

TC  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK İMMÜNOLOJİ DEPARTMANINDA TAKİP EDİLEN  
PRİMER İMMÜN YETMEZLİK HASTALARININ ÜÇ YILLIK  
SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mahmut TAŞDEMİR**

**SAMSUN  
2011**

TC  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK İMMÜNOLOJİ DEPARTMANINDA TAKİP EDİLEN  
PRİMER İMMÜN YETMEZLİK HASTALARININ ÜÇ YILLIK  
SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mahmut TAŞDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Alişan YILDIRAN**

**SAMSUN  
2011**

## **TEŐEKKÖR**

Uzmanlık tezimin her aşamasında bana sabırla yol gösteren, güven ve cesaret veren, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Alişan YILDIRAN' a teőekkÖr ederim.

Yetiőmemde emekleri olan Çocuk Saęlıęı ve Hastalıkları Anabilim Dalı baőkanı Prof. Dr. Kemal BAYSAL baőta olmak űzere tez departmanım olan Allerji ve İmműnoloji poliklinięindeki çalıőmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Recep SANCAK, Prof. Dr. Fadıl ÖZTÖRK ve anabilim dalının dięer tűm űęretim űyelerine saygılarımı sunarım.

Çalıőmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Mehtap KILIÇ ve Uzm. Dr. Őűkrű Nail GÖNER'e, çocuk hekimi olma yolunda ilerlerken acı ve tatlı anılarımız olan sevgili asistan arkadaşlarıma teőekkÖr ederim.

Her Őeyimi borçlu olduğum Anne ve Babama, her zaman sabırla ve sevgiyle bana destek veren biricik eőim EMİNE'ye ve varlığı ile hayatımı dolduran oğlum MEHMET'e sonsuz teőekkÖr ederim.

## ÖZET

### ÇOCUK İMMÜNOLOJİ DEPARTMANINDA TAKİP EDİLEN PRİMER İMMÜN YETMEZLİK HASTALARININ ÜÇ YILLIK SONUÇLARI

Primer immün yetmezlikler kalıtsal gen defektlerine bağlı olarak immün sistemin işleyişinde bozukluklar ile ortaya çıkan, enfeksiyonlara hassasiyetin artmasıyla karakterize hastalıklardır. Ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce tanı konulması, prognoz ve aileye erken genetik danışma verilebilmesi yönünden önemlidir. İmmün defektlerin sıklığı hakkındaki oranlar dünyanın değişik bölgeleri arasında büyük farklılıklar gösterir.

Bu çalışmada primer immün yetmezlik hastalarının geriye doğru incelenmesi, demografik, tanı, tedavi ve takip aşamalarıyla ilgili verilerin değerlendirilerek bölgesel özelliklerinin daha iyi anlaşılmasının sağlanması, tekrarlayan enfeksiyonların altında yatabilecek primer immün yetmezliklerin taranmasının önemini vurgulanması amaçlanmıştır.

Ocak 2008-Aralık2010 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk İmmünoloji kliniğine başvuran/danışılan 4400 hastadan Primer İmmün Yetmezlik tanısı konulan 374 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler 316 (%84.5), İyi tanımlanmış immün yetmezlikler 18 (%4.8), Fagositlerin sayı ve işlev fonksiyonunun bozukluğuna bağlı immün yetmezlikler 14 (%3.5), Kombine immün yetmezlikler 9 (%2.5), İmmün sistemin regülasyon bozuklukları 7 (%1.8), Kompleman sistem bozukluklarına bağlı immün yetmezlikler 4 (%1), Otoinflamatuvar hastalıklara bağlı gelişen immün yetmezlikler 4 (%1) ve doğal immün sistemde bozukluk ile seyreden hastalıklar 2 (%0.5) hastada tespit edildi. Antikor eksikliklerinin % 49 (n:183)' unu süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi ( Transient Hipogammaglobulinem=THI), %33.5 (n:125)' ini Sınıflandırılmayan Hipogammaglobulinemi (Unclassified Hipogamma-globulinemi=UCH) ve % 2.1 (n:8)'i Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID) idi. Astım başta olmak üzere allerjik hastalıkların önemli oranda primer immün yetmezliklere eşlik ettiği görüldü.

Sonuç olarak bölgemizdeki primer immün yetmezliklerin sıklığı Türkiye' deki diğer çalışma sonuçlarıyla benzerdir.

## **ABSTRACT**

### **THE RESULTS OF THE PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY WHO FOLLOWED BY PEDIATRIC IMMUNOLOGY DEPARTMENT**

Primary immunodeficiencies are diseases that characterized predisposition to infections due to genetically impaired immune functions. Before serious infections develop and diagnose of them is important for prognosis and genetic counselling. The incidence rates of primary immunodeficiencies are very different according to the world regions.

