD19 oranındaki değişim.

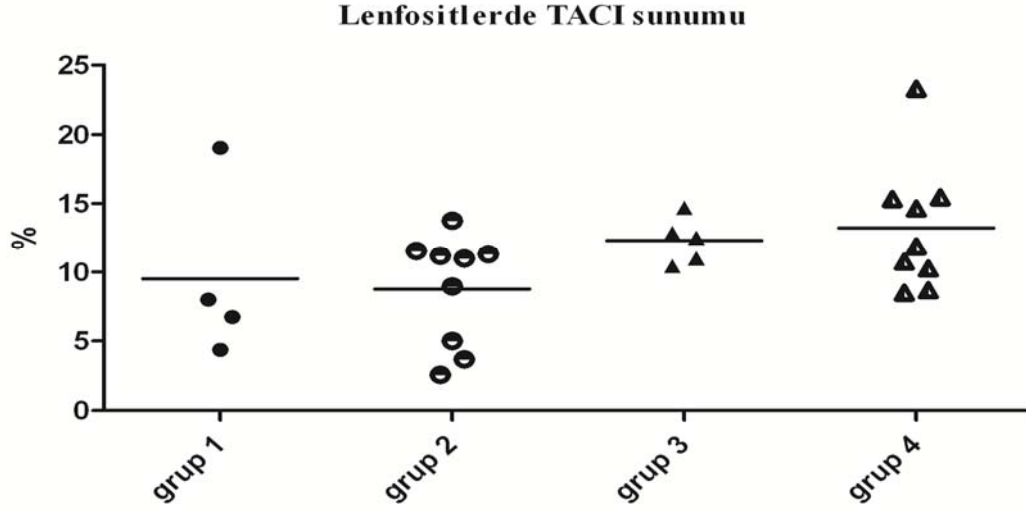
Total T hücresi düşük olan bir hastada tekrarlayan ağız yaraları, diğerinde tekrarlayan herpetik lezyonlar saptandı. Beş hastanın absolü yardımcı T hücresi (CD4+T) düşük olarak değerlendirilirken; dönemsel yardımcı T hücre düşüklüğü olan dört hastanın absolü sayısı normal olarak değerlendirildi. Hastaların tanı anında %61,1'inde (n:11) CD4/CD8 oranında düşüklük gözlenirken, aile içi akrabalık olan 14 hastanın %50'inde (n:7), bronşektazisi olan 8 hastanın 6'sında (% 75) CD4/CD8 oranının birin altında (<1) olduğu saptandı. Kronik akciğer bulguları olan 10 hastanın %40 (n:4) B lenfositlerinde düşüklük vardı. Hastaların ortalama T, B, NK hücre oranları tablo 11'de sunulmuştur.

**Tablo 11:** Hastaların yaş gruplarına göre akım sitometrik analizleri:

(%)	Tanıda (3-6 yaş) (n:6)	Tanıda (7-10 ) (n:5)	Tanıda (>10 yaş) (n:7)	Normal değerler (3-6 yas)	Normal değerler 7-10 yas	Normal değerler >10 yas
<b>CD3</b>	59,2	71,8	70	55-75	57-81	58-82
<b>CD3+4+</b>	30,3	24,8	31	26-49	24-47	26-48
<b>CD3+8+</b>	33	48,3	36,1	9-35	17-37	16-32
<b>CD19</b>	7	5	10,9	11-31	10-27	10-30
<b>CD20</b>	9	6,5	10	11-29	11-25	9-28
<b>CD16-56</b>	25,8	16,25	12,1	5-28	8-28	8-30
<b>HLA DR</b>	36	49,25	31,2	18-38	17-31	16-35

**d) B lenfositlerdeki TACI ekspresyonunun değerlendirilmesi:** Hastalar ve aynı yaş grubundaki sağlıklı bireyler 10 yaş altı ve 10 yaş üstü olarak gruplandırılarak, toplam dört grup oluşturuldu. Hastalara ve kontrollerde lenfositlerde TACI sunumu yüzde olarak belirlendi. TACI sunumu ayrıca CD20+ B hücreleri kapılarak ortanca floresan yoğunluğuna bakılarak (MFI) değerlendirildi. Lenfositlerde TACI sunumu yüzde olarak karşılaştırıldığında hastalarla kontroller ve hastaların ve kontrollerin kendi içindeki karşılaştırmalarında anlamlı bir fark yoktu. CD20+ B hücrelerinde TACI sunumu (MFI) 10 yaş üstündeki sağlıklı bireylerde, 10 yaş ve altındaki sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ). SDİY'li hastalarda ise anlamlı düzeyde olmasada 10 yaş üstündeki hastalarda 10 yaş ve altındaki hastalara göre yaşla TACI sunumunun artma yerine azaldığı izlendi ( $p>0,05$ ). Hasta ve kontrol gruplarının CD20 kapısındaki yüzde ve MFI olarak TACI ekspresyonları şekil 8 ve şekil 9'da gösterildi.



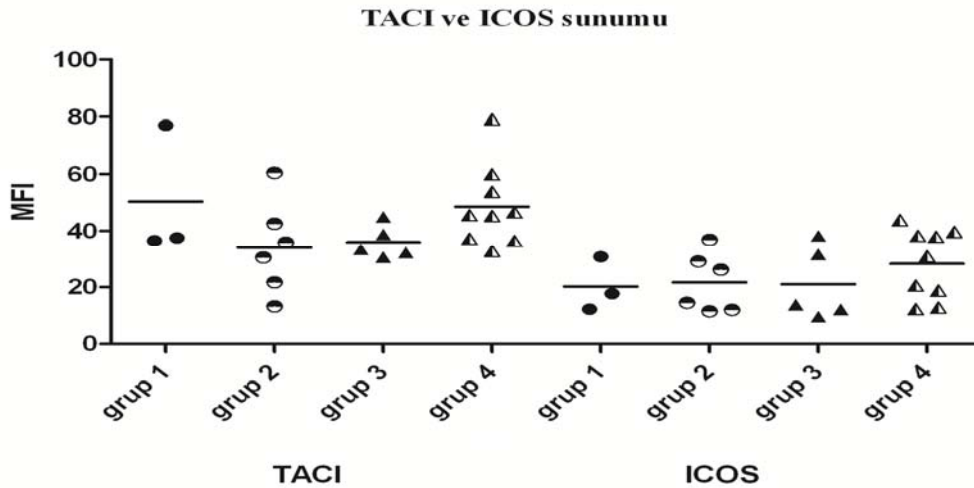


**Grup 1:** 10 yaş altı SDİY'li hastalar. **Grup 2:** 10 yaş üstü SDİY'li hastalar

**Grup 3:** 10 yaş altı sağlıklı grup. **Grup 4:** 10 yaş üstü sağlıklı grup

**Şekil 8:** SDİY'li hastalar ve kontrollerde lenfositlerde yüzde olarak TACI sunumu

**e) T lenfositlerdeki ICOS ekspresyonunun değerlendirilmesi:** T lenfositlerdeki ICOS ekspresyonları CD4 kapısı üzerinden MFI tekniğiyle değerlendirildi. Gruplar içi ve gruplar arası değerlendirmelerde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Hasta ve kontrol gruplarının ICOS ekspresyonları (MFI) şekil 9'da gösterildi.

