

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PEDIATRİ ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Rahmi ÖRS

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ
(BEŞ YILLIK DENEYİM)

Dr.YASEMİN KINALI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
PROF.DR.İSMAİL REİSLİ

KONYA

2012

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	: Adenosine deaminase
α	: Alfa
BLS	: Bare lymphocyte syndrome
β	: Beta
Btk	: Bruton tyrosine kinase
CVID	: Common Variable Immunodeficiency
CMV	: Cytomegalovirus
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
EBV	: Epstein Barr Virus
γ	: Gamma
GVHD	: Graft Versus Host Disease
HKHT	: Hematopoietik kök hücre transplantasyonu
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
Ig	: Immunglobulin
IL	: Interleukin
IVIG	: Intravenöz immunglobulin
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
JAK	: Janus Associated Kinase
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NK	: Naturel Killer
PNP	: Pürin Nükleosid Fosforilaz
PHA	: Phytohemagglutinin
RAG	: Recombinase Activated Gene
RD	: Reticuler Dysgenesis
SCID	: Severe Combined Immunodeficiency
THI	: Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy
V(D)J	: Variable-(Diversity)-Joining
WHO	: World Health Organisation
XSCID	: X-linked Severe Combined Immunodeficiency
XLA	: X-linked Agammaglobulinemia
Zap-70	: Zeta-chain-associated protein kinase

TABLULAR

Sayfa no

Tablo 1: Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması.....	3
Tablo 2: Primer immün yetmezlik sınıflamasının açılımı.....	4
Tablo 3: İmmunolojik değerlendirme yapılması gereken durumlar.....	10.
Tablo 4: Sık enfeksiyona yol açan immün yetmezlik dışı nedenler.....	11
Tablo 5: Primer immün yetmezlik düşündüren ek klinik özellikler.....	13
Tablo 6: PİY ayırıcı tanısında başlıca tarama testleri.....	16
Tablo 7: PİY ayırıcı tanısında ileri testler.....	17
Tablo 8: İmmün yetmezliklerde tedavi yaklaşımı.....	18
Tablo 9: İmmünglobulin tedavisi gereken primer immün yetmezlikler.....	19
Tablo 10: Kök hücre nakli yapılan primer immün yetmezlikler.....	21
Tablo 11 : Hastaların demografik özellikleri.....	33
Tablo12 : Hastaların primer immün yetersizliklere göre dağılımı.....	34
Tablo 13: Hastaların cinsiyete göre başvuru semptomlarının dağılımı.....	36
Tablo 14 : Hastalarımızın PİY'lere göre semptomlarının dağılımı.....	39
Tablo15 : Antikor eksikliklerinde semptomların dağılımı.....	42
Tablo16: Antikor eksikliği olan hastalarımızda immünglobulin düzeylerine göre İmmünglobulin izotip düşüklüğü.....	43
Tablo 17: Antikor eksikliklerinin özellikleri:.....	44
Tablo18 :THİ ile uzamış hipogammaglobineminin karşılaştırılması:.....	45
Tablo 19 :YDİY'li hastaların demografik özellikleri:.....	48
Tablo 20: YDİY tanısı alan erişkin ve çocuk hastaların karşılaştırılması:.....	49
Tablo 21: YDİY' li hastaların immünolojik tetkikleri:.....	51
Tablo 22: AKİY 'li hastaların demografik özellikleri:.....	55
Tablo 23: AKİY 'li hastaların immünolojik tetkikleri.....	58
Tablo 24: Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları:.....	59
Tablo 25: Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikli hastaların demografik özellikleri:.....	59
Tablo 26: Diğer iyi tanımlanmış iy hastaların demografik özellikleri:.....	60
Tablo 27: Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde klinik özellikler:.....	61
Tablo 28: Nijmegan Breakage sendromu olan hastalarımızın özellikleri:.....	63
Tablo 29: Ataksi Telenjektazili hastaların özellikleri:.....	64
Tablo 30: Down Sendromu olan hastaların immünolojik tetkikleri:.....	65
Tablo 31: Digeorge Sendromu olan hastaların laboratuvar tetkikleri:.....	67
Tablo 32: Digeorge Sendromu olan hastalarda başlıca anomaliler.....	68
Tablo 33 :Hiper IgE sendromu olan hastalarımızın laboratuvar ve klinik takipleri:.....	70
Tablo 34: PFAPA tanısıyla takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri:.....	75

Tablo 35: Primer immün yetmezliklerin dağılımı ile ilgili bulgularımız ve benzer çalışmalar ile karşılaştırılması:.....	78
Tablo36: PIY tanısı alan hastaların karşılaştırılması:.....	79
Tablo 37: Değişik merkezlerden AKİY tanısı alan hastaların karşılaştırılması:.....	87
Tablo 38: THİ 'li hastaların immünglobulin düşüklükleri.....	90

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR	1
TABLO DİZİNİ	1
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 İmmün Sistem Fonksiyonları Ve İmmün Yetmezlikler	8
2.2. Klinik.....	9
2.3. Laboratuvar.....	14
2.4. Tedavi.....	18
2.4.1 İmmün Yetmezlikli Hastalarda İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi.....	19
2.4.2. Antibiyotik Profilaksisi	20
2.4.3. Enzim ve sitokin tedavileri.....	20
2.4.4. Kök hücre nakli.....	21
2.4.5. Gen tedavisi	23
3. MATERYAL ve METOD.....	24
4. BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA.....	78
6.SONUÇLAR.....	106
7.ÖZET.....	115
8.ABSTRACT.....	116
9.TEŞEKKÜR.....	117
10.KAYNAKLAR.....	118

GİRİŞ

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

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

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

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

Bu gün iki yüzden fazla primer immun yetmezlik tanımlanmıştır. Moleküler ve hücrenel tekniklerin gelişimine bağılı olarak primer immun yetmezlik tiplerinin tanınması imkanı artmış olmasına karşın, hekimler immun yetmezliklerin önemi, klinik prezentasyonu, tedavi yaklaşımı ve sağlığa olan etkileri hakkında yeterli bilgiye sahip değildir. İmmun defektlerin sıklığı hakkındaki oranlar dünyanın değişik bölgeleri arasında büyük farklılıklar gösterir.

Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalında Aralık 2006- Aralık 2011 tarihleri arasında PİY ile takip edilen hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmanın amacı, PİY tanısıyla izlenen hastalarımızın klinik ve demografik özelliklerini değerlendirerek, bölgesel özelliklerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktır

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

GENEL BİLGİLER

İmmün yetersizlik; bağışıklık sisteminin bir ya da daha fazla hücre, hücre ligandı, sitokin, sitokin reseptörü ve hücre içi uyarı sistemleri için gerekli proteinlerin eksikliği ile meydana gelen, enfeksiyonlara eğilimi arttıran hastalıkları kapsar. 1952’de Bruton’un X’e bağlı agammaglobulinemi (XLA) tanımlamasından bugüne teknolojiye bağlı olarak 200’den fazla primer immün yetersizlik tanımlanmıştır; yaklaşık % 75’inde altta yatan moleküler bozukluk belirlenebilmiştir (1).

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

Primer immün yetmezlikler konjenital ve kalıtsal hastalıklar olup genellikle erken çocukluk döneminde semptom verir, morbidite ve mortaliteye yol açar. Bu nedenle erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, genetik danışma ve prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır. Primer immün yetersizliklerin ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin öncelikli yapılması, bu hastalıkların erken dönemde tanı almasını sağlayacaktır. Primer immün yetmezliklerin son yapılan ve en çok kabul gören sınıflaması 2009 yılında yapılmıştır ve tablo 1’de görülmektedir (2):

Tablo 1: Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması:

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

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

TABLO : 2 PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SINIFLAMASININ AÇILIMI:

A. Kombine T ve B hücre yetmezlikleri

1.T-B+ AKİY

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

2.T-B- AKİY

- a. RAG 1/RAG 2 eksikliği
- b. DCLRE1C (Artemis) eksikliği
- c. DNA PKcs eksikliği
- d. ADA eksikliği
- e. Retiküler disgenezis

3. Omenn sendromu

4.DNA ligaz IV eksikliği

5. Cernunnos eksikliği

6. CD40 ligand eksikliği

7. CD40 eksikliği

8. Purin nükleosid fosforilaz eksikliği

9. CD3 gamma eksikliği

10. CD8 eksikliği

11. ZAP-70 eksikliği

12. Ca channel eksikliği

13. MHC class I eksikliği

14.MHC class II eksikliği

15.Winged helix eksikliği

16.CD25 eksikliği

17.STAT5b eksikliği

18.Itk eksikliği

19.DOC8 eksikliği

B. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler

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

- (a) Btk eksikliği
- (b) mü ağır zincir eksikliği
- (d) Ig alfa eksikliği(CD79a)
- (e) Ig beta eksikliği(CD79b)
- (f) BLNK eksikliği
- (g) İmmün yetmezlikle birlikte timoma

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

- (a) Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİYs)
- (b) ICOS eksikliği
- (c) CD19 eksikliği
- (d) TACI eksikliği
- (e) BAFF reseptör eksikliği

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

- (a) CD40L eksikliği
- (b) CD40 eksikliği
- (c) AID eksikliği
- (d) UNG eksikliği

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

- (a) Ig ağır zincirde mutasyon ve delesyon
- (b) k zincir eksikliği
- (c) İzole IgG altgrup eksikliği
- (d) IgA ve IgG altgrup eksikliği
- (e) Selektive IgA eksikliği

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

6. İnfantlarda geçici hipogammaglobinemi ve normal B hücresi

C. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları

1. Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)
2. DNA tamir bozuklukları
 - (a) Ataksi telenjektazi
 - (b) Ataksi telenjektazi benzeri hastalık (ATLD)
 - (c) Nijmegen breakage sendromu
 - (d) Bloom sendromu
 - (e) ICF sendomu
 - (f) PMS2 eksikliği
3. Timus eksikliği
 - (a) DiGeorge sendomu
4. İmmüne-osseous displazileri
 - (a) Cartilage hair hipoplazisi
 - (b) Schimke sendromu
5. Comel-Netherton sendomu
6. Hiper IGE sendomu
 - (a) Otozomal dominant HIES (Job sendromu)
 - (b) Otozomal resesif HIES
7. Kronik mukokutanöz candidiasis
8. Hepatic venoocclusive disease with immünodeficiency (VODI)
9. XL –Dyskeratosis Congenita

D. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıkları

1. Hipopigmentasyonla birlikte olan immün yetmezlikler
 - (a) Chediak Higashi Sendromu
 - (b) Griscelli Sendromu
 - (c) Hermansky-Pudlak Sendromu
2. Familial hemofagositik lenfohistiositoz sendromları
 - (a) Perforin eksikliği
 - (b) UNC13D eksikliği
 - (c) Syntaxin 11 eksikliği
3. Lenfoproliferatif sendromlar
4. Otoimmünite ile birlikte olan sendromlar
 - (a) Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS)

(b)APECED

(c)IPEX

(d)CD25 eksikliği

E. Fagositer sistemin sayı ve işlev bozukluğu

1. Ağır konjenital nütropeni	11. Papillon- LeFevre Sendromu
2. Kostmann hastalığı	12. Spesifik granül yetmezliği
3. Ürolojik ve kardiyolojik malformasyona eşlik eden immün yetmezlik	13. Shwachman-Diamond Sendromu
4. Siklik nütropeni	14. Kronik granülomatöz hastalık
5. X linked nütropeni	15. IFN γ reseptör1eksikliği IFN γ reseptör2eksikliği
6. P14 yetmezliği	16. IL-12 ve IL-23 R β 1 zincir eksikliği
7. Lökosit adhezyon defekti tip1-2-3	17. IL-12 p 40 eksikliği
8. Rac 2 yetmezliği	18. STAT 1 eksikliği
9. B aktin yetmezliği	19. Ot.res.Hiper Ig E sendromu(TYK2)
10. Lokalize Juvenil Periodontit	20. ot.dom.hiperIgE
	21. Pulmoner alveolar proteinozis

F. Doğal immün sistem defekleri

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

G. Otoinflamatuvar hastalıklar

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

H. Komleman eksiklikleri

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

İMMÜN SİSTEM FONKSİYONLARI VE İMMÜN YETMEZLİKLER

İmmün sistemin başlıca fizyolojik fonksiyonu enfeksiyonlara karşı koruma olup, immün yanıt sonrası kendini sınırlayabilmektedir. Hümorale immün yanıtta, B lenfositin ilk salgıladığı antikor; Ig M dir. Th2 yüzeyindeki CD40L ile B hücre yüzeyindeki CD40 etkileşince Ig M'den Ig G'ye izotip değişimi olur. CD40L eksikliğinde hiper IgM sendromları gelişir. IgM, erken immün yanıtta ve kan grubu gibi doğal antikor yanıtında rol oynar. Plasentadan geçmemesi nedeni ile yenidoğanda gösterilmesi aktif enfeksiyona işaret eder. IgG, enfeksiyonlara karşı geç oluşur ancak uzun süre kanda kalır. Sekonder immün yanıtta ise kısa sürede yüksek titrelere ulaşır. Yüksek IgG düzeyleri, akut enfeksiyonu göstermez ancak 2 hafta ara ile IgG düzeyinde 4 kat artış ortaya çıkması akut enfeksiyona işaret eder. Ig G, plasentayı tek geçen ve yenidoğanda en çok bulunan immünglobulindir (3).

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

Çocuklarda antikor yanıtlarının gelişimi tamamlanmamıştır. Yenidoğan döneminden başlayarak hem hümorale, hem de hücresele immünitede süregelen bir gelişme ve olgunlaşma matürasyon söz konusudur. IgA adolesan dönemde, IgM bir yaşında yetişkin düzeylerine ulaşmaktadır. IgG ise plasental geçiş nedeniyle doğumda anneye aynı düzeydedir, yaşamın 4-6. aylarında düşer, sonra yaşla birlikte artarak 5-6 yaşlarında erişkin düzeyine ulaşır (4).

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

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

Klasik immün yetmezlik hastalıklarının başlıca belirtileri, zayıf patojenik veya virulan, multipl enfeksiyöz ajanlarla tekrarlayan enfeksiyonlardır. Ancak, immün sistem hastalıklarının enfeksiyonlara hassasiyet yanında, otoimmünite, otoinflamatuvar veya hemofagositoz sendromları ile ortaya çıkabildiği de gösterilmiştir (6).

KLİNİK

Primer immün yetmezliklerde ortak klinik bulgu enfeksiyonlara artmış duyarlılık ve "sık enfeksiyon geçirme" dir. Klasik olarak immün yetmezlikler, yineleyen, ağır ve tedaviye iyi yanıt vermeyen ya da komplikasyonların ortaya çıktığı enfeksiyon öyküsü olan çocuklarda düşünülmelidir. Bunun yanında virulansı düşük mikroorganizmalarla (kandida, aspergillus, nocardia, Serratia marcescens, Pneumocystis jiroveci gibi) enfeksiyonlara duyarlılık da belirti olarak karşımıza çıkabilir. Erken tanı konamamış olgularda, canlı aşılarla fatal ve yaygın enfeksiyon gelişim de ilk klinik bulgu olarak karşımıza çıkabilir (7,8).

Akut solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), çocuklarda en sık görülen ve ortalama yılda 4-9 kez oluşan enfeksiyonlardır. Yaşamın ilk 10 yılında normal immün sistemi olan bir çocukta, yılda 6-8 üst solunum yolu enfeksiyonu, 2-3 yaşa kadar 6 otit media ve yılda 2 gastroenterit atağı beklenebilir (9,10).

Bu sayılar, kardeş veya kreşteki çocuklarla temas mevcutsa daha da artar. İmmünolojik olarak normal çocukta solunum yolu enfeksiyonları genellikle hafiftir, yalnızca birkaç gün sürer, ayrıca çocuk enfeksiyonlar arasında tamamen düzelir. Sıklığı artmış, süresi uzun, alışılmışın dışında enfeksiyöz ajanlarla oluşan enfeksiyonlar ve enfeksiyonun yerleşimi her zaman immün yetmezlik için dikkat çekicidir. Bu nedenle, enfeksiyonların özelliklerinin ve belirtilerin başlangıç yaşının değerlendirilmesi çok aydınlatıcıdır. Ancak ağır fırsatçı bir enfeksiyon, BCG enfeksiyonu, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, herpes simpleks ensefaliti, menenjit, selülit ya da sepsis gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlar durumunda ilk ya da tek enfeksiyonun bile immün yetmezlik düşündürebileceği de akılda tutulmalıdır(10).

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

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

Enfeksiyonlar:

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

Fizik muayenede immün yetersizlik düşündürecek bulgular:

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

Bazı immün yetmezliklerde; İRAK-4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4) eksikliği ve HSE (Herpes Simplex Ensefaliti)'nde olduğu gibi enfeksiyonlar erken dönemde ortaya çıkıp spontan olarak düzelebilir ve relaps olmayabilir(17),(18).

Bu grup immün yetmezliklerde, adaptif immünite sekonder enfeksiyonlara karşı kompanzasyon sağlar ve immün yanıt yaşla birlikte düzelme gösterebilir. Hayati tehdit eden bir enfeksiyon geçiren, anti enfeksiyöz tedaviye cevap veren ve daha sonra klinik olarak iyi seyreden çocuklarda henüz tanımlanmamış bir immün yetmezlik olabileceği akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte, YDIY gibi immün yetmezliklerde de belirtilerin başlaması, erişkin döneme kadar uzayabilir (19).

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

Tablo 4: Sık enfeksiyona yol açan immün yetmezlik dışı nedenler

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

Immün yetmezliklerin tipi hakkında öyküde en iyi ipucu bulguların başlama yaşıdır. Hümmoral immün yetmezlikler, anneden geçen antikörlerin korunması sebebiyle ortalama 6. aydan itibaren bulgu vermeye başlarken, hüccresel veya kombine immün yetmezliklerde çocuk genellikle ilk 3 ay içinde semptomatik (fagositer ve kompleman sistemindeki yenidoğan

döneminden itibaren) olur. Sekonder immün yetmezlikler, altta yatan etmene bağlı olarak yaşamın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir(21), (22), (23).

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

Enfeksiyon etkenleri de immün yetmezliklerin tipi konusunda önemli bilgiler sağlayabilir. B hücre, fagositer sistem, kompleman sistemi hastalıklarında hücre dışı mikroorganizmalar, T hücre ve fagositer sistem hastalıklarında hücre içi mikroorganizmalar, T hücre yetmezliklerinde viruslerle ağır, tekrarlayan kronik enfeksiyonlar problem yaratmaktadır. Yineleyen Neisseria enfeksiyonları geç kompleman bileşen eksikliklerine, gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlar erken kompleman eksikliklerine işaret eder. Yineleyici solunum yolu ve enteroviral enfeksiyonlar ya da Giardia ile yineleyen enfestasyon, hümoral ya da kombine immün yetmezliklere işaret edebilir (26, 27, 28).

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

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

Kanamaya eğilim, Wiscott-Aldrich Sendromu, Hiper IgM ve Chediak Higashi Sendromunda karşımıza çıkarken lenfoid doku ve tonsil yokluğunda agammaglobulinemi düşünülmelidir. Lenfoid hiperplazi ve hepatosplenomegali durumlarında ise YDİY ön tanılarının başında yer almalıdır. Bunlara ek olarak YDİY'de ciddi doku hasarı olur ve bronşiektazi gelişebilir. İzole IgA eksikliğinde, otoimmün hastalıklar, allerjik hastalıklar, lenf düğümlerinde aşırı büyüme olabilir (30,31,32).

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

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

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

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

- Erken yaşlarda açıklanamayan enfeksiyonla kaybedilmiş kardeş hikayesi
- Göbek kordonunun düşmesinin gecikmesi (>3 hafta)→ Lökosit Adezyon Defekti (LAD)
- Lenfoid dokunun yokluğu: (Lenf bezi ve tonsillerin bulunmayışı veya timus yokluğu)→B hücre yokluğu ile birlikte olan B hücre yetmezlikleri, kombine immün yetmezlikler
- Kilo alamama, büyüme geriliği → özellikle T hücre yetmezlikleri
- Hipokalsemik nöbetler→Di-George sendromu (anomalisi)
- Egzema → Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS)
- Trombositopeni, küçük trombosit→WAS
- Neonatal eritrodermi → Omenn sendromu, Graft versus host hastalığı (GVHD) (ağır kombine İY’li hastada maternal “engrafment” veya kan transfüzyonu sonucu)
- Parsiyel albinizm → Chediak Higashi Sendromu (CHS), Griscelli Sendromu (gümüş rengi saç)
- Fagositlerde dev granüller→CHS
- İlerleyici serebellar ataksi → Ataksi-Telanjektazi
- Otoimmün hastalıklar→ Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), kompleman komponent eksiklikleri, bazı T ve B hücre yetmezlikleri
- Lenfadenopati, hepatosplenomegali → Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), yaygın değişken immün yetmezlik (YDIY), kronik granülomatoz hastalık
- Kaba yüz görünümü → Otozomal dominant veya sporadik Hiper IgE Sendromu
- Kronik meningoensefalit → X’e bağlı agamaglobulinemi (XLA)

- Dermatomyozite benzer klinik tablo → XLA
- Kısa ekstremiteli cücelik →Kombine immün yetmezlik
- Yara iyileşmesinin iyi olmayışı → LAD

LABORATUVAR

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

Tam kan sayımında ilk değerlendirilecek olan formül lökositir. Yenidoğan döneminden itibaren aya ve yaşlara göre total lenfosit sayısı ve formül lökosit değerlerinin normalleri kontrol edilmelidir (26).

Örneğin, 1 yas altı lenfosit alt sınırı 3000/mm³ iken, 1 yas üstünde alt sınır 1500/mm³ tür.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hastada özellikle T hücre yetmezliğini düşündüren özellikler ön planda (hücre dışı mikroorganizmalar yanında fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyonu olan hastalar) ise erken dönemde ileri tetkikler için immünoloji bölümü olan bir merkeze refere edilmelidir. Özellikle cilt, mukoz membranlar, akciğer, karaciğer gibi iç organlar ve kemiklerde başlıca ağır veya

tekrarlayan enfeksiyonlarla seyreden fagositer sistem hastalıklarında, bu sisteme yönelik defektleri saptamak üzere nötrofil sayısı dışında NBT, IgE düzeyleri çalışılmalıdır. Beyaz küre sayısı inatçı olarak yüksek bulunan hastalarda LAD yönünden CD11/CD18 ve kemotaksis çalışılmalıdır. Geç komponent eksikliklerinde başta Neisseria olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonlar ve C3 eksikliklerinde pyojenik mikroorganizmalarla tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize olan kompleman eksiklikleri düşünüldüğünde, kompleman total hemolitik aktivitesi, C1-C9 kompleman komponentlerinin birisinde defekt bulunup bulunmadığı hakkında bilgi verir. Eğer test sonuçları normalse hasta ciddi enfeksiyonları olduğunda mutlaka görülmek üzere 3-6 ay klinik seyri yönünden incelenmelidir. Enfeksiyonlar devam ediyor ve astım, kistik fibröz, siliyer disgenezi, gastroözofagiyal reflü gibi tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlara veya enfeksiyonu taklit edecek özelliklere yol açabilecek hastalıkları yoksa son yıllarda tarif edilen, klasik immünolojik araştırmalar ile saptanamayan defektler de dahil olmak üzere daha detaylı tetkikler yapılmalıdır.

Hangi immün sistem komponentin defektif olduğunu değerlendirilebilmek için yapılması gereken tarama ve daha ileri testler aşağıda belirtilmiştir.

PİY AYIRICI TANISINDA BAŞLICA TARAMA TESTLERİ (TABLO 6):

1-B hücre yetmezliği:

a- Serum IgA, G, M düzeyleri

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

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

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

2-T hücre yetmezliği:

a- Total lenfosit sayısı,

b- Serum IgA, G, M düzeyleri,

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

d- HIV antikor

3-Fagositer sistem hastalıkları:

a- Total nötrofil sayısı,

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

c- Serum IgE düzeyi,

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

4-Kompleman eksiklikleri:

CH50 (komplemanın total hemolitik aktivitesi-klasik yol)

TABLO 7: PİY AYIRICI TANISINDA İLERİ TESTLER

1-B hücre yetmezliği:

Spesifik immünizasyon ile antikor cevabı polisakkarit antijen (örneğin unkonjuge pnömokok aşısı yapılmadan ve yapıldıktan yaklaşık 4 hafta sonra ve bakteriofaj ΦX174'e antikor cevabı dünyada nadir merkezlerde yapılmaktadır), bazı B hücre yetmezliklerinde birlikte bulunabilecek T hücre defektlerini saptamak üzere T hücre ve alt grupları ve B hücre sayılarının değerlendirilmesi, çeşitli B hücre maturasyon basamaklarında bulunabilecek defektlerin ilgili "belirteç"lar aracılığı ile değerlendirilmesi, mutasyon analizi.

2-T hücre yetmezliği:

Mitojen/antijenlerle invitro proliferatif cevabın değerlendirilmesi, T hücre altgruplarının detaylı olarak araştırılması, NK hücre sitotoksitesi, sitokin üretimi, kimerizm analizi, mutasyon analizi.

3-Fagositer sistem hastalıkları:

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

4-Kompleman eksiklikleri:

Kompleman komponentlerinin düzey ve fonksiyon ölçümü, mutasyon analizi.

Aslında tüm immün yetmezliklerde spesifik genetik analiz kesin tanı, genetik danışma ve prenatal tanı için gereklidir. Bunların dışında hastanın klinik özelliklerine göre seçilecek, yeni tarif edilen spesifik immün yetmezlikler yönünden spesifik testler (MSMD için hücre yüzeyinde IL-12Rβ1, IFNγR1 ekspresyonunun flow sitometrik yöntemle değerlendirilmesi) yapılmalıdır.

Özellikle bir veya bir grup organizmaya yatkınlıkla giden yeni immün yetmezliklerle ilgili elde edilen bilgiler nadir görülen hastalıklar olarak bilinen primer immün yetmezliklerin aslında nadir hastalıklar olmadığına işaret etmektedir (48).

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

TEDAVİ

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

TABLO 8: İmmün Yetmezliklerde Tedavi Yaklaşımı:

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

İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN TEDAVİSİ:

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

Tablo 9: İmmünglobulin Tedavisi Gereken Primer immün Yetmezlikler:

Antikor eksiklikleri:

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

Kombine yetmezlikler:

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

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

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

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

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

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

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

Antibiotik profilaksisi

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

Enzim ve sitokin tedavileri

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

Sitokin tedavisi bazı immün yetmezliklerde başarılı olmaktadır. Kronik granülamatoz hastalıkta profilaktik olarak haftada iki kez SC IFN-gama özellikle aspergillus

enfeksiyonlarından korunmak için yarar sağlamaktadır. Bu sitokin, hiper IgE sendromunda, tip 1 b glikojen depo hastalığında, NK yetmezliğinde ve parsiyel IFN-gama eksikliğinde kullanılmıştır.

Konjenital nütropeni (Kostmann hastalığı), siklik nütropeni ve X-linked HIM gibi bazı immün yetmezliklerde görülen nütropenilerde de GCSF kullanılmaktadır. GCSF lökosit adezyon defekti olan hastalarda lokal olarak kullanılmasıyla yara iyileşmesinin sağlandığı da ileri sürülmüştür. Selektif IL-2 eksikliği olan AKİY de, IL-2 tedavisi yararlı olabilmektedir.

Kök hücre nakli (KHN)

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

Tablo 10: Kök hücre nakli yapılan primer immün yetmezlikler

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

1980'lerin başından itibaren donörlerden alınan kemik iliğinin olgun T lenfositlerden temizlenmesi (deplezyon) metodlarının geliştirilmesi, daha sonra da periferik kandan kök hücre elde edilmeye başlanmasıyla HLA haplo-identik ve akraba olmayan HLA identik

donörlerden kök hücre izole edilip KHN yapılabilmektedir. Ayrıca HLA uygun kordon kanı da kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir.

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

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

Gen tedavisi

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

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

(54-62)

MATERYAL VE METOD

Çalışmada, N.E.Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Pediatrik İmmunoloji ve Allerji bölümünde Aralık 2006- Aralık 2011 yılları arasında muayene edilerek dosya açılmış olan 5741 hastadan 1163 primer immün yetmezlik tanısı konulan hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

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

Akraba evliliği birinci dereceden (kardeş çocukları), ikinci dereceden (kardeş torunları), üçüncü derece (daha uzak) akrabalıklar olmak üzere sınıflandırıldı.

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

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

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

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

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

İzohemaglutinin titreleri standart metodlara göre hastanemiz kan bankasında saptandı.

Çocuk İmmünoloji ve Allerji Polikliniğinde her hasta kendi durumuna göre klinik olarak düzelinceye ve immuglobulinleri normale gelinceye kadar 3 ile 6 aylık periyotlarla kontrole çağrılır. Kontrollerde, hastanın sağlık durumu ve laboratuvar testleri bir bütün olarak incelenir laboratuvar testlerinden Ig'lere, izohemaglutinin titrelerine (Anti-A, Anti-B, N:≥1/10), periferik kan lenfosit alt gruplarına (CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD 16 + 56 seviyeleri), fitohemaglutinine (PHA) lenfoproliferatif yanıtı değerleri kaydedildi.

TANI KRİTERLERİ:

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

Transient hipogammaglobulinemi için şu kriterler arandı.

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

Bu kriterlerden birincisine uymayan hastalar ise uzamış hipogammaglobulinemi olarak değerlendirildi.

Diğer immün yetmezlik hastalıklarının tanısı ESID kriterlerine göre konuldu.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)

Kuvvetle Olası

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

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

Olası

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

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

Bruton hastalığı tanısı ESID kriterlerine göre konuldu.

X'e bağlı Agammaglobülinemi

Kesin

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

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

Kuvvetle Olası

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

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

Olası

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

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

Ayırıcı Tanı

Diğer hipogammaglobülinemi nedenlerinin tümü ve

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

IgA Eksikliği

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

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

Ağır Kombine İmmün yetmezlik (SCID)

Kesin

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

- 1) Sitokin gamma zincirinde mutasyon (γc)
- 2) JAK3 mutasyonu
- 3) RAG1 veya RAG2 mutasyonu
- 4) IL-7R α mutasyonu
- 5) ADA aktivitesinin kontrolün % 20'sinden az olması veya ADA geninin her iki allelinde mutasyon saptanması

Kuvvetle Olası

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

Ayırıcı Tanı

- 1) HIV enfeksiyonu
- 2) Konjenital rubella
- 3) DiGeorge sendromu

- 4) Zap70 eksikliği
- 5) CD3 eksikliği
- 6) Kıkırdak saç hipoplazisi
- 7) MHC klas II eksikliği
- 8) PNP eksikliği

X'e Bağlı Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (XSCID)

Kesin

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

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

Kuvvetle Olası

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

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

Olası

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

- 1) Transplasental olarak kazanılmış, annenin T hücrelerinin engrafmanı
- 2) Anne tarafındaki kuzenler, dayılar veya yeğenlerde ağır kombine immün yetmezlik tanısı olması

Ayırıcı Tanı

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

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

Ataksi Telanjiektazi

Kesin

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

Kuvvetle Olası

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

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

Olası

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

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

Ayırıcı Tanı

Nijmegen breakage Sendromu

Bloom Sendromu

Parsiyel DiGeorge Sendromu

Kesin

Yaşamın ilk 3 yılında CD3⁺ T hücrelerde azalma (< 500/mm³) ile birlikte aşağıdaki kriterlerin en az birinin olması:

- Konotrunkal kardiyak defekt ve hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları
- Konotrunkal kardiyak anomaliler ve kromozom 22q11.2'de delesyonunun saptanması

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

Kuvvetle Olası

Yaşamın ilk 3 yılında CD3⁺ T hücrelerde azalma (< 1500/mm³) ve kromozom 22q11.2'de delesyonun saptanması

Olası

Yaşamın ilk 3 yılında CD3⁺ T hücrelerde azalma (< 1500/mm³) ve aşağıdaki kriterlerin en az birinin olması:

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

Komplet DiGeorge Sendromu

Kesin

CD3⁺ T hücrelerin azalması veya tamamen yokluğu (< 50/mm³) ve aşağıdaki kriterlerin tümü:

- Timusa göç eden hücrelerin 50'den az olmasıyla kanıtlanmış atimi (CD3⁺CD45RA⁺CD62L⁺ hücre/mm³) ve/veya TREC < 100/100 000 T hücre
- Hipoparatiroidi hypoparathyreosis
- Kalp defektleri

IgG Alt Grup Eksikliği

Öneri

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

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

Nijmegen Breakage Sendromu

Kesin

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

Kuvvetle Olası

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

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

Olası

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

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

Lökosit Adezyon Defekti (LAD)

Kesin

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

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

Kuvvetle Olası

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

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

Olası

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

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

Dışlama Kriterleri:

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

Kronik Granülamatöz Hastalık

Kesin

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

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

Kuvvetle Olası

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

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

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

BULGULAR

Aralık 2006 - Aralık 2011 tarihleri arasında N.E. Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk İmmunoloji ve Allerji Polikliniğinde takip edilen 5741 hastanın 1163'üne primer immün yetmezlik (PİY) tanısı konuldu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları genel polikliniklere başvuran yıllık hasta sayısı ortalama 15.000 idi. Buna göre Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel polikliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %1,5'ini ve Çocuk İmmunoloji ve Allerji Polikliniğinde takipli hastaların %20,2'sini PİY'ler oluşturmaktadır.

Hastalarımız da antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler %90,2 ile diğer immün yetmezliklere göre en sık görülen immün yetmezlikti ($p<0,05$). Hastalarımızın primer immün yetmezliklere göre dağılımı tablo 12 'de gösterilmiştir.

Hastalarımızın 714'si (%61,3) erkek, 449'si (%38,6) kız olup toplam hasta sayısı 1163 idi. Erkek/Kız oranı 1,59 idi. Hastaların demografik özellikleri tablo 11'de gösterilmiştir. Hastaların tanı yaşı ortalama 56,5 ay olup 1 ay ile 996 ay arasında değişiyordu. Dokuz hastamız yetişkin yaşta idi.