The aims of this study are to evaluate primary deficiency patients retrospectively, to understand regional specificities of them related to demographic, diagnostic and therapeutic results and to find causes under the recurrent infections.

The medical records of 374 patients that diagnosed as primary immunodeficiency were retrospectively evaluated among 4400 patients who referred to Ondokuz Mayıs University Pediatric Immunology Department between January 01, 2008 and December 31, 2010.

Patients with primary immunodeficiency predominantly due to antibody deficiency were in 316 (84.5 %), other well-defined immunodeficient patients were in 18 (4.8%), congenital phagocyte function/number or both patients were in 14 (3.5%), combined T and B cell immunodeficient patients were in 9 (2.5%), immune dysregulation patients were in 7 (1.8%), complement deficient patients were in 4 (1%), autoinflammatory disease patients were in 4 (1%), innate immunity defects patients were in 2 (0.5%). Of 183 (49%) antibody deficient patients were classified as transient hypogammaglobulinemia of infancy; 125 (33.5 %) patients were unclassified hypogammaglobulinemia and 8 (2.1%) were common variable immunodeficient patients. Allergic disease, especially asthma accompanies to primary immunodeficiencies with an important rate.

In conclusion, the frequency of primary immunodeficiencies in our region is similar to the results of the other studies in Turkey.

## **SİMGELER VE KISALTMALAR:**

ADA	: Adenosine deaminase
ALPS	: Autoimmune lymphoproliferative syndrome
AR	: Autosomal recessive
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
AT	: Ataxia-telangiectasia
BCR	: B-cell receptor
BAFF	: B cell-activating factor receptor
BTK	: Bruton tyrosine kinase
CD40L	: CD40 ligand
CGD	: Chronic granulomatous disease
CHS	: Chediak-Higashi syndrome
CSR	: Class-switch recombination
CVID	: Common variable immunodeficiency
DGS	: Di George syndrome
ESID	:European Society for Immunodeficiencies
GVHD	: Graft Versus Host Disease
HIES	: Hyper-IgE syndrome
HKHT	: Hematopoietik kök hücre transplantasyonu
ICF	: Immunodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies
ICOS	: Inducible T-cell costimulator
IFN	: Interferon
IPEX	: Immune dysregulation–polyendocrinopathy-enteropathy–X-linked
IRAK	: IL-1 receptor–associated kinase
IVIG	: Intravenous immunoglobulin
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
JAK	: Janus kinase
LAD	: Leukocyte adhesion deficiency
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NK	: Natural killer
PNP	:Purine nukleoside phosphorilase
SCID	: Severe combined immunodeficiency
SHM	: Somatik hipermutasyon
STAT	: Signal transducer and activator of transcription

TACI	: Transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin- ligand interactor
THI	: Transient hypogammaglobulinemia of infancy
TCR	: T-cell receptor
TLR	: Toll-like receptor
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
WAS	: Wiskott-Aldrich syndrome
WHO	: World Health Organization
Zap-70	: Zeta-chain-associated protein

## İÇİNDEKİLER:

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
KISALTMALAR	IV
İÇİNDEKİLER	VI

### 1.GİRİŞ VE AMAÇ

### 2.GENEL BİLGİLER

#### 2.1 Kombine immün yetmezlikler

- 2.1.1 T-B+ SCID (X'e Bağlı Geçişli SCID)
- 2.1.2 T-B- SCID
- 2.1.3 Omenn Sendromu
- 2.1.4 ZAP-70 Eksikliği
- 2.1.5 Major histocompatibility complex (MHC) class I eksikliği
- 2.1.6 Major histocompatibility complex (MHC) class II eksikliği
- 2.1.7 DNA Ligaz IV Eksikliği
- 2.1.8 CD3 $\gamma$  Eksikliği
- 2.1.9 Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Tedavi
- 2.1.10 Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT)