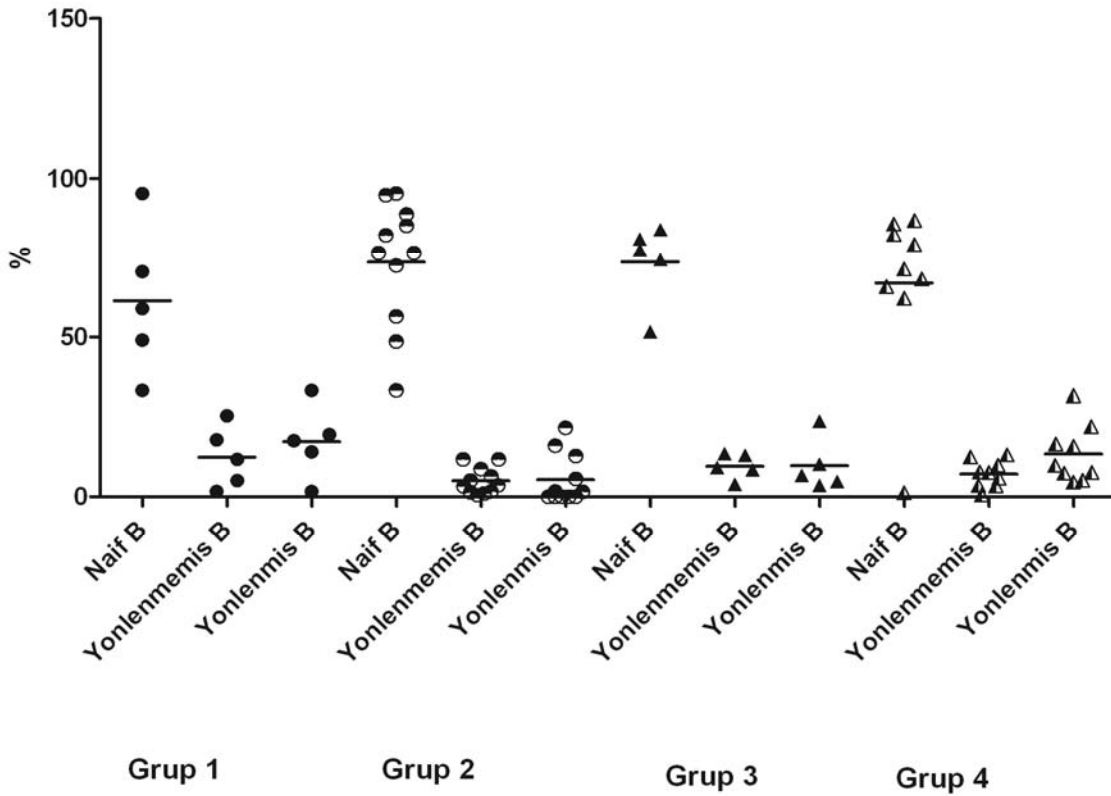


**Grup 1:** 10 yaş altı SDİY'li hastalar. **Grup 2:** 10 yaş üstü SDİY'li hastalar

**Grup 3:** 10 yaş altı sağlıklı grup. **Grup 4:** 10 yaş üstü sağlıklı grup

**Şekil 9:** SDİY'li hastalarda ve sağlıklı kontrollerde ICOS ve TACI sunumu (MFI)

**f) Naif, yönlendiş ve yönlendişmemiş B lenfositlerin değerlendirilmesi:** Hastalarda ve sağlıklı bireylerde naif, yönlendiş ve yönlendişmemiş B hücreleri yüzde olarak değerlendirildi. Naif ve yönlendişmemiş B hücrelerinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel değerlendirilmelerinde anlamlı farklılık saptanmazken, yönlendiş B hücrelerinin 10 yaş üstü SDİY'likli hastalarda (grup 2) 10 yaş altı SDİY'likli hastalardan (grup 1) ve 10 yaş üstü kontrollerden (grup 4) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu tespit edildi ( $p < 0,05$ ). Kontrol grubunda ise yönlendiş B hücreleri 10 yaş üstünde 10 yaş ve altındaki bireylere göre anlamlı olmasa da daha yüksekti ( $p=0,43$ ). Hasta ve sağlıklı bireylerin B hücre alt grupları Şekil 10'da gösterildi.



**Grup 1:** 10 yaş altı SDİY'li hastalar. **Grup 2:** 10 yaş üstü SDİY'li hastalar

**Grup 3:** 10 yaş altı sağlıklı grup. **Grup 4:** 10 yaş üstü sağlıklı grup

**Şekil 10:** Hasta ve sağlıklı kişilerde naif, yönlendiş, yönlendişmemiş B hücrelerinin oranları

## **8- Mutasyon analizleri:**

Akım sitometrisi ile lenfositleri normal olan bir hastanın, B lenfositlerinde CD19 sunumunun olmadığı tespit edildi. Bu hastada diğer B hücre belirteçlerinin oranı normaldi. Hastanın kanı ERASMUS'a gönderilerek CD19 geni mutasyon açısından değerlendirildiğinde; CD19 geninde ekson 6'da adenin insersiyonu olduğu saptandı. Mutasyonun 328. aminoasitte prematür stop kodona yol açtığı tespit edildi. Hastanın tekrarlayan enfeksiyonu olan kuzeninde B hücrelerinde CD19 sunumunun olmadığı saptandı. Bu hastada da aynı mutasyon tespit edildi. Ayrıca SDİY nedeni ile takip edilen üç kardeşte kromozom 2'de bugüne kadar bildirilmemiş yeni bir mutasyon tespit edildi (yayınlanmamış veri). SDİY tanısı ile takipli bu hastaların kuzeni de aynı mutasyon yönünden halen analiz edilmektedir.

## **9- Tedavi:**

Tanı konulan 16 hastaya IVIG tedavisi başlandı. Evans sendromu tanısıyla takip edilen iki hastaya immünglobulinlerinin çok düşük olmaması ve hastalarda sık enfeksiyon geçirme hikayesinin olmaması nedeni ile sadece antibiyotik (bactrim) profilaksisi başlandı. Bronşektazisi olan sekiz hastaya IVIG tedavisine bactrim eklendi. Alerjik semptomları olan hastalara semptomatik tedavi başlandı. Tanılarında bronşektazisi olan iki kardeş hastaya akciğer enfeksiyonlarının kontrol altına alınamaması nedeniyle sol alt lobektomi yapıldı.

## 5. TARTIŞMA

Primer immün yetmezlikler, vücudun savunma sistemindeki bozukluğa bağlı olarak tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize, otoimmünite, otoinflamatuvar veya hemofagositoz sendromlarının da görülebildiği heterojen bir hastalık grubudur (Bonilla ve ark 2005, Geha ve ark 2007).

PİY grubundan olan SDİY, immün yetmezlikler içinde en yaygın olarak görülen hastalıklardır. İki veya daha çok immünglobulinde düşüklüğün (düşük IgG, IgA veya IgM) olması ve bozulmuş antikor yanıtı ile karakterizedir. Etnik farklılıklara bağlı olarak değişmekle birlikte batı ülkelerde prevalansı 1/25.000'dir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, 5-10 yaş ve 20-30 yaşlarında daha sık görülmektedir. Cinsiyet dağılımı yönünden farklılık bildirilmemektedir (Salzer ve ark 2009).

Avrupa'da 2004-2011 yılları arasında 41 ülkeyi içeren internet bazlı yapılan bir çalışmada ESID kriterlerine göre primer immün yetmezlik tanısı alan hastaların %21'ini SDİY oluşturmaktaydı (Gathmann ve ark 2012). Razael ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında İran'lı 930 PİY'li hastanın 193'ünün (% 20), Shabestari ve arkadaşlarının (2007) kuzeybatı İran'da yaşayan Türk etnik grubunu değerlendirdiği çalışmada 59 PİY' li hastanın 11 (%18)' inin SDİY tanısı aldığı saptanmıştır. SDİY tanılı hastalarındaki yüksek oranı akraba evliliğinin sıklığıyla açıklanmıştır (Razael ve ark 2006, Shabestari ve ark 2007). Polikliniğimizde PİY nedeniyle takip ettiğimiz 1163 hastanın 18'i (%1,5) SDİY tanısı almıştır. Literatüre göre SDİY'li hasta oranının düşük olması, SDİY'in heterojen bir hastalık olup, daha çok ileri yaşlarda semptomların başlamasından ve sık enfeksiyon geçirme dışında kliniği olan hastaların tanı alamamasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Urschel ve arkadaşları (2009) çalışmasında SDİY tanılı 15'i (%47) erkek ve 17'si (%53) kız 32 hastanın ortalama tanı yaşını 10,5 yaş olarak bulmuştur (Urschel ve ark 1999). Llobet ve arkadaşları (2010) SDİY tanılı 15'i (% 68) erkek ve 8'i kız (% 32) 22 İspanyol hastanın ortalama tanı yaşını 7,8 yıl olarak bulmuştur (Llobet ve ark 2009). Aghamohammadi ve arkadaşlarının (2005) İranlı 65 hastada yaptıkları çalışmada ortalama tanı yaşını erkeklerde 7,1, kızlarda 8,6 ortalama 6,1 yıl olarak bulunmuştur. Şikâyetlerin ortalama başlama yaşı 9 ay, tanıda gecikme 5,1 yıl olarak bulunmuştur (Aghamohammadi ve ark 2005). Hastalarımızın % 50'i erkek (n:9), % 50'i kız (n:9) olup, tanı anında yaş ortalaması 9,4±4,6/yıl, semptomların başlangıç yaşı ortalaması 4,7±4,9 /yıl, tanıda gecikme

literatüre benzer oranda  $4,7\pm 3,1$ / yıl olarak saptandı. Hayatta olan 17 hastanın ortalama yaşı  $14\pm 5,5$ /yıl olup, hastalar tanı aldıktan sonra ortalama  $4,4\pm 3,9$  yıl süreyle izlendi.

SDİY patogeneğinde birden fazla mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Selektif Ig A eksikliği olan kişilerin birinci dereceden akrabalarında SDİY görülmesi ve IgA eksikliği olan olgularda zaman içinde SDİY gelişmesi nedeniyle bu hastalıkların benzer genetik temele sahip olduğu düşünülmektedir. SDİY ve IgA eksikliği olan olguların %25 'inde ailevi kalıtım gözlenmiştir (Forte ve ark 2000, Vorechovsky ve ark 2000, Scharenberg ve ark 2006). Hastalarımızın 11'inde (%61,1) anne ve babası arasında üçüncü dereceden akrabalık, 3 hastada (%16,6) dördüncü dereceden akrabalık tespit edildi. Geri kalan 4 (%22,2) hastada ise anne-baba arasında akrabalık yoktu. Hastaların %61,1'inde (n:11) ailede benzer yakınmaları olan birey öyküsü, %33,3'ünde (n:6) PİY nedeniyle ölen kardeş, %27,7'sinde (n:5) immün yetmezlik nedeniyle ölen akraba öyküsü saptandı. Akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde otozomal resesif mutasyonların sık görüldüğü düşünülmektedir. Bronşektazisi olan 8 hastamızın 6'sının (%75) anne babası arasında akrabalık vardı. Bu durum resesif kalıtmalı hastalarda hastalığın daha ciddi seyirli olabileceğini düşündürmektedir.

SDİY'li hastalarda eksik antikor üretimine bağlı üst ve alt solunum sistemini (otit, sinüzit ve pnömoni) etkileyen bakteriyel enfeksiyonlar, dirençli sinüs enfeksiyonları daha sık olmakla birlikte, cilt ve diğer organlarda apse, menenjit, idrar yolları enfeksiyonu, *Giardia* türlerine bağlı uzamış ishaller de görülebilmektedir (Scharenberg ve ark 2006). Cunningham–Rundles ve Bodian'ın (1999) çalışmasında SDİY tanısı koyulan hastaların %76,6'sının tanıdan önce en az bir kez pnömoni geçirdiği, hastaların %98' inin tekrarlayan sinüzit, otit, bronşit geçirdiği tespit edilmiştir. Urschel S ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada hastaların tedavi öncesinde %78'inin tekrarlayan sinüzit, %78'inin pnömoni, %88'inin bronşit, %34'ünün tekrarlayan gastroenterit geçirdiği saptanmıştır. Bu hastalarda %34 oranında bronşektazi olduğu tespit edilmiştir (Urschel ve ark 2009). Hastalarımızın %72,2'si (n:13) sık enfeksiyon şikâyeti ile başvurmuş, yapılan tetkikler sonucunda SDİY tanısı almıştı. Hastalarımızda literatüre benzer oranda, tedavi öncesinde % 77,8'inde (n:14) tekrarlayan ASYE, % 38,9'unda (n:7) tekrarlayan gastroenterit, % 61,1'inde (n:11) tekrarlayan ÜSYE saptandı.