Hastalarımızın dosya kayıtlarında 533' ünün akrabalık bilgisine ulaşıldı. Hastalarımızın anne babalarının %31,8 oranında akraba evliliği yaptığı tesbit edildi. Akraba evliliklerinin %21'si (n:116) 1. derece, %3,3'ü (n:18) 2. derece, %7,8'inde (n:42) 3. derece akrabalık şeklinde idi. Akraba evliliği oranı, AKİY'de %74, fagositer işlev bozukluğunda %66,7, YDİY'de %46,2, diğer iyi tanımlanmış immün yetersizliklerde %43,3, immün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklarda %66,7, antikor eksikliklerinde %27 oranında saptandı. Kompleman eksikliği saptanan altı olgumuzun iki tanesinin anne-babası 1. derece akraba, ikisinde akrabalık olmadığı, diğer iki hastamız ise erişkin yaş grubunda olup dosya kayıtlarına ulaşamadı. Fagositer sistem bozukluğu, immün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklarda ve kombine immün yetersizlikler de 1. derece akraba evliliği oranı, diğer PİY'lere göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

Tablo 11: Hastaların demografik özellikleri:

	X±SD(median)			
	Kız n:449	Erkek n:714	Total n:1163	min.- max.
Tanı yaşı (ay)	55,3±50,9 (42)	57,2±62,5 (42)	56,5±58,3(42)	1-996
Şimdiki yaş (ay)	83,6±54,2 (72)	84,3±64,6 (69)	84,1±60,8(70)	5-1020
Sikayetler ile tanı yaşı arasındaki geçen süre (ay)	25,1±27,8 (13)	23,8±32,8 (18)	27,4±31(18)	0-432
Takip süresi (ay)	12,5±15,0 (6)	11,8±15,5 (5)	12,1±15,3(6)	0-117

Tablo 12 : Hastaların primer immün yetersizliklere göre dağılımı:

	ARALIK 2006 - ARALIK 2011			
	Kız(n)	Erkek(n)	Toplam(n)	(PİY) %*(1163)
1.Kombine T ve B hücre yetmezlikleri	17	13	30	2.5
Ağır kombine immün yetmezlikler	12	13	25	2.1
Kombine immün yetmezlik	1	-	1	0.08
CD3 zeta eksikliği	1	-	1	0.08
CD3 gama eksikliği	3	1	4	0.34
2.Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler	388	661	1049	90.2
Transient hipogamaglobulinemi	125	235	360	30.9
Uzamış hipogamaglobulinemi	106	139	245	21
Fizyolojik hipogamaglobulinemi	23	27	50	4.2
X'e bağlı agammaglobulinemi	-	2	2	0.17
OR Agammaglobulinemi	-	2	2	0.17
Yaygın değişken immün yetmezlik(YDIY)	6	9	15	1.3
Ig A eksikliği	76	99	175	15
Parsiyel eksiklik Selektif eksiklik	65	78	143	12.2
	11	21	32	2.72
IgM eksikliği	47	145	192	16.5
Parsiyel eksiklik Selektif eksiklik	47	144	191	16.4
	-	1	1	0.08
3.Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları	31	28	59	4.9
Ataxia telenjektazi	2	6	8	0.68
Nijmegen breakage sendromu	2	1	3	0.25
Bloom sendromu	-	1	1	0.08
İCF sendromu	-	1	1	0.08
Di George sendromu	7	6	13	1.1
Hiper Ig E Sendromu	6	3	9	0.7
Down sendromu	13	8	21	1.78
Kabuki Make-up sendromu	1	2	3	0.25
Cole hughes sendromu	-	1	1	0.08
4. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıkları	2	1	3	0.25
Chediak Higashi sendromu	-	1	1	0.08
Griselli sendromu	2	-	2	0.17
5.Fagositik sistemin sayı ve işlev bozukluğu	2	2	4	0.34
Kronik Granümatöz Hastalık	1	2	3	0.25
IL12 res defekti	1	-	1	0.08
6.Doğal immün yetmezlikler	3	-	3	0.25
IRAK4 eksikliği	1	-	1	0.08
Mutasyonu belli olmayanlar	2	-	2	0.17
7.Otoinflamatuvar hastalıklar	5	7	12	1.02
PFAPA sendromu	4	7	11	0.94
8.Kompleman eksiklikleri	3	3	6	0.5

%* PİY tanısı alan hastaların içindeki oranı

Dosya kayıtlarından elde ettiğimiz bilgilere göre, 1163 hastadan 66'sında(%12,3) kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. Erken yaşta kardeş ölüm öyküsü %66,7 oranında doğal immün yetmezliklerde ,%42,9 oranında kombine immün yetmezliklerde ve %30 oranında diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde bulundu. 223 (%41) hastada ise ebeveyn kardeş ölüm öyküsü olduğu öğrenildi. Ebeveyn kardeş ölüm oranı, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %66,7, doğal immün sistem defeklerinde %33,3, kombine immün yetmezliklerde %28,9 oranında tesbit edildi ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p<0,001).

Dosya kayıtlarından elde ettiğimiz bilgilere göre, 1163 hastadan 58'inin(%10) ailesinde immün yetmezlik olduğu tespit edildi. Fagositik sistem bozukluklarında %75, kompleman eksikliklerinde %50, doğal immün sistem defeklerinde %33,3 oranında gözlemlendi. Fagositik sistem bozukluklarında ve kompleman eksikliklerinde %75 oranında ailede benzer hastalık olduğu öğrenildi ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.(p<0,005)

Dosya kayıtlarından elde ettiğimiz bilgilere göre, 1163 hastadan 85'inde(%7,3) büyüme ve gelişme geriliği vardı. Bu bulgu, fagositik sistem bozukluklarında (%75), doğal immün sistem defeklerinde (%66,7), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde(%55) ve kombine immün yetmezliklerde(%46,4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,005).

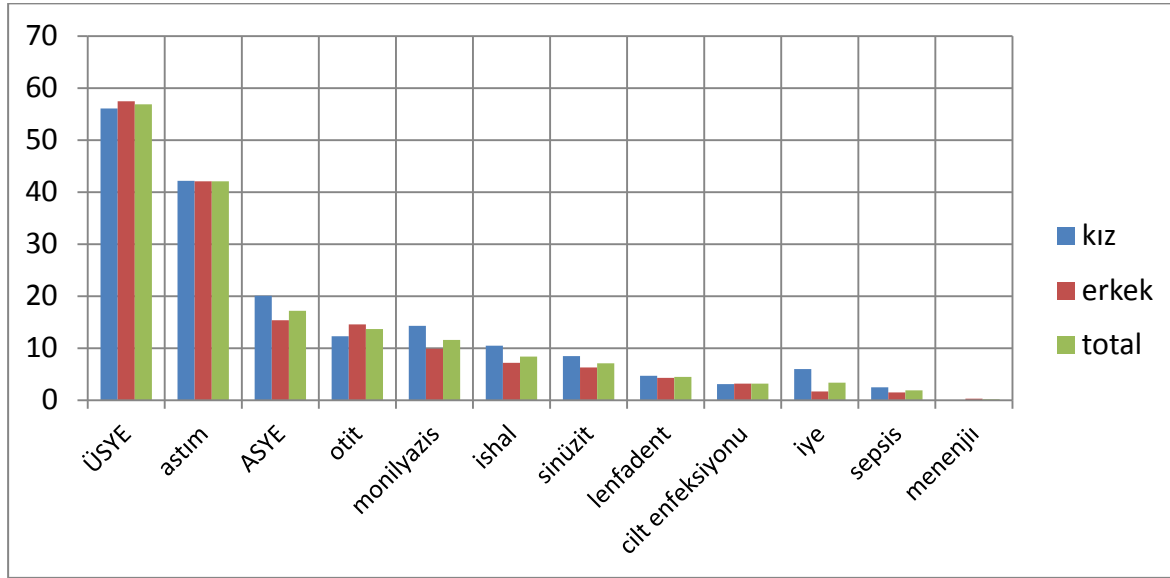
Otuzbir (%2,7) hastanın fizik muayenede tonsilleri hipoplazikti. Kombine immün yetmezliklerde %51,9, doğal immün yetmezliklerde %50 oranında hipoplazik bulundu. Kombine immün yetmezliklerin %50 sinde, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %33,3 oranında tonsil dışında diğer lenfoid doku hipoplazik olarak izlendi(p=0,000). İmmün sistemin disregülasyon bozukluklarında %100, fagositik sistem bozukluklarında %75, kombine immün yetmezliklerde %46,4, doğal immün sistem defeklerinde %33,3 oranında organomegali tesbit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı yükseklik tesbit edildi (p=0,000).

Hastalarımızın %20,3'ünde sezeryanla doğum öyküsü vardı. Kız hastaların %20,8'i, erkek hastaların %20 sezeryan ile doğmuştu(p=0,731). Altmışbir (%5.3) hastada düşük doğum ağırlığı öyküsü olup kız hastalarda (29) %6,5, erkek hastalarda (32)%4,5 oranında bulundu(p=0,138). Hastalarımızın %99,2'sinin aşılmasının tam olduğu öğrenildi.

Hastaların polikliniğe başvurma şikayetleri genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar idi. Hastaların cinsiyete göre başvuru semptomlarının dağılımı tablo 13'de gösterilmiştir. Hastalarda tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) %56,9, astım bulguları %42, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) %17,2, tekrarlayan otitis media %13,7,

sinüzit %7,1, gastroenterit %8,4, monilyazis %11,6, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) %3,4, alerjik deri bulguları %3,2, tekrarlayan cilt enfeksiyonu %3,2, tekrarlayan lenfadenit %4,5, sepsis %1,9, menenjit %0,2 oranında saptandı.

Tablo 13: Hastaların cinsiyete göre başvuru semptomlarının dağılımı



Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu ve otitis media diğer eşlik eden semptomlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,05$).

Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu oranı otoinflamatuar hastalıklarda ve antikor eksikliklerinde ($p=0,008$), ASYE oranı; kombine immün yetmezliklerde, doğal immün sistem defeklerinde, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde ve fagositik sistem bozukluklarında ($p=0,000$), gastroenterit oranı; kombine immün yetmezliklerde, doğal immün yetmezliklerde, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında ($p=0,000$), tekrarlayan cilt enfeksiyonu; doğal immün sistem defeklerinde ve fagositik sistem bozukluklarında ($p=0,000$), lenfadenit oranı; otoinflamatuar hastalıklar ve fagositik sistem bozukluklarında ($p=0,000$), sepsis oranı; doğal immün sistem defeklerinde, kombine immün yetmezliklerde ve fagositik sistem bozukluklarında ($p=0,000$), idrar yolu enfeksiyonu; fagositik sistem bozuklukları ve kombine immün yetmezliklerde ($p=0,000$), monilyazis oranı; kombine immün yetmezlikler, doğal immün sistem defeklerinde ve immün sistemin disregülasyon bozukluklarında ($p=0,000$) daha yüksek oranda tesbit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Primer immün yetmezliklere göre semptomların dağılımı tablo 14'de gösterilmiştir.

Hastalarımızın 200'ünde (%17,2) anemi, 37'inde (%3,2) nötropeni, 58'sinde (%5) lenfopeni, 22'sinde (%1,9) trombositopeni tespit edildi. İmmün sistemin disregülasyon bozukluklarında %66,7, doğal immün sistem defeklerinde %33,3, kombine immün yetmezliklerde ve kompleman eksikliklerinde %25 oranında nötropeni saptandı(p=0,000). Kombine immün yetmezliklerde %75, doğal immünsistem defeklerinde %66,7, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %33,3, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde %26,7 oranında lenfopeni bulundu(p=0,000).

Tüberkülin deri testi yapılan hastalardan 86'ünde (%7,4) anerji tespit edildi. Tüberkülin deri testine göre 24 (%2,1) hastaya izoniazid profilaksi başlandı. Fagositik sistem bozuklukları ve kompleman sistem eksikliklerinde istatistiksel olarak yüksek tesbit edildi(p=0,010).

Hastaların ilk başvurusunda yapılan izohemaglütinin titresi 121 (%10,4) hastada 1/10'un altındaydı. Fagositik sistem bozuklukları, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları, doğal immün sistem defeklerinde istatistiksel olarak yüksek bulundu(p=0,000). Periferik kan lenfosit alt grupları 366 hastada bakılmış olup 234 hastada normal bulundu.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları genel polikliniklerine sık enfeksiyon geçirme nedeniyle başvurarak Çocuk İmmünoloji ve Allerji polikliniğine yönlendirilen ve hipogammaglobinemi tesbit edilen hastalara enfeksiyonları kontrol altına almak için %95,6 oranında trimetoprim-kotrimaksazol profilaksisi 5mg/kg (haftada 3 gün) dozunda başlandı.

Doksanbir (%7,8) hasta da bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile kronik akciğer bulguları tesbit edildi. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %53,3, fagositik sistem bozukluklarında %50, kombine immün yetmezliklerde %35,7, İmmün sistemin disregülasyon bozukluklarında %33,3, doğal immün sistem yetmezliklerinde %33,3 oranında olup istatistiksel olarak yüksek bulundu(p=0,000).

Timus dokusu kombine immün yetmezliklerde %77,8 oranında gözlenmedi. Altyüz sekseniki (%60) hasta tekrarlayan bronşit nedeniyle başvurdu. Bu hastalarımızdan 474'üne (%42,1) astım tanısı konuldu ve tedavisi düzenlendi. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarında %45,8, antikor eksikliklerinde %40, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %33,3, fagositik sistem bozukluklarında %25, kompleman eksikliklerinde %25 oranında gözlendi(p=0,202).

108 (%9,3) hastada alerjik rinokonjuktivit nedeniyle (spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testi ile alerji tespit edilerek) antihistaminik ve nazal steroid tedavisi başlandı.

	ASYE	ÜSYE	SİNÜZİT	OTİT	İŞHAL	İYE	MENENJİT	SEPSİS	MONİİYAZİS	ASTİM	ALLERJİ	CİLT ENFEKSİYONU
1.GRUP 1049 hasta	134 %12,8	598 %57,4	73 %7	133 %12,7	69 %6,6	29 %2,8	2 %0,2	7 %0,7	94 %9	444 %42,9	222 %21,2	21 %2
2.GRUP 30 hasta	21 %75	12 %42,9	2 %7,1	8 %28,6	15 %53,6	6 %21,4	0 %0	9 %32,1	19 %67,9	3 %13,6	3 %10,7	4 %14,3
3.GRUP 58 hasta	39 %65	23 %52,3	8 %13,3	14 %23,3	11 %18,6	3 %5	0 %0	3 %5	18 %30	23 %50	15 %25,4	10 %16,7
4.GRUP 3 hasta	1 %33,3	0 %0	0 %0	1 %33,3	1 %33,3	0 %0	0 %0	0 %0	1 %33,3	1 %33,3	0 %0	0 %0
5.GRUP 4 hasta	2 %50	1 %33,3	0 %0	1 %25,0	0 %0	1 %25	0 %0	1 %25	1 %25	1 %50	0 %0	1 %25
6.GRUP 4 hasta	1 %25	2 %50	0 %0	1 %25	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	1 %25	3 %75	0 %0
7.GRUP 12 hasta	0 %0	12 %100	0 %0	1 %9,1	1 %9,1	0 %0	0 %0	0 %0	1 %9,1	1 %9,1	0 %0	0 %0
8.GRUP 3 hasta	2 %66,2	0 %0	0 %0	0 %0	1 %33,3	0 %0	0 %0	2 %66,7	1 %33,3	0 %0	1 %33,3	1 %33,3
P değeri	0,000	0,008	0,606	0,063	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,027	0,019	0,000

Tablo 14: Hastalarımızın primer immün yetmezliklere göre semptomlarının dağılımı

- | | |
|--|---------------------------------|
| 1.antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler | 5.fagositik sistem bozuklukları |
| 2.kombine T ve B hücre yetmezlikleri | 6.kompleman eksiklikleri |
| 3.diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlar | 7.otoinflamatuvar hastalıklar |
| 4.immün sistemin regülasyon bozuklukları | 8.doğal immün yetmezlikler |

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK TANISI ALAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ:

I- Antikor eksikliklerine bağlı immün yetmezlikler:

Tüm hastaların %90,2 (1049) sini oluşturmaktaydı. Bunların %30,9(360)' u transient hipogammaglobinemi (süt çocukluğunun geçici hipogammaglobinemisi), %21(245)'i uzamış hipogammaglobinemi, %4,2(50)' si fizyolojik hipogammaglobinemi, %15(175)'i IgA eksikliği, %16,5(192)'sı IgM eksikliği, %1,11(14)' i yaygın değişken immün yetmezlik, iki hasta X'e bağlı agammaglobinemi, iki hasta Otozomal resesif agammaglobinemi, on hasta IgG subgrup eksikliği tanısını aldı.

Transient hipogammaglobulinemili (THI) 360 hastanın 235'i (%65,2) erkek, 125'i (%34,7) kız idi (p<0,05). E/K oranı 1,88 idi. Tanı yaşı 3 ay ile 180 ay arasında değişmekte olup ortalama 30,5 ±23 ay idi. Çalışma yapıldığı sırada ortalama yaş 57,3±29,7 ay idi. Tanıda gecikme 0-120 ay arasında olup ortalama 17,5±16,3 ay idi.

İki yüz kırkbeş (%21) hasta sayısı ile Uzamış hipogammaglobinemi ikinci sıklıkta görülen antikor eksikliği idi. Hastaların 106(%43)' sını kız, 139(%56)'unu erkek hastalar oluşturmaktaydı. Ortalama tanı yaşı 72±40,3 ay olup 5 ay ile 276 ay arasında değişmekte, çalışma yapıldığı sırada ortalama yaş 96±40,5 ay, tanıda geçikme ortalama 35±9 ay idi.

Transient hipogammaglobinemi tanısı alan hastaları %24,2'sı, uzamış hipogammaglobinemi tanısı alan hastaların %13,3'ü, fizyolojik hipogammaglobinemi tanısı alan hastaların %36'sı sezeryan ile diğerleri ise normal doğum ile doğmuştu. THI nedeniyle takipli 342(%95), fizyolojik hipogammaglobinemi tanısı alan 47(%94) hasta, uzamış hipogammaglobinemisi olan hastalarımızın %97,6 sı normal doğum kilosuna sahipti. İstatistiksel olarak doğum şekli ile tanılar arasında anlamlı fark saptandı(p=0,000). Antikor eksikliğine bağlı semptomların dağılımı tablo 15' de verilmiştir.

Transient hipogammaglobinemi tanısı alan hastaların %45,6(162) sı, uzamış hipogammaglobinemi tanısı alan hastaların %41,4(101)'ü astım tanısı almıştır. THI de %15(54), uzamış hipogammaglobinemide %29,4'ünde spesifik IgE düzeylerinde yükseklik veya deri prick testinde pozitiflik tesbit edilerek allerjik rinit tedavisi verildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(p=0,002).

THI'li hastalarımızda akraba evliliği oranı %29 idi. Birinci derece %24, üçüncü derece %5 idi. Uzamış hipogammaglobinemide %31 olup bunların %19(14) si 1.derece, %11(8) üçüncü dereceden akraba idi.

THI tanısı alan oniki hastada (%8,8) kardeş ölüm öyküsü mevcut olup, 14 (%10)hastanın ailesinde immün yetmezlik belirlendi. Büyüme geriliği 11 hastada (%3,1) tespit edildi. Hastaların 63'inde (%17,5) anemi, 9'inde (%2,5) nötropeni, 2'ünde (%0,6) lenfopeni saptandı.

ABO kan grup antijenlerine sahip hastalarda izohemaglutinin seviyeleri değerlendirildi. On (%2,8) hasta AB kan grubuna sahipti, bu nedenle izohemaglutinin titresi bakılamadı. İzohemaglutinin titreleri 37 (%10,3) hastada düşük tesbit edildi. Periferik kan lenfosit alt grupları çalışılan 128 (%35,7) hastada CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD16+56 seviyeleri normal bulundu.

Uzamış hipogammaglobinemi tanısı alan beş hastada (%6,9) kardeş ölüm öyküsü, 39 (%6,9) hastada anne babanın kardeş ölüm öyküsü mevcut olup, 12 (%4,9)hastanın ailesinde immün yetmezlik belirlendi. Büyüme geriliği 2 hastada (%0,8) tespit edildi.

Fizyolojik hipogammaglobinemi olan bir hastada, uzamış hipogammaglobinemi olan 4 hastada, transient hipogammaglobinemi olan 3 hastada başvuruda organomegali tesbit edilmiştir. Antikor eksikliği olan hastaların immünglobulin düzeyleri tablo... verilmiştir.

PPD deri testine göre THI tanısı alan 3 hastaya, uzamış hipogammaglobinemi tanısı alan 7 hastaya izoniazid profilaksisi başlandı.

Antikor eksikliği nedeniyle takip edilen hastalarımızın 398'inin (%37,9) poliklinik kontrollerinde immünglobulin seviyeleri kontrol edilebildi ve %36,2(147)'si normal seviyelere ortalama 43 ay sonra (2-216 ay) ulaştı. Tüm antikor eksiklikleri içerisindeki ikiyüzelliiki (%63,8) hasta takiplere rağmen Ig'ler seviyesinde düşüklük devam ediyordu.

Hastaların 283(%27)' de spesifik IgE veya prick testi ile allerji tesbit edilmiştir. Bu oran fizyolojik hipogammaglobinemide %8(4 hasta), geçici hipogammaglobinemide %23,9(86 hasta), uzamış hipogammaglobinemide %28,2(69 hasta) olarak değişiyordu. Hastaların %95' ine trimetoprim-kotrimaksazol profilaksisi başlandı. 107(%10) hastaya allerjik rinit nedeniyle tedavi düzenlendi. Hasta anamnezlerinde 47(%4,5) hastaya tekrarlayan ÜSYE nedeniyle tonsillektomi yapıldığı öğrenildi. Tekrarlayan hışıltı ve öksürük nedeniyle 143 (%13,6) hasta ketotifen profilaksisine alındı.

	THI	Uzamiş hipogam	Fizyolojik hipogam	YDİY	IGA düşüklüğü	IGM düşüklüğü	X'e bağlı Agamma-globinemi	OR Agamma-globinemi
ÜSYE	%57,3	%60,4	%32	%46,2	%61	%59,7	%0	%0
ASYE	%11,1	%11,4	%18	%86	%12,6	%10,9	%33	%50
sinüzit	%3,3	%10,6	%2	%46	%6,3	%8,3	%0	%0
İYE	%3,6	%2,4	%6	%0	%1,1	%1,6	%0	%0
monilyazis	%10	%8,2	%10	%28,6	%8,6	%7,3	%0	%0
otit	%16,7	%8,2	%12	%42,9	%12,6	%8,3	%33	%0
menenjit	%0	%0	%2	%0	%0	%0,5	%0	%0
sepsis	%0,6	%0	%4	%7	%0,6	%0,5	%0	%0
ishal	%5,6	%6,1	%26	%28,6	%6,9	%2,6	%0	%0

Tablo 15: Antikor eksikliklerinde semptomların dağılımı:

		İzole Ig G düşüklüğü	Ig M ve Ig A düşüklüğü	Ig G ve Ig A düşüklüğü	Ig M, Ig A, Ig G düşüklüğü	Ig M ve Ig G düşüklüğü	İzole Ig A düşüklüğü	İzole Ig M düşüklüğü
THI	Kız N(%)	41	27	26	19	7	5	0
	Erkek N(%)	70	22	50	54	33	6	0
	Toplam N(%)	111	49	76	73	40	11	0
Fizyolojik Hipogam	Kız N(%)	8	1	3	6	4	1	0
	Erkek N(%)	8	2	10	4	2	1	0
	Toplam N(%)	16	3	13	10	6	2	0
Uzamış hipogam	Kız N(%)	37	12	23	18	14	0	1
	Erkek N(%)	35	22	23	30	25	1	1
	Toplam N(%)	72	34	46	48	39	1	2
YDİY	Kız N(%)		0	2	4	1	0	0
	Erkek N(%)		2	2	2	1	0	0
	Toplam N(%)	0	2	4	6	2	0	0

TABLO 16 :Antikor eksikliği olan hastalarımızda immünglobulin düzeylerine göre immünglobin izotip düşüklüğü:

	Fizyolojik hipogam	THI	Uzamış hipogam	IgA eksikliği	IgM eksikliği	Bruton	Ot.res.a gamma	YDİY	Subgrup eksikliği
Tanı yaşı	8,7±3,5	30,5±23	72±40,3	63,2±44,2	66,9±43,3	52±14,1	4	286±260	143±49
Şimdiki yaş	29,9±16,4	57,3±29,7	96,6±40,5	93,8±50,2	96,5±45,1	69±8,4	48	322±252	162±34,3
Tanıda geçikme	4,8±3,3	17,5±16,3	35±9	33,7±30,2	31,3±29,3	0	0	75,8±113	57,4±42,1
Cinsiyet	23K,27E	125K,235E	106K,139E	76K,99E	47K,145E	2E	2E	6K,9E	4K,6E
C/S ile doğum	36	24,2	13,5	15,4	18,8	50	0	0	20
Doğum ağırlığı(sga)	6	5	2,4	4	2,6	0	100	8,3	0
Göbek düşme geçikme	0	0,3	0	1,1	0	0	0	8,3	0
Aşılar(tam)	100	100	99,6	99,4	100	100	100	100	100
Allerji öyküsü	12	18,9	22	21,1	28,1	0	0	15,4	10
Akrabalık	39	29	31	25	19	50	100	46,2	0
Tonsil hipoplazisi	0	0,8	0,8	0	0	50	0	38,5	0
Lendokusu hipoplazisi	0	0	0	0	0,5	0	0	7,7	0
Organomegali	2	0,8	1,6	2,3	0,5	50	100	35,7	0
Büyüme geriliği	6	3,1	0,8	4	3,1	0	0	28,6	10
Anemi	34	17,5	5,7	12	6,8	0	100	35,7	10
Nötropeni	6	2,5	0	0,6	0	0	100	14,3	0
Lenfopeni	0	0,6	0,8	0,6	1	0	100	57,1	0
Trombositopeni	2	0,3	0	0,6	0,5	0	100	14,3	0
Timus hipoplazisi	0	0,3	0	0	0	0	0	0	0
PPD pozitifliği	2	0,8	2,9	3,4	1,6	0	0	7,1	10
Igg düşüklüğü	90	83,3	84	0,6	0	100	100	92,9	80
Iga düşüklüğü	56	58,1	53,1	100	0	100	100	71,4	0
Igm düşüklüğü	38	45	50,6	0,6	100	100	100	76,9	0
Ige yüksekliği	4,1	9	16,5	14,9	16,1	0	0	0	22,2
Igg1 düşüklüğü	2	5	5,7	0,6	1,6	0	100	28,6	70
Igg2 düşüklüğü	0	0,3	2,4	0	0,5	0	0	21,4	0
Igg3 düşüklüğü	0	2,5	1,6	2,9	1	0	100	28,6	40
Igg4 düşüklüğü	0	0,8	2	0,6	0	0	0	35,7	0
İzohemaglutinin düşüklüğü	4	10,3	6,1	6,3	6,3	0	0	50	10
Kronik akciğer	4	2,8	4,5	5,1	1,6	0	0	64,3	0
Allerji	8	23,9	28,2	30,9	34,9	0	0	7,1	20
Baktrim prof.	98	97,5	95,1	93,7	97,9	100	100	100	100
All.Rin. tedavisi	2	15	29,4	23,4	39,6	0	0	0	40
Ig kontrolü	20	45,6	35,9	30,9	34,4	50	100	71,4	40
Tonsillektomi	0	1,9	7,8	5,1	5,7	0	0	0	0
Zaditen kullanımı	22	15,8	9	12,6	16,1	0	0	0	0

TABLO 17: ANTİKOR EKSİKLİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ:

	THİ (360 hasta)(%)	Uzamış (245 hasta) (%)hipogammalobulinemi
Yaş(ay)	57,3±29,7	96±40,5
Cinsiyet	235 ERKEK 125 KIZ	139 ERKEK 106 KIZ
Tanı yaşı(ay)	30,5±23	72±40,3
Tanıda geçikme süresi(ay)	17,5±16,3	35,9±9
Akrabalık	29	31
Kardeş ölüm öyküsü	8,8	6,9
Üsye	57	60,4
Astım	45,6	41,4
Asye	11,1	11,4
Sinüzit	3,3	10,6
İshal	5,6	6,1
Otit	16,7	8,2
İye	3,6	2,4
Sepsis	0,6	0
Aşılar	100	99,6
Doğum şekli(c/s)	24,2	13,5
Doğum ağırlığı(SGA)	5	2,4
Monilyazis	10	8,2
Allerji öyküsü	18,9	22
Ailede benzer hastalık	16,1	14,7
Tonsil hipoplazisi	0,8	0,8
Organomegali	0,8	1,6
Büyüme-gelişme geriliği	3,1	0,8
Anemi	17,5	5,7
Lenfopeni	0,6	0,8
Nötropeni	2,5	0
Trombositopeni	0,3	0
Ig g (mg/dl)	83,3	84
Ig a (mg/dl)	58	53,1
Ig m (mg/dl)	45	50,6
Igeyüksekliği	9	16,5
Igg1	5	5,7
Igg2	0,3	2,4
Igg3	2,5	1,6
Igg4	0,8	2
Ig g+a düşüklüğü	76	46
Ig g+m+a düşüklüğü	73	48
Ig m+a düşüklüğü	49	34
Tonsillektomi	1,9	7,8
Alerjik rinit tedavisi	15	29,4
Takipte ig bakılan hasta sayısı	45,6	35,9
Zaditen kullanımı	15,8	9
Bactrim profilaksisi	97,5	95,1
İzohemaglutinin	10,3	6,1
Ppd	0,8	2,9
Allerji	23,9	28,2
Kronik akciğer	2,8	4,5

Tablo 18:THİ ile Uzamış hipogammaglobineminin karşılaştırılması:

Antikor eksikliği nedeniyle takip edilen 44 hastada (%4.2) BT ve/veya HRCT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, bronşiektazi, fibrotik değişiklikler) tespit edildi.

İmmünglobulin A eksikliği olan 175(%15) hastanın 143'ü parsiyel, 32' si izole düzeyde idi. 76 hasta kız, 99 hasta erkek , E/K oranı 1.3 idi. Ortalama tanı yaşı $63,2\pm 44,2$ ay (5-276ay), ortalama yaş $93\pm 50,2$ ay (9-220 ay) idi. Şikayetlerin başlaması ile tanı arasında geçen süre ortalama $33,7\pm 30,2$ ay olup 0 ay ile 138 ay arasında değişmekteydi. IgA eksikliği olan hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde tekrarlayan ÜSYE %61 (105), tekrarlayan ASYE %12,6 (22), sinüzit %6,3 (11), otitis media %22 (12,6), astım bulguları %41,5 (71), gastroenterit %6,9 (12), idrar yolu enfeksiyonu %1,1 (2), sepsis %0,6 (1), moniliazis %8,6 (15) oranında idi. Hastaların 2(%1,1)'sinde göbek kordonunun geç düştüğü öğrenildi.

Hastaların 15'inde (%25) anne-baba arasında akraba evliliği olduğu tespit edildi. Dört hastada kardeş ölüm öyküsü (%6,3) yirmiyedi (%42) hastanın ise anne veya baba da kardeş ölüm öyküsü vardı. Fizik muayenede dört hastada organomegali vardı. Hastaların 21'inde (%12,0) anemi, 1'sinde (%0,6) nötropeni, 2'inde (%0,8) lenfopeni, 1'inde trombositopeni tespit edildi. İzohemaglutininin titresi 11 (%6,3) hastada düşük, 53(%30,3)'ünde normal, 4 hastanın kan grubu ABrh+ tesbit edildi. Bakılan 18 hastanın periferik kan lenfosit alt grupları normal bulundu.

Bilgisayarlı tomografi ile 9 (%5,1) hastada kronik akciğer hastalığı tespit edildi. 54(%30,9) hastada spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testinde pozitiflik tespit edildi. Yüz altmış dört (%93) hastaya trimetoprim-kotrimaksazol profilaksisi başlandı. Hastaların 67'ine (%38,3) astım tanısı konuldu. 41(%23) hastaya alerjik rinokonjunktivit semptomları nedeniyle antihistaminik tedavisi başlandı. Kontrollerde 54 hastanın 15'ünde IgA seviyesi $57,5\pm 49,4(60)$ ayda normal seviyelere döndü (3-169 ay).

IgM eksikliği olan 192(%16,5) hastanın 145'si erkek, 47'i kız idi. E/K oranı 3,0 idi. Bir hastamızda selektif, diğerlerinde ise parsiyel düzeyde IgM seviyesinde düşüklük saptandı. Ortalama tanı yaşı $66,9\pm 43,3$ ay (7-204 ay), ortalama yaş $96,5\pm 45,1$ ay (18-240 ay) idi. Ortalama takip süresi $12,5\pm 13,7$ ay idi. Hastalar tekrarlayan ÜSYE 114 (%59,7), astım bulguları 83 (%44,1), tekrarlayan ASYE 21 (%10,9), sinüzit 16 (%8,3), otit 16 (%8,3), alerjik bulgular 26 (%17,0), gastroenterit 5 (%2,6), İYE 3 (%1,6), menenjit 1 (%0,5), sepsis 1 (%0,5) ve monilyazis 14(%7,3) şikayetler ile başvurmuştu.

Üç (%4,7) hastada kardeş ölüm öyküsü, 23(%36) hastanın anne veya babasının kardeş ölüm öyküsü vardı. Altı(%0,2) hastanın ailesinde immün yetmezlik öyküsü

saptanırken, ailesinde benzer şikayetleri olan 8(%12) hasta vardı. Altı(%0,2) hastada büyüme geriliği mevcuttu. Hastaların 13'ünde (%6,8) anemi, 2'sinde (%1,3) lenfopeni, bir hastada trombositopeni tespit edildi. Oniki (%6,3) hastada izohemaglutininin titresi düşük , 51 hastada normal, bir hastanın kan grubu ABrh+ bulundu. Bakılan 19 hastanın periferik kan lenfosit alt grupları normal bulundu.