#### 2.2 Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler

- 2.2.1 B hc yokluğu yada ileri derece azlığı ile birlikte tüm serum immünglobülinlerde ağır eksiklik :  
X' e bağlı agammaglobulinemi ( Bruton hastalığı)  
Otozomal Resesif Agammaglobulinemi
- 2.2.2 B hücre sayısı normal/azalmış olmakla birlikte en az 2 serum immünglobulin izotipinde ağır eksiklik:  
Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID)  
ICOS (Inducible costimulator) gen defekti  
BAFF-R (B cell-activating factor receptor ) gen defekti  
TACI gen defekti  
CD19 eksikliği
- 2.2.3.B hücre sayısı normal olmakla birlikte serum Ig M normal/ artmış , serum IgG ve IgA da ağır eksiklik :  
CD 40L, CD40,AİD ve UNG eksikliği
- 2.2.4 Normal B hücre sayısı ile birlikte hafif zincir yada immünglobülin eksikliği:  
Selektif IgG alt grup eksiklikleri  
Selektif IgA eksikliği
- 2.2.5 Süt çocuğu geçici hipogammaglobulinemisi

#### 2.3 Diğer iyi tanımlanmış immün yetersizlik sendromları

- 2.3.1 Wiskott-Aldrich sendromu



- 2.3.2 Ataksi Telenjiyektazi
- 2.3.3 Nijmegen Breakage Sendromu
- 2.3.4 Bloom sendromu
- 2.3.5 ICF sendromu
- 2.3.6 Di George Sendromu
- 2.3.7 Kıkırdak saç hipoplazisi
- 2.3.8 Schimke sendromu
- 2.3.9 Comel-Netherton Sendromu
- 2.3.10 Hiper IgE sendromu
- 2.3.11 Kronik Mukokütanöz Kandidiazis
- 2.3.12 Diskeratozis konjenita

#### **2.4 İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar**

- 2.4.1 Chediak Higashi sendromu
- 2.4.2 Griscelli sendromu
- 2.4.3 Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS)
- 2.4.4 IPEX sendromu

#### **2.5 Fagosit işlev bozuklukları**

- 2.5.1 Ağır konjenital nötrojeni ve Kostman hastalığı
- 2.5.2 Siklik nötrojeni
- 2.5.3 Lökosit Adezyon Defekti
- 2.5.4 Papillon-Lefevre Sendromu
- 2.5.5 Kronik Granülomatöz Hastalık
- 2.5.6 IFN $\gamma$ /IL12 yolak defektleri

#### **2.6 Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar**

- 2.6.1 Anhidrotik ektodermal displazi ile giden bağışıklık yetmezliği
- 2.6.2 IRAK-4 ( interleukin-1 reseptör associated kinase-4) eksikliği
- 2.6.3 UNC 93 B1 ve TLR-3 mutasyonu

#### **2.7 Kompleman eksiklikleri**

### **3. MATERYAL VE METOD**

### **4. BULGULAR**

### **5. TARTIŞMA**

### **6. SONUÇLAR**

### **7. REFERANSLAR**

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Konağın kendisinden farklı yapıya sahip maddeleri yabancı olarak algılayıp, onu yok etmek üzere harekete geçmesine immünite (bağışıklık) adı verilmektedir (1). İmmün sistem, bireyin çevresindeki milyonlarca mikroorganizmaya karşı konağı iki şekilde korur. Bunların ilki enfeksiyon etkeninin vücuda girmesiyle özgül olmayan hazır (innate) cevap, ikincisi daha sonra patojene özgül olarak gelişen edinilmiş (adaptive) immün cevaptır. Adaptif immünitenin; antikor bağımlı humoral (B hücre), hücrel (T hücre), fagositer ve kompleman olmak üzere dört kolu vardır. İmmün sistemin gelişimi doğumdan sonra tamamlandığı için bebek ve çocuklarda immün sistemin bazı farklılıkları vardır. Yenidoğan döneminden başlayarak hem humoral, hem de hücrel immünitede süren bir olgunlaşma söz konusudur. İmmün cevabın ortaya çıkmasında etkin olan her basamak bir primer immün yetmezlik hastalığı için potansiyel yaratmaktadır ve bu sistemdeki herhangi bir basamakta oluşacak defekt, kronik ve/ya da tekrarlayan bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlarla seyreden Primer İmmün Yetmezlik Hastalıkları ile sonuçlanmaktadır (2,3).

İmmünobiyoloji ve genetik alanındaki son gelişmeler ile, altta yatan bozukluğun tanınması ve böylelikle hem prenatal tanı, hem de tedavide daha efektif yaklaşımların geliştirilmesi mümkün olmuştur. 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 olmadığına işaret etmektedir. Yalnızca bir veya bir grup mikroorganizma ile enfekte olmaya yatkınlık gösteren hastaların saptanması yeni moleküler bozuklukların tanımlanmasını sağlamaktadır (4).

Primer immün yetmezlikler ciddi morbidite ve mortaliteye yol açması nedeni ile klinik ve epidemiyolojik açıdan önem taşır. Ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce tanı konulması, prognoz ve aileye erken genetik danışma verilebilmesi yönünden önemlidir. Aile hikâyesinin ve klinik özelliklerin iyi araştırılması, fizik muayenenin ayrıntılı değerlendirilmesi ile hastalığın erken tanısına gidilebilir.