Bronşektazi, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı parankim ve havayollarında kalıcı zedelenmeler sonucu inflamatuvar destrüksiyonuna bağlı olarak gelişen, hava yollarının geri dönüşümsüz dilatasyonudur. SDİY'li hastaların akciğer bulgularının izlemi için 2-3

yılda bir HRCT ile görüntüleme önerilmektedir (Scharenberg ve ark 2006, Kim 2012). Aghamohammadi ve arkadaşlarının SDİY’li hastalarda yaptıkları çalışmada 65 hastanın %24,6 ünde; Manson ve arkadaşlarının çalışmasında 37 hastanın %54’ünde tekrarlayan pnömonilere bağlı bronşektazi bildirilmiştir (Manson ve ark 1997, Aghamohammadi ve ark 2005). Hastalarımızın 6’sında tanı anında bronşektazi varken, iki hastada IVIG tedavisi altındayken takiplerinin 2 ve 4. yıllarında bronşektazi (%44,4) saptandı. Bu durum SDİY’li hastaların yakın izlenmesi gerektiğine ve bu hastalarda akciğer enfeksiyonlarının iyi tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Carvalho-Costa ve arkadaşlarının 2011’de yaptıkları çalışmada; SDİY ve XLA hastalarında gelişen akciğer komplikasyonlarının hastaların tanı yaşı, şikâyetlerinin başlama yaşı ve IVIG tedavisi süresiyle ilgili olmadığı, IVIG tedavisi öncesi geçirilen akciğer enfeksiyon sıklığıyla ilişkili olduğunu tespit edilmiştir (Carvalho-Costa ve ark 2011). Aghamohammadi ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada, SDİY hastalarda tanının erken konulması ve tedaviye başlanması gelişebilecek akciğer komplikasyonlarına karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (Aghamohammadi ve ark 2010). Bizim hastalarımızdan tanı anında kronik akciğer bulguları olmayan 8 hastanın tanı almada ortalama gecikme süresi 2,4 yıl iken, ASYE sıklığı 2,1/yıl; kronik akciğer bulguları olan 10 hastada gecikme süresi 6,5/ yıl, ASYE sıklığı 7,6/yıl olarak saptandı. Hastalardan 10’unda semptom başlama yaşı 2 yaş ve altındayken, bu hastaların 6’sında bronşektazi saptandı. Biz yaptığımız çalışma sonucunda, hastalarımızda gelişen akciğer komplikasyonlarının tanı alma yaşındaki gecikme, semptomların erken yaşta başlaması ve tedavi öncesi geçirilen enfeksiyon sayısı ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Bu durum erken tanı ve tedavinin komplikasyonları önlemede ve enfeksiyon sıklığını azaltmadaki önemini göstermektedir.

Annick ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada SDİY hastalarının toraks tomografilerinde %25-36 oranında bronşektazi, %25 noduler lezyonlar, %11 buzlu cam görünümü, %8 septalarda incelmeye, %9-15 oranda hava hapsi saptadı (Annick ve ark 2010). Bizim hastalarımızdan 16’sına tanı sırasında toraks BT çekilmişti. Bu tomografiler değerlendirildiğinde: % 37,5’inde bronşektazi, %25’inde nodül, % 25’inde lenfadenopati, %6.25’inde buzlu cam görünümü ve % 12,5’inde normal akciğer parankimi saptandı. Bu oranlar literatür ile uyumlu idi.

SDİY’li hastaların %76,9’unun tekrarlayan veya persistans ishal şikâyetinin olduğu bildirilmektedir. Bu ishallerin enfeksiyon, superenfeksiyon, gıda alerjisi, otoimmünite bağlı

olabileceği ileri sürülmektedir. *Giardia* ve *Campylobacter jejuni* gastrointestinal infeksiyonlarda ön planda bildirilen etkenler olarak görülmektedir. SDİY olan olgularda Crohn ve ülseratif kolit sıklığında normal popülasyona göre artış bildirilmektedir (Aghamohammadi 2005). Hastalarımızın %38,9 'unda (n:7) tekrarlayan ishaller tespit edildi. Hastalarımızın gaita mikroskopisi ve kültürlerinde herhangi bir etken gösterilemedi. Hastaların tümünde büyüme geriliği saptandı. Bir yıldır kanlı ishali devam eden bir hastaya yapılan kolonoskopide E. Vermicularise rastlandı. Hastanın semptomları yoğun antiparaziter tedavi ile kontrol altına alındı.

SDİY'li hastalarda yineleyen infeksiyonlara ek olarak otoimmün hastalık insidansında artış mevcuttur. Sistemik lupus eritematozus, juvenil idiyomatik artrit, Sjögren sendromu, psöriazis, tiroidit, ITP, otoimmün hemolitik anemi, çölyak bildirilen otoimmün hastalıklar arasındadır. En sık ITP ve otoimmün hemolitik anemi görülmektedir. İmmün yetmezlik ile sitopeni arasındaki ilişki net olmasa da T hücre regülasyon defekti, sitokin defekti, anormal apoptozis, anormal immünglobulin üretimiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Scharenberg ve ark 2006). Urschel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 32 hastanın %31'inde otoimmün hastalık olduğu (hemolitik anemi, trombositopeni, artrit, vaskülit, çölyak, diyabet, vitiligo, psöriazis) bildirilmiştir (Urschel ve ark 2009). Chapel ve arkadaşlarının 2008'de yaptıkları çalışmada SDİY'li hastaların %11-12'sinde sitopeni olduğu saptanmıştır (Chapel and Cunningham-Rundles 2009). Biz hastalarımızın 7'sinde (%38,8) tanı ve takipleri sırasında otoimmünite (sakroileit, trombositopeni, anemi, nötropeni, tiroidit, vitiligo, juvenil idiyomatik artrit, SLE) tespit ettik. İki hastada Evans sendromu, bir hastada otoimmün nötropeni olmak üzere üç hastada otoimmün sitopeni saptadık. On yaş üzeri tanı olan çocuklarda otoimmün hastalık, otoimmün sitopeni ve otoantikör yüzdesinde 10 yaş altı çocuklara göre anlamlı olarak yükseklik saptanması, otoimmünite bulgularının ilerleyen yaşlarda ortaya çıktığını göstermektedir. Bu durum bu hastalara aralıklı olarak tam kan incelemesi yapılması ve sitopeni açısından izlem yapılmasının önemini göstermektedir.

SDİY olan hastaların %5'inde eklemlerde ve üriner sistemde mycoplasma enfeksiyonları bildirilmektedir. Romatoid artrit, juvenil idiyomatik artrit gibi eklemlerle ilişkili romatolojik hastalıklar ise SDİY'lerde %1 ile %10 oranında bildirilmiştir. Sık olmamakla birlikte, SLE tanısı alan hastaların yarısında takibinin 5. yılında SDİY geliştiği saptanmıştır. Gonzalez-Gay MA ve arkadaşları (1993) poliartrit ile başvuran bir hastada hipogammaglobulinemi tespit ederek SDİY tanısı koymuşlardır (Gonzalez- Gay ve ark

1993, Agarwal ve Cunningham-Rundles 2009). Hastalarımızdan sadece 3'ünde (birisi JIA, birisi ankiroz an spondilit diğeri SLE) takip sırasında romatolojik hastalık gelişmiştir. Bunlardan birisinde sadece nonsteroid antiinflatuar tedavi ile semptomlar kontrol altına alınmış, diğ erlerinde ise kortikosteroid tedavisi başlanmak zorunda kalınmıştır. Bu nedenle bu hastalarda takip sırasında romatolojik hastalıklar gelişebileceğ i akılda bulundurulmalı ve hastalar dönem dönem bu yönden değ erlendirilmelidir. Özellikle yineleyen infeksiyon öyküsü olan artritli hastalarda SDİY tanısı mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

SDİY hastalarının %2-8'inde non-hodgkin lenfoma bildirilmiştir. Bu lenfomalar çoğ unlukla B hücre tipinde, iyi diferensiy e ve EBV negatiftir. Genellikle 6-7. dekattaki hastalarda görülmekle birlikte erken yaştaki hastalarda da bildirilmiştir. Lenfoma gelişiminin lenfoid hiperplazi, granüloamatöz hastalık, serum IgG, IgM birikimi ile ilişkili bulunmuştur (Chapel and Cunningham-Rundles 2009). Hastalarımızın 5 yıllık takiplerinde sadece bir hastada B hücreli lenfoma gelişmiştir. Bu hasta ateş, hepatosplenomegali ve pansitopeni için tetkik edilirken EBV IgM ve IgG negatif bulunmuş, EBV PCR ise pozitif bulunmuştur. Hastanın kemik iliğ i aspirasyonunun mikroskopik incelemesi normal iken kemik iliğ i biyopsisi ile lenfoma tanısı konulmuştur. Servikal lenf nodu biyopsisi de B hücreli intermediate non-hodgkin lenfoma ile uyumlu olarak değ erlendirilmiştir. Bu durum SDİY'li hastalarda ateş etiyolojisi araştırırken viral ajanların akılda bulundurulması gerekliliğ ini ve bu hastalarda spesifik antikor yanıtı bozukluğ u nedeni ile serolojik testlerin viral enfeksiyonları dışlamada yeterli olmadığını göstermektedir. Ayrıca belirgin organomegalisi olan hastalarda kemik iliğ i aspirasyonu normal olsa da kemik iliğ i biyopsisi yapılmalıdır.