Bilgisayarlı tomografi ile 3 (%1,6) hastada kronik akciğer hastalığı tespit edildi. Spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testinde 34 (%67) hastada allerji tespit edildi. Antibiyotik profilaksisi 188 (%97) hastaya başlandı. Hastaların 80'ine (%37,9) astım tanısı konuldu. Otuzyedi (%19,3) hastaya alerjik rinokonjuktivit semptomları nedeniyle antihistaminik ve nazal steroid tedavisi başlandı. Onbir(%0,5) hastanın tonsillektomi öyküsü mevcuttu. Üç hastaya PPD pozitifliği nedeniyle izoniazid profilaksi başlandı. Kontrollerde 66 hastanın 24'ünde IgM seviyesi $53,4 \pm 42,4(42)$ ayda normal seviyelere döndü(3-161 ay).

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜNYETMEZLİK(YDİY):

Onbeş hastaya yaygın değişken immün yetmezlik tanısı konuldu. Hastaların altısı kız, dokuzu erkek olup, izlem süreleri $32,4 \pm 31,1$ (0-100) ay, başvuru yaşları ortalama $23,8 \pm 21,6$ (4,1-83) yıl ve belirtilerin başlama yaşı $17,5 \pm 12,2$ (4,1-47) yıldır. Teşhisteki gecikme 36 yıla kadar uzamaktaydı, ortalama $6,2 \pm 9,4$ yıldır. Altı hastamız erişkin yaş grubunda yer almakta idi. Hastaların demografik verileri Tablo 18 'de gösterilmiştir.

Hastalardan altısının(%46,2) anne-babası akrabaydı. Üç hastanın ailesi birinci dereceden, bir hastanın ailesi ikinci dereceden, iki hastanın ailesi üçüncü dereceden akrabaydı. Altı(%46,2) hastanın kardeş ölüm öyküsü, altı(%46,2) hastada da anne-baba kardeş ölüm öyküsü vardı. Bir hastamızın kardeşi de YDİY tanısıyla takip edilmektedir. Bir hasta YDİY +hemofagositik lenfohistiositoz+sepsis nedeniyle kaybedildi. Dört hastamızın ailesinde benzer şikayetleri bulunan aile fertleri vardı. Hastalarımızda en önemli başvuru sebebi hastaneye yatışı gerektiren ve yineleyen pnömoni(%86) idi. Diğer başvuru şikayetleri ise %46,2 ÜSYE, %42,9 otit, %46 sinüzit, %28,6 ishal, %28,6 monilyazis idi

Tablo 19 :Yaygın değişken immün yetmezlikli hastaların demografik özellikleri:

HAST A NO	CİNS	TANI YAŞI (ay)	ŞİK.BAŞ.YAŞI	ŞİMDİKİ YAŞ (ay)	TANIDA GEÇİKME SÜRESİ(ay)	AKRABALIK	AİLEDE İY.
1	E	110	2ay	141	108	VAR	YOK
2	K	120	120	EX	0	YOK	YOK
3	K	252(21yaş)	144ay(12 yaş)	306	108	YOK	YOK
4	E	996(83yaş)	564ay(47 yaş)	1020	432	YOK	YOK
5	E	180	96ay(8yaş)	193	84	VAR	VAR
6	E	238(19.5yaş)	94ay(7.8 yaş)	270	144	YOK	YOK
7	K	50	26ay(2.1 yaş)	84	24	VAR	YOK
8	E	108	-	170		VAR	VAR
9	K	360(30 yaş)	216ay(18yaş)	361	144	YOK	YOK
10	K	402(33.5yaş)	108ay(9yaş)	403	288	YOK	VAR
11	K	156	84ay(7yaş)	197	864	VAR	YOK
12	E	130	58ay(4yaş10ay)	236	72	VAR	YOK
13	E	684(57 yaş)	660ay(55yaş)	708	24	YOK	YOK
14	K	136	100	264	36	YOK	YOK
15	E	150	6	205	144	YOK	YOK

Tablo 20: YDIY tanısı alan erişkin ve çocuk hastaların karşılaştırılması:

	ÇOCUK(9 hasta)	ERİŞKİN(6 hasta)	P değeri
YAŞ(ay)	186±55	511±293	0,009
CİNSİYET	5/9 ERKEK 4/9 KIZ	3/6ERKEK 3/6KIZ	0,83
ŞİKAYETLERİNİN BAŞLAMA YAŞI(ay)	61,5±45	297±248	0,021
TANI YAŞI(ay)	126±36	488±296	0,003
TANIDA GEÇİKME SÜRESİ(ay)	166±285	190±146	0,85
AKRABALIK	6/9	0/6	0,03
AİLEDE İY	2/9	1/6	0,79
ÜSYE	3/9	4/6	0,16
ASTİM	5/9	4/6	1,0
ASYE	8/9	5/6	0,7
SİNÜZİT	1/9	4/6	0,02
İSHAL	2/9	2/6	0,6
OTİT	6/9	1/6	0,06
MONİLYAZİS	3/9	1/6	0,4
AİLEDE ÖLÜM ÖYKÜSÜ	4/9 kardeş ölüm öyküsü 3/9 ebeveyn kardeş ölüm öyküsü	2/6 kardeş ölüm öyküsü 3/6 ebeveyn kardeş ölüm öyküsü	0,2
TONSİL HİPOPLAZİSİ	3/9	3/6	0,5
ORGANOMEGALİ	4/9	1/6	0,2
BÜYÜME-GELİŞME GERİLİĞİ	1/9	3/6	0,1
ANEMİ	5/9	1/6	0,1
LENFOPENİ	5/9	3/6	0,8
NÖTROPENİ	2/9	0/6	0,2
TLS	1660±827 (5/9)	2423±1008 (2/6)	0,13
IG G (mg/dl)	540±332	266±212	0,12
IG A (mg/dl)	89,7±124	61,5±87	0,6
IG M (mg/dl)	51 ±47	22,1±25	0,19
IGG+IGM	2/9	2/6	0,6
IG G+A DÜŞÜKLÜĞÜ	3/9	1/6	0,4
IG G+M+A DÜŞÜKLÜĞÜ	3/9	3/6	0,5
IG M+A DÜŞÜKLÜĞÜ	1/9	0/6	
CD3	73,4±15,8	64 ±15,5	0,31
CD4	29,5 ±12,6	25,6± 10	0,54
CD8	42 ±15	39 ±10,9	0,75
CD19	7,7± 5,9	10± 8,8	0,56
LBT	45,5± 17,9(5/9)	69 ±12,7(0/6)	0,12
İZOHEMAGLUTİNİN	5/9	2/6	0,16
PPD	7/9 anerjik	1/6 anerjik 1/6 pozitif	0,05
PROGNOZ	8/9 takipte 1/9 exitus	5/6takipli 1/6 eksitus	0,7
KRONİK AKÇIĞER	6/9	4/6	1,0

Hastaların 6'sı erişkin yaşta idi. Yakınmaların başlama zamanı değişkenlik göstermekteydi. 4/15 hastanın başvurusunda büyüme gelişme geriliği mevcuttu. Teşhis anında 6/15 hastanın tonsil dokusu hipoplazikti. 5/15 hastada organomegali, 6/15 hastada anemi, 2/15 hastada nötropeni, 9/15 hastada lenfopeni, 2/15 hastada trombositopeni saptandı. 13/15 hastada tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, 10/15 olguda kronik akciğer hastalığı ve 9/15 hastada astım mevcuttu. Hastaların 7/15 bronşektazi, 1/15 hastada atelektazi, 1/15 hastada kist hidatik, 1/15 hastada fibrotik değişiklikler, amfizem ve granüloamatöz değişiklik gelişmişti.

Yaygın değişken immün yetmezlikli hastaların immünolojik tetkikleri tablo.... verilmiştir. Bir hasta hariç tüm hastalarda IgG değeri düşük, dört hastanın IgG düzeyi ise 200 mg/dl'nin altındaydı. Onbir hastada IgA değeri düşük, altı hastada 7mg/dl nin altında idi. Ancak hiçbir hastada tek başına IgA düşüklüğü saptanmadı. İzohemaglutinin titresi sekiz hastada 1/10 düzeyinin altındaydı. Onbir hastada IgM değeri düşüktü. IgE yüksekliği hiçbir hastada saptanmadı. IgG+IgM+IgA düşüklüğü 6/15, IgG+IgA düşüklüğü 4/15, IgM+IgA düşüklüğü 2/15, IgM+IgG düşüklüğü 2/15 oranında saptandı. Lenfoblastik Transformasyon beş hastada düşüktü. Dört hastada CD19+ B lenfosit oranı düşüklüğü(1,2,13,14.hastalarda), bir hastada CD19+B lenfosit %0, 3/15 hastada CD3 oranı düşük, 2/15 hastada CD3 oranı yüksek, 5/15 hastada CD4 oranı düşük, 1/15 hastada CD8 oranı düşük, 5/15 hastada CD8 oranı yüksek olarak tesbit edildi. Dokuz hastaya PPD yapılmış ve birinde pozitif, sekiz hasta anejik bulunmuştu. Tüm hastalara 0,4-0,5gr/kg İVİG (intravenöz immünglobulin) profilaksisi başlandı. Onüç hasta takibimiz altındadır. Bir hastamız hemofagositik lenfohistiositoz ve sepsis nedeniyle kaybedildi.

Erişkin ve çocuk hastalar karşılaştırıldığında tanı yaşları, şimdiki yaşları, ve sinüzit şikayeti hastalar istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

	ALS	IGG (mg/dl)	IGA (mg/dl)	IGM (mg/dl)	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD19 (%)	LBT	İZOHE	PPD	prognoz
1	1000	215	31.2	21.9	83	35	49	<1	48	1/16	anerjik	takipte
2	800	656	5.4	15	78	27	40	<1	-	-	anerjik	exitus
3	2400	16	6	17	77	30	51	19	60	1/4	-	takipte
4	1100	522	199	5.9	48	23	24	0	-	1/16	-	exitus
5	1190	452	88	18	70	43	27	15	52	1/4	-	takipte
6	2900	145	5.9	4.6	74	40	33	11	-	-	pozitif	takipte
7	1300	363	32.6	149	38	13	35	10	20	1/8	anerjik	takipte
8	2000	560	29	13.8	90	11	75	6	56	1/2	anerjik	takipte
9	1390	200	6.6	26	43	10	39.6	21			anerjik	takipte
10	3710	449	6.6	9.2	79	20	53	8	-	ABRh+	-	takipte
11	2710	756	396	41	72	41	31	14	40	1/2	anerjik	takipte
12	2160	1230	71.9	37.6	64	30	33	13	22	1/4	anerjik	takipte
13	3040	<500	147	72	68	31	38	1	78	1/8	-	takipte
14	2980	539	155	106	77	45	34	10	52			takipte
15	800	91	1	59	89	21	54	0	40	1/2	anerjik	takipte

Tablo 21: Yaygın değişken immün yetmezlikli hastaların immünolojik tetkikleri:

X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton) hastalığı olan iki olgumuzun biri 42. ayda diğeri 62. ayda tanı aldı. Tekrarlayan ASYE, otit ve bronşit nedeniyle başvurdu. Hastalarımızdan bir tanesinin anne babası 2. dereceden akraba idi. Her iki hastamızda anne ve babada kardeş ölüm öyküsü mevcuttu(kız kardeş). Birinin ailesinde immün yetmezlik öyküsü vardı. Bir hastamızda organomegali saptandı. Her iki hastamızın da tam kan sayımları ve büyüme gelişmeleri normaldi.

Otozomal resesif agammaglobinemi tanısı konulan hastalarımız 4 ve 62 aylık olup cinsiyetleri erkek idi. Ebeveynlerinde 2.ve 3. dereceden akrabalık vardı. Tam kan sayımında bir hastanın pansitopenisi vardı. Başvuruda bir hastanın enfeksiyon öyküsü yok, diğer hastanın ise tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü vardı. Dört aylık olan hastanın tanı anındaki IgG<146mg/dl, IgM :37mg/dl, IgA<6mg/dl, İkinci hastamızın IgG:516mg/dl, IgM:41,7, IgA:6,6mg/dl idi. Periferik lenfosit alt gruplarında CD3 %86, CD4%37, CD8%61, CD19 %0,9, CD16-56 %9 oranında, LBT:%60 idi. İkinci hastamızın CD3:%82, CD4:%51, CD8:%37, CD19:%0 oranındaydı. Her iki hastamızda da Btk mutasyonu negatif olarak saptandı.

IgG alt grub eksikliğii olan 10 (%0,8) hastamızın 6'sı (%0,5) erkek, 4'u (%0,3) kız idi. Ortalama tanı yaşı 143,5±49,1 ay (88-256 ay), ortalama yaş 162±34,3 ay (104-219 ay) idi. Hastaların başvuru şikayetleri diğer hastalıklara benzer olup en sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, astım, sinüzit, otitis media ve idrar yolu enfeksiyonu idi.

Anne-baba akraba evliliğii yoktu. Ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Bir hastada büyüme geriliğii saptandı. Bir hastada anemi, iki hastada nötropeni vardı. Lenfopeni tesbit edilmedi. İki hastamızda IgG normal düzeyde tesbit edildi. IgE düzeyi 2 hastada yüksek tesbit edildi.

Hastalarımızın altısında IgG1 eksikliğii(%60) , üçünde IgG3 eksikliğii, bir hastadada IgG1 ve IgG3 eksikliğii birlikte saptandı. İzohemaglütininin titresi 1 hastada düşük bulundu. Bakılan 3 hastanın periferik kan lenfosit alt grupları normaldi. Bir hastada PPD deri testi pozitif olarak bulundu. Kronik akciğer hastalığii tesbit edilmedi.

2- Kombine immün yetmezlikler :

Konya da 2006-2011 yılları arasında yıllık ortalama 35-38 bin canlı doğum olmuştur. Hastanemize Konya'dan başvuran hastalardan yılda ortalama dört-beş hastaya AKİY tanısı konulmaktadır. Buna göre bölgemizde AKİY sıklığı yaklaşık 10. 000 canlı doğumda bir olarak ifade edilebilir.

Kombine immün yetmezlik tanısı alan 30 hastanın ortalama tanı yaşı $21,5 \pm 45,2$ ay (1-203 ay) idi. Şimdiki ortalama yaş $50,4 \pm 52,6$ ay (5-227 ay) idi. ortalama tanıda geçikme $16,6 \pm 39,2$ ay (0-165 ay), ortalama takip süresi $17,4 \pm 21,8$ ay (0-80) idi.

Ağır kombine immün yetmezlik tanısı alan 23 hastanın ortalama tanı yaşı $9,3 \pm 10,3$ ay (1-24 ay) idi. Şimdiki ortalama yaş $34 \pm 20,6$ ay (5-227 ay) idi. ortalama tanıda geçikme $3,5 \pm 5,7$ ay (0-21 ay), şikayetlerinin başlama yaşı $2,8 \pm 1,6$ ay (1-18) idi

Akraba evliliği 23 hastanın 17'inde (%74) mevcuttu. Bunlardan 13'i (%52) 1. derece, 2'ü (%8) 2. derece, 4'si (%16) 3. derece idi. Hastaların aile hikayelerine göre 12(%52) hastada kardeş, 7(%30) hastanın anne babasında kardeş ölüm öyküsü vardı. Hastalarımızdan üçünün ailesinde immün yetmezlik tanılı birey vardı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 21'de gösterilmiştir.

Periferik kan lenfosit alt gruplar ve özel tetkiklerin değerlendirilmesi sonucu 13 hasta T-B-NK+, 2 hasta T-B+NK+, 2 hasta T-B-NK- , 6 hasta T-B+NK- , 1 hastada CD3 zeta, üç hastada CD3gamma eksikliği, 1 hastada CD3+CD4 eksikliği, 1 hastanın CD4 eksikliği, 3 hasta ADA enzim eksikliği, 1 hastada RAG2 mutasyonu, 2 hasta JAK-3, 1 hasta tip III BLS, 1 hasta X-linked SCİD, 2 hastada ARTEMİS gen defekti olduğu saptandı.

Hastaların başvuru anında saptanan klinik bulgularına göre ASYE %69 (16), moniliazis %73 (17), gastroenterit %56 (13), ÜSYE %48 (11), otitis media %21 (5), sepsis %39 (9), astım %9(2), idrar yolu enfeksiyonu %21(5) oranında idi.

Hastaların tanı anında 11'inde (%47) organomegali tespit edildi. 9 (%39) hastada büyüme ve gelişme geriliği saptandı. Tam kan sayımında %69(16) anemi, %86(20) lenfopeni, %26(6) nötropeni, %26(6) trombositopeni gözlemlendi.

Bir hastamızda BCG aşından hemen sonrasında, bir hastamızda ise 6 aylık iken aşı sonrası BCG enfeksiyonu tesbit edildi. Bir hastamıza BCG aşı scar yerinde nodul ve enfeksiyon oluşması üzerine dörtlü antitüberküloz tedavisi verildi ve %13 oranında BCG enfeksiyonu tesbit edildi.

Timus yokluğu %83.3(20) oranında gözlendi. Sekiz hastamızda kronik akciğer hastalığı vardı. İki hastamızda mantar enfeksiyonu, dört hastada atelektazi, bir hastada plevrada kalınlaşma ve diğer hastalarda bronşektazi saptandı.

TABLO 22: AKİY'Lİ HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ:

CİNS		TANI YAŞI (AY)	ŞİMDİKİ YAŞ(A Y)	ŞİKAYET BAŞLAMA YAŞI(A Y)	ŞİKAYETLERLE TANI YAŞI (AY) ARASINDA GEÇEN SÜRE	AKRABALIK	AİLEDE İY.
1	K	1	55	1	0	YOK	VAR
2	K	24	54	3	21	VAR	YOK
3	K	8.5	EX	4,5	4	VAR	YOK
4	E	3.5	EX	2,5	1	VAR	YOK
5	K	5	EX	5	0	VAR	YOK
6	E	5	EX	3,5	1,5	YOK	YOK
7	E	2	29	1	1	VAR	YOK
8	E	5	51	4	1	VAR	YOK
9	E	7	27	4	3	VAR	VAR
10	K	8	25	4	4	VAR	VAR
11	K	6,5	17	2	4,5	VAR	YOK
12	E	2	15	1	1	VAR	YOK
13	K	3	9	1	2	YOK	YOK
14	E	2,5	EX	1	1,5	YOK	YOK
15	K	3	6	1	2	VAR	YOK
16	E	46	EX	18	28	VAR	YOK
17	E	7	60	3	4	VAR	YOK
18	K	6	60	1	5	VAR	YOK
19	E	4	EX	1	3	VAR	YOK
20	K	4	EX	1	3	VAR	YOK
21	E	3	EX	1	2	VAR	YOK
22	E	12	46	10	2	YOK	YOK
23	E	2	5	1	1	YOK	YOK
	E/K:	ORT±SD	ORT±SD	ORT±SD	ORT±SD	%	%
	13/10	9,3±10,3	34± 20,6	2,8± 1,6	3,5 ±5,7	73	13

Hastalarımızdan bir tanesi geç başlangıçlı ADA enzim eksikliği idi. Laboratuvar incelemede kronik lenfopeni, düşük IgM ve yüksek IgE seviyeleri saptandı. Fitohemaglutinine (PHA) lenfoblastik transformasyon cevabı düşüktü (%31). Flow sitometrik incelemede B hücre yokluğu, çok düşük CD4+T ve CD3+T lenfosit sayıları mevcuttu. Olası atipik AKİY tanısı için *RAG1*, *RAG2*, *XLFI* gen (Cernunnos) ve DNA ligaz IV (*LIG4*) gen analizleri yapıldı ve mutasyon bulunamadı. Kuru kan damlası örneklerinde ADA aktivitesi düşük, deoksiadenozin nükleotid seviyeleri yüksek bulundu. ADA gen sekans analizi sonucunda ekzon 5'te homozigot missens mutasyonu saptandı (c.467G>T). Oral mukoza biyopsisi, fokal epitelyal hiperplazi (FEH) ile uyumluydu ve bukkal mukozada PCR yöntemiyle bakılan HPV DNA pozitif bulundu. Hasta 17 yaşındayken *PEG-ADA* tedavisi başlandı. Klinik olarak düzelme görüldü. Absolü lenfosit ve CD3+T hücre sayıları *PEG-ADA* tedavisinin 3. ayında normal seviyelere ulaştı ve CD19+B hücre sayılarında artış olmakla beraber normal seviyelere henüz ulaşmadı. Hasta *PEG-ADA* tedavisinin 13. ayında genel durumu iyi olarak izlenmektedir

Bir hastamızda CD3zeta mutasyonu tesbit edildi. CD3 zincir defektleri, nadir görülen, heterojen, otozomal resesif geçiş gösteren kombine immün yetmezlik grubudur. Periferik kanda, B ve NK hücreleri normal iken, orta derecede (CD3 gama defekti) veya ağır (CD3 alfa, epsilon) T hücre lenfopenisi ile karakterizedir. Flow sitometrik incelemede CD3+T hücre yokluğu (%0), CD4+T (%11.5), CD8+T (%12) hücrelerde düşüklük, CD19+B (%61) ve CD16/56+ NK (%17.8) hücrelerde yükseklik saptandı. CD3 eksikliği yapan nedenler araştırılırken CD3 zeta geninde ekson 1'de 2 nükleotidi içeren homozigot delesyon gösterildi (del CA 41_42). Hastamızın takibinde bir yıl sonra tedaviye yanıt veren juvenil romatoid artrit ve dört yıl sonra otoimmün nötropeni ve otoimmün hemolitik anemi gelişmesi üzerine Evans sendromu tanısı kondu.

İki yaşında kız hasta, 1 yaşından beri olan kronik diare, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve persistan oral moniliazis nedeniyle başvurdu. Anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. Fizik muayenede büyüme geriliği, oral moniliazisi, bilateral krepitan ralleri saptandı. Akciğer grafisinde timus gözlenmedi, pnömonik infiltrasyon ve havalanma farkları mevcuttu. Laboratuvar incelemede, lenfopeni (400/mm³), IgM (44 mg/dl) ve IgA (9.8 mg/dl) düşüklüğü vardı, ancak IgG (876 mg/dl) seviyesi normaldi. Periferik kanda CD4+T (%5) ve CD19+B (%0.4) lenfosit sayıları düşük, TCR β (%36) and CD3+CD45RO+ (%55) sayıları yüksekti. İzohemaglutinin titresi negatifti. Fitohemaglutinine lenfoblastik transformasyon cevabı düşüktü (%36). Doku grubu incelemesinde maternal engraftment tespit edildi. AKİY tanısı olarak intravenöz immünoglobulin (IVIG) replasman tedavisi, antibakteriyel ve

antifungal profilaksi başlandı. Artemis gen sekans analizinde 16. aminoasid pozisyonunda izolösünün metionin ile yerdeğişiminin görüldüğü (p.IIe16Met), ekzon 1'de (c.48A>G) mutasyon saptandı. Takibinde aspergillozis, diabetes insipitus ve hipotiroidizm gelişti. Üçbuçuk yaşında iken, akraba dışı tam uyumlu donörden dış merkezde kemik iliği nakli yapıldı. Kök hücre transplantasyonu sonrası takibinin 1.yılında graft versus host hastalığına bağlı bronşiolitis obliterans tanısıyla izlenmektedir.

Diğer artemis gen defekti saptanan sekiz aylık kız hasta, tekrarlayan moniliazis ve idrar yolu enfeksiyonu, geçmeyen hırıltı ve ishal nedeniyle başvurdu. 3 aylıkken yeşil-mukuslu ishalinin, 3,5 aylıkken burun akıntısı ve hırıltısının başladığı öğrenildi. Anne-babasının akraba olduğu, AKİY tanısı olan 5,5 aylık erkek kardeşinin yaygın CMV enfeksiyonu nedeniyle kaybedildiği, halanın iki oğlunun şüpheli immün yetmezlik nedeniyle 1 yaşından önce kaybedildiği, babanın erken yaşta ölen kardeşlerinin olduğu öğrenildi. Fizik muayenede, büyüme geriliği, yaygın oral moniliazisi ve bilateral krepitan ralleri mevcuttu. Akciğer grafisinde timus gözlenmedi, pnömonik infiltrasyon ve havalanma farkları mevcuttu. Laboratuvar incelemede akut faz reaktanlarında yükseklik, lenfopeni (930/mm³), agamaglobulinemi, periferik kanda CD3+T ve CD19+B hücreleri yokluğu saptandı. Maternal engraftmanı olmayan hastaya, T-B-NK+ AKİY tanısıyla IVIG replasmanı, antibakteriyel ve antifungal profilaksi başlandı. Artemis gen sekans analizinde ekzon 9'da C nükleotidinde (c.716delC) homozigot mutasyon tespit edildi. Takibinde BCG aşısına bağlı sol koltuk altında kitle ve sonrasında akıntı oluştu. Beşli antitüberküloz tedavi verildi. Onaltı aylıkken, akraba dışı tam uyumlu donörden dış merkezde kemik iliği nakli yapıldı. Kök hücre transplantasyonu sonrası takibinin 8. ayında genel durumu iyi olarak izlenmektedir.

Tüm hastalara İVİG profilaksisi ,TMP-SMZ ve antifungal profilaksi başlandı. AKİY tanısı ile takip ettiğimiz 12/23 hastaya KHN yapıldı. Bu hastaların 8/12'ü T-B- AKİY, 4/12'ü T-B+ AKİY olup bu hastalarımızdan kaybedilen olmadı. AKİY tanısı alan tüm hastalarımızdan dokuzu kemik iliği transplantasyonu yapılamadan kaybedildi.

Hasta No	Ig seviyeleri (mg/dl)			ALS(N)	Periferik Kan Lenfositleri (%)						TİMUS	TANI	KİT nakli	MUTASYON
	Ig G	Ig M	Ig A		CD19	CD3	CD4	CD8	CD16-56	HLADR				
1	658	3.4	0.1	0	0	71	21	38	43	20	YOK	T-B-NK+	VAR	
2	644	30	24	400	7	83	8	72	5	50	YOK	T-B-NK+	VAR	ARTEMİS
3	195	19	24	810	25	50	5	15	13	79	VAR	T-B+NK+	YOK	
4	153	19.3	5.5	900	74	8	2	9	13	83	YOK	T-B+NK-	YOK	
5	153	4.6	5.7	500	0	0	2	38	95	32	YOK	T-B-NK+	YOK	
6	145	22	5.9	3500	16	72	0	63	25	56	VAR	T-B+NK+	YOK	CD4eksikliği
7	448	11.1	6.2	400	68	13	10	10	7	75	YOK	T-B-NK+	YOK	ADA enzim eksikliği
8	149	4	6	800	2	34	29	9	49	31	YOK	T-B-NK+	VAR	
9	149	22	6	900	13	80	37	45	6	35	YOK	T-B+NK_	VAR	JAK-3 eksikliği
10	149	6	5	930	0	0	35	26	87	49	YOK	T-B-NK+	VAR	Artemis
11	33	4	6	830	0	0	0	0	79	7	YOK	T-B-NK+	VAR	
12	245	4	6	2340	87	4	1	4	0	93	YOK	T-B+NK-	VAR	
13	186	4.59	6.6	112	3	0	1	4	6	17	YOK	T-B-NK-	VAR	ADA ENZİM EKSİKLİĞİ
14	-	-	-	1500	0	11	10	36	7	19	YOK	T-B-NK-	YOK	
15	180	4	6	456	0	0	0	1	95	13	YOK	T-B-NK+	VAR	RAG-2
16	1280	142	5	700	4	36	13	39	50		YOK	T-B-NK+	YOK	
17	156	9.7	6	800	88	0	0	0	0	87	YOK	T-B+NK-	VAR	JAK-3eksikliği
18	164	3.9	6	400	0	0	3	16	81	19	YOK	T-B-NK+	VAR	
19	164	8.7	6.8	6600							YOK	T-B-NK+	YOK	
20	153	21.4	8.2	200	0	0	5	24	72		YOK	T-B-NK+	YOK	
21	77	4.5	7.3	-	57	24	9	13	6	0	YOK	T-B+NK-	YOK	TİP3 BLS
22	774	111	5.9	1000	0	78	23	50	17	29	YOK	T-B-NK+	YOK	
23	109	4.2	6.6	1750	22	74	3	71	16	93	YOK	T-B+NK-	VAR	X-linked SCİD

Tablo 23 : AKİY’li hastaların immünolojik tetkikleri:

3- Diğer iyi tanımlanmış İmmün Yetmezlik Sendromları:

Primer immün yetmezliklerin %4,9'sini oluşturmaktaydı. 58 hastanın 28'ü (%48) erkek, 30'u (%51) kız idi. Sekiz (%0,68) hastaya Ataksi-Telenjiektazi, üç (%0,25) hastaya Nijmegen breakage sendromu, bir (%0,08) hastaya Bloom sendromu, bir (%0,08) hastaya ICF sendromu, on üç (%1,1) hastaya Digeorge sendromu, dokuz (%0,7) hasta HiperIgE Sendromu, 21(%1,78) hasta Down sendromu, üç (%0,25) hasta Kabuki Make-up, bir (%0,08) hasta Cole Hughes Sendromu tanısı konuldu.

TABLO 24: Diğer iyi tanımlanmış İmmün Yetmezlik Sendromları:

	Kız(n)	Erkek(n)	Toplam(n)
Ataxia telenjiektazi	2	6	8
Nijmegen breakage sendromu	2	1	3
Bloom sendromu	-	1	1
İCF sendromu	-	1	1
Di George sendromu	7	6	13
Hiper Ig E Sendromu	6	3	9
Down sendromu	13	8	21
Kabuki Make-up sendromu	1	2	3
Cole hughes sendromu	-	1	1

Tablo 25: Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikli hastaların demografik özellikleri:

Ortalama tanı yaşı	50.8±66.5 ay (1-408 ay)
Ortalama yaş	83.8±71.8) ay (15-410 ay)
Tanıda gecikme ortalama	29±38 ay (0-155 ay)
Ortalama izlem süresi	21.6 ±18.7 ay

Akraba evliliği 59 hastanın 26'unda (%43.3) mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tesbit edildi(p=0,000). Bunlardan 15'i (%25) 1. derece, 4'si (%6.7) 2. Derece, 7'ü(11.7) üçüncü dereceden idi. Ataksi-telenjiektazili (A-T) hastaların 7'sinde (%87,5) akrabalık, Nijmegen Breake Sendromunda 2'sinde (%66.7) akrabalık vardı. 33(%55) hastada büyüme gelişme geriliği saptandı.

Tablo 26: Diğer iyi tanımlanmış İY hastaların demografik özellikleri:

		Tanı yaşı(ay) (p=0,000)	Şimdiki yaş(ay) (p=0,000)	Tanıda geçikme(ay) (p=0,019)	Takip süresi(ay) (p=0,120)
Ataksi telenjektazi	ortalama	91,00	153,00	71,00	27,00
	Std. Sapma	52,479	42,574	38,833	18,248
	ortanca	96,50	152,00	64,00	23,00
	Minimum	24	85	36	0
	Maximum	195	224	120	51
Nijmegen breakage	ortalama	40,00	76,33	6,00	18,33
	Std. Sapma	56,400	69,299	5,657	19,604
	ortanca	11,00	43,00	6,00	16,00
	Minimum	4	30	2	0
	Maximum	105	156	10	39
Bloom send	ortalama	89,00	125,00	24,00	28,00
ICF sendromu	ortalama	60,00	72,00	55,00	56,00
Digeorge send	ortalama	79,42	112,80	43,64	14,77
	Std. Sapma	116,021	117,880	53,362	15,595
	ortanca	33,00	73,50	18,00	11,00
	Minimum	1	15	0	0
	Maximum	408	410	155	52
Hiper IgE send	ortalama	57,50	98,38	26,13	26,50
	Std. Sapma	49,272	64,598	38,720	23,881
	ortanca	38,50	94,50	10,50	20,00
	Minimum	13	23	0	0
	Maximum	146	180	102	78
Down sendromu	ortalama	15,35	40,05	9,00	21,63
	Std. Sapma	12,364	20,011	10,746	20,777
	ortanca	13,00	41,00	4,50	19,00
	Minimum	3	15	0	0
	Maximum	46	98	35	64
Kabuki-make up sendromu	ortalama	55,33	91,00	49,67	21,33
	Std. sapma	39,804	47,445	41,477	9,292
	ortanca		110,00	60,00	24,00
	Minimum	11	37	4	11
	Maximum	88	126	85	29
Cole hughes sendromu	ortalama	15,00	18,00	9,00	3,00

		Ataksi telenjektazi	Nijmegen breakage	İCF sendromu	Digeorge sendromu	Hiper IgE sendromu	Down sendromu	Kabuki make up sendromu	Cole hughes sendromu
ÜSYE(%)		75	66,7	0	53,8	55,6	33,3	33,3	0
ASTİM(%)		37,5	0	100	30,8	50	75	66,7	0
ASYE(%)		50	33,3	100	69,2	55,9	76,2	66,7	100
SİNÜZİT(%)		25	0	100	7,7	33,3	0	33,3	0
İŞHAL(%)		25	33,3	100	15,4	33,3	10	0	0
OTİT(%)		25	0	100	23,1	66,7	4,8	33,3	0
MENENJİT(%)		0	0	0	0	0	0	0	0
SEPSİS(%)		0	0	100	7,7	11,1	0	0	0
İYE(%)		12,5	0	100	0	11,1	0	0	0
MONİLYAZİS(%)		25	66,7	0	46,2	22,2	23,8	0	100
Kronik akciğer (N)		4	1		7	5	12	2	1
Akrabalık(N)	yok	1	1	0	10	0	18	2	1
	1.derece	4	1	1	2	5	1	1	0
	2.derece	1	0	0	1	2	0	0	0
	3.derece	2	1	0	0	2	2	0	0
Ailede İY(N)		2	0	0	2	2	0	0	0
Ailede ölüm(N)	Kardeş	3	1	0	4	2	6	2	0
	Ebeveyn kardeşi	2	0		3	3	5	0	1
Tonsil hipoplazisi(N)		1	0	1	1	1	0	1	0
Organomegali(N)		0	0	1	3	3	5	0	0
Büyüme geriliği(N)		5	2	1	4	5	12	2	1
Anemi(N)		2	1	1	8	6	11	2	1
Nötropeni(N)		3	1	1	1	2	1	0	0
Lenfopeni(N)		4	1	0	1	2	6	1	0

Tablo 27:Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde klinik özellikler:

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde anlamlı düzeyde(%66) ($p=0,000$) yüksek saptandı ve 32(%53) hastada kronik akciğer hastalığı saptandı.