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

Bu çalışmanın amacı Ocak 2008'de hizmet vermeye başlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji kliniğinde takip edilen Primer İmmün

Yetmezlik'li hastaları geriye doğru incelemek, demografik, tanı, tedavi ve takip aşamalarıyla ilgili verileri inceleyerek, bölgemizdeki hastaların değerlendirilmesi; primer immün yetmezlik hastalıklarının ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesinin ve immünolojik değerlendirmenin öncelikli yapılmasının, böylece de erken tanı, tedavi ya da koruyucu önlemlerin alınmasının önemini vurgulamaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER:

İmmunite canlı organizmanın kendine yabancı olan maddeleri (mikroorganizma, antijen) tanıyarak etkisiz hale getirebilme ve/veya yok edebilme yeteneğidir. İnsan organizmasının mikrobiyal ajanlara karşı savunmasında immün sistemin dört ana kolu görev yapar:

- 1-Humoral (B hücre) sistem.
- 2-Hücrel (T hücre) sistem.
- 3-Fagositer sistem.
- 4-Kompleman sistemi.

İmmün sistemde bozukluğa bağlı hastalıklar, klinikte tekrarlayan ve çoğu kez tedaviye yanıt vermeyen enfeksiyonlar şeklinde görülür. Bu enfeksiyonlar genellikle bakteriyeldir ve en sık olarak solunum yollarını deriyi ve merkezi sinir sistemini ilgilendirir. Ağır immün yetmezliği olan çocuklarda büyüme gelişme geriliği ve kronik ishalede sık rastlanır.

Günümüzde primer immün yetmezlik ile seyreden 200'den fazla klinik durum bilinmekte ve 100 den fazla genetik etyoloji ortaya konmuştur. Son yıllardaki gelişmeler Primer İmmün Yetmezlik (PİY)'lerle ilgili bilgilerimizi oldukça değiştirmiştir. Daha önce PİY'ler nadir görülen, ailesel geçişli, çocuklarda ortaya çıkan, fırsatçı enfeksiyonların görüldüğü, sadece hematopoetik hücrelerin etkilendiği, otozomal yada X'e bağlı resesif geçişli ve monogenik hastalıklar olarak bilinirdi. Günümüzde bu hastalıkların daha sık olduğunu, sporadik olarak ve iler yaşlarda da ortaya çıkabileceğini, farklı enfeksiyon ajanlarında görüldüğünü, non hematopoetik hücrelerinde etkilendiğini ve otozomal dominant geçişlerin olduğunu biliyoruz (5).

En sık karşılaşılan bozukluk, hümöral immün sistem kusurlarıdır (% 50-60) ve bunlar arasında selektif IgA eksikliği en sık olanıdır. Hücrel immün sistem kusurları (% 10-15), kombine immün yetmezlikler (%15-30), fagositer sistem kusurları (% 10-15) ve kompleman sistemi kusurları (% 1-3) izler (6)

**TABLO-1:** Primer immün yetmezlik için uyarıcı durumlar ve özellikleri (7).

<ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\geq 8</math> otitis media /yıl</li><li>- <math>\geq 2</math> ciddi sinüs enfeksiyonu/yıl</li><li>- <math>\geq 2</math> pnömoni/yıl</li><li>- <math>\geq 2</math> derin yerleşimli enfeksiyon</li><li>- Tekrarlayan derin yerleşimli cilt veya organ abseleri</li><li>- Enfeksiyonların düzelebilmesi için intravenöz antibiyotiklere ihtiyaç duyulması</li><li>- 2 ay veya daha uzun süre antibiyotik kullanımına rağmen enfeksiyonların düzelmemesi</li><li>- 1 yaşından sonra ciltte veya ağız mukozasında inatçı pamukçuk</li><li>- çocuğun normal kilo alamaması veya büyüme geriliği</li><li>- Primer immün yetmezlik yönünden aile hikayesinin pozitif olması</li></ul>
--

**TABLO-2:** Ana hatlarıyla primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması (8).

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Kombine immün yetmezlikler</li><li>2. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler</li><li>3. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları</li><li>4. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıkları</li><li>5. Fagositlerin sayı ve/veya fonksiyonlarının bozuklukları</li><li>6. Nonspesifik immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar</li><li>7. Otoinflamatuvar hastalıklar</li><li>8. Kompleman eksiklikleri</li><li>9. Diğer immün yetmezlikler</li></ol>
--

Burada IUIS komitesinin 2009 yılında düzenlediği sınıflandırmaya uyulmuştur. Primer immün yetmezliklerin teşhis kriterlerine [www.esid.org](http://www.esid.org) dan ulaşılabilir.