SDİY'li hastalarda pulmoner obstruktif hava yolu hastalığ ının sık görüldüğü bildirilmektedir. Astım bu hastalarda daha çok intrensek astım (IgE aracısız) şeklinde olup inflamasyona ikincildir. Bu hastalarda çoğ u zaman total IgE ve spesifik IgE düzeyleri, deri prick testleri normaldir. Agondi ve arkadaşlarının yaptığ ı çalışmada SDİY'li 62 hastanın %46,7'sinde astım öyküsü, %43,5'inde atopi öyküsü pozitif iken ancak %29'unda alerjik astım saptanmıştır (Agondi ve ark 2010). Llobet ve arkadaşlarının yaptığ ı çalışmada 22 SDİY'li hastanın 11 inde alerjik rinit ve atopik dermatit semptomları görülmüş, prick testi yapılan 7 hastanın sadece üçünde prick testinde pozitiflik saptanmıştır (Llobet ve ark 2009). Bizim hastalarımızın sadece 3'ünde (%16,6) astım semptomları vardı. Bir hastada alerjik rinit (%5,5), bir hastada non-alerjik rinit (%5,5), 4 hastada (%22,2) atopik dermatit, 2 hastada ürtiker (%11,1) saptandı. Hastalarımızın birinde inhalasyon prikte çimen polen



pozitifliği, bir hastada ise sınırdaki IgE yüksekliği saptandı. Biz çalışmamızda, hastalarımızdaki alerjiyle ilgili semptom ve laboratuvar bulgularındaki düşüklüğün, B hücrelerindeki bozulmuş izotip dönüşümüne bağlı IgE üretimindeki defekte bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Bazı sendromik hastalıklar (Netherton Sendromu, Down Sendromu, 22q11.2 delesyon Sendromu, CHARGE Sendromu gibi) hipogammaglobinemi ile seyrettiğinden ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir (Scharenberg ve ark 2006). Hastalarımızın sadece ikisinde ayak tırnaklarında distrofi, mental retardasyon, pitozisi içeren sendromik özellikler saptandı. Fakat bu iki hastanın diğer klinik bulguları Netherton, Down, 22q11.2 delesyon ve CHARGE sendromu ile uyumlu değildi. X'e bağlı agammaglobulinemide genellikle izlenmeyen lenfadenopati ve splenomegali SDİY'de %20-40 hastalarda bildirilmektedir. Hastalarda hepatit C enfeksiyonu, kronik aktif hepatit, primer bilier siroz gibi otoimmüniteye bağlı hepatomegali de sık görülmektedir (Chapel and Cunningham-Rundles 2009). Hastalarımızın tanı anındaki fizik muayenesinde %33,3'ünde (n:6) organomegali, %11,1'inde lenfadenomegali vardı. Ayrıca 11'inin (%61,1) tonsil dokusu tanı anında hipoplazikti. Bu hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı büyüme geriliği de görülebilmektedir. Urschel ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada 32 hastanın %28'inde büyüme geriliği bildirilmiştir (Urschel ve ark 2009). Hastalarımızın tanı anında %61,1'inde büyüme geriliği mevcuttu. Bu durum büyüme geriliği olan hastalarda tekrarlayan enfeksiyonların sorgulanması gerekliliğini ve tekrarlayan enfeksiyonu olan hastaların ise immün yetmezlik açısından tetkik edilmesi gerektiğini göstermektedir.

SDİY'li hastalarda immünglobulin seviyesindeki düşüklüğe bağlı olarak özellikle bakteriyel enfeksiyonlar sık görülmektedir. T hücre defekti olan hastalar ise virüslere özellikle herpes ailesinden virüslere ve sistemik fungal enfeksiyonlara yatkın hale gelmektedir ( Borish ve ark 2011). Verrü SDİY'lilerde yaygın değildir fakat çok yaygın ve şiddetli verrüleri olan hastalar da bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada verrü tespit edilen 3 hastada T hücrelerde lenfopeni ve T hücrelerinin mitojene yanıtında bozukluk saptanmıştır. T hücre sayısı normal olup T hücre proliferasyonu düşük olan bir hastada da yaygın verrü bildirilmiştir. Verrü gelişiminde T hücre defekti katkıda bulunmakla birlikte genetik yatkınlığın da etkili olduğu düşünülmektedir (Leiding ve Holland 2012). Hastalarımızın tanı ve takipleri sırasında 5 hastada verrü saptandı. Dördünde verrüler ellerde lokalize, birinde tüm vücutta yaygındı. Bu hastalardan 4'ünde tam kanda lenfopeni vardı. Beş hastanın 4'ünde CD4+yardımcı T hücre oranı, birinde ise lenfositlerin proliferatif yanıtı

düşük bulundu. Ayrıca hastalarımızın 3'ünde tanıda tekrarlayan labial herpes enfeksiyonu öyküsü vardı. Bu hastaların LBT'leri normal olup, 2 hastada total T hücreleri normalken, yardımcı T hücrelerde düşüklük saptandı. Bu bulgular tekrarlayan viral enfeksiyonu olan hastaların immün yetmezlik özellikle de T hücre yetmezliği açısından değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Porter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15 SDİY'li hastanın 11'inde aftöz ülserasyon, psödomemranöz kandidiazis, diş minesinde incelleme şeklinde oral lezyonlar saptanmıştır (Porter ve Scully 1993). Urschel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %22'sinde ciltte tırnak mantarı, %9'unda ağızda aft, %16'sında parazitoz saptanmıştır (Urschel ve ark 2009). Hastalarımızın 3'ünde (%16,6) ciltte mantar enfeksiyonu, 4'ünde (%22,2) tekrarlayan moniliazis, %11,1'inde parazitoz görülmüştür.

Hastaların tanı anında imunglobulin düzeylerinden en az biri düşüktü. Tanı anında hastaların %16,7'sinde sadece Ig A eksikliği, %5,6'sında IgA+ Ig M eksikliği, %27,8'inde IgA+ IgG düşüklüğü, %16,7'sinde IgM+IgG düşüklüğü, %33,3 hastada IgA+Ig M+IgG düşüklüğü saptandı. 5 yıllık takip edilen 10 hastanın tümünde en az bir immünglobulin düşüklüğü tespit edildi. Urschel'in yaptığı çalışmada SDİY nedeniyle takip edilen 34 hastanın % 75,4'ünde IgA düzeyi, % 67,7'sinde ise IgM düzeyi yaşa göre normal değer 2 SD altında bulunmuştur (Urschel ve ark 2009). Hastalarımızın %83,3 'ünde Ig A eksikliği, %55,5'inde Ig M eksikliği, %77,7'sinde IgG eksikliği saptandı. Düşük serum IgG düzeyi SDİY'li hastalık tanısı koymak için en önemli laboratuvar kriterlerinden birisi olup, sık enfeksiyon geçiren hastalarda tek bir normal IgG düzeyi SDİY tanısını dışlatmaz. Sık enfeksiyon geçiren özellikle 10 yaş altı bazı hastalar ESID kriterlerine göre SDİY tanısı için gerekli kriterleri karşılamamaktadır. Bu hastalarda daha sonra tekrar immünglobulin düzeyleri ve antikor yanıtları kontrol edilmelidir. Bu değerlerde zamanla düşüş gözlenebilmektedir (Scharenberg ve ark 2006).

Ramona ve arkadaşlarının çalışmalarında tedavi öncesi düşük IgG düzeyinin pnömoni ve ciddi bakteriyel enfeksiyonlar için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (Sanchez – Ramona ve ark 2008). Chapel ve arkadaşları ise tanı öncesinde geçirilen ciddi enfeksiyonların düşük IgG düzeyi ile ilişkili olmadığını saptamışlardır (Chapel ve ark 2008). Tanı anında IgG'si düşük olan 14 hastamızın birinde plevral efüzyon, pnömoni, 4 hastada kronik akciğer hastalığı (%27,7), bir hastada menenjit, bir hastada sepsis gelişti. Bu bulgular IgG düzeyinin düşük olmasının tekrarlayan veya ciddi enfeksiyonlar için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Bu hastalarda periferik kanda B lenfosit sayısı X'e bağılı agammaglobulineminin aksine normal olduğu bildirilmektedir. Ancak son yıllarda SDİY olguların B lenfosit serilerinde apoptozu indükleyen CD95 ekspresyonunda artış, buna karşın apoptozisi önleyen CD38 ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir. Invitro çalışmalarda SDİY'li olgularda B ve T hücrelerinde normal olgulara oranla artmış spontan apoptoz bildirilmiştir. SDİY'li hastaların çoğu normal T hücre sayısına sahipse de lenfositlerin in vitro mitojen ya da spesifik antijen ile uyarıya yanıt veremediği ve T lenfositlerde fonksiyonel defekt olduğu düşünölmektedir (North ve ark 1991, Jaffe ve ark 1993, Guo ve Saxxon 1995, Saxon ve ark 1995). Fakat T hücre yetersizliğinin varlığı SDİY tanısı için gerekli değildir, çünkü hastaların sadece %20'sinde proliferatif cevap bozulmuştur (Jaffe ve ark 1993). Hastalarımızın 7'sinde PPD'ye yanıtızlık saptanırken, 2'sinde (%14,2) mitojen olan fitohemaglutinine T lenfositlerin proliferatif yanıtlarında yetersizlik saptandı. Bu oran literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Chapel ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmalarda SDİY hastalarında B hücrelerinin sayısının çok değişken olduğu gösterilmiştir. Hastaların %12'sinde B hücresi saptanmazken, %12'sinde düşük, %54'ünde normal, %5'inde belirgin yüksek, %19'unda hafif yükseklik saptanmıştır (Chapel and Cunningham-Rundles 2009). Hastalarımızın en dikkat çekici özelliğini ortalama 5 yıllık takibi olan 10 hastanın 8'inde B hücre sayısının tanı sırasında düşük olması ve 5 yıllık takip sonrasında bu düşöklüğün belirginleşmesi idi. Bu durum SDİY'likli hastalarda B hücre defektinin zaman içinde belirginleştiğini göstermektedir. Bilindiği gibi SDİY'in 2. ile 3. dekadlar arasında pik yaptığı bildirilmektedir. Bunun nedeni B hücre defektinin bu yaşlarda belirginleşmiş olması olabilir.