Bloom sendromu tanısı konulan hasta 89 aylıktı, son iki yıl içerisinde oluşan cilt enfeksiyonu ve diş çürükleri olması nedeniyle başvurdu. Hastanın ebeveynleri arasında akrabalık yoktu, büyüme ve gelişme geriliği vardı. İmmunolojik tetkiklerinde hipogammaglobinemi saptandı. İzohemaglutinin titresi düşüktü. Tam kan sayımında pansitopenisi saptanan B lenfositlerinin oranı normalden düşüktü. (%8) Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle IVIG tedavisi, G-CSF, TMP-SMX profilaksisi başlandı. Hasta bu tedaviden yarar gördü.

ICF sendromu tanısı konulan hastamızı beş aylık iken bir kez akut otitis media, akut bronşiolit ve makatta abse ve sonrasında füstülize olması üzerine immün yetmezlik ön tanısıyla yönlendirilmişti. Anne ve baba 1. dereceden akraba idi. Tonsiller hipoplazikti, tam kan sayımında nöropeni ve anemi saptandı, lenfopenisi yoktu. IgG, IgA ve IgM belirgin düşüktü. Periferik kan lenfosit alt gruplarında B lenfositler(%5-8) normalden düşüktü. Dört yaşında ölçülen izohemaglutinin titresi normalden düşük bulundu. Hasta kliniğimizde 60 aydır takıp edilmekte olup IVIG+TMP-SMX tedavisi almaktadır.

Kabuki- Make up sendromu olan 3 hastamız vardı. Hastaların ortalama tanı yaşları $55,3\pm 39,8$ ay(11-88), ortalama yaşları $91\pm 47,4$ ay(37-126), tanıda gecikme $49,6\pm 41,4$ ay(4-85)idi. Hastaların başvuru şikayetleri tekrarlayan ASYE, ÜSYE, sinüzit ve otitis media idi. Bir hastamızın anne ve babası 1. dereceden akraba idi. İki hastanın erken yaşta kardeş ölüm öyküsü vardı. İki hastada büyüme ve gelişme geriliği vardı. İki hastada anemi, bir hastada lenfopeni, bir hastada IgA düşüklüğü, bir hastada IgM düşüklüğü, bir hastada da agammaglobinemi vardı. İki hastada izohemaglutinin titresi düşük, bir hastada normal idi. İki hastamızda kronik akciğer hastalığı vardı. İVİG tedavisi başlanan hasta olmadı.

Bir hastaya Cole-Hughes Sendromu tanısı konuldu. 15 ayda tanı alan hasta tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde büyüme gelişme geriliği ve makrosefali saptandı. Anne-babası akraba olmayan hastanın, ebeveyn kardeş ölüm öyküsü vardı. Labaratuvar tetkiklerinde anemi, periferik lenfosit alt gruplarında total T ve yardımcı T lenfositlerin oranında düşüklük ve toraks tomografisinde atepektazi mevcuttu. Tekrarlayan enfeksiyonları kontrol altına almak için İVİG tedavisi başlandı. İzleminde bronşektazi gelişen hasta, 18 aylık iken akciğer kanaması ve kalp yetmezliği nedeniyle exitus oldu.

Nijmegen-Breakage Sendromlu 3 hastamızın vardı. Tanı yaşı 4, 11 ve 105 ay idi. İki hastamız tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile başvurdu. Bir hastamızın anne babası 1. dereceden, bir hastamızın ise 3. dereceden akraba idi. Bir hastada kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. İki hastada büyüme gelişme geriliği saptandı. Üç hastada da tipik yüz görünümü (mikrosefali, kuş yüzü görünümü) vardı. Bir hastada nötropeni, bir hastada lenfopeni tespit edildi. bir hastada PPD deri testi anerjikti. Nijmegen-Breakage Sendromu olan hastalarımızın özellikleri tablo 28’ de verilmiştir. NBS’lu hastaların dikkat çekici özelliği B lenfosit oranının tüm hastalarda düşük olması ve bununla ilişkili olarak da immünglobulin yapımında eksiklik idi. Bir hastamızda da B lenfosit yokluğuna doğal öldürücü hücre yokluğu eşlik ediyordu.

Tablo 28: Nijmegen Breakage sendromu olan hastalarımızın özellikleri:

	HASTA 1	HASTA 2	HASTA 3
Tanı yaşı	11 ay	4 ay	11 ay
Şikayet	Tekrarlayan ÜSYE	Tekrarlayan ASYE	Tekrarlayan ASYE
Akrabalık	var	var	var
Fizik muayene	Büyüme gelişme geriliği,mikrosefali, kuş yüzü görünümü,yüksek damak,tonsil hipoplazisi	Büyüme gelişme geriliği,mikrosefali,kuş yüzü görünümü	Büyüme gelişme geriliği,mikrosefali,kuş yüzü görünümü
IGG (mg/dl)	221(düşük)	153(düşük)	149(düşük)
IGA(mg/dl)	14(düşük)	5.5(düşük)	18.5(normal)
IGM(mg/dl)	49(normal)	4.4(düşük)	28.6(düşük)
İZOHEMAGLUTİNİN TİTRESİ	1/1(düşük)	1/1(düşük)	½(düşük)
LBT	28(düşük)	-	64(N)
CD3(%)	85(N)	92(N)	71(N)
CD4(%)	47(N)	49(N)	39(N)
CD8(%)	34(N)	38(N)	29(N)
CD19(%)	4.8(düşük)	0	10(düşük)
CD16/56(%)	6.2(N)	0	12(N)
HLA-DR	12(N)	3(düşük)	6(N)

Ataksi Telenjektazi’li sekiz hastanın 6 sı erkek, 2 si kız hasta idi. Hastalarımızın 4’ü birinci dereceden, 1’i ikinci dereceden, 2’ si üçüncü dereceden akraba idi. 3 ‘ünde kardeş ölüm öyküsü, 2’ sinde anne ve babanın kardeş ölüm öyküsü vardı. 1 hastamızın kuzenin de ataksi telenjektazi öyküsü vardı. Beş hastamızın başvuruda büyüme ve gelişme geriliği vardı. Hastaların tam kan sayımında; 3 hastada nötropeni, 4 hastada lenfopeni, 2 hastada anemi vardı. 3 hastada PPD deri testi anerjikti. İzohemaglutininin titresini 4 hastada 1/10 un altında, 4 hastada normal olarak bulundu. 4 hastada kronik akciğer hastalığı (1 hasta bronşiolitis obliterans, 3 hasta bronşektazi)vardı. 3 hastaya astım tedavisi verildi. Bir hastada selektif düzeyde IgA eksikliği vardı. İki hastada IgG4, bir hastada IgG3, bir hastada IgG2 eksikliği eşlik ediyordu.

Tablo 29: Ataksi Telenjektazili hastaların özellikleri:

CİNSİYET	KIZ	2(%25)
	ERKEK	6(%75)
Yakınmanın başlangıç yaşı		20+14(32)ay
Tanı yaşı		91+52,4ay(96,5) (24-195)
Eşlik eden bulgular	Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu	4(%50)
	Büyüme geriliği	5(%62,5)
Akrabalık	1.derece akrabalık	4(%50)
	2.derece akrabalık	1(%12,5)
	3.derece akrabalık	2(%25)
Kardeş ölüm öyküsü		3(%37,5)
Ebeveyn kardeş ölüm öyküsü		2(%25)
Ailede İY		1(%12,5)
Tam kan sayımı	anemi	2(%25)
	lenfopeni	4(%50)
	nötropeni	3(37,5)
PPD anerjik		3(%37,5)
İzohemaglutininin titresinde düşüklük		4(%50)
Kronik akciğer hastalığı	bronşektazi	3(%37,5)
	Bronşiolitis obliterans	1(%12,5)
Astım		3(%37,5)
Labaratuvar değerleri	IgG(mg/dl)düşüklüğü	7(%87,5)
	IgA(mg/dl)düşüklüğü	3(%37,5)
	IgM(mg/dl)düşüklüğü	1(%12,5)
	IgE(mg/dl)yüksekliği	0
	IGG1(mg/dl)düşüklüğü	0
	IGG2(mg/dl)düşüklüğü	1(%12,5)
	IGG3(mg/dl)düşüklüğü	1(%12,5)
	IGG4(mg/dl)düşüklüğü	2(%25)
	AFP(ng/ml)yüksekliği	8(%100)

Down sendromlu hastaların 8'i erkek, 13'ü kız idi. Ortalama tanı yaşı $15,3 \pm 12,3$ ay (3-46 ay), ortalama yaş 40 ± 20 ay (15-98 ay) idi. İmmün yetmezlik yönünden tanıda gecikme $9 \pm 10,7$ ay (0-35ay) idi.

Hastaların başvurma şikayeti %76.2 tekrarlayan alt solunum yolunun enfeksiyonları, %50 tekrarlayan bronşit, % 33 üst solunum yolu, %24 monilyazis, %10 gastroenterit enfeksiyonu idi. 3 hastada anne baba arasında akrabalık vardı, bunlardan biri 1.derece, diğeri 3. dereceden idi. 6 hastada erken yaşta kardeş ölüm öyküsü, 5 hastada da anne babanın kardeş ölüm öyküsü vardı. 1 hastada perikardial efüzyon, 2 hastada infektif endokardit, 1 hastada atopik dermatit, 1 hastada ürogenital anomali tesbit edildi. Tüm hastalarda değişik derecelerde konjenital kalp bulgusu (ASD, VSD, ASD+VSD, PHT, TY, MY, PFO, PDA, infektif endokardit, perikardial efüzyon ve ritim bozuklukları) eşlik ediyordu. Dört hastada gastroözofagial reflü, onyediyedi (%80) hastada konjenital hipotroidizm mevcuttu.

Hastaların %57.1 (12)'sinde büyüme ve gelişme geriliği tespit edildi. Bir hastada nötropeni, onbir hastada anemi, altı hastada lenfopeni, üç hastada trombositopeni saptandı.

Tablo 30: Down sendromu olan hastaların immünolojik tetkikleri:

%61,9 hastanın izohemaglütinin titreleri 1/10'un altında

%76,2 sında IgM düşüklüğü

%71,4'ünde IgG düşüklüğü

%38,1'inde IgA düşüklüğü

%9,5 sinde IgG1 düşüklüğü

%4,8'inde IgG2 düşüklüğü

%4,8'inde IgG3 düşüklüğü

%9,5' inde IgG4 düşüklüğü

% 21 CD8+T hücre düşüklüğü

%30 CD4+T hücre düşüklüğü

%43 CD3+T hücre düşüklüğü

% 65 CD19+B hücre düşüklüğü

%21 NK hücrelerinde düşüklük

%24 fagositer sistem disfonksiyonu

Sekiz hastaya düzenli olarak IVIG tedavisi verilmektedir.

Digeorge sendomu tanılı 13 hastamızın 7' si kız, 6' sı erkekti. Hastalarımızın ortalama tanı yaşları $79,4 \pm 116$ ay (1ay 34 yaş) , ortalama yaşları 112 ± 117 ay, tanıda geçikme $43,6 \pm 53,3$ ay, ortalama takıp süreleri $14,7 \pm 15,5$ ay idi.

3 hastamızın ebeveynleri arasında akrabalık (2si 1.dereceden 1'i 2.dereceden) vardı. Kardeş olan iki hastamızın babası da Digeorge sendromu tanısı aldı. 4(%30,8)'ünde kardeş ölüm öyküsü, 3'ünde anne baba kardeş ölüm öyküsü, 3 hastamızda organomegali, 4(%30,8) hastada büyüme gelişme geriliği vardı. Hastalarımızın 8'inde (%61,5) anemi, 1'inde nütropeni, 1'inde lenfopeni, 1'inde trombositopeni saptandı. 2 hastada PPD deri testi pozitif, 2 hastanın izohemaglutinin titresi düşük, 1 hastanın normal, 2 hastada ABRh(+)'idi. 2 hastada parsiyel IgM eksikliği, 1 hastada parsiyel IgA eksikliği, 2 hastadada hipogammaglobinemi ve 7 hastada kronik akciğer hastalığı saptandı. Dört hastamızda hipokalsemi tesbit edildi. Digeorge sendromu olan hastaların laboratuvar tetkikleri tablo 31'de verilmiştir.

FISH yöntemi ile oniki hastada 22q11.2 delesyonu ve bir hastada 10p13 delesyonu tespit edildi. 6/13(%46) hastada CD3+T lenfosit oranları, 5/13(%38) hastada CD4+T lenfosit oranları , 4/13(%30) hastada CD8+T lenfosit oranları ve bir hastada CD19+B lenfosit oranları düşüktü. Tüm hastalarımızın CD16/56 oran ve diğer iki hastanın babası olan 35 yaşındaki hastanın periferik lenfosit alt grup analizi tamamen normaldi.

Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromlarını kendi içinde değerlendirdiğimizde gruplar arasında sinüzit, otit, sepsis, monilyazis semptomuyla başvuran hastalar istatistiksel olarak farklı saptandı. Özgeçmişte akrabalık, fizik muayenede tonsil hipoplazisi ve laboratuvar tetkiklerinde lenfopeni gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulundu.

Hasta No	ALS	Ca değeri (mg/dl)	Ig seviyeleri mg/dl			Periferik Kan Lenfositleri(%)						LBT (%)	Timus
			IGG	IGA	IGM	CD3 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)	CD4/CD8	CD16-56(%)	CD19 (%)		
1	7120	5.1*	1290	62	107	11	7*	3*	2.3	22	61	56	Hipoplazik*
2	2360	9.6	975	22.9*	131	40*	23*	15*	1.5	10	49	56	var
3	1640	-	1110	109	46.7*	41*	24	15*	1.6	37	12	56	var
4	6690	10.3	784	41.8	89.5	75	48	29	1.6	5	15*	76	var
5	4140	9.4	590*	93.7	37	67	45	19	2.3	7	20	84	var
6	1660	9.1	1220	301	28.5*	60	30*	27*	1.1	22	11*	80	var
7	1690	-	1020	208	60.3	39	22*	13	1.6	14	39		var
8	2320	5.9*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	var
9	1970	7.2	1100	91	86	39*	20*	18	1.1	29	23	60	var
10	2990	9.4	655	277	92	64	32	29	1.1	24	12	84	var
11	2510	5.3*	1550	189	149	72	43	26	1.6	21	12	-	var
12	900*	5*	461*	19	40	56	39	17	2.2	10	28	60	Yok*
13	3600	-	630	19	79	33*	25*	7*	3.5	22	41	22*	Yok*

(*) Laboratuvar veya yaşa göre düşük olan değerler

Tablo 31: Digeorge sendromu olan hastaların labaratuvar tetkikleri:

TABLO 32: DİGEORGE SENDROMU OLAN HASTALARDA BAŞLICA ANOMALİLER	
	(ORAN)
Fasiyal dismorfizm ve mental-motor retardasyon	(13/13)
Sık/uzun süren enfeksiyon	(11/13)
Velofarengal yetmezlik	(9/13)
Konjenital kalp hastalığı	(7/13)
Hipoparatiroidizm	(7/13)
Tiroid volüm düşüklüğü (solda belirgin)	(6/8)
Hipotiroidizm	(2/13)
Konvulsiyon	(4/13)
Ekstremiteler/parmak anomalisi	(5/13)
Ürogenital anomali	(5/13)
Splenomegali	(1/13)
İntrakraniyal patoloji	(3/5)
Gözlerde vasküler yapılarda kıvrımlanma artışı	(5/8)
Hastalarımızdaki başlıca kalp anomalileri:	
Truncus arteriozus	(3/13)
PDA	(3/13)
ASD	(3/13)
Pulmoner atrezi	(1/13)
TOF	(1/13)
Kalp muayeneleri normal	(4/13)
Hastalarımızın nörolojik muayenelerinde:	
Mental motor retardasyon	(13/13)
Epilepsi	(2/13)
Mikrosefali	(3/13)
Davranış bozukluğu	(2/13)
Spastik serebral palsy	(1/13)
Kavum septum pellucidum varyasyonu	(1/13)
Girial distrofik kalsifikasyon	(1/13)
İskemik gliozis	(1/13)
Hipokampal atrofi	(1/13)
Ventriküler dilatasyon	(1/13)
Endokrin bozukluklar olarak:	
Hipoparatiroidizm	(7/13)
Troid hipoplazisi	(5/13)
Troid aplazisi	(1/13)
Hipotiroidizm	(2/13)

Hiper IgE sendromu tanısı konulan 9 (%0,4) hastamız vardı. Bu hastaların 3'i erkek, 6'ü kız idi. Ortalama tanı yaşı 57.5 ± 49.2 ay (13-146 ay), ortalama yaş $98,3 \pm 64.5$ ay (23-180 ay) idi. Teşhiste gecikme ortalama $26,1 \pm 37.8$ ay idi. Ortalama takip süresi $26.5 \pm 23,8$ idi.

Tüm hastalarda anne baba arasında akrabalık (5 hastada 1. dereceden, 2 hastada 2. dereceden, 2 hastada 3. dereceden) vardı. 2 hastanın kardeş, 3 hastada anne baba kardeş ölüm öyküsü mevcut. Üç hastanın tam kan sayımında lenfopeni, 1 hastada nötropeni mevcuttu. 6 hastada izohemaglutitin titresi düşüktü. Periferik lenfosit alt gruplarında 3 hastanın CD3 düşüklüğü, 4 hastada CD4 düşüklüğü, 2 hastada CD8 düşüklüğü, 2 hastada CD8 yüksekliği mevcut olup ve CD19 degerleri normal idi. LBT normal idi. CD25 aktivasyonu 4 hastada izlenmedi. Fagositer sistem taraması 2 hastada düşük, kemotaksis 2 hastada defektif, 2 hastada normal idi. PPD deri testi 4 hastada anejikti. Hastaların laboratuvar özellikleri ve klinik özellikleri tablo...: verilmiştir.

4 hastada DOCK-8 mutasyonu tesbit edilirken, beş hastada bu mutasyon tesbit edilemedi. 2 hastada mental retardasyon vardı. 5 hastaya tekrarlayan enfeksiyonları kontrol altına almak için İVİG profilaksisi, bir hasta hariç hepsine TMP-SMZ profilaksisi, 4 hastaya antifungal profilaksi başlandı. 1 hasta dilate kardiyomyopati, solunum yetmezliği, akciğer enfeksiyonu ve sepsis nedeniyle kaybedildi.

Tablo 33 :Hiper IgE sendromu olan hastalarımızın laboratuvar ve klinik takipleri:

	1.HASTA	2.HASTA	3.HASTA	4.HASTA	5.HASTA	6.HASTA	7.HASTA	8.HASTA	9.HASTA
mutasyon	DOCK-8	?	DOCK-8	?	?	DOCK-8	?	DOCK-8	
	Exon18		Exon 18			Exon 18		Exon 28 dan terminal exona kadar uzanan homozigot delesyon	
ANS	6590	2800	4260	1000	6200	5400	1700	9400	4200
ALS	4080	2700	4400	600	4600	4200	1200	850	1700
AES	6160	2000	2910	300	140	17000	300	1500	1500
IGE	9660	20400	1060	216	6800	830	5000	4710	3850
IGM	91	96	91	149(yüksek)	64	109	114	55	30.6
IGG	1600(yüksek)	1190	1500	748	1210	1710	1160	1050	1690
IGA	223(yüksek)	91	199	108	86	199	189	200	189
izohemaglutinin	-	-	1	-	1/4	1/4	1/8	1/2	1/1
CD3%(N)	36(1468)	69(2139)	65(2860)	76(456)	60(2760)	44(1540)	54(594)	58(493)	53(850)
CD4%(N)	10(408)	35(1085)	19(836)	25(150)	52(2184)	35(1225)	19(209)	26(218)	11(180)
CD8%(N)	21(856)	37(1147)	28(1232)	50(300)	8(368)	10(350)	40(440)	29(243)	38(646)
CD4/CD8%(N)	0.47	0.94	0.67	0.5	6.5	3.5	0.47	0.89	0.27
CD19%(N)	53(2162)	17(527)	19(836)	12(72)	14(671)	46(1610)	29(319)	15(126)	31(527)
LBT	84	-	normal	-	64	80	-	-	-
Fagositer sistem	-	Kemotaksis defektif	normal	-	Fagositoz düşük	düşük	düşük	normal	-
Kronik akciğer	-	yok		bronşektazi	Buzlucam Nodul	bronşektazi	bronşektazi	yok	yok
Egzema	cididi	orta	orta	orta	hafif	orta	orta	hafif	
Cilt abse	VAR	YOK	YOK	YOK	VAR	YOK	YOK	YOK	var
İvig tedavisi	-	-	alıyor	alıyor	alıyor	alıyor	-	alıyor	
TMP-SMZ prof	alıyor	almıyor	alıyor	alıyor	alıyor	alıyor	alıyor	alıyor	
Antifungal prof	alıyor	-	-	alıyor	alıyor	alıyor	-	-	
prognoz	yaşıyor	yaşıyor	yaşıyor	yaşıyor	EXITUS	yaşıyor	yaşıyor	yaşıyor	

4-İmmün sistemin disregülasyon bozuklukları:

Bu grupta sınıflandırılan 3 hastanın 1'i Chediak Higashi sendromu, 2'si Griscelli sendromu idi. Bunların 1'i erkek, 2'ü kız idi. Ortalama tanı yaşı $12,6\pm 7,5$ ay (5-20 ay), ortalama yaş $55,5\pm 9,1$ ay (49-62 ay) idi. Tanıda gecikme ortalama $3,33\pm 5,7$ ay (0-10 ay) idi. Ortalama izlem süresi $18\pm 25,4$ ay (0-36 ay) idi.

Chediak Higashi sendromlu (CHS) hastamız 11 aylık iken tanı aldı. Hastanın başvurusunda sık tekrarlayan bronşit otit, tekrarlayan gastroenterit ve ASYE şikayetleri mevcuttu. Birinci dereceden akraba olan anne ve babanın kardeş ölüm öyküsü vardı. Hastanın büyüme ve gelişmesi normaldi ancak hepatomegalisi vardı. Tam kan sayımında anemisi ve IgA düşüklüğü saptandı. Hasta saç renginin açık olması ve periferik yaymasındaki dev granüller görülerek Chediak Higashi Sendromu tanısını aldı. Toraks CT de buzlu cam görünümü vardı. Tekrarlayan enfeksiyonları kontrol altına almak için İVİG tedavisi başlandı. Hastaya 2 defa kemik iliği nakli yapıldı ancak hasta 6,6 yaşında iken üçüncü kemik iliği nakli öncesinde evde nekrotizan enterokolit nedeniyle kaybedildiği öğrenildi.

Griscelli sendromu tanısı konulan hastalarımız 5 aylık ve 20 aylık iken tanı aldılar. Her iki hastamızda tekrarlayan ateş atakları ve gümüş grisi saç rengi nedeniyle başvurdular. Hastalarımızdan birinin anne ve babası 1. dereceden akraba idi, diğerinde ise akrabalık yoktu. Her iki hastamızda da başvuruda hepatosplenomegali saptandı. Bir hasta da anemi ve trombositopeni diğerinde lenfopeni ve trombositopeni vardı. İki hastamızın da takibinde pansitopeni ve hemofagositik lenfohistiyoz gelişti. Mikroskopik saç incelemelerinde Griscelli sendromu ile uyumlu düzensiz pigmentasyon tespit edildi. Bir hastamızda homozigot RAB27A mutasyonu tesbit edildi. Her iki hastamızında immünglobulin değerleri normal idi. Bir hastamıza tekrarlayan enfeksiyonlarını kontrol altına almak için İVİG tedavisi başlandı. 5 aylık olan hastamıza annesinden (HLA tam uyumlu donör) başka bir merkezde kök hücre nakli yapıldı, ancak posttransplant 2. ayında hasta sepsis nedeniyle kaybedildi.

5- Fagositik Sistem Bozuklukları

Fagositik sistemin sayı ve işlev bozuklukları primer immün yetmezlikler arasında %0,34 oranında görülmekte idi.

Fagositer işlev bozukluğu olan 4 hastanın 2'ü erkek, 2'i kız idi. Yaşları $93,2\pm 68,4$ ay (48-194 ay) olan hastaların ortalama tanı yaşı $77,2\pm 67,2$ ay (33-176 ay), idi. Teşhiste gecikme ortalama $60,6\pm 51,4$ ay (6-19 ay) idi.

Hastaların başvuru şikayetleri sıklıkla tekrarlayan pnömoni, cilt abseleri, otitis media, sepsis ve idrar yolu enfeksiyonu idi. Hastaların 3'ünde 1. derece anne-baba akrabalığı vardı. Bir hastanın kardeşinde de kronik granümatöz hastalık vardı. Üç hastada büyüme geriliği tespit edildi.

On dört yaşında tanı alan hastamızda büyüme gelişme geriliği mevcuttu. Hastaya başvuru öncesi iki kez tüberküloz tedavisi verilmiş, bir kez lenfadenit nedeniyle yapılan biyopsi granümatöz iltihap ve kedi tırmığı hastalığı olarak değerlendirilmişti. İmmunolojik tetkiklerinde immünglobulinleri normaldi. Oksidatif burst testi belirgin düşük olan hasta KGH tanısı aldı ve tüberküloz tedavisine ek olarak gamainterferon, antifungal, antibiyotik profilaksi ile takip ediliyor.

33 aylık kız hasta milier tüberküloz, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, akciğerde mantar enfeksiyonu nedeni ile yapılan immünolojik testlerde immünglobulinler normal, CD3,CD4 düşüklüğü ve oksidatif burstte düşüklük saptanarak KGH tanısı aldı ve kök hücre nakli planlandı.

İki yaşındaki erkek hasta cilt apseleri, tekrarlayan ishal öyküsü mevcuttu. Akciğer granülomu olan hastaya KGH tanısı konuldu. Takibinde milier tüberküloz, osteomyelit ve mesane granülomu saptandı ve tedavi edildi. Hastaya 4-5 kez granülosit transfüzyonu yapıldı. Hastaya iki defa kök hücre nakli yapıldı, nakil sonrası kısmi engraftment oldu. Hasta halen gamainterferon, antifungal ve antibakteriyel profilaksi ile takibimizdedir.

Üç yaşında erkek hasta altı aylıktan itibaren tekrarlayan ve iyileşmeyen bacak yaraları şikayeti ile başvurdu. Oksidatif burst testinde düşüklük saptanarak KGH tanısı konuldu. Gamainterferon ile enfeksiyonları kontrol altına alındı.

Üç hastada organomegali, 4 hastada anemi vardı. İzohemaglutinin titresi 2 hastada düşük, bir hastada normal idi. İmmünglobulinler tüm hastalarda normal idi. İki hastada kronik akciğer hastalığı vardı.

6-Kompleman Eksikliği:

Kompleman eksikliği olan 6 hastanın 4'ü kız 2'si erkek idi. Hastaların başvuru şikayetleri ÜSYE, tekrarlayan pnömoni, otitis media idi. İki hastamızda birinci dereceden anne baba akrabalığı vardı. Bir hastanın kardeş ölüm öyküsü, bir hastanın anne babasında kardeş ölüm öyküsü vardı. Bir hastanın tam kan sayımında nütropeni vardı. 2 hastanın izohemaglutinin normal idi. İki hastada spesifik IgE ve prick testi ile allerji tesbit edildi. Bir hastamızda hipogammaglobinemi eşlik ediyordu.

Bir hastamız C1 inhibitör aktivitesi düşük bulunarak herediter anjiödem tanısı Tip 1 aldı. 16,6 yaşında olan ikinci hastamıza, sekiz yaşında bronşektazi tesbit edilerek sol posterolateral segmentektomi uygulanmıştı. Tekrarlayan pnömoni ve otitleri olan hastanın tetkiklerinde IgA:<5,8mg/dl, IgG:1811mg/dl, IgM: 86mg/dl, IgE:46mg/dl, İzohemaglutinin titresi: ¼, C3: 16mg/dl (90-180) C4: 17mg/dl (10-40), Periferik lenfosit alt grupları normal olan hastaya selektif düzeyde IgA eksikliği ve homozigot C3 eksikliği tanısı konuldu. Üçüncü ve dördüncü hasta herediter anjiödem tanısı aldı. Son iki hastamız diğer iki hastamızın anneleri idi.

7- Otoinflamatuvar Hastalıklar

PFAPA Sendomu tanısını alan 11 hasta vardı. 4' si kız 7' erkek idi. Ortalama tanı yaşı 55,9±27,9 ay (18-104 ay), ortalama yaş 70,4±29,3 ay (19-120 ay) idi. Teşhisde gecikme ortalama 32,1±28,4 ay (9-100 ay) idi.

Bir hastamızın anne ve babasında 1.dereceden akrabalık vardı. 2 hastamızın kardeşinde, bir hastanında annesinde tekrarlayan boğaz enfeksiyonu öyküsü vardı.

Tüm hastaların başvuru anında ateşleri 38.5 derece ve üzerinde idi. Ateş dirençli olup 2-8 gün arasında sürüyordu . 8/11(%72) hastaya aftöz stomatit, 11/11(%100) hastaya servikal lenfadenit eşlik etmekteydi. Bir hasta hariç tüm hastalarımızın orofarenks muayenesinde (bazı hastalarda kriptik olmakla birlikte) hiperemi veya membranöz tonsillit bulunmaktaydı. Enfeksiyon sırasında alınan boğaz kültürlerinden hiçbirinde A grubu beta-hemolitik streptokok üremedi. Bazı hastalarda atak sırasında halsizlik, istahsızlık, artralji, karın ağrısı ve ishal eşlik ediyordu. Hiçbir hastada döküntü yoktu. Atak sırasında bakılan 9/11(%81) hastada lökositoz, 7/11(%63) hastada akut faz reaktanlarında yükseklik vardı. Hastalara ateşli

dönemde 1mg/kg dan tek doz (po) prednizolon yapıldı ve 1-4 saat arasında tüm hastalarda cevap alınarak tanı doğrulandı. PFAPA sendromu tanısıyla takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 33'de verilmiştir. Tüm hastaların büyüme gelişmesi normal idi. 6/11(%54) hastada anemi, 2/11(%18) hastada lenfopeni vardı, hiçbir hastada nötropeni tesbit edilmedi. Bir hastada hipogammaglobinemi, bir hastada parsiyel IgA eksikliği, 4 hastada IgE yüksekliği, bir hastada IgG3 eksikliği, bir hastada IgG4 eksikliği tesbit edildi. Diğer hastalarda immünglobulin değerleri normal idi. FMF gen mutasyonuna bakılan üç hastanın 2'sinde FMF gen mutasyonu negatif, birinde heterozigot pozitif bulundu. Bir hastada spesifik IgE veya prick testi ile alerji tesbit edildi.3 hastanın periferik kan lenfosit alt grupları normal olarak bulundu.

	Başlangıç yaşı	Ateş Süresi	Ateşatakları arasında süre	farenjit	Servikal adenit	Aftöz stomatit	lökositoz	CRP	sedim	fibrinojen	FMF mutasyonu	Bogaz kültür üreme	Prednol yanıt
1	9.ay	3-4 gün	1-2 ay	yok	var	yok	14.760-13.800	119-	60-48	447	bakılmamış	yok	1 saat sonra
2	6 yaş	4-5 gün	2hafta	hiperemik	var	yok	15.100		44-77	-		yok	var
3	10 ay	6-8 gün	20-25 gün	Kriptik, hiperemik	var	var	14.130	182-42.8	17	436	bakılmamış	yok	4 saatsonra
4	<4yaş	2-3gün	15gün	Beyaz memran,hiperemi,kript	var	yok	8800				Heterozigot pozitif		
5	5ay	3gün	15gün	Kriptik, hiperemik	yok	var	13.440	63.8			bakılmamış	yok	var
6	<4yaş	4-5gün	28-30gün	hiperemik	bazen	bazen	11170				bakılmamış	yok	Var ataklar arası açılmış
7	5.5yaş	1hafta	1hafta	Hiperemik, ince memran	var	bazen	5750				bakılmamış	yok	1saat sonra
8	6 aylık	6-7gün	1ay	Hiperemik, kript	var	bazen	12700	95	30	458	negatif	yok	2saat sonra
9	9aylık		2-3hafta	Kriptik memran,	var	bazen	10.930-11.580	14-93	8-50	378	bakılmamış	yok	30 dksonra-Aralık açılmış
10	3.5yaş	4-5gün	1ay	Kriptik, memran	var	var	16100	67	36	674	negatif	yok	2saat sonra
11	3ay	3-4 gün	4-6hafta	Hiperemi, memran	var	var	18.000	11.3	11	368	bakılmamış	yok	var

Tablo 34: PFAPA tanısıyla takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri:

8-Doğal İmmün Yetmezlikler

Doğal immün yetmezlik tanısı konulan 3 hastamız vardı. Hastalarımızın 3'ü de kız idi. 1 hastada da IRAK-4 eksikliği tesbit edildi, diğer iki hastanın mutasyonu henüz belirlenemedi.

Ortalama tanı yaşı $4,33 \pm 3,2$ ay (2-8 ay), ortalama yaş $14,6 \pm 8,5$ ay (5-21 ay) idi. Tanıda gecikme $2 \pm 2,6$ ay (0-5 ay) idi. Hastaların başvurma şikayeti 2(%66,7) hastada tekrarlayan alt solunum yolunun enfeksiyonları, 2(%66,7) hastada sepsis, 1(%33,3) hastada gastroenterit, 1(%33,3) hastada lenfadenit, 1(%33,3) hastada monilyasiz idi. Bir hastanın göbek düşme zamanı (18.günde) uzamıştı. İki hastanın anne-baba arasında akrabalık (bir hastada birinci dereceden bir hastada 3.dereceden) vardı. bir hastanın tonsil dokusu hipoplazik, bir hastadada başvuru anında organomegalisi vardı. 2 hastada büyüme gelişme geriliği vardı.