SDİY'de antijen spesifik T hücrelerinin eksikliği önemli bir bulgudur. CD4+T hücreleri düşük olan ve CD4/CD8 oranı tersine dönen hastalarda fırsatçı enfeksiyonların, splenomegali, granölamatöz hastalık, lenfoma, gastrointestinal hastalığın klinik seyrinin daha ağır olduğu ve bu hastalarda bronşektazi ve otoimmün hastalık gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Ardeniz ve Cunningham-Rundles 2009). Hastalarımızın tanı anında %61,1'inde CD4/CD8 oranında düşöklük gözlenirken, bronşektazisi olan 8 hastanın 6'sında (%75), otoimmünitesi olan 7 hastanın 2'sinde, organomegalisi olan 6 hastanın 3'ünde, CD4/CD8 oranının birin altında (<1) olduğu saptandı. Bu durum hastalarda sadece CD4+T ve CD8+T hücre oranına bakmanın yeterli olmadığını, mutlaka CD4/CD8 oranına da dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu oranı düşük olan

hastalarda yakın izlem yapılarak enfeksiyonlar sırasında daha agresif yaklaşmak gerekebilir.

B hücrelerinin germinal merkezde aktifleşmesiyle yönlenmiş hafıza B hücreleri oluşmaktadır. SDİY'li hastaların %50-75'inde yönlenmiş hafıza B hücrelerinde düşüklük saptanmıştır. Casetti ve arkadaşları (2005) yaptıkları çalışmada ciddi alt solunum yolu enfeksiyon sıklığının düşük hafıza B hücreleri ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Lai Guan ve ark 2004, Carsetti ve ark 2005). Son yıllarda SDİY'ler hafıza B hücreleri ve yönlenmiş (class-switched) hafıza B hücreleri sayısına göre sınıflandırılmıştır. Hafıza B hücre sayısı pnömoni gelişimi, otoimmünite, splenomegali, granülatöz hastalıklar açısından prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir (Detkova ve ark 2007). Hastalarımızı 10 yaş altı ve üstü olarak ayırdığımızda, 10 yaş üstü hastalarda immünglobulin yapma yönünde yönlenmiş hafıza B hücrelerinin 10 yaş ve altı hastalara ve 10 yaş üstündeki sağlıklı bireylere göre anlamlı oranda düşük olduğu gözlemlendi. Ayrıca izohemaglutinin değerlerinin 10 yaş üstünde daha düşük değerde olması bu hastalarda yönlenmiş hafıza B hücrelerindeki düşüklüğü göstermesi açısından dikkat çekicidir. Beş yıllık izlemi olan 10 hastanın 8'inde izlemde CD19+B hücre sayısının giderek düşmesi bu hastalarda B hücre defektinin yaşla belirginleştiğinin diğer bir göstergesidir. Bu sebeple tekrarlayan enfeksiyonla başvuran hastaların CD19+B hücre ve yönlenmiş hafıza B hücre sayısının izlenmesinin tanıya yardımcı olabileceğine inanıyoruz. Başlangıçta özellikle de 10 yaş ve 10 yaş altı çocuklarda bu değerlerin normal olabileceği zaman içinde azalabileceği unutulmamalıdır. Hatta bu hastalarda yönlenmiş B hücrelerinin yaşla azalmasından dolayı başlangıçta antijen spesifik antikor yanıtı normal olabileceği bildirilmektedir. Hastalar bu yönden mutlaka izlenmeli ve takiplerinde immünglobulin ve spesifik antikor yanıtları kontrol edilmelidir.

SDİY tanısı ve tedavisi için altta yatan genetik defekti bilmek şart değildir. Genetik defekti belirlemek hastalığın patogenezini anlamamıza, fenotip-genotip ilişkisini belirlememize, gelişebilecek komplikasyonları bilmemize, erken müdahale edilmesini sağlamamıza yardımcı olacak ve malignite patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. SDİY'li hastaların sadece %25'lik kısmında hastalık ile ilişkili mutasyon tanımlanabilmiştir (Scharenberg ve ark 2006). Hastalarımızdan sadece 5'inin genetik mutasyonu tanımlanmıştır. İki hastada CD19 geninde mutasyon, 3 hastada ise kromozom 2'de yeni bir mutasyon saptanmıştır. Bu hastaların sık enfeksiyon geçiren kuzeni de aynı

mutasyon açısından halen analiz edilmektedir. Hastalarımızın 12'sinin mutasyonu henüz bilinmemektedir.

CD19 geninde mutasyon sonucu B hücre proliferasyonu ve antikor yapımı bozulmaktadır. Otozomal resesif olarak kalıtılmasına rağmen nadir görülmesi tanı almayan vakaların olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalarda sık tekrarlayan bakterial enfeksiyonlar görülmekle birlikte otoimmün hastalıklara az rastlanılmaktadır (Kopecky ve Lukesova 2007). CD19 ekspresyonu olmayan kuzen olan iki hastamızda CD19 mutasyonu saptanmıştır. Her iki hastada da tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonları olup, tanı anında otoimmünite bulguları yokken şu an ikinci dekatta olan bir hastamızda artrit bulguları ve antinükleer antikor pozitifliği saptanmış ve SLE tanısı konulmuştur. İkinci hastamızda ise CD4+T hücrelerinde düşüklük ve T hücrelerinin mitojenlere proliferatif yanıtında düşüklük gözlenmiştir. Bugüne kadar toplamda 6 vaka bildirilmiştir ve bu hastalık hakkında bilgilerimiz henüz kısıtlıdır. Bu hastaların uzun süre izlemi ile hastalık hakkındaki bilgilerimizin artacağına inanıyoruz.

ICOS molekülü aktive T hücrelerinde bulunan ve T hücrelerinin B hücre, monosit ve dendritik hücrelere etki etmesini sağlayan pozitif co-stimulatördür. ICOS defekti daha çok erişkin hastalarda ve SDİY hastaların %5'inden azında görülmektedir. Hastalarda tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, splenomegali, otoimmün nötropeni, intestinal lenfoid hiperplazi ve neoplazi görülür. Bu hastalarda periferik B hücrelerinde düşüklük, yönelmiş hafıza B hücrelerinde düşüklük, hipogammaglobulinemi de tespit edilmiştir. BAFF-R ve TACI, TNF reseptör ailesinden olan hücre yüzey reseptörüdür. BAFF-BAFF-R etkileşimi periferik B hücrelerinin farklılaşmasında kritik öneme sahiptir. APRIL-TACI etkileşimi immünglobulinlerin izotip dönüşümünü ve T hücre bağımsız antikor yanıtını düzenler (Mackay ve Ambrose 2003, Salzer ve ark 2004). Yaş gruplarına uygun sağlıklı kontrollerle karşılaştırılan SDİY hastalarımızın TACI ve ICOS ekspresyonlarında anlamlı fark saptanmadı. Bugüne kadar bildirilen ICOS mutasyonlarının hepsi homozigot olup bu hastalarda ICOS ekspresyonları kontrollere göre belirgin düşük bulunmuştur. Bu sebeple hastalarımızda ICOS mutasyonu olma ihtimalinin düşük olduğunu düşünüyoruz. TACI geninde homozigot veya heterozigot mutasyonlar SDİY'e neden olabilmektedir. TACI genindeki homozigot mutasyonların TACI ekspresyonunda azalmaya neden olduğu bilinmektedir Heterozigot mutasyonlar ise otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Hastalarımızın 14'ünde akraba evliliği olması, otozomal resesif kalıtılan mutasyonların hastalıktan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple hastalarımızda TACI

mutasyon oranının da düşük olabileceğini düşünmekteyiz. Henüz tanımlanmamış otozomal resesif kalıtılan mutasyonların hastalıktan sorumlu olabileceğine inanmaktayız. Bu nedenle hastalarımıza genetik çalışma yapılması planlanmaktadır.

Son yıllarda erken tanı düzenli IVIG replasmanı ve antibiyoterapi ile bronşektazi, pulmoner fibrozis ve solunum yetmezliği gelişen hasta sayısında belirgin azalma olmuştur. Bununla birlikte düzenli IVIG replasmanına karşın solunum sistemi ve gastrointestinal sisteme ait inatçı enfeksiyonların devam ettiği de bildirilmektedir. Sürekli antibiyotik kullanımı için bilgiler net olmasa da yayınlar bronşektazi ve persistan enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik profilaksisini desteklemektedir (Sweinberg ve ark 1991). Buse ve ark (2002) IVIG tedavisinden önce hastaların %87'sinin, tedaviden sonra ise yalnızca %22'sinin en az bir kez pnömoni geçirdiğini saptamışlardır (Busse ve ark 2002). Rump ve arkadaşları SDİY'li hastalarda subkutan rekombinant IL-2 kullanmışlar, IVIG gereksinimi yönünden farklılık saptanmazken, enfeksiyon sıklığında azalma olduğu bildirilmiştir (Rump ve ark 1997). Hastalarımızda da IVIG tedavisi ile enfeksiyon sayısında ve hastaneye yatış oranında belirgin azalma izlenmiştir.

Bu hastalarda mortalite oranının %16,9-%19 olduğu bildirilmektedir. Kızlar için ortalama yaşam süresi 148 ay, erkekler için 103 ay olarak tespit edilmiş, beş yıllık sağ kalım oranının %60 olduğu bildirilmiştir (Aghamohammadi 2005). Mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu hastalıkta uygun ve düzenli tedavi ile komplikasyonların en aza indirilmesi amaçlanmaktadır. Hastalarımızdan 1'inde düzenli IVIG tedavisine rağmen (%5,5) sepsis, solunum yetmezliği gelişmiş ve hasta kaybedilmiştir.

Sık değişken immün yetmezlik heterojen bir hastalık grubu olup farklı yaşlarda ve farklı semptomlarla karşımıza çıkabilmektedir. Sık enfeksiyon geçiren, özellikle yineleyen akciğer enfeksiyonları olan çocuklar, mutlaka immün yetmezlik açısından tetkik edilmelidir. Bu hastalarda immünglobulin düzeylerinde düşüklük tespit edildiğinde hastalarda periferik kan lenfosit alt grup analizi ve antijen spesifik antikor yanıtları normal olsa da hastalar izleme alınmalı ve dönem dönem immünglobulin düzeyleri, spesifik antikor yanıtları, B hücre sayısı izlenmelidir. SDİY'likli hastalarda klinik tablonun 10 yaş üstünde oturacağı akılda bulundurulmalı ve bu hastaların CD19+B hücre sayıları ve yönlendirilmiş B hücre sayıları izlenmelidir. Bu hastalarda sık enfeksiyon ile birlikte otoimmünite, malignite, hemofagositik sendrom, sitopenilerinde görülebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle otoimmün hastalık, malignite ile başvuran hastalarda sık enfeksiyonların olup olmadığı sorgulanmalı, sık enfeksiyon varlığında ise bu hastalar

SDİY açısından tetkik edilmelidir. Erken tanı oluşabilecek komplikasyonları engelleyerek, hastalara iyi bir prognoz ve kaliteli bir yaşam sunacaktır



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızdaki SDİY tanısı alan hastaların çoğunluğunun başvuru nedenini tekrarlayan akciğer enfeksiyonları oluşturmaktadır.
2. SDİY'ler sık enfeksiyon yanında otoimmünite, malignite, hemofagositik sendrom, bronşektazi, sitopeniyle her yaşta farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir.
3. Tekrarlayan enfeksiyon bulgusu olmayan ilk kez beklenenden daha ağır enfeksiyon geçiren hastalıklarda da immün yetmezlik düşünülmelidir.
4. SDİY tanısı alan hastalar malignite, otoimmün hastalık, bronşektazi açısından takip edilmelidir.
5. T hücre defekti olan hastalarda verrü, tekrarlayan HSV enfeksiyonları gibi viral enfeksiyonlara daha sık rastlanmaktadır.
6. SDİY nedeniyle takip edilen hastalarda gelişen akciğer komplikasyonları, tanıdaki gecikme süresi, semptomların başlama yaşı ve tedavi öncesinde geçirilen enfeksiyon sıklığıyla ilişkilidir.
7. On yaş üstü çocuklarda CD19+B hücre sayısı ve yönelmiş B hücre sayısı 10 yaş ve 10 yaş altı hastalara ve sağlıklı bireylere göre daha düşük oranda bulunmuştur. Bu durum hastalığın klinik bulgularının 2. ve 3. dekadlar arasında pik yapmasını açıklamaktadır.
8. Çalışmamızda saptadığımız 10 yaş üzeri hastalardaki CD19+B hücre oranının ve yönelmiş B hücrelerdeki düşüklüğün, SDİY tanısı koymada yardımcı laboratuvar bulgusu olarak kullanılabileceği düşüncesindeyiz.
9. Primer immün yetmezlikler hayatı tehdit eden pediatrik acillerdir. Tanının erken konulması; dikkatli bir anamnez, aile hikâyesi, fizik muayene ve bunların laboratuvarla desteklenmesiyle mümkündür. Erken tanı ve tedavinin erken başlanması oluşabilecek komplikasyonları önlemeyi sağlayacaktır.



## **KAYNAKLAR:**

- Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009; 9: 347–352.
- Agematsu K, Futatani T, Hokibara S, Kobayashi N, Takamoto M, Tsukada S, et al. Absence of memory B cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2002; 103: 34-42.
- Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H, Moazzami K, Alizadeh H, Gharagozlou M. Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Respirology* 2010;15: 289-295.
- Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, Rezaei N, Kouhi A, Pourpak Z, et al. Clinical and Immunological Features of 65 Iranian Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Clinical and diagnostic laboratory Immunology.* 2005; 12: 825–832
- Agondi R. C, Barros M.T, Rizzo L.V, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy.* 2010; 65: 510-515
- Alachkar H, Taubenheim N, Haeney M.R, Durandy A, Arkwright P.D. Memory switched B cell percentage and not serum immunoglobulin concentration is associated with clinical complications in children and adults with specific antibody deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2006; 120:310-318.
- Annick A. J. M, van de Ven, Joris M, van Montfrans, Suzanne W. J. Terheggen-Lagro et al, A CT Scan Score for the Assessment of Lung Disease in Children with Common Variable Immunodeficiency disorders *Chest* 2010; 138:371 –379
- Ardeniz Ö, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clinical Immunology* 2009; 133:198-207
- Arumugakani G, Wood P, Carter C. R. D. Frequency of Treg Cells Is Reduced in CVID Patients with Autoimmunity and Splenomegaly and Is Associated with Expanded CD21<sup>lo</sup> B Lymphocytes. *J Clin Immunol* 2010; 30:292–300
- Balances-Galicia L, Ramirez – Vargas NG, Espinosa-Rosales F. Common variable immunodeficiency. A clinical approach. *Rev Invest Clin* 2010; 62: 577-582.
- Baris S, Ercan H, Cagan HH, Ozen A, Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in children with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 2: 514-521.
- Baskin Y, Yigitbası T, Afacan G, Akgun F, Dere R. Reference intervals for serum immunoglobulin ( IgG, IgA, IgM) and IgG subclasses in Healthy Subjects. *Turkish Journal of Biochemistry.* 2010; 35: 325-332.
- Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:415-421
- Bayry J, Hermine O, Webster DA, Lévy Y, Kaveri SV. Common variable immunodeficiency: the immune system in chaos. *Trends Mol Med.* 2005; 11: 370-376.

- Berglund LJ, Wong SW, Fulcher DA. B-cell maturation defects in common variable immunodeficiency and association with clinical features. *Pathology*. 2008; 40: 288-294.
- Bonilla F.A and Geha R.S. Common Variable Immunodeficiency. *Pediatric Research* 2009; 65: 13-19
- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas Z.K, Chinen J, Frank M.M, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 2-62
- Borish L, Ayars A.G, Kirkpatrick C.H. Common Variable Immunodeficiency Presenting as Herpes Simplex Encephalitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:541-543
- Borrow R, Richmond P, Kaczmarek E.B, Iverson A, Martin S.L, Findlow J, et al. Meningococcal serogroup C-specific IgG antibody responses and serumbactericidal titres in children following vaccination with a meningococcal A/C polysaccharide vaccine. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 2000; 28: 79–85
- Brouet JC, Chedeville A, Ferman J.P, Royer B. Study of the B cell memory compartment in common variable immunodeficiency. *Eur J Immunol*. 2000;30: 2516-2250.
- Bryant A, Calver NC, Toubi E, Webster AD, Farrant J. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and interleukin-2. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 56: 239-248
- Burmeister Y, Lischke T, Dahler A.C, Mages H.W, Lam K.P, Coyle A.J et al. ICOS controls the pool size of effector memory and regulatory T cells. *Journal of Immunol* 2008; 180: 774–782
- Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 1–9.
- Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:1001–1004
- Cambronero R, Sewell WA, North ME, Webster AD, Farrant J. Up-regulation of IL-12 in monocytes: a fundamental defect in common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2000;164:488-494
- Camcioglu Y. Risk Gruplarında Aşılama. *J Pediatr Inf*. 2011; 5: 10-14
- Carsetti R, Rosado MM, Donnanno S, Guazzi V, Soresina A, Meini A, et al. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:412–417.
- Carvalho I.K, Melo M.K, Bruno F.R, Synder-Cappione J.E, Nixon F.D. Kallas E.K. Skewed Distribution of Circulation Activated Natural Killer T (NKT) Cells in Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID) . *Plusone* 2010; 9: 1-8
- Carvalho-Costa B.T, Wandalsen G.F, Pulici G, Aranda S.C, Sole D. Pulmonary complication in patients with antibody deficiency. *Allergol Immunopathol* 2011; 39: 126-132

- Castigli E, Wilson SA, Gariby L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 2005; 37: 829-834.
- Castigli E. and Geha R.S. Mass Molecular basis of common variable immunodeficiency. *Allergy Clin Immunol* 2006; 117:740-746
- Chapel H and Cunningham-Rundles C. Update in understanding Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol.* 2009; 145: 709–727
- Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008; 112:277-286
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies) *Clin Immunol* 1999; 93: 190-197
- Costantino P, Viti S, Podda A, Velmonte M.A, Nencioni L, Rappuoli R. Development and phase 1 clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C. *Vaccine* 1992; 10: 691–698.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34–48.
- Cunningham-Rundles C, Cooper DL, Duffy TP, Strauchen J. Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *Am J Hematol.* 2002; 69: 171–178.
- Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, Lieberman P. Incidence of cancer in 98 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1987;7: 294-299.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C, Ochs HD, Martin S, Reiter-Wong M, Zhuo Z. Long-term low-dose IL-2 enhances immune function in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2001;100:181-190
- Cunningham-Rundles C. Autoimmune Manifestations in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2008; 28: 42–45.
- Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989; 9: 22–33.
- Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery E.A. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID) : a clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1800–1812
- Davies CW, Juniper MC, Gray W, Gleeson F, Chapel H.L, Davies R. Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. *Thorax* 2000; 55: 88-90.
- de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, Rodrigo M.J, de la Rosa D, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 745–753