Tam kan sayımında 2 hastada anemi, 1 hastada nötropeni, 2 hastada lenfopeni vardı. 2 hastanın immünglobulin değerleri normal olup, bir hastanın IgA düşüklüğü vardı. Bir hastanın izohemaglutinin değeri düşüktü.

8 aylık iken tanı alan hastamızın ilk 3 ay içerisinde hiçbir şikayeti olmayıp 3. ayda meningoensafalit tanısı konup immün yetmezlik ön tanısıyla yönlendirilmişti. Hastamız ikiz eşi olup kardeşinin göbek kordonunun geç düşmesi, tekrarlayan abse, sepsis gastroenterit ve psödomonas menenjit nedeniyle tanı almadan dış merkezde 9 aylık iken exitus olduğu, diğer kardeşinin de göbek kordonunun geç düştüğü, 20 aylık iken boyun absesi ve bakterial menenjit nedeniyle kaybedildiği öğrenildi.

2 aylık iken tanı alan hastamız ise 13 günlük iken yüzünde stafilokok aureus' e bağlı abse, 22 günlük iken gözde selülit, stafilokok aureus pnomonisi, akciğerde pnömosel ve 2 defa stafilokok aureus sepsisi olması üzerine bize yönlendirildi. Anne-baba arasında akrabalık saptanmadı. Babanın bir kardeşinin menenjit nedeniyle exitus olduğu öğrenildi. Başvuru sırasında anemi, nötropeni ve lenfopenisi mevcuttu, akut faz reaktanları yüksek CMV PCR, CMVIgM, parvovirus B19 IgM pozitif saptandı. Periferik kan lenfosit alt gruplarında CD19+B lenfositler %4.6(düşük), CD4/CD8oranı tersine dönmüştü. LBT, CD11a,CD11b,CD11c,CD18,MPO, fagositer sistem taraması ve oksidatif burst normal,kemotaksis defektif idi. 4 ayında ciltte stafilokok aureus bağlı abse gelişti. Hastaya 3 haftada bir 0,4-0,5gr/kg düzenli ivig tedavisi başlandı ve takibe alındı. Hastaya canlı aşılardan yapılmaması (BCG, oral polio, rotavirus, KKK, suçiçeği). Hepatit B aşısının ve DaBT-IPA-

HIB aşılarına kaldığı yerden devam etmesine, 3 doz pnömokok aşılarının yapılmasına, bir ay arayla iki doz meningokok aşısı yapılması planlandı.

TARTIŞMA

Primer immün yetmezlikler, B ve/veya T hücrelerinin kusurlu olması sonucu vücutta immünglobulin gruplarının tek tek veya birlikte eksikliği, kompleman eksiklikleri ve fagositer sisem ile ilgili ağır defektleri içerir.

Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir. Tüm Primer immün yetmezlikler göz önüne alındığında bu hastalıkların insidansı 1/2.000-10.000 canlı doğum olarak bildirilmektedir. Genel popülasyondaki prevalansları ise 1-9/10.000 arasında değişmektedir. Genel olarak ağır kombine immün yetersizlikler ise 50.000 ile 100.000 canlı doğumda bir görülmektedir (63-69). Ülkemizde bu hastalık grubunun sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber akraba evliliği oranının yüksek olması bu hastalıklar yönünden önemli ölçüde risk oluşturmaktadır.

Konya'da Üniversitemiz Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniklere başvuran yıllık hasta sayısı ortalama 15.000 dir. Beş yıllık dönem süresince primer immün yetmezlik tanısı konulan 1163 hasta mevcuttu. Buna göre Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %1,5'ini ve Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğinde takipli 5741 hastanın %20,2'sini primer immün yetmezlikler oluşturmaktadır.

Tablo 35: Primer immün yetmezliklerin dağılımı ile ilgili bulgularımız ve benzer çalışmalar ile karşılaştırılması:

	ESİD (n:15,426) (%)	LAGİD (n:3,321) (%)	Razael (930) (%)	Taşdemir Ve ark. (374) (%)	Sanal ve ark. (n:1,116) (%)	Baz ve ark. (538) (%)	Yorulmaz ve ark. (n:1,054) (%)	Çalışmamız (n:1,163) (%)
Antikor eksikliğine bağlı PİY	56.14	53.3	38.3	84.6	42	77.8	92.8	90.2
İyi tanımlanmış İY	15.16	22.6	17.7	4.8	15	8.9	1.7	4.9
Fagositlerin sayı ve/veya işlev bozukluklarına bağlı PİY	8.6	8.6	28.3	3.5	10	7.6	0.4	0.34
Kombine İY	7.6	9.5	11	2.5	14	4.3	2.4	2.5
İmmün Sistemin Regülasyon bozukluğuna bağlı İY	3.7	3.3	2.4	1.8	7	0.9	0.9	0.25
Kompleman Eksikliği	4.1	2.8	2.4	1.0	2	0.5	0.1	0.34
Otoinflamatuvar Hastalıklar	1.94	-	-	1.0	3	-	-	0.25
Doğal İY	0.97	-	-	-	2	0.3	-	1.02
Sınıflandırılmayan PİY	1.54				5			

ESİD (European Society for İmmunodeficiencies) 2012 verileri
LAGİD (Latin American Group for Primary İmmunodeficiency Diseases)

Tablo 36: PİY tanısı alan hastaların karşılaştırılması:

	yıllar/merkez	toplam/piy hastası sayısı	E/K ORANI	Tanı yaşı	Başlangıç yaşı	Tanıda gecikme	Takip süresi	Akrabalık oranı	En sık başvuru şikayetleri
Razael ve ark.	İRAN/türk etnik grup	/930	1,7	24	-	31	-	%68,5	%20 ASYE %13ishal %10 sinüzit %9 otit
Shabestari ve ark.	İRAN/türk etnik grup 2002-2007	/ 59	36/23 1,56	57	-	12	-	%54	%67 ASYE %29 ishal %28 sinüzit
Taşdemir ve ark.	2008-2010 SAMSUN	4400/374	245/129 1,86	51,9 (1-213)	34 (1-69)	17,9 (1-144)	19,5 (1-184)	%22	%33 ÜSYE %29 ASYE %13 otit
Baz ve ark.	1990-2010 /KAYSERİ	/ 538	310/228 1,36	30 (1-210)	15 (1-192)	20,9 (0-168)	-	%29,9	%24,8 pnömoni %19,9 otit
Yorulmaz ve ark.	2001-2006 KONYA	4100/1054	647/407 1,59	55,5 (2-257)	30,2 (1-384)	24,3 (1-168)	12,3(1-60) (1-60)	%37,5	%54 ÜSYE %47 ASYE %38sinüzit %25 otit
Çalışmamız	2006-2011 KONYA	5741/1163	714/449 1,59	56,5 (1-996)	29,1 (564)	27,4 (0-432)	12,1 (0-117)	%31,8	%56,9ÜSYE %17,2 ASYE %13,7 otit %7,1 sinüzit

ESİD (70) ve LAGİD (71) verilerinde antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler ilk sırada yer almakla birlikte çalışmamızdaki oranlardan daha düşüktür. Razael ve ark. (72) çalışmasında ise ilk sırada antikor eksiklikleri olmakla birlikte oran düşük ve fagosit işlev bozukluklarının sayısı belirgin fazladır. Kütükçüler ve ark. da PİY'likli 480 hastada antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliği %84,5 olarak bildirmişlerdir (73). Kliniğimizden daha önce yapılan Yorulmaz ve ark. (74), Baz ve ark.(75) ve Taşdemir ve ark.(82) ile verilerimiz benzerdir. Benzer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler %90,2 ile en sık görülen immün yetmezlikler idi. Bu bulgumuz kayıtlarımızın güvenilir ve her çeşit immün yemezlik hastasının polikliniğimizde takipli olmasından kaynaklanmaktadır.

Daha önce yapılan birkaç çalışmada PİY'lerin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Razael ve ark.(72) E/K oranını 1,7, Taşdemir ve ark.(82) 1.89, Baz ve ark. 1.36, daha önce kliniğimizde Yorulmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1.59 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda benzer olup hastalarımızın 714'ü (%61,3) erkek, 449'u (%38,6) kız, Erkek/Kız oranı 1,59 idi. Çalışmamız primer immün yetmezliklerin erkeklerde daha sık görüldüğü savı ile uyumludur.

Akraba evliliği otozomal resesif ve multifaktöryal hastalıkların riskini arttırır. Akraba evliliği sıklığı gelişmiş ülkelerde düşük olmasına karşın, gelişmekte olan ülkelerde yüksek tespit edilir. Özellikle Afrika, Orta Doğu ve Hindistan'da bu oran % 25-61 olarak tespit edilmiştir (DSO 1999 verileri). Günümüzde Asya ve İslam ülkelerinde bu oran yüksek saptanmaya devam etmektedir (77). Türkiye'de akraba evliliği sıklığı incelendiğinde; Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) verilerine göre, akraba evliliği sıklığı 1968'de % 29,2, 1983'de % 20,9, 1988'de % 21,1, 1993'de % 23, 1998'de % 25,1 ve 2003'de % 22, 2008' da %21,7 tespit edilmiştir (78,79). Akraba evlilikleri otozomal resesif genlerin bir araya gelme sıklığını arttırarak toplum sağlığını yakından ilgilendiren bir evlilik şeklidir (78). Akraba evliliğinde önemli olan sorun, sağlıklı olan bireylerin genlerinde taşıdıkları hastalıkların çocuklarına aktarılmasıdır. Kan bağı olan akrabalar, toplumun genelinde görülen ortak gen yüzdesinin dışında, ayrıca akraba oldukları için ve bunun derecesine göre daha da fazla ortak gen taşımaktadırlar (80).

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

Anne - baba akrabalık oranını Razael ve ark. %68.5, Shabestari ve ark. %54, Yorulmaz ve ark. % 37.5, Taşdemir ve ark. % 22, Baz ve ark. %34.1 olarak bildirilmişlerdir. Çalışmamızda tüm primer immün yetmezlikler arasında %31,8 oranında akraba evliliği olduğu tespit edilirken immün yetmezliklere tek tek bakıldığında AKİY'de %74, fagositer işlev bozukluğunda %66,7, YDİY'de %46,2, diğer iyi tanımlanmış immün yetersizliklerde %43,3, immün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklarda %66,7, antikor eksikliklerinde %27 oranında tespit edildi. Kompleman eksikliği saptanan altı olgumuzun iki tanesinin anne-babası 1. dereceden akraba idi. Fagositer sistem bozukluğu, immün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklarda ve kombine immün yetersizlikler de 1. derece akraba evlilik oranı, diğer PİY'lere göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Yorulmaz ve ark. çalışması ile karşılaştırıldığında Konya'da primer immün yemezlikli hastalar arasında akraba evliliği oranındaki düşüş dikkat çekicidir. Bu ise Konya'da akraba evliliğinden uzaklaşma ile açıklanabilir.

Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) hücresele immünitede yetmezlik, ağır lenfopeni ve T ile B lenfosit fonksiyonlarında yetmezlikle karakterize bir grup heterojen hastalığı temsil eder (83-85). Primer immün yetmezlik sendromlarının en ağır formunu oluşturur. Hastaların bir bölümü tanı konulamadan kaybedildiği için; literatürde AKİY' in görülme sıklığı değişmekle birlikte 1/50000- 1/100000 olarak tanımlanmaktadır (86,87,88,42). Shabestari ve ark nın İnan'daki Türk Etnik grubunda yaptığı çalışmada 24/100.000 canlı doğum olarak bildirmişlerdir (89). Daha önce kliniğimizden Yorulmaz ve ark yaptığı çalışmada 10.000 canlı doğumda bir olarak tesbit edilmişti (74).

2006-2011 arasında Konya il ve ilçelerinde yılda ortalama 35-38.000 canlı doğum olmuştur. Hastanemize Konya il ve ilçelerinden başvuran hastalardan, yılda ortalama 4-5 hastaya Ağır Kombine İmmün Yetmezlik tanısı konulmaktadır. Çocuk immünoloji polikliniğine başvuran hastalardan %2.9'u PİY, %0.4'sı ağır kombine immün yetmezlik tanısı almaktadır. 2006-2011 yılları arasında da Konya'da ağır kombine immün yetmezlik sıklığı yaklaşık olarak 10.000 canlı doğumda bir olarak ifade edilebilir. Bu oran literatürdeki sıklık verilerine (50-100 binde bir) göre Konya'da ağır kombine immün yetmezliğin oldukça yüksek oranda görüldüğünün ifadesidir. Öte yandan merkezimiz Konyada tek İmmunoloji merkezi olmakla birlikte, başka sağlık kuruluşlarına başvurup merkezimize sevk edilmeyen veya tanı alamadan ölen ağır kombine immün yetmezlikli bebek olduğu göz önüne alınırsa, Konya ilinde ağır kombine immün yetmezlikli bebek doğum oranının on bin canlı doğumda birden de yüksek olduğunu düşünüyörüz.

ESİD (European Society for İmmunodeficiencies) 2012 verilerine(n:15,426) göre kombine immün yetmezlik sıklığı %7,64, LAGİD (Latin American Group for Primary İmmunodeficiency Diseases) verilerine(n:3321) göre %9,5, Razael ve ark (n:930) verilerine göre %11, Taşdemir ve ark.verilerine göre (n:374) %2.5, Baz ve ark. verilerine göre(n:538) %4,3 ve kliniğimizde 2001-2006 yılları arasında Yorulmaz ve ark. yaptığı çalışmanın verilerine göre (n:1054) %2,4 oranında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kombine immün yetmezlik sıklığı %2,5 oranında bulunmuş olup kliniğimizde daha önce yapılmış olan çalışma, Baz ve Taşdemir ve ark. nın yapmış olduğu çalışma ile benzer oranlar elde edilmiştir.

Buckley ve ark. AKİY'li 108 hastayı içeren çalışmada %82 (n:89) erkek ve % 18 (n:19) kız olgu bildirmiştir (90). 117 hastayı içeren bir seride (84), hastaların 85'i (%73) erkek ve 32'si (%27) kız, 108 hastalık başka bir seride (90) ise hastaların 89'u (%82) erkek ve 19'u (%18) kız olarak rapor edilmiştir. Erkeklerde daha sık olmasının nedeni, X'e bağlı geçişli ağır

kombine immün yetmezliklerin (%40-60) diğer tiplere göre daha sık görülmesi ile açıklanmıştır (91,92). Kliniğimizden yapılan daha önceki çalışmada AKİY'li hastalarında kız cinsiyeti daha fazla (25 hastanın 10'u erkek, 15'i kız) olup, (74). Taşdemir ve ark.yapmış olduğu çalışmada 9 hastanın 6'sı kız, 3'ü erkek hasta olması nedeniyle benzer sonuçlar elde edilmiştir (82). Kütükçüler ve ark yaptığı çalışmada kız erkek oranını yakın (23 hastanın 12'si kız, 11'i erkek) olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 23 hastanın 10'u kız, 13'ü erkek olup E/K oranı %1.3 bulunmuş olup, akraba evliliği oranının düşüşü ile X'e bağlı geçen formların artışına işaret etmektedir.

2001-2006 yılları arasında Yorulmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada akraba evliliği oranı %84(21'akraba olup %60(15) 1.derece, %16(4) 2.derece ,%8(2) 3.derece) ,bizim çalışmamızda akraba evliliği 23 hastanın 17'inde (%74) mevcuttu (74). Bunlardan 13'ü (%52) 1. derece idi. 2001-2011 yılları arasında 50 hastada %79 akrabalık(%58 (28)'1. derecede) tesbit edildi. Hastalarımızın ise %56'ı erkek ve %44'ü kız idi. Kütükçüler ve ark yapmış olduğu çalışmada akrabalık oranı %73,9 (17/23), birinci dereceden akraba evliliği oranını %64,7(11/23) pozitif aile öyküsü oranını %43,5(10/23) olarak bildirmiş olup çalışmamızla benzer sonuçlar bildirmişlerdir (93). Kız hastaların oranının diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda saptanması, toplumumuzda akraba evliliği oranımızın diğer toplumlara göre yüksek olması ve buna bağlı otozomal resesif geçişli ağır kombine immün yetmezliklerin daha sık görülmesi nedeniyledir. Akraba evliliği oranının bu kadar yüksek oranda tesbit edilmesi, akraba evliliğinin riskleri konusunda toplumun bilgilendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Hastalarımızın ortalama tanı yaşı $9,3\pm 10,3$ ay, tanıda gecikme süresi $3,5\pm 5,7$ ay(0-21 ay) idi. Kütükçüler ve ark yaptığı çalışmada semptomların başlama yaşı $11,2\pm 17,3$ ay olarak bildirilmiş. 20/23 hasta bir yaşından önce tanı almış, tanıda gecikme 8 ay olarak bildirilmiştir (93). Tanıda gecikme süresini Al-Herz ve ark 7,5 ay (94), Reda ve ark ise 6,6 ay(88) olarak bildirmişlerdir. Fransa' dan yapılan bir çalışmada ortalama tanı yaşı 5 ay, tanıda gecikme süresi 2,5 ay olarak bildirilmiştir. Kliniğimizden daha önce Yorulmaz ve ark 2001-2006 yılları arasında yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 10 ay, tanıda gecikme ortalama 9 ay idi. Taşdemir ve ark. ortalama tanı yaşı $7,4\pm 5,6$ ay (2-18 ay) olup şikayetlerin başlangıcı ile tanı arasında geçen süre (tanıda gecikme süresi) ortalama 4 ± 3 ay(1-10 ay)olarak bildirmişlerdir. Konya'da yapılan eğitim toplantıları sayesinde tanı yaşı ve tanıda gecikme süresinin 9 aydan 3 aya inmiş olması dikkat çekicidir.

Hastaların aile hikayelerine göre 12 hastada kardeş, 7 hastanın anne babasında kardeş ölüm öyküsü olup %82 oranında ailede ölüm öyküsü vardı. Hastalarımızdan üçünün ailesinde ise immün yetmezlik öyküsü vardı. Ailesinde immün yetmezlik olan hastaların tanı yaşları sırası ile 1,7,8 ay idi. Yorulmaz ve ark nın yapmış olduğu çalışmada ailede ölüm öyküsü %48 oranında olup bunların 10/25 kardeş, 2/25 kuzenler oluşturmaktaydı. Ailede İY öyküsü ise Taşdemir ve ark %22, Kütükcüler ve ark %43,5, Yorulmaz ve ark %43 oranında bildirmişlerdir. Ailede ölüm öyküsü tanıda gecikme süresinin azalması için anamnezde mutlak sorgulanması gereken bir özelliktir. Ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce yapılacak olan kök hücre nakil başarısı çok yüksek olduğundan erken tanı çok önemlidir.

AKİY defektleri immünolojik fenotipe göre klasifiye edilir ve T lenfositlerin yok olduğu fakat B lenfositlerin var olduğu AKİY'a (T-B+ AKİY) y a d a h e m T h e m B lenfositlerin yok olduğu AKİY'a (T-B-AKİY) kategorize edilir. AKİY'in her iki ana grubu natural killer (NK) lenfositlerin birlikte olduğu ya da olmadığı formunu içerir. İmmünolojik fenotipi ne olursa olsun (T-B+ ya da T-B-) AKİY'li hastalar, erken başlangıçlı ciddi solunum sistemi enfeksiyonları, kronik diyare ve büyüme geriliğini içeren, aynı klinik özelliklerle gelirler (42). Heterojen bir hastalık grubu olan AKİY 'li hastaların yarısından fazlasını (%40-60), T-B+ fenotipindeki hastalar oluşturmakta olup bunların da çoğu X'e bağlı geçen AKİY 'lerdir (90,85). T-B- AKİY 'ler ise otozomal resesif geçişli olup, çalışmalarda tüm AKİY hastalarının %10-20'sini oluşturduğu belirtilmektedir (90,85). Taşdemir ve ark.yapmış olduğu çalışmada 4/9 (T-B-) AKİY, 2/9 (T-B+) AKİY tanısını almıştır. Kliniğimizde Yorulmaz ve ark nın yaptığı çalışmada, 10/25 (40%) hasta T-B-NK+ AKİY, 4/25 (16%) T-B +NK- ve 4/25 (16%) T-B+NK+ AKİY olarak tesbit edildi. Bu bulgu diğer serilerden biraz düşük bulunmuştur. T-B- AKİY 'ler hastalar %20'sini oluşturmakta olup, diğer serilerle uyumlu bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada ise 8 (%34) hastanın T-B+, 15 (%66) hastanın T-B- olup Yorulmaz ve ark ile benzer oranlara ulaştık. Bu durum otozomal resesif geçişli diğer AKİY'lerin bölgemizde akraba evliliği ile ilişkili olarak yüksek oranda olması ile ilişkilidir.

Kombine immün yetmezlik tanısı alan hastalarımızdan bir hastada (%3,3) CD3 zeta, üç hastada (%9,9) CD3gamma eksikliği, 1 hastanın (%3,3) CD4 eksikliği, 3 hasta (%9,9) ADA enzim eksikliği, 2 hasta (%6,6) JAK-3, 1 hasta (%3,3) tip III BLS, 2 hastada (%6,6) ARTEMİS gen defekti, 1 hastada (%6,6) X-Linked AKİY, 1 hastada (%3,3) RAG-2 gen mutasyonu olduğunu saptadık. Hacettepe Üniversitesin'den Sanal ve ark yaptığı çalışmada 10 (%19)hastada IL2RG mutasyonu, 9 (%17) hastada Artemis gen defekti, 8(%16) hastada JAK3 gen defekti, 9 (%18) hastada RAG1, 4 (%8) hastada RAG2, 3 (%6) hastada Cernunnos

mutasyonu, 3 (%6) hastada ADA gen defekti, 2 (%4) ZAP70 mutasyonu, 2 (%4) hastada IL7RA mutasyonu, 1 (%2) hastada DNA PKC mutasyonu tariflemişlerdir (95). Duke Üniversitesinden yapılan bir çalışmada 12(%6.9) hastada JAK3 mutasyonu, 6(%3.4)hastada RAG1/2 mutasyonu, 14(%8) otozomal resesif, 11(%6.3) hasta bilinmeyen grup, 81(%46)hastada gamma zincir defekti, 2(%1.1) hastada Artemis gen defekti, 1(%0.6) hastada CD3gamma defekti, 18(%10.3) hastada IL-7 alfa defekti, 1(%0.6) hastada CD3epsilon defekti, 28(%16.1) hastada ADA enzim defekti bildirmişlerdir (96-98). Kütükçüler ve ark tarafından yapılan çalışmada 3/23(%13) hastada RAG1 gen defekti, 2/23(%8,6) hastada Jak 3 gen defekti, 1/23(%4,3) hastada IL7R gamma gen defekti tesbit ettiklerini bildirmişlerdir (93). Taşdemir ve ark 1/9(%11) hasta da hiper IgM , 2 /9(%22) hasta da MHC klas11, 1/9(%11) hasta da TAP1, 1/9 hasta da RAG1 gen mutasyonu saptadıklarını bildirmişlerdir (82). Moleküler defektin gösterilmesi genetik danışma ve prenatal tanı için gereklidir. Genetik defekti bilinen vakalarda yeni gebeliklerde amniyosentez ve koryon villus örnekleme ile prenatal tanı yapılabilir.

En sık etkilenen sistemler solunum ve gastrointestinal sistem olup, bir çalışmada en sık saptanan klinik bulguların persistan ishal (%61), akciğer enfeksiyonu (%58) ve oral kandidiyis (%34) olduğu rapor edilmiştir (84). Diğer AKİY serilerinde de benzer klinik bulgular bildirilmiştir (90,85,99-102). Taşdemir ve ark. yaptığı çalışmada tanı öncesinde tekrarlayan ASYE (n:5) ve ÜSYE (n:3) yanında olguların 5' inde ağızda sürekli pamukçuk 4'ünde ise tekrarlayan ishal , 1 hasta kandida özafajiti, bir hasta kandida sepsisi tanısını almış. BCG enfeksiyonunu ise %33 oranında bildirmişlerdir(82). Kliniğimizde Yorulmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada en sık saptanan klinik bulgular persistan ishal (%84), alt solunum yolu enfeksiyonu (%80), tedaviye dirençli oral kandidiazis(%80) ve BCG enfeksiyonu da %8 oranında bildirmişlerdir(74). Stephan ve ark. nın çalışmasında 117 AKİY' li hasta incelenmiş BCG aşısı olan 28 hastanın 10'unda BCG enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir (84). Bizim çalışmamızda hastaların başvuru anında saptanan klinik bulgularına göre ASYE %69 (16), moniliazis %73 (17), gastroenterit %56 (13), ÜSYE %48 (11), otitis media %21 (5), sepsis %39 (9), astım %9(2), idrar yolu enfeksiyonu %21(5) oranında idi. Bir hastamızda BCG aşından hemen sonrasında, bir hastamızda ise 6 aylık iken aşı sonrası BCG enfeksiyonu tesbit edildi. Bir hastamıza BCG aşı scar yerinde nodul ve enfeksiyon oluşması üzerine dörtlü antitüberküloz tedavisi verildi ve %13 oranında BCG enfeksiyonu tesbit edildi. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu tüm serilerde en sık başvuru sebebi olup bunu monilyazis ve ishal takip etmektedir. Hemen hemen tüm AKİY olgularında T lenfosit sayısı

azalmıştır veya bulunmaz. Tüm olgularda mutlak lenfosit sayısının belirlenmesi AKİY tanısını koymada faydalı olur ve absolü lenfosit sayısı genellikle $2700/\text{mm}^3$ ' den düşüktür.

Hastalarımızın tam kan sayımında %86(20) (ortalama $875/\text{mm}^3$) lenfopeni, %26(6) nötropeni tesbit edilmiştir. 9 (%39) hastada büyüme ve gelişme geriliği saptandı. Yorulmaz ve ark AKİY tanısı alan hastalarda %84 oranında büyüme gelişme geriliği bildirmişlerdir(74). Bu orandaki düşüş tanı yaşında gecikmenin 9 aydan 3 aya indirilmesi ile açıklanabilir. Taşdemir ve ark. 7/9 (%77) oranında(ortalama $1270/\text{mm}^3$), Yorulmaz ve ark. 19/25(%76) oranında (ortalama $2100/\text{mm}^3$) lenfopeni bildirmişlerdir. Lenfopeni oranlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur. Bu hastalar genellikle doğumdan itibaren total lenfosit sayısı düşük olduğu için inatçı lenfopenisi olan hastalar da AKİY ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Bizim çalışmamızda da hastalarımız benzer şikayetlerle başvurmuşlardır. Sağlık Bakanlığının aşı takviminde rutin olarak uygulanan ve ilk canlı aşı olan BCG aşısı yapılmadan önce mutlaka erken yaşta tanı alamadan (enfeksiyon nedeniyle) kaybedilmiş kardeş öyküsü olan ve muayenesinde tedaviye dirençli pamukçuğu olan hastalar sorgulanmalı ve tam kan sayımı ön tarama testi olarak lenfopeni açısından bakılmalıdır. Risk grubunda olan hastalar immün yetmezlik açısından araştırılmak üzere bir immünoloji merkezine yönlendirilmelidir.

Tekrarlayan enfeksiyonların gelişiminden önce tanısı konulduğunda ve tedavi edildiğinde prognozu iyidir. Ancak ailede ciddi sistemik enfeksiyonlar ile erken dönemde kaybedilmiş bebek öyküsü ya da ailede immün yetmezliği düşündürecek bulguları olan birey öyküsü yoksa enfeksiyonsuz erken tanı mümkün olmamaktadır. ADA yetersizliği ve pürin nükleozid fosforilaz eksikliğinin olduğu AKİY tiplerinde prenatal tanı amniosentez ve koriyonik villus örnekleri ile mümkün olmaktadır kemik iliği transplantasyonu (KHN) ile başarıyla tedavi edilebilen primer immün yetmezliktir. Önemli olan erken tanı ve hayatı tehdit eden bir enfeksiyon gelişmeden hastayı KHN' e sevk edebilmektir. KHN yanında; umbilikal kord kök hücre nakli, gen tedavisi gibi immün yetersizliğin tipine göre yeni tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir.

AKİY tanısı ile takip ettiğimiz 12/23 hastaya KHN yapıldı. Bu hastaların 7/12'si T-B- NK+ AKİY, 4/12'ü T-B+NK- AKİY olup bu hastalarımızdan kaybedilen olmadı. 4/23 T-B-NK+ hastamız KHN yapılamadan kaybedildi. AKİY tanısı alan tüm hastalarımızdan 9/23 hastamız (%39) kemik iliği transplantasyonu yapılamadan kaybedildi. Kütükçüler ve ark yaptığı çalışmada 3/23 T-B+NK- hastanın 2'sine KHN yapılmış, bu hastalardan biri kaybedilmiş, biri İVİG tedavisi ile takip edilmiş , 1/23 T-B+NK+ hastaya KHN yapılmış ve hasta kaybedilmiş, 5/23 T-B-NK+ olan hastaların 3/5 'ine kemik iliği transplantasyonu

yapılmış bunlardan 3'ü kaybedilmiş, 2'si İVİG tedavisi ile takip edilmiş, 2/23 T+B+NK+ hastaya kemik iliği trasplantasyonu yapılmış ve İVİG tedavisi ile takip edilmiş, 2/23 MHC class II eksikliği olan hastaya kemik iliği transpalantasyonu yapılmış ve bir hasta kaybedilmiş, bir hasta İVİG tedavisi altında takip edilmiş, 4/23 CD40 eksikliği olan hastaların 2'sine kemik iliği transplantasyonu yapılmış, biri kaybedilmiş, ikisinin İVİG tedavisi altında takip edildiğini bildirmişlerdir. Kütükcüler ve ark.nın yaptığı çalışmada toplam 11/23(%47) hastaya kök hücre nakli yapılmış, %43(10/23) oranında ölüm bildirmişlerdir. Taşdemir ve ark. %66 (6/9) oranında kök hücre nakli yapılmış, %22(2/9) oranında ölüm bildirmişlerdir. Yorulmaz ve ark. %24 (6/25) oranında KHN yapılmış, %84,2 (16/25) oranında ölüm bildirmişlerdir. Sanal ve ark. 2011 yılında yaklaşık 80 AKİY tanısı alan hastalara 18 yıldır KHN yaptıklarını bildirmişlerdir (103-105). Ölüm oranlarımız Kütükcüler ve ark. ile benzer, Taşdemir ve ark.dan yüksek, Yorulmaz ve ark. dan düşük bulunmuştur. Bunun sebebi ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce uygun donör bulunarak erken dönemde kök hücre nakli yapılan hastalarımızın sayısının artışı ile açıklanabilir. Daha önce kliniğimizde 2001-2006 yılları arasında Yorulmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre ölüm oranımızdaki bariz düşüş; Konya ve çevresinde bölümümüzce birinci basamak sağlık kurumlarında çalışan doktorlara ve Çocuk doktorlarına yönelik düzenli bir şekilde yapılan eğitim toplantıları sayesinde hastaların kliniğimize daha erken yönlendirilmesi ve immün yetmezliklerin daha erken tanı alması nedeniyledir. Bu da kliniğimizin bölgemizdeki bilincini ve farkındalığını artırmaya yönelik çaba ve uygulamalarımızın bir sonucudur.

Tablo 37: Değişik merkezlerden AKİY tanısı alan hastaların karşılaştırılması

	Taşdemir ve ark. (82)	Kütükcüler ve ark.(93)	Yorulmaz ve ark (74)	Çalışmamız
Sıklık	%2,5		%2,4	%1,9
Hasta sayısı	9 hasta	23 hasta	25 hasta	23 hasta
Cinsiyet	6 kız 3 erkek	12kız 11erkek	15kız(%60) 10erkek(%40)	10kız 13erkek
Tanı yaşı(ay)	7,4±5,6(2-18)	19,5±23,8	9,9±11,4(2-60)	9,3±10,3 ay
Tanıda gecikme süresi	4±3(1-10)ay	8,3±6,5	9	3,5±5,7(0-21 ay)
Akrabalık	7/9 %77	17/23 %73,9	21/25 %84	17/23 %74
1. dereceden		%64,7	%60	%52
Ailede ölüm öyküsü	bildirilmemiş	bildirilmemiş	10/25kardeş 2/25kuzen (12/25 %48)	12/23kardeş 7/23 kuzen (19/23-%82)
Ailede İY öyküsü	%22 2/9	%43,5 10/23	%43 10/25	%13 3/23
Büyüme geriliği			21/25 %84	%39 9/23
Otit	-	-	%24 6/25	%21 5/23
ASYE	%55 5/9	%86 20/23	%80 20/25	%69 16/23
Monilyazis	%55 5/9	%13 3/23	%80 21/25	%73 17/23
İshal	%44 4/9	%26 6/23	%84 21/25	%56 13/23
Cilt enfeksiyonu	-	%13 3/23	%24 6/25	%17 4/23
Sepsis	%11 1/9	-	%24 6/25	%39 9/23
Lenfopeni (%) (ortalama)	%77 1270±295		%76 2100/mm3	%86 875/mm3
BCG enfeksiyonu(%) (N)	%33 3/9		%8 2/25	%13 3/23
Periferik lenfosit alt grupları ve mutasyonlar	4 hasta T-B- 2hasta T-B+	3 hasta T-B+NK- 1 hastaT-B+NK+ 5hasta T-B-NK+ 3hasta T+B-NK+ 2 hasta T+B+NK+	10/25(%40)T-B- NK+ 4/25(%16)T- B+NK- 4/25(%16)T- B+NK+	13/23 hasta T-B-NK+ 2/23hasta T-B+NK+ 2/23 hasta T-B-NK- 6/23 hasta T-B+NK-
	1hasta hiper IgM 2hasta MHC klas11 1 hasta TAP1 1hasta RAG1	2 hasta MHC KLAS11 4 hasta CD40 eksikliği 2hasta Omenn sendromu 1 hasta CD40ligand eksikliği 3/23 hastada RAG1 gen defekti 2/23 hastada Jak 3 gen defekti 1/23 hastada IL7R gamma gen defekti	2hasta Omen Sendromu 1 hasta CD3 eksikliği 1 hastanın Zap 70 eksikliği 1 hastanın tip 3 BLS 1 hasta Hiper IgM sendromu 1 hasta CD4 eksikliği	ÜçhastadaCD3gamma eksikliği 2 hasta ADA enzim eksikliği 1 hastada RAG2 mutasyonu 2 hasta JAK-3 1 hasta tip III BLS 1 hasta X-linked SCİD 2 hastada ARTEMİS gen defekti
KHN(%) (N)	%66 6/9	%47 11/23	%24 6/25	%52 12/23
Ölüm (%) (N)	%22 2/9	%43 10/23	%84,2 16/25	%39 9/23
KHN sonrası ölüm	Bildirilmemiş	8/23	3/25	0/25

Çalışmamızda en sık görülen immün yetmezlik olan süt çocuğunun geçici hipogammaglobülinemisinin, sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Araştırmacıların bazıları THI çok nadir görünür şeklinde rapor etmektedir. Bazıları da klinik uygulamada THI'nın yeterince tespit edilemediğini öne sürmektedir (106-111). Tiller ve Buckley (114) 10 bin hastanın 11'inde THI tespit etmişlerdir. Dressler ve arkadaşları benzer şekilde 11 yılda 8000 den fazla örnekte 5 olgu tanımlamışlar (108). Walker ve arkadaşları (110) 10 yılda 2468 hastanın 15'inde kesin, 25'inde muhtemel THI (%1,5) rapor etmişlerdir. Bu; insidansın 1.000.000 canlı doğumda 21-61 olduğunu gösterir (113). Kanada immünoloji kliniğine yönlendirilen 1632 infantın 35'inde THI (%2,1) tanısı konmuştur (108). Kütükçüler ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise %12,5 oranında (112). Ancak son yıllarda ülkemizden yapılan çalışmalarda Taşdemir ve ark. %49 oranında, kliniğimizde Yorulmaz ve ark. THI oranını %37,9 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastalarımızın %30,9 (360)' unu geçici hipogammaglobinemi olarak tesbit ettik. Hasta oranımız daha önceki çalışmamız ve Taşdemir ve ark. yaptığı çalışma ile benzerlik göstermekte idi.