- Deane S, Selmi C, Naguwa S M, Teuber S.S, Gershwin M.E. Common Variable Immunodeficiency: Etiological and Treatment Issues. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150:311–324
- Dejaco C, Duftner C, Grubeck-Loebenstien B, Schirmer M. Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Immunology*. 2006; 117:289–300
- Detkova D, de Gracia J, Lopes-da-Silva S, Vendrell M, Alvarez A, Guarner L. et al. Common variable immunodeficiency: Association between memory B cells and lung diseases. *Chest* 2007; 131:1883–1889.
- Di Renzo M, Zhou Z, George I, Becker K, Cunningham-Rundles C. Enhanced apoptosis of T cells in common variable immunodeficiency (CVID): role of defective CD28 co-stimulation. *Clin Exp Immunol* 2000; 120:503–511.
- Eisenstein EM, Jaffe JS, Strober W. Reduced Interleukin–2 (IL–2) production in common variable immunodeficiency is due to a primary abnormality of CD4+ T cell differentiation. *J Clin Immunol* 1993; 13: 247–258
- Eisenstein EM, Sneller MC. Common variable immunodeficiency diagnosis and management *Ann Allergy* 1994; 73: 285-292.
- Farrant J, Spickett G, Matamoros N, Copas D, Hernandez M, North Met al. Study of B and T cell phenotypes in blood from patients with common variable immunodeficiency. *Immunodeficiency* 1994; 5: 159-169.
- Farrington M, Grosmaire LS, Nonoyama S, Ledbetter A.J, Noelle R.J, Fischer HS et al. CD40 ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1099–1103.
- Fischer A. Immunodeficiency diseases: an experimental model for molecular medicine. *Lancet* 2001; 357:1863–1869.
- Forte C.N.W, de Carvalho Junior F, Damaceno N, Perez F.GV, Lopes C.G, Mastroti R.A. et al. Evolution of Ig A deficiency to IgG subclass deficiency and common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol* 2000; 28: 18–20
- Gambineri E, Torgenson T, Ochs H. Immune dysregulation polyendocrinopathy, enteropathy and X linked inheritance a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutation FoxP3 a critical regulator of T cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 430-435.
- Gardulf A, Andersen V, Bjorkander J, Ericson D, Froland SS, Gustafson R. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: Safety and costs. *Lancet* 1995; 345:365-369.
- Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol*. 2012; 167:479-491.
- Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Conley M.E, Fischer A, Nonayama S, 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; 776-794
- Genel F, Erermis S, Aksu G, Ozturk C, Kutukcular N. Quinacrine-induced psychiatric disturbances in a child with common variable immunodeficiency and chronic giardiasis. *Human Psychopharmacol* 2002; 17: 357-359.

- Genre J, Errate P.R, Kokron C.M, Toledo-Barros M, Camara N.O.S, Rizzo L.V. Reduced frequency of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>HIGH</sup>FOXP3<sup>+</sup> cells and diminished FOXP3 expression in patients with Common Variable Immunodeficiency: A link to autoimmunity? *Clinical Immunology* 2009;132:215-221
- Girard, M. P, Preziosi M.P, Aguado M.T, and Kiény M.P. A review of vaccine research and development: Meningococcal disease. *Vaccine* 2006; 24: 4692–4700
- Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, Huzly D, Salzer U, Thiel J, et al. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency. *Clin. Immunol.* 2007;124:294–303.
- Gonzalez-Gay MA, Careijo MJ, Alonso MD, Bal M, Aguero JJ, Corredoira JC . Common variable immunodeficiency and polyarthritis: a case report *An Med interna* 1993,10: 75–76
- Gordon J, Millsum MJ, Guy GR, Ledbetter JA. Synergistic interaction between interleukin 4 and anti-Bp50 (CDw40) revealed in a novel B cell m restimulation assay. *Eur J Immunol* 1987;17: 1535-1538.
- Guo BC, Saxxon A. B cell lines from a subset of patients with common variable immunodeficiency undergo enhanced apoptosis associated with an increased display of CD 95 (Apo-1/fas) diminished CD38 expression and decreased Ig G and Ig A production. *Cell Immunol* 1995; 166: 83-92
- Hammarström M, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID).*Clin Exp Immunol* 2000; 120:225-231
- Hausser C, Virelizer JL, Buriot D. Common variable hypogammaglobulinemia in children: Clinical and immunologic observations in 30 patients. *Am J Dis Child* 1983; 137:833-837
- Huck K, Feyen O, Ghosh S, Beltz K, Bellert S, Niehues T. Memory B-cells in healthy and antibody-deficient children. 2009; 131: 50-59.
- Hutloff A, Dittrich AM, Beier KC, Eljaschewitsch B, Kraft R, Anagnostopoulos I. ICOS is an inducible T-cell costimulator structurally and functionally related to CD28. *Nature* 1999; 397: 263–266.
- Iglesí J, Matamoros N, Raga S, Ferrer J.M, Mila JC. D95 expression and function on lymphocyte subpopulations in common variable immunodeficiency (CVID); related to increased apoptosis. *Clin Exp Immunol* 1999; 117:138–146
- Ikinciogulları A, Kendirli T, Dogu F, Egin Y, Reisli I, Cin S. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2004; 46: 125-130.
- Jaffe J S, Strober W, Sneller MC. Functional abnormalities of CD8<sup>+</sup> T cell define a unique subset of patients with common variable immunodeficiency. *Blood.* 1993;82: 192-201
- Jaffe JS, Eisenstein E, Sneller MC, Strober W. T-cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *Pediatr Res* 1993; 33: 24-28.
- Jansen WT, Verel A, Beitsma M, Verhoef J, Milatovic D. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *Journal of Antimicrobial. Chemotherapy* 2006; 58: 873-877

- Javier FC, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 8: 25–30.
- Jin H, Webster AD, Vihinen M, Sideras P, Vorechovsky I, Hammarström L et al. Identification of Btk mutations in 20 unrelated patients with X-linked agammaglobulinaemia (XLA). *Hum Mol Genet* 1995;4: 693-700.
- Johnson DW, Stilwell MG, Fritsche TR, Jones RN. Emergence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56: 69-74.
- Johnson ML, Keeton LG, Zhu ZB, Volanakis JE, Cooper MD, Schroeder HW Jr. Age-related changes in serum immunoglobulins in patients with familial IgA deficiency and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol*. 1997; 108:477-483.
- Kalha I and Sellin JH, Common Variable Immunodeficiency and the Gastrointestinal Tract. *Current Gastroenterology Reports* 2004; 6: 377–383
- Kanegane H, Agematsu K, Futatani T, Sira MM, Suga K, Sekiguchi T et al. Novel mutations in a Japanese patient with CD19 deficiency. *Genes Immun* 2007; 8: 663-670.
- Kanegane H, Tsukada S, Iwata T, Futatani T, Nomura K, Yamamoto J, et al. Detection of Bruton's tyrosine kinase mutations in hypogammaglobulinaemic males registered as common variable immunodeficiency (CVID) in the Japanese Immunodeficiency Registry. *Clin Exp Immunol* 2000; 120:512-517.
- Kim Changhwan, Kim Dong-Gyu. *Bronchiectasis Tuberc Respir Dis* 2012; 73: 249-257
- Kimmel S. R. Prevention of meningococcal disease. *Am. Fam. Physician* 2005; 72: 2049–2056.
- Kinlen LJ, Webster ADB, Bird AG. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinemia. *Lancet* 1985;1: 263-266.
- Ko J, Radigan L and Cunningham-Rundles C. Immune competence and switched memory B cells in common variable immunodeficiency. *Clin. Immunol*. 2005; 116: 37–41.
- Kopecky O, Lukesova S. Genetic defects in common variable immunodeficiency. *International Journal of Immunogenetics* 2007; 34: 225-229
- Kuijpers T.W, Bende R.J, Baars A.P, Grummels A, Derks Ingrid A.M, Dolman H.M. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010;120:214–222
- Lai Guan Ng, Sutherland AR, Newton R, Qian F, Cachero T.G, Scott M.L. et al. B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF-R) is the principal BAFF receptor facilitating BAFF costimulation of circulating T and B cells. *J Immunol* 2004; 173:807-817
- Lee JH, Yu HH, Wang LC, Yang H.Y, Lin Y.T, Chiang BL. The levels of CD4+CD25+ regulatory T cells in paediatric patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. *Clin Exp Immunol* 2007; 148: 53-63.
- Leiding J.W, Holland S.M. Warts and all: Human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1030-1048.

- Levy S, Todd S.C, Maecker H.T. CD81 (TAPA-1): A molecule involved in signal transduction in signal transduction and cell adhesion inn immune system. Annual Review of Immunology.1998; 16: 89-109
- Lewkonia R.M, Gairdner D, Doe W.F. IgA Deficiency in one of identical twins. British Medical journal. 1976; 1: 311-313
- Ling EM, Smith T, Nguyen XD, Pridgeon C, Dallman M, Arbery J,et al. Relation of CD 4+ CD25 + regulatory T-cell suppression of allergen driven T cell activation to atopic status and expression of allergic disease. Lancet 2004; 363: 608-615
- Llobet MP, Soler-Palacin P, Detkova D, Herná'ndez M, Caragol I, Espanol T. Common variable immunodeficiency: 20-yr experience at a single centre. Pediatr Allergy Immunol. 2009; 20: 113–118.
- Mackay F, Ambrose C. The TNF family members BAFF and APRIL: the growing complexity. Cytokine Growth Factor Rev 2003; 14: 311–324.
- Manson D, Reid B, Dalal I, Roifman M. Clinical utility of high-resolution pulmonary computed tomography in children with antibody deficiency disorders. Pediatr Radiol 1997; 2:794-798.
- Martinez Garcia MA, De Rojas MD, Nauffal Manzur MD, Pamplona M.P, Torrero C, Macia V et al. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. Respir Med. 2001; 95: 191–195
- Mouillot G, Carmagna M, Gerard L, Garnier J, Vince N, Karlin L, et al. B-Cell and T-Cell Phenotypes in CVID Patients Correlate with the Clinical Phenotype of the Disease. J Clin Immunol 2010; 30:746–755
- Mrusek S, Marks A, Kümmele –Deschner J, Tzaribachev N, Enders A, Riedes U.N. Development of granulomatous common variable immunodeficiency subsequent to infection with Toxoplasma gondii. Clin Exp Immunol 2004; 137:578–583
- Mullighan CG, Marshall SE, Bunce M, Welsh KI. Variation in immunoregulatory genes determines the clinical phenotype of common variable immunodeficiency. Genes Immun 1999; 1: 137-148.
- Nijenhuis T, Klasen I, Weemaes CM, Preijers F,de Veries E, Van der Meer JW. Common Variable immunodeficiency (CVID) in a family: an autosomal dominant mode of inheritance. Neth J Med 2001; 59: 134-139.
- North ME, Webster ABD, Farrant J. Primary defect in CD 8 lymphocytes in the antibody deficiency disease (common variable immunodeficiency) abnormalities in intracellüler production of interferon-gama (IFN-gamma) in CD 28 (cytotoxic ) and CD28- (suppressor) CD8 subsets. Clin Exp. Immunol 1998; 111: 70–75
- North ME, Webster ADB, Farrant J. Defects in proliferative responses of T cells from patients with common variable immunodeficiency on direct activation of protein kinase C. Clin Exp Immunol 1991; 85: 198-201.
- Ochtrop ML, Goldacker S, May AM, Rizzi M, Draeger R, Hauschke D, et al. T and B lymphocyte abnormalities in bone marrow biopsies of common variable immunodeficiency Blood 2011; 118:309-318
- Ogershok Pr, Hogan MB, Welch JE, Corder T.W, Wilson N.W. Spectrum of illness in pediatric common variable immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97:653-656

- Oliva A, Scala E, Quinti I, Paganelli R, Giovanetti A, Auitu F, et al. IL-10 production and CD40L expression in patients with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol* 1997; 46: 86–90.
- Orange JS, Hossny EM, Weiler, Ballow M, Berger M, Bonilla A.F et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:525-553.
- Pan-Hammarström Q, Salzer U, Du L, Björkander J, Cunningham-Rundles C, Nelson D.L. et al. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency *Nat Genet.* 2007; 39: 429–430.
- Park M.A, Li J.T, Hagan J.B, Maddox D.E, Abraham R.S. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet.* 2008; 372:489-502.
- Pastorelli G, Roncarolo MG, Touraine JL, Rousset F, PeneJ, De Vries JE. Interleukin-4 suppresses immunoglobulin production by peripheral blood lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency (CVID) induced by supernatants of Tcell clones. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 341-347.
- Podjasek C. and Abraham R.S. Autoimmune Cytopenias In Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2012; 189:1-7
- Porter SR, Scully C. Orofacial manifestations in primary immunodeficiencies: common variable immunodeficiencies. *J Oral Pathol Med.* 1993; 22: 157-158.
- Pozzi N, Gaetaniello L, Martire B, Balestrieri B, Cosentini E, Pignata C, et al. Defective surface expression of attractin on T cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2001;123: 99-104.
- Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997; 278:1835-1841.
- Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, 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
- Radinsky S, Bonagura V. Subcutaneous immunoglobulininfusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:630-633
- Razael N, Aghamohammadi A, Moin M, Pourpak Z, Movahedi M, Gharagozlou 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.
- Report of International Union of Immunological Societies an Scientific Committee. Primary Immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1999;118:1–28.
- Resnick ES, Moshier El, Godbold JH, Cunningham-Rundles. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012; 119:1650-1657
- Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP, Richter S.S, de Lomas J.G, Ferech M et al. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbial Infect Dis.* 2007; 26:485-490
- Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987;1,1075-1077



- Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The Primary Immunodeficiencies. *N Engl J Med*. 1995; 333:431–440.
- Rudge P, Webster AD, Revesz T, Warner T, Espanol T, Hyman N, et al. Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinemia. *Brain* 1996; 119:1-15.
- Rump JA, Jahreis A, Schleiser M, Stecher S, Peter H.H. A double-blind, placebo-controlled, crossover therapy study with natural human IL-2 in combination with regular intravenous gammaglobulin (IVIG) infusion in 10 patient with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 167-173
- Salzer U, Bacchelli C, Buckridge S, Pan-Hammarstrom Q, Jennings S, Lougaris V. Relevance of biallelic versus monoallelic TNFRSF13B mutations in distinguishing disease-causing from risk-increasing TNFRSF13B variants in antibody deficiency syndromes. *Blood* 2009; 113: 1967–1976.
- Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundles C, Urschel S, Belohradsky B.H, Litzman J. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clinical Immunology*. 2004; 113: 234-240
- Samuelson A, Borelli S, Gustafson R, Hammarstrom L, Jonasson J, Lindberg A. Characterization of *Haemophilus influenzae* isolates from the respiratory track of patients with primary antibody deficiencies: Evidence for persistent colonizations. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 303-313.
- Sánchez-Ramón S, Radigana L, Yu J.E, Bard S, Cunningham-Rundles C. Memory B cells in common variable immunodeficiency: Clinical associations and sex differences. *Clin Immunol*. 2008; 128: 314–321
- Saxon A, Keld B, Diaz-Sanchez D, Guo BC, Sidell N. B cells from a distinct subset of patients with common variable immunodeficiency have increased CD95 (Apo1/fas), diminished CD38 expression and undergo enhanced apoptosis. *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 17–25
- Scharenberg A, Hannibal M.C, Torgerson T, Ochs H.D, Rawlings D. Common Variable Immune Deficiency Overview. *GeneReviews* by title 2006
- Shabestari MS, Maljaei SH, Baradaran R, Barzegar M, Hashemi F, Mesri A et al. Distribution of primary immunodeficiency diseases in the Turk ethnic group, living in the northwestern Iran. *J Clin Immunol*. 2007; 27: 510- 516
- Shapiro R.S. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: implications for hematologists/oncologists. *Am. J. Hematol*. 2011; 86:48–55.
- Silvestris N, Silvestris F, Russo S, Dammacco F. Common variable immunodeficiency. *Recentl Prog Med* 1996; 87: 616–622
- Sneller MC, Strober W, Eisenstain E, Jaffe J.S, Cunningham-Rundles C. New insights into common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1993; 118:720–730.
- Spickett GP. Current perspectives on common variable immunodeficiency. *Clin Exp. Allergy* 2001; 3: 536-542.
- Stassen M, Fondel S, Bopp T, Richter C, Muller C, Kubach J, et al. Human CD25+regulatory T cells: two subsets defined by integrins alpha 4 beta 7 or alpha 4 beta 1 confer distinct suppressive properties upon CD4+T helper cells. *Eur Immunol*. 2004; 34: 1303-1311.

- Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000; 20: 477–485
- Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, Greene JM, Conley ME. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hipogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 98–104
- Thiel J, Kimmig L, Salzer U, Grudzien M, Lebrecht D, Hagen T. Genetic CD21 deficiency is associated with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:801-810
- Urschel S, Kayıkcı L, Wintergerst U, Nothes G, Annette J, Belohradsky B.H. Common Variable Immunodeficiency Disorders in Children: Delayed Diagnosis Despite Typical Clinical Presentation. *J Pediatr* 2009;154:888-894
- van Assen S, de Haan A, Holvast A, Horst G, Gorter L, Westra J. Cell-mediated immune responses to inactivated trivalent influenza-vaccination are decreased in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2011;141:161-168
- van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, Castano D, Woellner C, Grimbacher B, et al. An antibody deficiency syndrome due to mutations in the CD 19 gene. *N Engl J Med* 2006; 354:1901-1912.
- van Zelm MC, Smet J, Adams B, Mascart F, Schandene L, Janssen, et al. CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *J clin Invest* 2010; 120:1265-1374
- Vidric M, Suh W. K, Dianzani U, Mak T. W, Watts T.H. Cooperation between 4-1BB and ICOS in the immune response to influenza virus revealed by studies of CD28/ICOS-deficient mice. *J. Immunol*. 2005;175: 7288–7296.
- Vodjgani M, Aghamohammadi A, Samadi M, Moin M, Hadjati J, Mirahmadian M, et al. Analysis of class-switched memory B cells in patients with common variable immunodeficiency and its clinical implications. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2007; 17:321–328
- Vorechovsky I, Cullen M, Carrington M, Hammarström L, Webster A.B.D. Fine mapping of IGAD1 in Ig A deficiency and common variable immunodeficiency identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *J Immunol* 2000; 164:4408–4416
- Warnatz K, Bossaller L, Salzer U, Skrabl- Baumgartner A, Schwinger W, van der Burg, et al. Human ICOS deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency. *Blood* 2006; 107: 3045–3052.
- Warnatz K, Denz A, Drager R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+) IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 2002; 99: 1544–1551.
- Warnatz K, Salzer U, Rizzi M, Fischer B, Gutenberger S, Böhm J. B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-onset antibody deficiency syndrome in humans. *PNAS*. 2009; 33: 13945–13950

- Wartnaz K, Voll R.E. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Front Immunol.* 2012; 210:1-6
- Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EURO class trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2007; 111: 77–85.
- Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, Rai PR, Kirkpatrick CH, Lindenbaum BA, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med* 2005; 202:479-484.
- Zhang JG, Morgan L, Spickett GP. L-selectin in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a comparative study with normal individuals. *Clin Exp Immunol* 1996; 104:275-279.
- Zhang L, Radigan L, Salzer U, Behrens W.T, Grimbacher B, Diaz G. Transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor mutations in common variable immunodeficiency: Clinical and immunologic outcomes in heterozygotes. *Allergy Clin Immunol.* 2007; 120:1178–1185.
- Zhou Z, Huang R, Danon M, Mayer L, Cunningham-Rundles C. IL-10 production in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 86: 298–304
- Zimmerman, R. K. Time of hope for the eventual elimination of meningococcal strains A, C, Y, and W-135 in the United States. *Am. Fam. Physician* 2005; 72: 1978–1980.