Hastalığın kalıtımı tam olarak bilinmemektedir. Kız ve erkeklerde eşit olarak görüldüğü bildirilmektedir. Sağlam ve ark.nın 2008 yılında kliniğimizden yapmış olduğu 104 hastada cinsiyet yönünden fark bulunmamıştır (122). Yapılan iki çalışmada erkek/kız oranı 2/1 oranında tespit edilmiştir (116,117). Qian ve ark. THİ' 91 Çin'li hastada E/K oranını 2,2 olarak vermişlerdir (115). Kliniğimizden Keleş ve ark. E/K oranı 1,6 ve Yorulmaz ve ark. THİ'li hastaların E/K oranı 2,1 olup önceki çalışmalar ile benzerdir (118,74). Bizim çalışmamızda da benzer olup 360 hastanın 235'i (%65,2) erkek, 125'i (%34,7) kız idi. (E/K oranı 1,88) Çalışmamız THİ'nin erkeklerde daha fazla görüldüğü literatür verileri ile uyumludur.

THİ'nin klinik özellikleri hastadan hastaya çok değişir. Hiçbir semptom olmaksızın (114) görülebileceği gibi ciddi tekrarlayan enfeksiyonlara da neden olabilir (113). Yapılan iki çalışmada da invaziv enfeksiyonlar bildirilmiştir (116,117). Kliniğimizde ise Yorulmaz ve ark. yaptığı çalışmada hastalarımızda tekrarlayan ÜSYE, tekrarlayan bronşit, pnömoni, sinüzit, tekrarlayan otit, gastroenterit ve idrar yolu enfeksiyonları vardı(74). THİ tanılı hastalarımızın en sık başvuru şikayeti sırasıyla tekrarlayan ÜSYE %57.3, tekrarlayan otit %16.7, tekrarlayan ASYE %11.1, tekrarlayan monilyaz %10 oranında idi. Kılıç ve ark. (116) ve Doğu ve ark.'nın (117) yaptıkları çalışmalarda yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar bildirmemiştir. Dalal ve arkadaşlarının (119) çalışmasında ise 1 hastada menenjit, Qian ve ark.91 hastanın 3 (%3,2)'ünde sepsis ve ensefalit (121), Taşdemir ve ark. da benzer olarak

menenjit 4 (%2,2) ve sepsis 1 (%0,5) hastada bildirmişlerdir (82). Daha önce kliniğimizde THI'li hastalarımızdan 2'sinde (%0,7) sepsis, 1 (%0,34)'inde menenjit tespit edilmiştir, bizim çalışmamızda ise 2(%0,6) hastada sepsis tesbit edildi, ancak menenjit tanısı alan hastamız olmadı. Taşdemir ve ark. yaptığı çalışmada tekrarlayan gastroenterit %4,6 hastada bildirilmiştir (82). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer olarak %5,6 oranında tesbit ettik. Bulgularımız THI'nin sık görüldüğünü, ama invazif enfeksiyon sıklığının düşük olduğunu göstermiştir.

Bir çok seride atopik hastalıkların oranı değişkendir. (119,114). Bununla birlikte Fineman ve arkadaşları THI 4 hastada gıda alerjisi ve IgE düzeyinde yükselme tanımlamışlardır (120). Qian ve ark. THI' de atopik hastalık (astım, alerjik rinit, atopik dermatit) eşlik etme oranını % 32 olarak bildirmiştir (121). Whelan ve ark. THI tanısı alan hastaların %57'sinde en az bir kez hırıltı atağı ve %26,5'inde atopi tesbit etmiştir (123). Kidon ve ark. nın çalışmasında hipogammaglobinemi olan hastaların %63'ü atopi ve benzeri şikayetlerle başvurmuştur (124). Türkiye de yapılan bir çalışmada THI hastaların %47' sinde astım ve diğer allerjik hastalıkların görüldüğünü bildirmişlerdir(116). Kılıç ve ark. %32,5 oranında bronşial astım, alerjik bronşit ve atopik dermatit gibi atopik hastalıklar bildirmişlerdir(125). Walker ve arkadaşları (110) 15 hastanın 12 sinde ya atopik hastalık yada gıda alerjisi semptomları rapor ettiler. Bir çalışmada 40 hastanın 13 ünde (%32,5) bronşial astma, allerjik bronşit ve atopik dermatiti içeren allerjik semptomlar vardı (116). Bir diğer çalışmada 30 hastadan 14'ünde (%46,6) astım ve diğer allerjik hastalıklar , (117). Taşdemir ve ark. 183 hastadan 31 (% 16,9)'unda astım, 5 (%2,7)'inde alerjik rinit, 5 (%2,7)'inde atopik dermatit ve 4 (%2,2)'ünde ürtiker tesbit mevcuttu (82). Özen ve ark. THI' li 33 hastanın 22 (%66,7)' sinde astım, bildirdiler (126). Keleş ve ark tarafından yapılan çalışmada transient hipogammaglobinemi tanısı alan hastaların %52'sinde astım tanımlanmıştır(118). Yorulmaz ve ark.'ları 540 THI' li hastanın % 40'ında astım, %10'unda alerjik rinit, % 4,6'sında atopik dermatit ve %0,9'unda ürtiker bildirdiler (74). Tüm bu çalışmalarda görüldüğü üzere allerjik hastalıklar hipogammaglobinemili hastalarda yüksek oranda eşlik etmektedir. Ancak altta yatan mekanizma henüz anlaşılmiş değildir. Bizim çalışmamızda benzer bulgular tesbit ettik. Bizim çalışmamız da Transient hipogammaglobinemi tanısı alan hastaların %45,6(162) sı astım, %15(54) spesifik IgE düzeylerinde yükseklik veya deri prick testinde pozitiflik tesbit edilerek allerjik rinit tedavisi verildi.

THI' li hastalarda geçici nötropeni nadir görülen hematolojik anormalliklerdendir. Tiler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 olguda (%18,1) geçici nötropeni saptamışlardır

(114). Dalal ve ark. (119) yaptığı çalışmada yine iki hastada nötropeni tespit etmişlerdir. Yorulmaz ve ark. 14 hastada (%3,5) nötropeni, 12 hastada (%3,0) lenfopeni tesbit etmiştir(74). Biz ise hastaların 63'inde (%17,5) anemi, 9'inde (%2,5) nötropeni, 2'ünde (%0,6) lenfopeni saptandı. Bu bulgular literatür ile benzerlik göstermektedir.

Tablo 38: THI'li hastaların immünglobulin düşüklükleri

	Qian ve ark.(n:91)	Taşdemir ve ark.(n:183)	Keleş ve ark.(n:71)	Yorulmaz ve ark.(n:287)	Çalışmamız (n:360)
IgG düşüklüğü	%51(46)	%48(89)	%89(63)	%90(261)	%83(300)
IgAdüşüklüğü	%77(70)	%50(91)	%28(20)	%59(170)	%58(209)
IgM düşüklüğü	%9(8)	%33(60)	%23(16)	%42(123)	%45(162)

THI uzun zamandan beri tanınmış olsa bile son yıllara kadar bu hastaların uzun süreli sonuçları hakkında yeterince bilgi yoktur. Hipogammaglobinemi bir veya daha fazla immünglobulin değerinin yaşla uyumlu değerlere göre 2SD altında olması şeklinde tarif edilebilir. Konjenital, sonradan kazanılmış veya fizyolojik olabilir. Bu durum hayatın 3 ile 6 ay arasında sürerse fizyolojik hipogammaglobinemi altı aydan daha fazla devam ederse süt çocukluğunun geçici hipogammaglobinemisi olarak sınıflandırılır. Bizim çalışmamızda da 50(%4,2) hastada fizyolojik hipogammaglobinemi tesbit ettik. Hipogammaglobineminin 36. ayda düzelmesi beklenirken bu sürenin uzayacağını bildiren yayınlar vardır. Kanariou ve ark. IgG düşüklüğünün beş yaşa kadar uzadığını bildirmiştir(125). Kliniğimizden Keleş ve ark. yaptığı çalışmada takip ettikleri 374 hipogammaglobinemisi olan hastaların sadece %22,5'inin üç yaşından önce normal değerlere geldiğini, yaklaşık %95' inin normal değerlere on yaş civarında ulaştığını belirtmiştir(118). Dalal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada takip ettikleri hastaların %70 inin on yıl içerisinde düzelme gösterdiğini bildirmiştir(119). Kılıç ve arkadaşlarının çalışmasında da THI'lı 40 hasta prospektif olarak değerlendirilmiş ve 40 hastadan 33'ünde Ig seviyelerinin normale döndüğünü gösterildi (116). Hastaların % 53'ü (n=16) 36 aydan önce normal Ig seviyelerine ulaşmış, 5 hastada (%20) düzelme 36 aydan sonra gerçekleşmiştir (41-66 ay). Ortalama 16 ay izlenen 9 hastanın da hala düşük Ig seviyeleri mevcut olduğunu göstermişlerdir. Doğu ve arkadaşlarının (117) yaptığı çalışmada ise hastalar 5 ila 28 ay takip edilmiş olup, 21 (%70) hastanın Ig seviyelerinin, yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 27 aylıkken ulaştığı, 21 hastanın 16'sında iyileşmenin, 36 aylıktan önce izlendiği bildirilmiştir. Taşdemir ve ark. yapmış olduğu çalışmada THI tanısını alan 183 hastanın 17(%9,3)si' düzenli takibe devam etmiş ve İzole Ig G düşüklüğü olan 2 hastadan birinin serum Ig G düzeylerindeki düşüklük 9 ay sonra, 1'inin ise 1yıl sonra devam ettiğini , İzole Ig A düşüklüğünün olan 2 hastanın 1,5 yıl sonra serum Ig A düşüklüğü hala devam

ettiğini, IgA ve Ig M düşük olan 4 hastadan 3'ünün immünglobulin düzeylerindeki düşüklük 9 ay sonra hala devam ettiğini, bir hastanın Ig G,A ve M düzeyi 6 ay sonra hala düşük olduğunu, bir hastanın sadece Ig A düzeyindeki düşüklük 2 yıl sonra hala devam ettiğini bildirmişlerdir. Yorulmaz ve ark yaptığı çalışmada hastalar 3-52 ay (ortalama 14 ay) takip edilmiştir. 25 (%21,5) hastanın immünglobülin seviyelerinin yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 12 ay sonra ulaştığını(aralık 5-31 ay), 91 (%78,5) hastanın takiplere rağmen Ig'ler seviyesinde düşüklüğünün devam ettiğini bildirmiştir. Bir yıllık izlem ile THI hastalarının %21,5'inin düzeldiğini bildirmiştir. Antikor eksikliği nedeniyle takip edilen hastalarımızın 398'inin (%37,9) poliklinik kontrollerinde immünglobülin seviyeleri kontrol edilebildi ve %36,2(147)'si normal seviyelere ortalama 43 ay sonra (2-216 ay) ulaştığını tesbit ettik. Tüm antikor eksiklikleri içerisindeki 252 (%63,8) hastanın takiplere rağmen immünglobulin seviyesinde düşüklük devam ediyordu. Bu bulgumuz Keleş ve ark.'nın kesitsel çalışması ile uyumlu görünmektedir.

Genel olarak destek tedavisi ve spesifik enfeksiyonlar için uygun antimikrobiyal tedavi bu hastalarda yeterlidir. İVİG replasman tedavisine genellikle gerek kalmamakla beraber şiddetli veya profilaktik tedaviye rağmen ağır enfeksiyonların varlığında düşünülebilir (113,119,126). İVİG tedavisinin amacı enfeksiyonların sıklığını ve ciddiyetini azaltmaya yardımcı olmaktır. Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 (%5) hastaya 1 yıl kadar İVİG tedavisi kullanılmışlar ve takiplerinde immünglobulin seviyelerinin normale döndüğünü görmüşlerdir (116). Doğu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 2 (%6,6) hastaya İVİG tedavisi kullanılıp hastaların immünglobulin seviyeleri 36 aydan önce düzeline tedaviyi kesmişlerdir (117). Kliniğimizden Yorulmaz ve ark. hastalarımızdan tekrarlayan pnömonileri olan 2 (%0,7) hastaya İVİG tedavisi uygulandığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 4/655 hastaya intravenöz immünglobulin tedavisi başladık.

THI'lı hastaların izlemlerinde tekrarlayan enfeksiyon geçirip geçirmediği takip edilmelidir. (119,114). Yorulmaz ve ark hastaların 129'una (%44,9) trimetoprim-kotrimaksazol profilaksisi vermişlerdi. Tekrarlayan enfeksiyonlar sonucunda 11 hastada (%3,8) kronik akciğer hastalığı bildirmiş iki hastaya eklem ve akciğer tüberkülozu geçirmesi nedeniyle antitüberküloz tedavi başlanmıştı. Bizim çalışmamızda hipogammaglobinemi tesbit edilen hastalara, başvuruda enfeksiyonları kontrol altına almak için %95,6 oranında trimetoprim-kotrimaksazol profilaksisi 5mg/kg (haftada 3 gün) dozunda başladığını saptadık. Antikor eksikliği nedeniyle takip edilen 44 hastada (%4.2) BT ve/veya HRCT ile kronik akciğer bulguları (atelektazi, bronşiektazi, fibrotik değişiklikler) tespit edildi.

Yorulmaz ve ark. çalışmasına göre iki kat daha yüksek oranda profilaksi uyguladığımız, kronik akciğer yönünden ise farklı sonuçlar elde etmediğimiz görülmektedir. Bu ise hastalarımızın tedaviye yanıtının değerlendirilmesi ve aile memnuniyeti için çok önemlidir.

Yorulmaz ve ark çalışmasında hipogamaglobulinemili hastalardan 30'unun düzenli olarak poliklinik kontrollerine geldiğini bildirmiştir. Bunlardan 14 (%46,6) hastada immünglobulin seviyeleri yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 8 ay sonra ulaşmıştır. Bu bulgunun 4 yaş sonrasında saptanan hipogamaglobulineminin takiple normale döndüğünü göstermesi ve bu durumun aslında THI'nin uzamış bir şekli olabileceği düşündürmesi yönüyle değerlidir. Bizim çalışmamızda 164 (%45,6) hasta poliklinik takiplerine gelmiş, %54,9 (89) hastada immünglobulin normal değerlere ortalama 8,6 ay sonra (2-216 ay) dönmüştür. Normale dönme zamanı Yorulmaz ve ark. nın çalışmasına benzer sürede olmuştur. Bu bulgu, bölgemizde THI'nin özelliklerinin değişmediğini göstermektedir.

İki yüz kırkbeş (%21) hasta sayısı ile Uzamış hipogamaglobinemi ikinci sıklıkta görülen antikor eksikliği idi. Hastaların 106/245'i kız, 139/245'i erkek hastalar oluşturmaktaydı. Ortalama tanı yaşı $72\pm 40,3$ ay olup 5 ay ile 276 ay arasında değişmekte, hastaların ortalama yaş $96\pm 40,5$ ay, tanıda gecikme ortalama 35 ± 9 ay idi. Taşdemir ve ark.nın yaptığı çalışmada uzamış hipogamaglobulinemi tanısı alan hastaların 79/125'unun erkek, 46/125' inin kız olduğunu ve tanı yaşının $87\pm 49(49-213)$ ay, tanıda gecikme süresinin $24,8\pm 15,4(1-84)$ ay olduğunu bildirmişlerdir(82). 28 (%22,4) hastanın 15 (%12)'inin 3.derecede ve 13 (%10,4)'ünün 4. derecede ebevyın akrabılığı ve 5 (%4) hastada da büyüme geriliği olduğunu bildirmişlerdir. Bizim hastalarımızda akrabalık oranı %31 olup bunların %10(14) si 1.derece, %5,8 (8) üçüncü dereceden akraba idi. Uzamış hipogamaglobinemi tanısı alan beş hastada (%3,6) kardeş ölüm öyküsü, 39 (%28)hastada anne babanın kardeş ölüm öyküsü mevcut olup, 12 (%8,8)hastanın ailesinde immün yetmezlik belirlendi. Büyüme geriliği 2 hastada (%0,8) tespit edildi. Taşdemir ve ark hastaların 47 (%37,6)'sinin tekrarlayan ÜSYE, 26 (%20,8)'sının ASYE, 16 (%12,8)'sının otit, 15 (%12)'inin sinüzit, 14 (%11,2)'ünün astım şikayetleri, 5 (%4)'inin ağızda yara, 3 (%2,4)'ünün ishal ve 2 (%1,6)'sinin İYE nedeniyle başvurduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamız da %60,4 ÜSYE, %11,4 ASYE, %10,6 sinüzit, %2,4 İYE, %8,2 monilyazis, %8,2 otit ve %6,1 ishal tesbit ettik ve bu açıdan da Taşdemir ve ark. ile benzerlik göstermekteydi.

Bruton hastalığında bozuk gen X kromozomunun uzun kolunda Xq22 lokusunda yer almaktadır. Bu hastalarda Bruton tirozin kinaz (Btk) aktivitesi düşük veya yoktur. Bu enzim,

B hücrelerinin tüm evrelerindeki farklılaşmasında rol oynar. Hastalık kural olarak erkek çocuklarda görülür. İnsidansı 100.000 ile 200.000'inde 1, prevalansı 10.000'de 1 dir(127-130). Bizim çalışmamızda 38.000 canlı doğumda 1 olarak saptadık. Daha önceki 2001-2006 yılları arasında Yorulmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 20.000 canlı doğumda bir bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Yorulmaz ve ark.'nın kümülatif hasta oranından dolayı düşük bulunmuştu. Çünkü Yorulmaz ve ark bölgemizde yıllardır tanı alamayan hasta kümülasyonu ile bu orana ulaşmışlardır diye düşünüyoruz.

Anneden plesenta yoluyla çocuğa geçen IgG nedeniyle doğumda yenidoğanın IgG düzeyi normaldir. Çocuk kendisi IgG üretmediği için enfeksiyonlara eğilim 4-12 ayda başlar. Genellikle doğumdan 5-6 ay sonra başlayan ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterizedir. Enfeksiyonlar üst ve alt solunum yolunu tutar. Gastrointestinal enfeksiyonlar da sıktır. Kronik giardia, kronik meningoensefalit ve yüksek mortalite dikkat çekicidir. Fizik muayenede tonsiller, adenoidler ve lenf bezleri gelişmemiştir. Kronik otit, sinüzit, mastoidit veya bronşiektazi en sık görülen klinik bulgulardır (127,129,130). Bizim hastalarımızın başvuru sebepleri ise alt solunum yolu enfeksiyonu (%33), bronşit(%33) ve otitis media (%33) idi. Ledarman ve Winkelstein 1985'te XLA'lı hastaların %45'inin 10 yaşından sonra pulmoner rahatsızlığa sahip olduklarını rapor etmişlerdir (131). Yorulmaz ve ark yaptığı çalışma da %20 oranında tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve 3 (%60) hastada kronik akciğer hastalığı bildirmişti, ancak bizim hastalarımızda kronik akciğer hastalığı tesbit edilmedi. Yorulmaz ve ark. nin ortalama tanı yaşı 59,4±45,7 ay (16-120 ay), bizim ise ortalama tanı yaşı 52 ay idi. Bu da bize erken antibiotik ve İVİG tedavisinin kalıcı organ hasarını önlemek açısından önemini göstermektedir.

Selektif IgA eksikliği (sIgA); sekretuar IgA yokluğu ve serum IgA düzeyinin 7 mg/dl altında olması ile karakterize bir hastalıktır(132). Primer immün yetersizliklerin en sık görülen formudur. Sıklığı ortalama 1/600-1/700 olarak bildirilmiştir (133). Ancak farklı etnik gruplarda prevalansı değişkenlik göstermektedir. Örneğin USA'da yaklaşık 1/300-700 oranında, (135) Japonya'da 1/18 000; Çin'de 1/4000 sıklıkta görülmektedir (134). Arap yarımadasında 1/143,(136) İspanya'da 1/163 (137), Nijerya 1/252 (138), İngiltere'de 1/875 (139), ve Brezilya' da 1/965 oranında görülmektedir(140). Yorulmaz ve ark yaptığı çalışmada genel polikliniğe başvuran yıllık hasta sayısına göre 1/500 oranında tesbit edilmiştir. Bizim çalışmamızda antikor eksiklikleri içinde dördüncü sıklıkta (%15) olup, yıllık hasta sayısına göre 1/600 oranında görülmektedir. Bu oran, hastanemize semptomatik vakaların başvurusu ile açıklanabilir. İmmünglobulin A eksikliği olan 175(%15) hastanın

143'ü parsiyel, 32'si selektif düzeyde idi. 76 hasta kız, 99 hasta erkek, E/K oranı 1,3 idi. Yorulmaz ve ark yaptığı çalışmada 232 hastanın 8'inde selektif düzeyde IgA eksikliği olup bu hastaların 115'i (%49,6) erkek, 117'i (%50,4) kız ve E/K oranı 0,98 olarak bildirilmiştir(74).

IgA eksikliğinin büyük çoğunluğu asemptomatiktir, fakat uzun süreli çalışmalarda selektif immünglobulin A eksikliğinde hastaların çoğunda sinopulmoner enfeksiyonlar, alerjik ve otoimmün hastalıkların sıklığında artış saptanmıştır. Olguların %85'inde tekrarlayan enfeksiyonlar vardır. Çoğu H. İnfluenza ve S. Pneumoniae gibi kapsüllü mikroorganizmalara bağlı hafif veya orta şiddette üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı yakınmalar ile karşımıza çıkmaktadır. IgA eksikliği olan olgularda bronşit, pnömoni ve bronşektazi görülebilir. Giardia lamblia'ya bağlı kronik diyare sıklıkla gözlenir. Viral hepatit, meningoensefalit ve septisemi gibi sistemik enfeksiyonlarda gelişebilir. IgA eksikliğinde blokan IgA antikoru olmaması nedeniyle alerjik reaksiyonlar artar ve buna bağlı olarak ağır astım tablosu görülebilir(140-143,135,145,146)

Kliniğimizden daha önce Yorulmaz ve ark yaptığı çalışmada IgA eksikliği olan hastalarımızın tekrarlayan ÜSYE (%50), tekrarlayan pnömoni (%41,8), sinüzit (%34,5) ve astım bulguları (%15,9) gibi yakınmaları yüksek oranda saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada IgA eksikliği olan hastaların başvuru şikayetleri tekrarlayan ÜSYE %61 (105), tekrarlayan ASYE %12,6 (22), sinüzit %6,3 (11), otitis media %22 (12,6), gastroenterit %6,9 (12), idrar yolu enfeksiyonu %1,1 (2), sepsis %0,6 (1), moniliazis %8,6 (15) oranında idi. Dominguez ve ark. nın 330 selektif immünglobulin A eksikliği olan hastada yaptığı çalışmada 39(%11,8) hastada tekrarlayan kulak iltihabı, 58(%17,5) hastada tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu, 20(%6) hastada tekrarlayan pnömoni bildirmişlerdir. Özellikle tekrarlayan ÜSYE ve ASYE şikayetleri olan hastalarda IgA eksikliğinin taranmasının önemli olduğu kanaatindeyiz.

Yorulmaz ve ark yaptığı çalışmada IgA eksikliği olan hastaların %43,5'ine, bizim yaptığımız çalışmada %41,5 (71)'ine astım tanısı konuldu. Bu bulgumuz literatür ile de benzerdir. 54(%30,9) hastada spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testinde pozitiflik tespit edildi. 41 hastaya alerjik rinokonjunktivit semptomları nedeniyle antihistaminik tedavisi başlandı. Dominguez ve ark. nın yaptığı çalışmada %18,7 oranında atopik hastalık bildirmişlerdir(150). Buckley ve ark. nın çocuk ve erişkin immünglobulin A eksikliği olan hastalarda yaptığı çalışmada %58 oranında atopik hastalık bildirmişlerdir(149). Jacop ve ark.nın 126 Brezilya'lı hastada yaptığı çalışmada %48 oranında solunum yolu alerjisi ve

atopik dermatit bildirmişlerdir(147). Aghamohammadi ve ark nın yaşları 4 ile 32 arasında değişen hastada yaptığı çalışmada %84 oranında allerjik astım, atopik dermatit, allerjik rinit, allerjik konjonktivit, ürtiker, ilaç alerjisi ve gıda alerjisi tariflemişlerdir(148). Genel ve ark nın yaptığı çalışmada %40 oranında astım, %2 oranında allerjik rinit, %10 oranında allerjik dermatozlar, %14 oranında astımla birlikte allerjik rinit, % 24 oranında reaktif hava yolu hastalığı bildirmişlerdir(151). Yapılan bu çalışmalarda da gösterildiği gibi immünglobulin A eksikliği olan hastaların izleminde tekrarlayan enfeksiyonlar kadar allerjik hastalıklar özellikle astım, atopik dermatit ve allerjik rinitinde araştırılması gerekmektedir. Bazı olgularda allerjik semptomlar, immün yetmezlikli olgularda ilk başvuru nedeni olabilmektedir. Tam tersi allerjik hastalığı olan çocuklarda hava yollarındaki kronik inflamasyon nedeniyle enfeksiyonlar daha sık görülmekte ve daha ağır klinik seyir gözlenebilmektedir. Sonuç olarak, allerjik bulgular ile immün yetmezlikle ilişkili bulguların örtüşmesi tanı gecikmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle allerjik hastalığı olan olgularda immünolojik değerlendirilmenin yapılarak immün yetmezlikli olgularda erken tanıya gidilmesi, gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi yönünden büyük önem taşımaktadır.

Dominguez ve ark, çalışmada 38/330 (%11.5) hastada otoimmün hastalık(Juvenil kronik artrit, Tip 1 diabetes mellitus, vitiligo, Crohn hastalığı) bildirmişlerdir(150). Edwards ve ark yaptıkları çalışmada otoimmün hastalıkları %28 oranında bildirmişlerdir(145). Aghamohammadi ve ark, Jorgensen ve ark otoimmün hastalık oranının %20-30 arasında değiştiğini bildirmişlerdir(148). Selektif immünglobulin A eksikliği olan hastalarımızdan 2/32 'sinde (%6.2) çölyak hastalığı tesbit edildi. Selektif immünglobulin A eksikliği tesbit edilen hastaların takibinde otoimmün hastalıklarında eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır.

175 hastamızdan %30,9(54)'u düzenli aralıklarla poliklinik kontrollerine gelmiş olup bu hastalardan 15(%28,3)'i normal değerlerine $57,5 \pm 49,4$ aylık olduklarında döndümüştür(3-169 ay). IgA eksikliğinin selektif düzeyde düşük olduğu hastalarda düzenli aralarla immünglobulin düzeyleri izlenmelidir. Çünkü bu hastaların yıllar içinde IgA sentezleyebildikleri, bazıları ise panhipogammaglobinemi gelişebildiği gösterilmiştir.

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) her yaşta görülebilen, defektif B hücre maturasyonuna bağlı antikor yapım bozukluğuna değişik derecelerde T hücre disfonksiyonunun eşlik ettiği bir immün yetmezlik tablosudur. Sıklığının 1/10 000 ile 1/50 000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (152-154). Razael ve ark. çok merkezli çalışmada İran'lı 930 PİY'likli hastanın 193 (% 20)'ünün, Shabestari ve ark. ise kuzeybatı İran'da yaşayan Türk etnik grubunun değerlendirdikleri çalışmada 59 PİY'likli hastanın 11 (%18)'

inin, Taşdemir ve ark. 374 PİY'likli hastanın 8(%2,1)'ünün YDİY tanısı aldığını bildirmişlerdir. Her iki cinsi eşit tutan hastalıkta görülme yaşı, sıklıkla ikinci ve üçüncü on yılda olmakla beraber 1-5 yaş arası erken bir tepe yaptığı da saptanmıştır (155). Hastanemiz genel polikliniğine başvuran beş yıllık hasta sayısına göre YDİY yaklaşık olarak 1/5000 oranında saptanmıştır. Primer immün yetmezlik tanısı alan hastaların %1,11'ini, çocuk immünoloji polikliniğine başvuran hastaların %0,2'sini oluşturmaktaydı.

Bizim çalışmamızda beş yıllık dönem içerisinde onbeş hastaya yaygın değişken immün(YDİY) yetmezlik tanısı konuldu. Hastaların altısı kız, dokuzu erkek olup, izlem süreleri $32,4 \pm 31,1$ (0-100) ay, tanı yaşları ortalama $23,8 \pm 21,6$ (4,1-83) yıl ve belirtilerin başlama yaşı $17,5 \pm 12,2$ (4,1-47) yıldır. Teşhisteki gecikme 36 yıla kadar uzamaktaydı, ortalama $6,2 \pm 9,4$ yıldır. Altı hastamız erişkin yaş grubunda yer almaktaydı. 2001-2006 yılları arasında kliniğimizde Yorulmaz ve ark.nın yaptığı çalışmada 1054 PİY'li hastadan 15'ine YDİY tanısı konmuştu(74). Hastaların ortalama tanı yaşı $161,7 \pm 130,5$ ay.tanıda gecikme ortalama 4,5 yıl idi. İngiltere'de yapılan çalışmada YDİY'de tanıdaki ortalama gecikme süresi, çocuklarda 2,5 ve erişkinlerde 5,5 yıl olarak saptanmıştır. Cunningham-Rundles'in 1989'da ve 1999'da yapılan çalışmalarında da bu süre benzer olarak ortalama 4 ile 6 yıl olarak bildirilmiştir (155-157). Llobet ve ark. YDİY tanılı 15 (%68)'i erkek ve 8 (%32)'i kız 22 İspanyol hastanın ortalama tanı yaşını 7.8 yıl olarak bulmuşlardır (158). Quinti ve ark. çok merkezli çalışmada 111 (%49)'i erkek ve 113 (%51)'i kız 224 İtalyan hastanın ortalama tanı yaşı 26 yıl (2-73 yıl) ve şikayetlerin ortalama başlangıç yaşını 17 yıl (2-66yıl) olarak vermişlerdir (159). Aynı çalışmadaki 75 hasta 14 yaşından önce tanı almıştır. Urschel ve ark. nin çalışmasında YDİY tanılı 15 (%47)'i erkek ve 17 (%53)'i kız 32 hastanın ortalama tanı yaşı 10,5 yaş olarak bulunmuştur (160). YDİY tanısının genellikle adolesan yada erişkin yaşlarda konduğu bilinmektedir. Quinti ve ark. nin çalışması erişkin hastaları da içermesi nedeniyle bizim çalışmamıza benzerlik göstermekte idi. Çocuk hastalarımızın tanı yaşı 186 ± 55 ay, erişkin hastalarımızın tanı yaşı 511 ± 293 ay(p:0,003), tanıda gecikme süreleri ise sırasıyla 166 ± 285 ay ve 190 ± 146 ay olup(p:0,85) istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Olgularımızda özellikle akraba evliliğinin yüksek oranda (%46.2) olması dikkati çekti. İki hastamız kardeşti. Bu hastalık genellikle "sporadik" olmakla birlikte olguların %20'sinde otozomal baskın (dominan) geçişli tanımlanmıştır (161). Çalışmalarda ailesel IgA eksikliğinin eşlik ettiği ve bazı IgA eksikliği olgularının daha sonra YDİY tanısı aldığı bildirilmiştir. (162). Bu durum ise özellikle iç hastalıkları, göğüs hastalıkları uzmanlarının bu alandaki farkındalık düzeyinin artırılması ile düzelebilecektir. Hekimlerin immün

yetersizlikler hakkında bilgilendirilmesi ve ailede immün yetersizlik öyküsünün sorgulanması tanıdaki gecikmeyi azaltacaktır.

Değişken immün yetersizliğin ilk klinik belirtisi, hümorale immünitenin etkilendiği bütün birincil immün yetersizliklerde görülen, yineleyen piyojenik sinopulmoner enfeksiyonlardır. Bronşektaziye de içeren ciddi kronik akciğer hastalığı gelişimi ve solunum işlevlerinde ilerleyici bozulma en önemli komplikasyonlardır (163,164). Bu nedenle erken teşhis ve tedavi önemlidir. Llobet ve ark. 22 hastanın 7'sinde bronşektazi, 11'inde alerjik hastalık(158), Urschel ve ark. 32 hastanın 12'sinde alerjik hastalık(160), 11'inde bronşektazi, Quinti ve ark. 224 hastanın 121'inde kronik akciğer hastalığı(159), Taşdemir ve ark. 8 hastanın 4'ünde bronşektazi(82), Yorulmaz ve ark. 15 hastanın 6'sında bronşektazi, 2'inde atelettazi, 3'ünde fibrotik bant, bir hastadada tanı öncesi bronşektazi nedeniyle lobektomi tariflemişlerdir(74). Cunningham'ın 248 hastalık serisinde hastaların 10'unda (%4,0), Aghamohammadi'nin 65 hastalık serisinde hastaların 16'sında (%24,6) bronşektazi saptanmıştır (155,165). YDİY'li hastalarımızın klinik tablosu daha önceki geniş çaplı hasta çalışmalarının sonuçlarına benzer şekildeydi (155,156,166,167).Hastalarımızda en önemli başvuru sebebi hastaneye yatışı gerektiren ve yineleyen pnömoni (%85.2) yanında %46.2 ÜSYE, %42.9 otit, %35.7 sinüzit, %28.6 ishal, %28.6 monilyazis öyküsü şeklinde idi. Takipte 8 (%57.1) hastada astım tanısı konularak tedavisi düzenlendi. Destek tedaviler ve düzenli İVİG replasmanı ile semptomları kısmen kontrol altına alındı. Akciğer hasarı oluştuktan sonra başlanan tedavilerin yetersiz kalması, erken tanının önemini göstermektedir.

YDİY 'li hastaların %60'ında İVİG başlanmadan önce ishal atakları bildirilmiştir. Bir çalışmada 65 hastanın 50'sinde (%76,9) tekrarlayan ishal vardı (168). Rekürren veya persistan ishal ve/veya malabsorbsiyon, enfeksiyon, inflamatuvar barsak hastalığı ve Çöliak hastalığına vs. bağlı olabilmektedir. Yorulmaz ark. beş hastasında (%33,3) başvuru anında tekrarlayan ishalleri vardı. Bizim çalışmamızda %28.6 oranında gastroenterit tesbit edildi. Bu durum, solunum yolu enfeksiyonlarının ön planda olduğunu düşündürmektedir.

Bu hastalıkta otoimmün hastalıklara ve kansere yatkınlık bildirilmiştir (169,170). Llobet ve ark. 22 hastadan üçünde, Urschel ve ark. 32 hastadan 10'unda, Quinti ve ark 224 hastadan 90'ında, Taşdemir ve ark. 8 hastadan birinde otoimmün hastalık bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bir hastada otoimmün troidit, bir hastada da 4yaşında JRA ve Sarkoid benzeri granülom, 6 yaşında iken otoimmün troidit gelişti. Yorulmaz ve ark otoimmün hastalık bildirmezken, bir hastada ise anjiolenfoblastik lenfoma bildirmiştir. Bizim

olgularımızda malignite saptanmadı. Bu durumun takip süremizin kısalığı ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Cunningham- Rundles ve ark.'nın çalışmasında 13 yıllık periyoda %22 (156) ve başka bir çalışmada 7 yıllık periyoda %23-27 (155) oranında mortalite bildirilmektedir. Bizim hastalarımız ortalama 32.4 ay takip edilmiş olup, bir hastamız immüdisregülasyon bozukluğu (hemofagositik lenfositosis) nedeniyle exitus olmuştur. 13 hasta takipte, 2 hastamız kaybedilmiştir.

İyi tanımlanmış immün yetmezlikler ESİD aralık 2012 verilerine göre %15,1, LAGID' a göre %22,6, Razael ve ark yaptığı çalışmaya göre %17,7, Taşdemir ve ark yaptığı çalışmaya göre %4,8, Baz ve ark %8,9, Yorulmaz ve ark. %1,7 oranında bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda primer immün yetmezlik tanısı almış hastalar içerisinde %4,9, Çocuk immünoloji Polikliniğine başvuran hastalar arasında %1 oranın tesbit edildi. Bu durum kayıt sistemlerine sendromik immün yetmezliklerin daha fazla kayıt edildiğinin, diğer hafif immün yetmezliklerin kaydedilmediğinin kanıtıdır.

A-T'li çocuklar tekrarlayan sinüzit ve pnömoni atakları geçirir ve sonucunda kronik akciğer enfeksiyonları ve bronşiektazi gelişebilir (175). Bazen 10 yıl veya daha uzun süre enfeksiyon ortaya çıkmayabilir. Hastalarda viral ve bakteriyel enfeksiyonlara eğilim vardır. Fırsatçı mikroorganizmaların etken olması nadirdir (171-173). Taşdemir ve ark yaptığı çalışmada tüm hastalarda ilk başvuru şikayetinin dengesiz yürüme ile birlikte cilt ve konjonktivada telenjektazi olduğunu, 7/8 hastada alfafetoprotein yüksekliği bulunduğunu, 4/8 hastada büyüme gelişme geriliği, 1/8 hastada takipte ALL, 1/8 hastada da lenfoma nedeniyle ölüm öyküsü olduğunu bildirmişlerdir. Bir hastada da restriktif tip akciğer hastalığı bildirmişlerdir(82).

Yorulmaz ve ark yaptığı çalışmada altı (%66,6) hastada büyüme geriliği saptanmış. Hastaların tamamında konjunktival telenjektazi bulunduğu, ataksinin hastalarda yürümeye başladıktan sonra geliştiğini bildirmiştir. Hastaların hepsinde alfa fetoprotein yüksekliği, klinik izlemlerinde ise 3/9 hastada tüberküloz, 1/9 hastada akciğer absesi, 1/9 hastada bronşiektazi bildirmişlerdir(74). Patroğlu ataksi telenjektazi tanısı alan 20 hastada yapmış olduğu çalışmada tüm hastalarda ataksi, 17/20 hastada telenjektazi, 13/20 hastada yekrarlayan akciğer enfeksiyonu, 15/20 hastada akrabalık öyküsü, 8/20 büyüme gelişme geriliği ve hastaların tamamında AFP yüksekliği bildirmişlerdir. 20/20 hastaların başvuru sebebi dengesiz yürüme olduğunu bildirmişlerdir. 10/20 hastada IgA eksikliği, 8/20 hastada IgG2 eksikliği, 1/20 hastada hipogammaglobinemi saptamışlardır(174). Bizim çalışmamızda hastalarımızın ilk

başvuruda hepsinde ataksi mevcuttu. Bronşiolit, sinüzit, otit, daire, pnömoni diğer başvuru şikayetleri idi. 4/8 hastada başvuruda cildinde hipo-hiperpigmente lezyonları vardı. 4/8 hastada başvuruda yürüme bozukluğu vardı. 1/8 hastamızda bronşiolitis obliterans, 3/8 hastada bronşiektazi geliştiği saptandı. Bir hastada selektif düzeyde IgA eksikliği vardı. İki hastada IgG4, bir hastada IgG3, bir hastada IgG2 eksikliği eşlik ediyordu. Hastalarımızın klinik ve laboratuvar özellikleri literatürle uyumlu idi.

AT'de, normal popülasyona göre artmış malignite oranı iyi bilinmektedir. Bu hastalar bazen ilk defa hekime malignite belirtileri ile başvurumaktadırlar. Bu hastaların %15'inde lenfoid maligniteler görülmektedir. Hem T hücreli, hemde B hücreli lösemi ve lenfoma sıklığı genel popülasyona göre artmıştır(176-178). T hücreli tümörler hastalığın seyri sırasında herhangi bir yaşta görülürken, B hücreli tümörler daha çok ileri yaşta görülür. Taşdemir ve ark. bir (%12) hastada ALL geliştiğini bildirmişlerdir. Yorulmaz ve ark 1/9(%11) hastada disgerminom geliştiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bir(%12) hastamız da Nonhoggkin lenfoma tanısı aldı. Malignite oranlarımız Taşdemir ve Yorulmaz ile aynı sıklıkta idi.

Di George Sendromu, faringeal ark gelişim anormalliklerinin olduğu, en sık görülen mikrodelesyon sendromudur. Hastaların yaklaşık %90'ında 22q11.2 del, %5-10'unda ise 10p13 del görülür. Bizim çalışmamızda FISH yöntemi ile oniki(%92) hastada 22q11.2 delesyonu ve bir(%8) hastada 10p13 delesyonu tespit edildi. Prevalansı 1/3000-4000'dir(274). Hastanemizde genel polikliniğe başvuran hastalara göre 1/5800 görülmekte idi. Primer immün yetmezlikler arasında %1,1, Çocuk İmmünoloji Polikliniğine başvuran hastalarda %0,2 oranında izlenmiştir. Bu bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Hastalarımızdaki başlıca kalp anomalileri ise 3/13 hastamızda truncus arteriozus, 3/13 hastada PDA, 3/13 hastada ASD, 1/13 hastada Pulmoner atrezi, 1/13 hastada TOF olmak üzere %76 oranında kardiyak anomali tesbit edilirken 4/13 hastamızın kalp muayeneleri normal idi. Tobias ve arkadaşlarının (180) yaptığı 67 olguluk çalışmada, DGS'li hastaların klinik özellikleri incelenmiş ve 51 (%76,1) olguda kardiyak malformasyon, 58 (%86,5) olguda dismorfik yüz görünümü, 41 olguda palatal anomali, 43 olguda öğrenme ve gelişme geriliği, 34'ünde timus ve 39'unda paratroid bez anomalisi bulunmuştur. Bale ve arkadaşları (181) yaptığı çalışmada 24 DGS'li hastanın 22'sinde mediastinal timus dokusu bulunamamıştır. Yorulmaz ve ark yaptığı çalışmada 3 (%60) hastanın kardiyak anomalisi, 3 (%60) hastada dismorfik yüz görünümü, 4 (%80) hasta da timus anomalisi vardı. Bizim çalışmamızda hastamızda kardiyak malformasyon açısından bulgularımız literatürle uyumlu idi.

Junker ve arkadaşlarının (182) yaptığı çalışmada hastaların ortalama CD3+ sayıları 500/mm³ ve CD4+ sayıları 350 /mm³ bulunmuştur. Bizim serimizde 3 (%60) hastada CD3, 1 (%20) hastada CD4 düşüklüğü tespit edildi. DGS olgularında IgA eksikliği, hipo/hipergamaglobulinemi bildirilmiştir (183). Yorulmaz ve ark. yaptığı çalışmada 2 (%40) hastada IgA eksikliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 2 hastada parsiyel IgM eksikliği, 1 hastada parsiyel IgA eksikliği, 2 hastadada hipogammaglobinemi tesbit edilirken diğer hastaların immünglobulinleri normal idi. DGS'unda klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri olgudan olguya, hatta aynı aile içerisinde bile değişkenlik gösterebileceği akılda tutulmalıdır.

Chediak Higashi sendromu (CHS) tanısı alan bir erkek hastamız vardı. Primer immün yetmezlik içerisinde %0.08, Çocuk İmmünoloji Polikliniğine başvuran hastalar içerisinde %0.01' ini oluşturmaktadır. Genel polikliniğe başvuran hastalar arasında 75.000 de bir oranında saptandı. Literatürde 3/15,500 olarak bildirilmiştir. Literatüre göre oranımız daha düşüktür. Albinizmle birlikte pyojenik enfeksiyon ve hemofagositik lenfositosis tanısı alan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

Griselli sendromu tanısı alan 2 hastamız vardı. Primer immün yetmezlik içerisinde %0,17, Çocuk İmmünoloji Polikliniğine başvuran hastalar içerisinde %0,03' ini oluşturmaktadır. Genel polikliniğe başvuran hastalar arasında 38.000 de bir oranında saptandı.

Fagositik sistemin sayı ve işlev bozukluğu ESİD 2012 verilerine göre %8.6, LAGID' a göre %8,6, Razael ve ark yaptığı çalışmaya göre %28,3, Taşdemir ve ark yaptığı çalışmaya göre %3,8, Baz ve ark %7,6, daha önce kliniğimizden Yorulmaz ve ark tarafından yapılan çalışmada %0,4 oranında bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza primer immün yetmezlik tanısı almış hastalar içerisinde %0,34, Çocuk İmmünoloji Polikliniğine başvuran hastalar arasında %0,06 oranın tesbit ettik. Genel polikliniğe başvuran hastalar arasında 19.000 de bir oranında saptandı. Fagositer işlev bozukluklarının bölgemizdeki doğum sayısı göz önüne alındığında çok nadir olduğunu düşünüyoruz.

Kompleman eksikliği tanısı alan altı hastamız vardı. Bizim çalışmamıza primer immün yetmezlik tanısı almış hastalar içerisinde %0,34, Çocuk İmmünoloji Polikliniğine başvuran hastalar arasında %0,06 oranın tesbit ettik. Genel Polikliniğe başvuran hastalar arasında 19.000 de bir oranında tesbit ettik. ESİD aralık 2012 verilerine göre %4,1, LAGID' a göre %2,8, Razael ve ark yaptığı çalışmaya göre %2,4, Taşdemir ve ark yaptığı çalışmaya göre %1,0, Baz ve ark %0,5, Yorulmaz ve ark tarafından yapılan çalışmaya göre %0,1 oranında bildirmişlerdir. Kayıt sistemlerinde kompleman yetmezlik kayıtlı hasta oranının

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

Down sendromu, yaygın bir durum olmasına rağmen her hastada immün yetmezlik görülmeyebilir. Değişik şekillerde immünolojik defektler görülebilir. Geç çocukluk ve adölesan dönemde artmış IgG ve azalmış IgM düzeylerine rastlanır. İmmunglobulin düzeylerine bakılan 21 hastadan 6'ında (24%) IgG, 9'unda (36%) IgM, 2'inde (8%) IgA düşüklüğü mevcuttu. Yorulmaz ve ark. yaptığı çalışmada 8 hastada (%80) hipogamaglobulinemi, tüm hastalarda izohemaglutininin titrelerinin düşük olduğunu ve 4 (%40) hastada da CD4/CD8 oranının tersine döndüğünü bildirmiştir. 7(%70) hastaya İVİG tedavisi başladıklarını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da Yorulmaz ve ark. ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Down sendromu tanısı alan ve tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda humoral ve hücrel immün yetmezliklerin değişik derecelerde eşlik edebileceği akılda tutulmalı ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları olan hastalarda İVİG tedavisinde gerekebileceği düşünülmelidir.

Hiper IgE sendromunun hastanemize başvuran hastalar arasında görülme sıklığı 1/10000 idi. Cinsiyet farkı bildirilmemesine rağmen bizim hastalarımızın 6'sı kız, 3'ü erkekti. Hastaların çoğu karşımıza sporadik olarak çıkarken, kalıtsal olarak otozomal dominant ve resesif iki klinik tipi tanımlanmıştır (184). Tüm hastalarda anne baba arasında akrabalık (5 hastada 1. dereceden, 2 hastada 2. dereceden , 2 hastada 3. dereceden) vardı. 2 hastanın kardeş, 3 hastada anne baba kardeş ölüm öyküsü mevcut olup hastalarımızın (4/9) %44 oranında otozomal resesif kalıtım gösteren DOCK-8 mutasyonu tesbit edilmiştir. Bu da akraba evliliğindeki oranımızın yüksek olması ile açıklanabilir.

Grimbacher ve arkadaşları da 1999'da 30 olguda genetik geçiş, fizik muayene, dış gelişimi ve antropometrik ölçülerini alarak hastalığın diğer sistem tutulumlarını incelemişlerdir (185). Hastalığın somatik pek çok sistemin hastalığı olduğu belirlenerek olguların immünolojik olmayan, iskelet, bağ dokusu ve dış gelişimi özellikleri saptanmıştır. 5 hasta tekrarlayan cilt abseleri, 5 hasta üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, 3 hasta sinüzit, 6 hasta otitis media, 3 hasta ishal, 3 hasta mantar enfeksiyonu idi. 2 hastada kaba yüz görünümü, 2 hastada hafif kaba yüz görünümü mevcuttu. Grimbacher ve arkadaşları 2004 yılında yayınladıkları bir araştırmada otozomal resesif hiper IgE sendromunun farklı niteliklerini belirlemişlerdir (185). 7/9 hastamızda DOCK-8 mutasyonu tesbit edildi. %77 hastamızda otozomal resesif hiperIgE sendromu tespit ettik.

Genelde 2000 IU/ml üzeri IgE olmasına rağmen infantlarda 2000'in altında olabilir (186). Altı(%66) hastamızda da IgE düzeyi >2000 IU/ml idi. Hastaların %93'ünde periferik eozinofili de bildirilmiştir (185). Periferik eozinofili ise 8 (%89) hastamızda tespit edildi. Bu bulgular literatür ile uyumludur.

Süt çocukluğunun erken dönemlerinden (1 günlük) itibaren başlayan yineleyen fronkül, otit, sinüzit ve pnömatosel gelişen yineleyen stafilokokkal pnömoniler hastalığın genellikle ilk klinik belirtileridir. Üç hastamızda cilt absesi, üç hastada bronşektazi, bir hastada buzluca ve noduler görünüm tesbit ettik.

HIES saptanan hastalarda antistafilokokkal antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Pnömatosel, abse gibi komplikasyonlar geliştiğinde ise mutlaka cerrahi konsültasyon istenmelidir. Tekrarlayan enfeksiyonların şiddetine göre gerekirse İVİG tedavisi düşünülebilir (187). Akciğerde sık enfeksiyon geçirme nedeniyle beş (%50) hastamıza İVİG tedavisi başlandı. Dört hastaya antifungal profilaksisi, bir hasta hariç hepsine TMP-SMZ profilaksisi başlandı. Pnömoni sonrası tipik komplikasyonu olan kist, kavite ve bronşektazi gelişimini ve stafilokokkal cilt abselerini önlemek amaçlı profilaktik tedavi başlanmalıdır. Hiçbir hastamızda pnömatosel gelişmedi.

Marshal ve ark. (188) 1987 yılında çocukluk döneminde periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati ile seyreden bir hastalık tablosu tanımladı. Daha sonra bu tablo PFAPA sendromu olarak adlandırıldı (189). Bu bulgulara ek olarak nadiren kırgınlık, baş ağrısı, eklem ağrısı, karın ağrısı, kusma ve hepato-splenomegali de bildirilmektedir (190- 192,197,198).

Bizim takip ettiğimiz bazı hastalarda atak sırasında halsizlik, istahsızlık, artralji, karın ağrısı ve ishal eşlik ediyordu. Kendini sınırlayan bir seyrinin olması nedeniyle, gerçek bir otozomal ya da resesif genetik geçiş olup olmadığı bilinmemektedir (191). Bir hastamızın anne ve babasında 1.dereceden akrabalık vardı. 2 hastamızın kardeşinde, bir hastamızın annesinde tekrarlayan boğaz enfeksiyonu öyküsü vardı.

PFAPA sendromunun tanısı diğer olası hastalıkları ekarte ettikten sonra klinik olarak konmaktadır. Tanıda iki temel bulgu hem gerekli, hem de ayırt edici özelliğe sahiptir. Bunlardan ilki 39 dereceyi aşan ve üç-altı gün süren, üç-sekiz haftada bir görülen yüksek ateş olmasıdır. Diğer temel özellik ise ataklar arasında hastanın tamamen sağlıklı olmasıdır (190-194,196). Tüm hastaların başvuru anında ateşleri 38.5 derece ve üzerinde idi. Ateş dirençli olup 2-8 gün arasında sürüyordu. Hastalığa özgü belirli laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır (199).

Atak sırasında hafif artmış lökosit sayısı ve ESH mevcut iken, ataklar arasında normale dönmektedirler (192). Atak sırasında bakılan 9/11 hastada lökositoz, 7/11 hastada akut faz reaktanlarında yükseklik vardı. Tekrarlayan ateş atakları yıllarca sürebilir, ancak çocuk büyüdükçe bu atakların arası açılmaktadır (191,192). PFAPA hastasının tekrarlayan ateş dışında şikayeti azdır ve günümüze kadar uzun dönem sekel bildirilmemektedir. Bu hastalar yaşları ile uyumlu normal büyüme ve gelişme eğrilerini takip etmektedirler (190-192). Bizim tüm vakalarımızda ataklar arasında semptom yoktu ve tüm hastalarda büyüme ve gelişme normal idi. Semptomlar antibiyotik tedavi ile düzelmezken, kendiliğinden düzelme beş günden sonra görülmektedir (190-192). Bizim hastalarımızda başvuruda dış merkezde tanı almadan önce her atakta antibiotik tedavisi başlanmış ancak cevap alınamaması üzerine yönlendirilmiş idi. Bununla beraber, hastalık atağının herhangi bir zamanında verilecek tek doz prednizon tedavisi ile (1-2mg/kg) semptomların kısa sürede tamamen kaybolması, PFAPA sendromu için tanısal bir kriter olarak kullanılabilir (192). Bizim hastalarımıza ateşli dönemde 1mg/kg dan tek doz (po) prednizolon yapıldı ve 1-4 saat arasında tüm hastalarda cevap alındı. Ateş ataklarının genellikle düzenli ortaya çıkması nedeniyle, çoğu zaman aile bir sonraki atağın ne zaman ortaya çıkacağını tahmin edebilir (190). Başvuru anında hastalarımızın bu şikayeti dikkat çekici idi.

PFAPA sendromunda periyodik ateşin dışında diğerlerinden farklı olarak membranöz farenjit, aftöz stomatit, servikal lenfadenopati görülmektedir. Atak sırasında nötropeni veya artmış IgD seviyesi görülmemektedir (190,191) Hiçbir hastamızda atakta nötropeni tesbit edilmedi.

PFAPA sendromunda her zaman ateş dışındaki diğer üç bulgu (farenjit, aftöz stomatit, servikal lenfadenopati) aynı vakada görülmemektedir (190). Yapılan çalışmalarda PFAPA sendromlu hastalarda aftöz stomatit oranı % 67-71 sıklıkta bildirilmektedir (190,194). Ayrıca Galanakis ve ark. (195) bir çalışmada vakalarında sadece % 33 oranında aftöz stomatit ile karşılaştıklarını belirtmişlerdir. Çalışmalarına dahil edilen kız çocukların hiçbirisinde aftöz stomatit tespit edilmemesi ise dikkati çekmektedir. Ancak unutmamak gerekir ki, fizik muayenede dikkat edilmezse aftöz stomatitin sıklıkla gözden kaçabileceği de yayınlarda belirtilmektedir (191).Aftlar, minör aft karakterindedir, genellikle hafif ağrılıdır ve iz bırakmadan iyileşir (190). Takip ettiğimiz 8/11(%72) hastaya aftöz stomatit, 11/11(%100) hastaya servikal lenfadenit eşlik etmekteydi. Bir hasta hariç tüm hastalarımızın orofarenks muanesinde (bazı hastalarda kriptik olmakla birlikte) hiperemi veya membranöz tonsilit bulunmaktaydı. Padeh ve ark. (192) eksüdatif tonsilitin farenjit ile birlikte olabileceğini de

bildirmektedirler. Bizim hastamızda da bir hasta hariç tüm ataklarında tabloya tonsilit eşlik etmekteydi. Atak sırasında alınan boğaz kültüründe üreme görülmedi.

PFAPA'lı çocukların tedavisinde atak başında tek doz oral prednizon (1-2mg/kg) verilmesi semptomları hızlı ve belirgin olarak geçirebildiği, ancak bazı vakalarda atak sıklığını artırdığı bildirilmektedir (192). Prednizon tedavisi ile kontrol edilemeyen vakalara tonsilektomi uygulanabilmektedir. Ancak bu operasyon da bütün vakalarda değil sadece bazı çocuklarda atakları eradike edebilmiştir (190,192). Şimdiye kadar yayımlanmış en geniş seri olan Thomasve ark.'nın yaptığı çalışmadaki toplumda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, steroid tedavisi %90, tonsilektomi %75, tonsilektomi ve adenoidektomi %86 olarak belirtilmektedir. Bizim tonsilektomi önerdiğimiz hasta olmadı.

Doğal immün yetmezlikle seyreden 3 hastamız vardı. Hastalarımızın 3'ü de kız hastaydı. 1 hastada IRAK-4 eksikliği tesbit edilirken 2 hastamızda mutasyon henüz tesbit edilemedi. Hastalarımızdan birinde staf.aureus pnomonisi, sepsisi ve pseudomonas airoginosa sepsisi, ikinci hastada staf.aureus sepsisi mevcuttu. Son hastamız ise 8 aylık iken tanı aldı ve hastamızın ilk 3 ay içerisinde hiçbir şikayeti olmayıp 3. ayda meningoensafalit tanısı konup immün yetmezlik ön tanısıyla yönlendirilmişti. Hastamız ikiz eşi olup kardeşinin göbek kordonunun geç düşmesi(1 ay), tekrarlayan abse, sepsis, gastroenterit ve psödomonas menenjit nedeniyle tanı almadan dış merkezde 9 aylık iken exitus olduğu, diğer kardeşinin de göbek kordonunun geç düştüğü, 20 aylık iken boyun absesi ve psödomonas airoginosa bağlı menenjit nedeniyle kaybedildiği öğrenildi. 2 aylık iken tanı alan hastamız ise 13 günlük iken yüzünde stafilokok aures' e bağlı abse, 22 günlük iken gözde selülit, stafilokok aures pnomonisi, akciğerde pnömosel ve 2 defa stafilokok aures sepsisi olması üzerine bize yönlendirildi. Babanın bir kardeşinin menenjit nedeniyle exitus olduğu öğrenildi.

Casanova ve ark.'ı 15 farklı ülkeden IRAK-4 eksikliği olan 48 hasta ve MyD88 eksikliği olan 12 hasta bildirmişlerdir. IRAK-4 eksikliği tesbit edilen hastalarda %84,9 oranında bakterial enfeksiyon gözlenmiş ve bu hastalardan %40 oranında Str.pneumoniae (67/167), %25 oranında Staf.aureus (42/167), %19,7 oranında (33/167) P.aeruginosa ürettiği bildirilmiştir. İlk invaziv enfeksiyon geçirme yaşının ise 53 hastada(%88,3) 2 yaşından önce, 19 hastada(%32,7) yenidoğan döneminde olduğu bildirilmiştir(200).

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

enfeksiyon nedeniyle kaybedilen kardeş, ebeveyn kardeş mutlaka sorgulanması gerekmektedir.

Sonuç olarak, hekimler arasında immün yetmezlik düşündüren bulgular konusunda farkındalığın artırılması tekrarlayan ve ağır seyirli enfeksiyonu olan hastalarda mutlaka PİY hastalıklarının ayırıcı tanıda düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin öncelikli yapılması, bu hastaların erken dönemde tanı almasını böylece de erken tedavi ya da koruyucu önlemlere ulaşımını sağlamaktadır. Bu amaçla tıp eğitiminde ve mezuniyet sonrası eğitimler sırasında immün yetmezlik hastaları için uyarıcı bulgular konusunda bilincin oluşturulması çok önemlidir. PİY hastalıklarında erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun dönemde yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik danışma ya da prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır.

SONUÇLAR

Hastalarımız da antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler %90,2 ile diğer immün yetmezliklere göre en sık görülen immün yetmezlikti ($p<0,05$). Kombine immün yetmezlikler %2,5 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler %4,9 oranında, immün sistemin disregülasyon bozuklukları %0,25, fagositer sistem bozuklukları %0,34 oranında, komplemen eksiklikleri %0,5 oranında, otoinflamatuvar hastalıklar %1,02 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0,25 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri $<0,005$ olarak tesbit edildi.

Hastalarımızın 714'ü (%61,3) erkek, 449'u (%38,6) kız olup toplam hasta sayısı 1163, Erkek/Kız oranı 1,59 idi.

Hastalarda %31,8 oranında anne-baba arasında akraba evliliği olduğu tespit edildi. Akraba evliliği oranı, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %27 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %78,6 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %43,3 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %66,7, fagositer sistem bozukluklarında %75 oranında, komplemen eksikliklerinde %50 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %10 oranında, doğal immün yetmezliklerde %66,7 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,008 olarak tesbit edildi. AKİY'de %74, YDİY'de %46,2, THİ'de %29, fizyolojik hipogammaglobinemide %39, uzamış hipogammaglobinemide %31, IgA eksikliğinde %25, IgM eksikliğinde %19 oranında tesbit edildi.

Olgularımızdan 66 (%12,3) hastada kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. %8,4 oranında antikor eksikliklerinde, %66,7 oranında doğal immün yetmezliklerde, %42,9 oranında kombine immün yetmezliklerde %30 oranında diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde, %25 oranında fagositik sistem bozukluklarında, % 25 oranında kompleman eksikliklerinde, %8,8 oranında THİ'de, %6,9 oranında uzamış hipogammaglobinemide, %6,3 oranında IgA eksikliğinde, %4,7 oranında IgM eksikliğinde, %6 oranında fizyolojik hipogammaglobinemide kardeş ölümü tesbit edildi.

223 (%41) hastada ise anne-baba kardeşlerinde ölüm öyküsü olduğu öğrenildi. Anne baba kardeş ölüm oranı, antikor eksikliklerinde %51, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde %25, kompleman eksiklerinde %25, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %66,7, doğal immün sistem defeklerinde %33,3, kombine immün yetmezliklerde %28,9, fizyolojik hipogammaglobinemide %45, THİ'de %59,5, uzamış

hipogammaglobinemide %54, IgA eksikliğinde %42, IgM eksikliğinde %36 oranında tesbit edildi ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptandı.(p:0,00)

Ellisekiz (%10) hastanın ailesinde immün yetmezlik olduğu tespit edildi. Fagositik sistem bozukluklarında %75, kompleman eksikliklerinde %50, doğal immün sistem defeklerinde %33,3 oranında gözlemlendi. Fagositik sistem bozukluklarında ve kompleman eksikliklerinde %75 oranında ailede benzer hastalık olduğu öğrenildi ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.(p<0,005)

Seksenbeş (%7,3) hastada büyüme ve gelişme geriliği vardı. Bu bulgu, antikor eksikliklerinde %3,2, fagositik sistem bozukluklarında (%75), doğal immün sistem defeklerinde (%66,7), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde(%55) ve kombine immün yetmezliklerde(%46,4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.(p<0,005)

Otuzbir (%2,7) hastanın fizik muayenede tonsilleri hipoplazikti. Kombine immün yetmezliklerde %51,9, doğal immün yetmezliklerde %50 oranında hipoplazik bulundu. Kombine immün yetmezliklerin %50 sinde, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %33,3 oranında tonsil dışında diğer lenfoid doku hipoplazik olarak izlendi. İmmün sistemin disregülasyon bozukluklarında %100, fagositik sistem bozukluklarında %75, kombine immün yetmezliklerde %46,4, doğal immün sistem defeklerinde %33,3 oranında organomegali tesbit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı yükseklik tesbit edildi.(p:0,00)

Hastalarımızın %20,3'ünde sezeryanla doğum öyküsü vardı. Kız hastaların %20,8'i, erkek hastaların %20 sezeryan ile doğmuştu.

Altmışbir (%5,3) hastada düşük doğum ağırlığı öyküsü olup kız hastalarda (29) %6,5, erkek hastalarda (32)%4,5 oranında bulundu. Hastalarımızın %99,2'sinin aşılarnın tam olduğu öğrenildi.

Hastaların polikliniğe başvurma şikayetleri genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar idi. Hastalarda tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) %56,9, astım bulguları %42, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) %17,2, tekrarlayan otitis media %13,7, sinüzit %7,1, gastroenterit %8,4, moniliyazis %11,6, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) %3,4, alerjik deri bulguları %3,2, tekrarlayan cilt enfeksiyonu %3,2, tekrarlayan lenfadenit %4,5, sepsis %1,9, menenjit %0,2 oranında saptandı. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu ve otitis media diğer eşlik eden semptomlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05).

Hastalarımızın 200'ünde (%17,2) anemi, 37'inde (%3,2) nötropeni, 58'sinde (%5) lenfopeni, 22'sinde (%1,9) trombositopeni tespit edildi. İmmün sistemin disregülasyon bozukluklarında %66,7, doğal immün sistem defeklerinde %33,3, kombine immün

yetmezliklerde ve kompleman eksikliklerinde %25 oranında nötropeni saptandı. Kombine immün yetmezliklerde %75, doğal immünsistem defeklerinde %66,7, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %33,3, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde % 26,7 oranında lenfopeni bulundu.

. Tüberkülin deri testi yapılan hastalardan 86'ünde (%7,4) anerji tespit edildi. Tüberkülin deri testine göre 24 (%2,1) hastaya izoniazid profilaksi başlandı.

Hastaların ilk başvurusunda yapılan izohemaglütinin titresini 121 (%10,4) hastada 1/10'un altındaydı.

Periferik kan lenfosit alt grupları 366 hastada bakılmış olup 234 hastada normal bulundu.

Hipogammaglobinemi tesbit edilen hastalara %95,6 oranında trimetoprim-kotrimaksazol profilaksisi 5mg/kg (haftada 3 gün) dozunda başlandı.

Doksanbir (%7,8) hasta da bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile kronik akciğer bulguları tesbit edildi.

Timus dokusu kombine immün yetmezliklerde %77,8 oranında gözlenmedi. Altıyüz sekseniki (%60) hasta tekrarlayan bronşit nedeniyle başvurdu.

Hastalarımızdan 474'üne (%42,1) astım tanısı konuldu ve tedavisi düzenlendi.

108 (%9,3) hastada alerjik rinokonjunktivit nedeniyle (spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testi ile alerji tespit edilerek) antihistaminik ve nazal steroid tedavisi başlandı.

ÜSYE 'nu antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %57,4 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %42,9 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %52,3 oranında ,immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0, fagositer sistem bozukluklarında %33,3 oranında ,kompleman eksikliklerinde %50 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %100 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,008 olarak tesbit edildi.

Astım antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %42,9 oranında,kombine immün yetmezlikler arasında %13,6 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %50 oranında ,immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %33,3, fagositer sistem bozukluklarında %50 oranında ,kompleman eksikliklerinde %25 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %9,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oaranında gözlendi ve gruplar arasında p değeri 0,027 olarak tesbit edildi.

ASYE antikör eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %12,8 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %75 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %65 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %33,3, fagositler sistem bozukluklarında %50 oranında, kompleman eksikliklerinde %25 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %66,7 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

Sinüzit antikör eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %7 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %7,1 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %13,3 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0, fagositler sistem bozukluklarında %0 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,606 olarak tesbit edildi.

İshal antikör eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %6,6 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %53,6 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %18,6 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %33,3, fagositler sistem bozukluklarında %0 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %9,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

Otit antikör eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %12,7 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %28,6 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %23,3 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %33,3, fagositler sistem bozukluklarında %25 oranında, kompleman eksikliklerinde %25 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %9,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,063 olarak tesbit edildi.

Sepsis antikör eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %0,7 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %32,1 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %5 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0, fagositler sistem bozukluklarında %25 oranında, kompleman eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %66,7 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

Monilyazis antikör eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %9 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %67,9 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %30 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında

%33,3, fagositer sistem bozukluklarında %25 oranında ,komplemen eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %9,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

Sezeryanla doğum antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %80,5 oranında,kombine immün yetmezlikler arasında %57,1 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %79,7 oranında ,immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %66,7, fagositer sistem bozukluklarında %75 oranında ,komplemen eksikliklerinde %100 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %80 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,002 olarak tesbit edildi.

Düşük doğum ağırlığı antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %3,9 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %10,7 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %25,9 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %33,3 oranında fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

Göbeğin geç düşmesi antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %0,4 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %3,6 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %7,1 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

Alerji öyküsü antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %21,2 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %10,7 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %25,4 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %75 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,042 olarak tesbit edildi.

Organomegali antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %1,9 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %47 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %20,3 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %100 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %75 oranında, komplemen eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

Nötropeni antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %1,5 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %26 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %16,7 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %66,7 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %25 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

Lenfopeni antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %1,5 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %25 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %16,7 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %66,7 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %25 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

Trombositopeni antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %0,7 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %25 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %10 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %66,7 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

Timus yokluğu antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %0,1 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %77,8 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %5,4 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

PPD anerjik antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %6,8 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %10,7 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %18,3 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %25 oranında, komplemen eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi. PPD pozitifliği antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %2,1 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %0 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %0 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %25 oranında, komplemen eksikliklerinde

%25 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,010 olarak tesbit edildi.

IgG eksikliği antikör eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %54,9 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %71,4 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %54,2 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %25 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

IgA eksikliği antikör eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %52 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %85,7 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %28,8 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %33,3 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %50 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %22,2 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

IgM eksikliği antikör eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %48,8 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %78,6 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %45,8 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %12,5 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

IgG1 eksikliği antikör eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %4,7 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %10,7 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %6,7 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

IgG2 eksikliği antikör eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %1 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %3,6 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %3,3 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %25 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

IgG3 eksikliği antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %2,8 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %17,9 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %6,8 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %9,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi

IgG4 eksikliği antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %1,3 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %7,1 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %8,3 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %9,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

İzohemaglutinin düşüklüğü antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %8,1 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %14,3 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %48,3 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %50 oranında, komplemen eksikliklerinde %0 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

Kronik akciğer hastalığı antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %4,2 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %35,7 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %53,3 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %33,3 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %50 oranında, komplemen eksikliklerinde %25 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %0 oranında, doğal immün yetmezliklerde %33,3 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

Baktrim profilaksisi antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %96,5 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %100 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %94,8 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %66,7 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %100 oranında, komplemen eksikliklerinde %75 oranında, otoinflamatuvar hastalıklarda %27,3 oranında, doğal immün yetmezliklerde %50 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi.

Allerji antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %27 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %7,1 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %13,3 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0 oranında,

fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %50 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %9,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,019 olarak tesbit edildi

Astım tedavisi alan hastalar antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %40,8 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %28,6 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %45,8 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %33,3 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %25 oranında, komplemen eksikliklerinde %25 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %9,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,202 olarak tesbit edildi

Allerjik rinit tedavisi alan hastalar antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içerisinde %23,6 oranında, kombine immün yetmezlikler arasında %0 oranında, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler arasında %0 oranında, immün sistemin disregülasyon bozukluklarında %0 oranında, fagositer sistem bozukluklarında %0 oranında, komplemen eksikliklerinde %25 oranında, otoinflamatuar hastalıklarda %9,1 oranında, doğal immün yetmezliklerde %0 oranında gözlemlendi ve gruplar arasında p değeri 0,000 olarak tesbit edildi

ÖZET

Primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları immün sistem bileşenlerinin bir veya daha fazlasının bozukluğunun sonucu enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, otoimmün hastalıklar ve malignite gelişimine yatkınlık ile karakterize bir grup heterojen kalıtsal bozukluktur. Bu çalışmanın amacı 2006 – 2011 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalında PİY tanısı konulan hastaların klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerini retrospektif olarak değerlendirmektir. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İmmünoloji Bilim Dalında takip edilen 1163 PİY'li hastaya ait bilgiler, hastane dosyası ve Pediatrik İmmünoloji takip kartlarındaki kayıtlar kullanılarak incelendi.

1163 hastanın 714'ü (%61,3) erkek, 449'u kız (%38,6) ve erkeklerin kızlara oranı 1.59 idi. Hastaların tanı yaşı ortalama 56,5 ay (1-996 ay) ve tanıda gecikme süresi ortalama 27,4 ay (0-438 ay) idi.

En sık, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler (%90,2) saptandı. Bunu sırasıyla diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları (%4,9), fagositer sistem bozuklukları (%0,34), kombine T ve B hücre immün yetmezlikleri (%2,5), immün sistemin regülasyon bozuklukları (%0,25), kompleman eksiklikleri (%0,5), Otoinflamatuar hastalıklar (%1,02) ve doğal immün sistemde eksiklikle seyreden hastalıklar (%0,25) izliyordu.

Hastalarda tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) %56,9, astım bulguları %42, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) %17,2, tekrarlayan otitis media %13,7, sinüzit %7,1, gastroenterit %8,4, moniliazis %11,6, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) %3,4, alerjik deri bulguları %3,2, tekrarlayan cilt enfeksiyonu %3,2, tekrarlayan lenfadenit %4,5, sepsis %1,9, menenjit %0,2 oranında saptandı.

Hastaların anne babaları arasında akrabalık oranı %31,8 idi. Akraba evliliği oranı, AKİY'de %74, fagositer işlev bozukluğunda %66,7, YDİY'de %46,2 oranında saptandı. Hastaların %12,3'ünde kardeş ölüm hikayesi, %10'unun ailesinde ise PİY hikayesi vardı. %95,6 oranında antibiyotik profilaksisi başlandı. Doksanbir (%7,8) hasta da kronik akciğer bulguları tesbit edildi. Hastalarımızdan 474'üne (%42,1) astım tanısı konuldu ve tedavisi düzenlendi. PİY hastalıklarında erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun dönemde yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik danışma ya da prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır.

ABSTRACT

Retrospective evaluation of patients who were followed with the diagnosis of primary immunodeficiency between 2006 – 2011 in KONYA

Yasemin Kınalı, İsmail Reisli, Bahar Göktürk, Mine Kıraç, Sevgi Keleş

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

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

Patients and method: A total of 1163 patients with PID were evaluated retrospectively.

Results: Of the 1163 patients, 714 were male(61.3%), 449 were female(38.6%). The mean age of diagnosis was 56.5 months, the mean delay of diagnosis was 27.4 months. Antibody deficiencies were the most common category(90.2%), followed by other well defined immunodeficiency syndromes(4.9%), combined T and B cell deficiencies(2.5%), defects of phagocyte number or function(0.34%), disease of immune dysregulation(0.25%), complement deficiencies(0.5%), autoinflammatory disease(%1.02) and defect in innate immunity(0.25%). The symptoms at diagnosis were determined as follows; recurrent upper respiratory tract infection(56.9%), lower respiratory tract infection(17.2%), sinusitis(7.1%), acute otitis media(13.7%), gastroenteritis(8.4%), moniliasis(11.6%), urinary tract infection(3.4%), sepsis(1.9%), meningitis(0.2%). The ratio of upper and lower respiratory system infections and acute otitis media were significantly higher than others. Parental consanguinity ratio of our patients was 31.8%. Among our patients, 12.3% had sibling's death while 10% had PID in the family history. Prophylactic antibiotic therapy was used in 1111 patients(95.6%) and 68 patients(5.8%) received intravenous immunoglobulin replacement therapy.

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

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her zaman ve her konuda destek olarak yanımda olan, bana sabırla yol gösteren, güven ve cesaret veren, bilgi, tecrübe ve tavsiyeleri benim için çok değerli olan, hayatım boyunca saygı duyacağım kıymetli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. İsmail REİSLİ'ye,

Tez departmanım olan Allerji ve İmmünoloji polikliniğindeki çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Sevgi Keleş ve anabilim dalının tüm öğretim üyelerine saygılarımı sunarım.

Bilgilerini paylaşarak yol gösteren Uzm. Dr. Bahar GÖKTÜRK ve Uzm. Dr. Mine Kıraç'a, çocuk hekimi olma yolunda ilerlerken acı ve tatlı anılarımız olan sevgili asistan arkadaşlarıma;

Her şeyimi borçlu olduğum **ANNE VE BABAMA** sonsuz teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Aydoğmuş Ç,Şiraneci R.İmmun yetmezlikte tanısai yaklaşım. JOPP Derg 2010;2(2):52-54
2. Luigi D. Notarangelo, MD, Alain Fischer, MD, and Raif S. Geha, MD (Cochairs).J Allergy Clin Immunol 2009;124:1161-78.
3. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. The İmmünologic System and Disorders. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Phila-delphia. Elsevier. 2004.p 681-742.
4. Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, et al (eds). Development of the Fetal and Neonatal İmmüne System. Clinical İmmünology: Principles and Practice. 3th ed. Philadelphia. Elsevier. 2008. p493-503
5. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. The İmmünologic System and Disorders. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Phila-delphia. Elsevier. 2004.p 681-742.
6. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL et al. Primary immünodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary İmmünodeficiency Diseases Classification Committee. J Allergy Clin İmmünol. 2007;120:776-94.
7. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immünodeficiency diseases in Norway. J Clin İmmünol 2000; 20:477-85.
- 8.Özgür T, Sanal Ö.Çocuk Enfeksiyon Dergisi 2008 ; 2: 19-24
9. Puck JM. Primary immünodeficiency diseases. JAMA 1997;278:1835-41.
10. Campi Catherine. Primary İmmünodeficiency Disorders in Children: Prompt Diagnosis Can Lead to Lifesaving Treatment. J Pediatr Health Care 2002;16;16-21.
11. Turul T, Tezcan İ. Primer immun yetmezlik hastalıklarına yaklaşım. Sted 2003; 12(7):253.
12. Camcioğlu Y. Primer immun yetersizliklere genel yaklaşım. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler 2005; 1(5):1-6.
13. Aksu G. Geleneksel immun yetersizliklere tanısai yaklaşım. XIX. Ulusal İmmunoloji Kongresi 21-24 Kasım 2007. Kongre özet kitabı, 95-99.

14. Polmar SH, Sorensen SU. Immunoglobuline replacement therapy in primary immunodeficiency diseases. In Rich R (ed): Clinical Immunology: Principles and practice. St. Louis, Mosby 1995: pp.1865-75.
15. De Vries E. Immunological investigations in children with recurrent respiratory infections. *Pediatrics Respiratory Reviews* 2001; 2:33-6.
16. Smith CIE, Ochs HO, Puck IM. Assessment of the immune system. In: Ochs HO, Smith CIE, Puck IM (eds). *Primary Immunodeficiency Diseases. A molecular and genetic approach*. New York:Oxford University Press 2007: 612-5.
17. Sancho-Shimizu V, Zhang SY, Abel L et al. Genetic susceptibility to herpes simplex virus 1 encephalitis in mice and humans. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7: 495-505.
18. Ku CL, Picard C, Erdös M et al. IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. *J Med Genet* 2007;44:16-23.
19. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92:34-48.
20. Kovar MG, Serdula MK, Marks JS, et al: Review of the epidemiologic evidence for an association between infant feeding and infant health. *Pediatrics* 74:S615, 1984
21. Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997;278:1835-41.
22. Javier FC 3rd, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:25-30.
23. Segal BH, Holland SM. Primary phagocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin N Am* 2000; 47:1311-38
24. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:776-94.
25. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. *The Immunologic System and Disorders*. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia. Elsevier. 2004.p 681-742.

26. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:1-63.
27. Fischer A. Immunodeficiency diseases. an experimental model for molecular medicine. *Lancet* 2001;357:1863-69.
28. Segal BH, Holland SM. Primary phagocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin N Am* 2000; 47:1311-38
29. Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 571-81
30. Cunnigam-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92:34-48.
31. Hashimoto S, Tsukada S, Matsushita M, et al. Identification of the derived proteins in 35 X-linked agammaglobulinemia families: A nationwide study of Btk deficiency in Japan. *Blood* 1996; 88:561-73.
32. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-Ig M syndrome. *J Pediatr* 1997;131: 47-54.
33. Sandoval C, Swift M. Hodgkin disease in ataxia telangiectasia patients with poor outcomes. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 162-66.
34. Maródi L, Notarangelo LD. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol* 2007;7:851-61.
35. Özgür Turul T, Sanal Ö. Clinical and Laboratory Approaches to Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases. *J Pediatr Inf* 2008;2:19-24
36. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000; 20:477-85.
37. Campi Catherine. Primary Immunodeficiency Disorders in Children: Prompt Diagnosis Can Lead to Lifesaving Treatment. *J Pediatr Health Care* 2002;16;16-21.

38. Campi Catherine. Primary Immunodeficiency Disorders in Children: Prompt Diagnosis Can Lead to Lifesaving Treatment. *J Pediatr Health Care* 2002;16;16-21.
39. A.Farhoudi, A. Aghamohammadi, M. Moin and at all. Distribution of primary immunodeficiency disorders diagnosed in the Children's Medical Center in Iran. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:177-82.
40. Javier FC 3rd, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:25-30.
41. Misbah SA, Spickett GA, Ryba PC, et al. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 1992;12:266-70.
42. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: S182-94.
43. Ku CL, Picard C, Erdös M et al. IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. *J Med Genet* 2007;44:16-23.
44. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-Ig M syndrome. *J Pediatr* 1997;131: 47-54.
45. Maródi L, Notarangelo LD. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol* 2007;7:851-61.
46. Bruton O. A Gammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9:722-28.
47. Campi Catherine. Primary Immunodeficiency Disorders in Children: Prompt Diagnosis Can Lead to Lifesaving Treatment. *J Pediatr Health Care* 2002;16;16-21.
48. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science*. 2007; 317: 617-9.
49. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Kobrynski LJ, Levinson AI, Mazer B, Nelson RP Jr, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU,

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology: Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005, 94(5 Suppl 1):S1-63.

50. Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, Schellenberg R, Warrington R, Easton D, Anderson D, Hume H: The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 2010, 24(Suppl 1): S28-50. Cite this article as: McCusker and Warrington: Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2011 7(Suppl 1):

51. Hill H. Counterpoint: gammaglobulin therapy for children with recurrent respiratory infections. *Again! Why not? Pediatr Infect Dis* 1986; 5:395-8.

52. Gross SG, Blaiss MS, Herrod HG. Role of immunoglobulin G subclasses and specific antibody determinations in the elevation of recurrent infections in children. *J Peds* 1992; 121:516-22.

53. Soderstorm T, Soderstorm R, Enskog A. Immunoglobulin subclasses and prophylactic use of immunoglobulin in immunoglobulin G subclass deficiency. *Cancer* 1991; 68:1426-9.

54. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiency. *Clin Immunol*, 2004, 112: -- 2. Buckley RH. Primary cellular immunodeficiencies. *0.,,;Rev Allergy Clin Immunol*. 2002, 109: 747-;J 3. Buckley RH. Transplantation (In) *Infants and Children*Eds:Stiehm ER, Ochs HD and Winkelstein JA, Elsevier i_:. Philadelphia. 2004, 1400-8

55. Chinen J, Puck JM. Successes and risks of gene therapy in primary immunodeficiencies. *Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 595-603

56. Chinen J and Puck JM. Perspectives of gene therapy for primary immunodeficiencies *Curr Opin Allergy Immunol* 2004, 4:523-7

57. Durandy A, Wahn V, Petteway S, Gelfand E: Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases-maximizing success. *Arch Allergy Immunol*, 2005, 136: 217-29

58. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M: Gene therapy for immunodeficiency diseases. *Semin Hematol*. 2004, 41 : 272-8

59. Gardulf A, Nicolay U, Math D, et al. Children and adults with antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self infusions at home. *Allergy Clin Immunol* 2004,114: 934-5

60. Quinti I, Pierdominici M, Marziali M, et al. European surveillance of immunoglobulin safety-results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 15 countries. *Clin Immunol*, 2002, 104: 231-6
61. Stiehm ER, Ochs HD and Winkelstein J. Immunodeficiency Disorders: General Considerations (In) *Immunologic Disorders in Infants and Children*. Eds: Stiehm ER, Ochs HD and Winkelstein JA, Elsevier Inc. Philadelphia. 2004, 289-355
62. Tezcan I, Ersoy F, Sanal O, et al. Long term survival in severe combined immune deficiency the role of maternal engraftment. *J Pediatr*, 2005, 146:137-40
63. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118 (Suppl 1):1-28.
64. Shyur SD, Hill HR. Recent advances in the genetics of primary immunodeficiency syndromes. *J Pediatr* 1996; 129: 8-24.
65. Conley ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: general consideration. In: Stiehm ER, editor. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 201-252.
66. Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997; 278: 1835-1841.
67. Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: an experimental model for molecular medicine. *Lancet* 2001; 357: 1863-1869.
68. Fischer A, Notarengelo L. Combined Immunodeficiencies. In: Stiehm RE, Ochs HD, Winkelstein VA (eds). *Immunologic Disorders in Infant & Children*, 2004: 447-480.
69. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol* 2000: 122: 143-9.
70. ESID (European Society for Immunodeficiencies) www.esid.org.tr
71. Levia LE, Zelazco M et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID Registry, *Journal of Clinical Immunology* 2007;27:101-107
72. Razael N, Aghamohammadi A, Moin M et al. Frequency and Clinical Manifestations of Patients with Primary Immunodeficiency Disorders in Iran: Update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry, *Journal of Clinical Immunology*, 2006;26:519-530
73. Kutukculer N, Aksu G. Frequency of primary immunodeficiencies diagnosed in 10 years in a pediatric immunology department in Turkey (480 cases). XIIth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). 4-7 October 2006, Budapest, Hungary. p:229.

74. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, et al. Primer İmmün Yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Asthma Allergy Immunology* 2008;6:127-34.
75. Baz H. 1990-2010 Yılları arasında Primer İmmün Yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. [Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı](#), Uzmanlık Tezi. Kayseri, 2010
77. Timur S. Türkiye’de Aile Yapısı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1972.
76. Genç Z. Genetik Danışmanlıkta Kan Yakını Akraba Evliliklerine Yaklaşım. *T Klin Tıbbi Etik* 1997; 5(2): 78-80.
- Taşdemir M.
78. Tuncbilek E. Clinical Outcomes of Consanguineous Marriages in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 277-279.
79. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması TNSA 2003, Analiz ve Rapor, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara, 2004. (www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2003/analizrapor.htm-15k)
80. Hancıoğlu A, Tuncbilek E. Akraba Evlilikleri, Sosyo-Demografik Özellikleri ve Çocuk Ölümleri Üzerine Etkileri. *Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1998; 41: 139-153.
81. Ulusoy Gokkoca FZ, Baharlı Etiler N. Çocukluk Döneminde Genetik Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Kontrolü. *Sağlık Toplum* 1999; 3: 19-26.
82. Taşdemir M. **Çocuk immünoloji Departmanında Takip Edilen Primer İmmünyetmezlik Hastalarının Üç Yıllık Sonuçları. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Samsun 2011**
83. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, Markert LM, Williams LW, Harville TO, Roberts JL, Puck JM. Human severe combined immunodeficiency (SCID): genetic, phenotypic and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr*, 130:378-387,1997.
84. Stephan JL, Viekova V, Le deist F, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr*,123:564-72,1993.
85. Elder M.E T-cell Immunodeficiencies. 'The Pediatric Clinics of North America -Primary Immune Deficiencies: Presentation, Diagnosis and Management' (Ed. Fleisher T.A. ve Ballow M.)'da,47:1253- 74,2000.
86. Fischer A, Notarengelo L. Combined Immunodeficiencies. In: Stiehm RE, Ochs HD, Wilkelstein VA (eds). *Immunologic Disorders in Infant & Children*, 2004: 447-480.
87. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol*

2000;122(2):143-9.

88. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single-center study. *Journal of Clinical Immunology*. 2009;29:343–51.

89. Shabestari MS, Maljaei SH, Baradaran R, Barzegar M, Hashemi F, Mesri A, et al. Distribution of primary immunodeficiency diseases in the Turk ethnic group, living in the Northwestern Iran. *Journal of Clinical Immunology*. 2007;27:5.

90. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, et al. Human severe combined immunodeficiency (SCID): genetic, phenotypic and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr*. 1997;130:378-387.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

100. Hong R, Clement L.T, Gatti RA, Kirkpatrick C.H. Disorders of the T-cell system. 'Immunologic disorders in infants and children' (Ed. Stiehm ER)'da, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1996, s.339-408.
101. Bremard-Oury C, Durandy A, Fisher A. ve ark. A review of 58 patients with severe combined immunodeficiency. 'Progress in immunodeficiency research and therapy, Vol I' (Ed. Griscelli C, Vossen J.)'de, Elsevier, New York, 1984, s.425-26.
- 102.E. Kurt, S. Metintas, I. Basyigit, I. Bulut, E. Coskun, S. Dabak, et al., PARFAIT. Study of Turkish Thoracic Society Asthma–Allergy Working Group, Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: results of a multicentric cross-sectional study in children, *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007;18 (7) :566–574.
103. Tezcan, I. *et al.* 1999. Successful bone marrow transplantation in a case of Griscelli disease which presented in accelerated phase with neurological involvement. *Bone Marrow Transplant.* 24: 931–933.
104. Cağdas, D. *et al.* Two SCID cases with Cernunnos- XLF deficiency successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr. Transplant.* doi:10.1111/j.1399-3046.2011.01491.x.
105. Ozgür, T.T. *et al.* 2008. Hematopoietic stem cell transplantation in a CD3 gamma-deficient infant with inflammatory bowel disease. *Pediatr. Transplant.* 12: 910–913.
106. McGeady SJ: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Need to reconsider name and definition. *J Pediatr* 110:47,1987.
107. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, et al: The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr* 1998;133:144-146.
108. Dressler F, Peter HH, Muller W, et al: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Five new cases, review of the literature and redefinition. *Acta Paediatr Scand* 78:767,1989.
109. Tiller TL, Buckley RH: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. *J Pediatr* 92:347,1978.
110. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, et al: Features of hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child* 70:183,1994.
111. Kılıç SS, Tezcan I, Sanal Y, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000;42:647-50.

112. Kutukculer N, Aksu G. Frequency of primary immunodeficiencies diagnosed in 10 years in a pediatric immunology department in turkey (480 cases). XIIth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). 4-7 october 2006, Budapest, Hungary. p:229.
113. Wilson CB, Lewis DB, Penix LA: The physiologic immunodeficiency of immaturity. In Stiehm ER(ed): Immunologic Disorders in Infants and Children. Philadelphia, WB Saunders, 1996,p:253.
114. Tiller TL, Buckley RH: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. J Pediatr 92:347,1978.
115. Serrano D, Becker K, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of the T cell receptor repertoire in patients with common variable immunodeficiency: oligoclonal expansion of CD8(+) T cells. Clin Immunol 2000;97(3):248-58.
116. Kılıç SS, Tezcan I, Sanal Y, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases. Pediatr Int 2000;42:647-50.
117. Doğu F, İkinciogulları A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. Turk J Pediatr 2004;46:120-24.
118. Keles S, Artaç H, Kara R, Göktürk B, Özen A, Reisli İ. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: “similarities and differences” Pediatr Allergy and Immunol 2010
119. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, et al: The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. J Pediatr 1998;133:144-146.
120. Fineman SM, Rosen FS, Geha RS: Transient hypogammaglobulinemia, elevated immunoglobulin E levels and food allergy. J Allergy Clin Immunol 64:216,1979.
121. Qian JH, Zhu J et al. Clinical features and follow-up of Chinese patients with symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy. Chinese Medical Journal 2009;122(16):1877-1887
122. Sağlam İ, Artaç H, Kara R, Pekcan S, Reisli İ. Süt Çocuğunun geçici Hipogammaglobulinemisinde Lenfosit Alt Gruplarının Yaşla Birlikte Değişimi. Astım Allerji İmmünoloji 2008;6(2):74-79
123. Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, McGeady SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. J Clin Immunol 2006; 26: 7–11.

124. Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altboum I, Stein M, Zan-Bar I. Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood – clinical outcome and in vitro immune responses. *BMC Fam Pract* 2004; 5:23.
125. Kilic, SS, Tezcan I, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000; 42: 647–50.
126. Ozen A, Barış S, Karakoç Aydın E, et al. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: Immunoglobulin levels as predictors. *Clinical Immunology*.2010;137,374-383
125. Kanariou M, Petridou E, Liatsis M, Revinthi K, Mandalenaki-Lambrou K, Trichopoulos D. Agepatterns of immunoglobulins G, A & M in healthy children and the influence of breast feeding and vaccination status. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 24–9.
126. Cano F, Mayo DR, Ballou M: Absent specific viral antibodies in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Allergy Clin Immunol* 85:510,1990.
127. Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA. Antibody deficiency. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA,(eds). *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5th edition: Philadelphia. Elsevier Saunders.2004;p.357-73.
128. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: Anti-body deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:581-91.
129. Schroeder HW. Primary antibody deficiency. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Shroeder HW, (eds). *Clinical Immunology. Principles and Practice*. Second edition. New York: Mosby.2001;p.34. 11-34.15.
130. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-Linked agammaglobulinemia. *J Pediatr*. 2002; 141:566-71.
131. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine* 1985;64:145-56.
132. Yel L. Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol*. 2010 January; 30(1): 10–16.
133. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group WHO. *Clin Exp Immunol* 1997;159:6236-41.
134. Hammarstrom L, Smith CIE. Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. In: Ochs H, Smith CIE, Puck J. *Primary immunodeficiency disease a molecular and genetic approach*. Oxford: Oxford University Pres 2007;313-25.
135. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21 (5):303-9.

136. Al-Attas RA, Rahi AH. Primary antibody deficiency in Arabs: first report from eastern Saudi Arabia. *J Clin Immunol.* 1998;18:368–71.
137. Pereira LF, Sapina AM, Arroyo J, Viñuelas J, Bardají RM, Prieto L. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought. *Blood.* 1997;90:893.
138. Ezeoke AC. Selective IgA deficiency (SIgAD) in eastern Nigeria. *Afr J Med & Med Sci.* 1988;17:17–21.
139. Holt PD, Tandy NP, Anstee DJ. Screening of blood donors for IgA deficiency: a study of the donor population of south-west England. *J Clin Pathol.* 1977;30:1007–10.
140. Carneiro-Sampaio MM, Carbonare SB, Rozentraub RB, de Araújo MN, Riberiro MA, Porto MH. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1989;17:213–6.
141. Schaffer FM, Monteiro RC, Volanakis JE, Cooper MD. IgA deficiency. *Immunodeficiency Rev* 1991;3(1):15-44.
142. Heneghan MA, Stevens FM, Cryan EM, Warner RH, McCarthy CF. Celiac sprue and immunodeficiency states: a 25-year review. *J Clin Gastroenterol* 1997;25(2):421-5.
143. Strober W, Sneller MC. IgA deficiency. *Ann Allergy* 1991;66(5):363-75.
144. Ammann AJ, Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1971;50(3):223-36.
145. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol.* 2004;111:93–7.
146. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol.* 2009;133:78–85.
147. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol.* 2008;28:S56–61.
148. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol.* 2009;29:130–6
149. Buckley RH. Clinical and immunologic features of selective IgA deficiency. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11:134–42.

150. Dominguez O, GİNER MT, ALSİNA L, LOZANO J, clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: A review of 330 cases and a proposed follow-up protocol. *An Pediatr (Barc)*. 2012 ANALES AND PEDIATRÍA
151. GENEL F, CAN D, YILMAZ N, The frequency of allergy in children with antibody deficiency. *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:174-179
152. Smith E, Ochs H, Puck JM. Genetically determined immunodeficiency diseases: A perspective. In: Ochs H, Smith E, Puck JM (eds). *Primary Immunodeficiency Diseases*. New York: Oxford University Press, 2007: 3-6.
153. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118:1-28.
154. Chapel H, Geha R, Rosen F. Primary immunodeficiency diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 9-15.
155. Salman N. Değişken immun yetersizlik. içinde: Camcıoğlu Y (yazar). *Türkiye Klinikleri- Primer immun yetersizlik hastalıkları özel sayısı*. Ankara: Orta Doğu Reklam tanıtım ve Yayıncı İlk, 2005: 1: 12-4.
155. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92(1):34-48.
156. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analysis of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989;9:22-33.
157. Blore J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *BMJ* 1989; 289: 516-7.
158. Llobet MP, Soler-Palacin P, Dedkova D, et al. Common variable immunodeficiency: 20-yr experience at a single centre. *Pediatr Allergy and Immunol* 2009;20:113-118
159. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*. 2007;27:308-316
160. Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, et al. Common Variable Immunodeficiency Disorders in Children: Delayed Diagnosis Despite Typical Clinical Presentation. *J Pediatr* 2009;154:888-94
161. Di Renzo M, Pasqui AL, Auteri A. Common variable immunodeficiency: a review. *Clin Exp Med* 2004; 3: 211-7.
162. Slyper AH, Pietryga D. Conversion of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency in an adolescent female with 18q deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 1997;

156: 155-6.

163. Castigli E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 740-6.

164. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 745-53.

165. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2005:825-32.

166. Hausser C, Virelizier JL, Buriot D, Griscelli C: Common variable hypogammaglobulinemia in children. Clinical and immunologic observations in 30 patients. *Am J Dis Child* 137:83337,1983.

167. Hermans PE, Diaz-Buxo JA, Stobo JD: Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. Clinical observations in 50 patients. *Am J Med* 61:221-37,1976.

168. Di Renzo M, Pasqui AL, Auteri A. Common variable immunodeficiency: a review. *Clin Exp Med* 2004; 3: 211-217.

169. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999;118(Suppl 1):1-28.

170. Chapel H, Geha R, Rosen F. IUIS PID (Primary Immunodeficiencies) Classification committee. Primary Immunodeficiency diseases; An update. *Clin Exp Immunol* 2003;132:9-15.

171. Swaiman KF, Berg BO. Ataxia-Telangiectasia. *Pediatric Neurology*. Mosby Company. 1989;807-809.

172. Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Buse WW. Ataxia Telangiectasia. Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood. Third Edition. W.B. Saunders Company 1996; 32-33.

173. Ersoy F, Berkel AI, Sanal Ö, Oktay H. Twenty-year follow-up of 160 patients with ataxia-telangiectasia. *Turk J Pediatr* 1991;33:205-15.

174. Patıroğlu T, Gungor H, Baz H. Ataksi telanjiektazi ve ikincil hastalıklar .*Turk Ped Arfl* 2012; 47: 38-42

175. Ersoy F, Berkel AI, Sanal O, Oktay H. Twenty-year follow-up of 160 patients with ataxi-telangiectasia. *Turk J Pediatr* 1991;33: 205-15.

176. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxiatelangiectasia. *J Pediatr* 2004;144: 505-11.
177. Stankovic T, Weber P, Stewart G, Bedenham T, Murray J, Byrd P J, Moss PAH, Taylor A MR. Inactivation of ataxia telangiectasia mutated gene in B-cell chronic lymphocytic leukaemia .*The Lancet*. 1999; 353: 26-29. PMID: 10023947
178. Boultonwood J. Ataxia telangiectasia gene mutations in leukaemia and lymphoma. *J Clin Pathol*. 2001;54:512-516.
179. Sullivan KE. The clinical, immunological and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and Di George syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:505-12.
180. Tobias E, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child* 1999;81:513-14.
181. Bale PM, Soelo-Avila C. Maldevelopment of the thymus: Thirty four necropsy and 10 surgical cases, including seven thymuses medial to the mandible. *Pediatr Pathol* 1993;13:181-190.
182. Junker AK, Driscoll DA. Humoral immunity in DiGeorge syndrome: *J Pediatr* 1995;127:231-37.
183. Driscoll DA, Sullivan KE. Di George Syndrome: A chromosome 22q11.2 deletion syndrome. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. *Primary Immuno-deficiency Diseases: A molecular and genetic approach*. 1st ed. Oxford, Oxford University Press; 1999;198-208.
184. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, et al: Features of hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child* 70:183,1994.
185. Grimbacher B, Holland S, Gallin J, et al. Hyper IgE syndrome with recurrent infections- An autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999;340:692-702.
186. Donabedian H, Gallin JI. The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome. A review of the NIH experience and the literature. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:195-208.
187. Kimata H. High-dose intravenous gamma-globulin treatment for hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:771-4.
188. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43-46.
189. Marshall GS, Edwards KM. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 658-659.
190. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15-21.

191. Long SS. Syndrome of periodic fever ,aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA): what it isn't. What is it? *J Pediatr* 1999; 135; 1-5.
192. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever , aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135: 98-101.
193. Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 563-566.
194. Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 253-256.
195. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002; 86: 434-435.
196. Keleş S, Özdemir C, Bahçeciler N Peryodik Ateş Sendromları. *Güncel Pediatri* 2007; 5: 57-61
197. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:443-69.
198. John CC, Gilsdorf JR. Recurent fever syndrome in children. *Ped Infect Dis J* 2002;21:1071-7.
199. Kılıç ve ark. Peryodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenit Sendromu. *Güncel Pediatri* 2009;7:147-50
200. Picard et al. Clinical Features and Outcome of Patients With IRAK-4 and MyD88 Deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2010 November ; 89(6): 403-425. doi:10.1097/MD.0b013e3181fd8ec3.