### **2.1. KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER:**

Ağır kombine immün yetmezlik sendromu (SCID) humoral ve hücrel immünitede yetmezlik, ağır lenfopeni ve T ile B lenfosit fonksiyonlarında yetmezlikle hastalıktır. Primer immün yetmezlik sendromlarının en ağır şeklini oluşturur. Hastaların bir bölümü tanı konulmadan kaybedildiği için; SCID' in görülme sıklığı değişmekle birlikte 1/30000-1/70000 olarak tanımlanmaktadır (9,10). Doğumdan hemen sonra özellikle akciğer ve karaciğerde ciddi hasara yol açan, fırsatçı enfeksiyonların araya girmesi ile ölümcül seyreden bir hastalık grubudur. Bu nedenle SCID pediatrik acil durumdur. Kombine immün yetmezlikler Tablo-3' de gösterilmiştir.

**TABLO-3:** Kombine immün yetmezlikler (3).

<b>1. T +B+SCID</b> (a) $\gamma$ c eksikliği (b) JAK3 eksikliği (c) IL7R_ eksikliği (d) CD45 eksikliği (e) CD3_eksikliği
<b>2. T-B- SCID</b> (a) RAG 1/2 eksikliği (b) Artemis eksikliği (c) DNA PKcs eksikliği (d) ADA eksikliği (e) Retiküler Disgenezis
<b>3.Omenn sendromu</b>
<b>4.DNA Ligaz IV defekti</b>
<b>5. cernunnos eksikliği</b>
<b>6. CD 40 ligand defekti</b>
<b>7. CD40 eksikliği</b>
<b>8. PNP eksikliği</b>
<b>9.CD 3 <math>\gamma</math> eksikliği</b>
<b>10. CD 8 eksikliği</b>
<b>11.ZAP-70 eksikliği</b>
<b>12. Ca kanal defekti</b>
<b>13. MHC class I eksikliği</b>
<b>14. MHC class II eksikliği</b>
<b>15. WHN eksikliği</b>
<b>16.CD 25 eksikliği</b>
<b>17.STAT5b eksikliği</b>
<b>18.Itk eksikliği</b>
<b>19. DOK 8 eksikliği</b>

SCİD kemik iliği transplantasyonu (KİT) ile başarıyla tedavi edilebilen bir primer immün yetmezliktir. Erken tanı ve hayatı tehdit eden bir enfeksiyon gelişmeden hastaya KİT yapılması hastanın yaşama ihtimalini artırır.

SCID de yaşamın ilk aylarından itibaren görülen ciddi enfeksiyonlar temel bulgudur. Viral, bakteriyel, fungal ve protozoal olmak üzere her türlü mikroorganizma enfeksiyon oluşturabilir (çeşitli cilt enfeksiyonları, pnömoni ve sepsis). Fırsatçı mikroorganizmalarla yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar gelişebilir.

SCİD de büyüme ve gelişme geriliği, kronik diyare, inatçı oral moniliazis, diaper dermatit hastalığının klinik bulgularındandır. ciltde siğil ve molluskum contagiosum, ekzema, alopesi, seboreik dermatit, gözlenebilmektedir. Hastaların akciğer grafilerinde timusa ait gölgenin olmaması önemli bir bulgudur.

Akciğer enfeksiyonları genellikle komplike olup, pnömonilerde etkenin birden fazla olması oldukça sık rastlanan bir durumdur (11). Pneumocystis carinii pnömonisi tipik olarak interstisyel tutulumu yol açmaktadır. Viral pnömonilerdeki akciğer tutulumu da tıpkı Pneumocystis carinii pnömonisi gibi akciğer grafisinde merkezden çevreye ışınal tarzda bulgu veren interstisyel pnömoni şeklindedir.

SCİD de Graft Versus Host Hastalığı (GVHD) şeklinde enfeksiyon dışı klinik bir tablo da görülebilir. İntrauterin dönemde plasental yolla geçen maternal lenfositler ya da postnatal dönemdeki kan ve kan ürünleri transfüzyonu sonucu kazanılan lenfositlerin allojenik hücreleri reddetme yeteneğinin olmamasıdır. Bu sebeple tüm kan ürünleri 15-30 Gy ile ışınlandıktan sonra hastalara verilmelidir.

Hastalarda gecikmiş tip hipersensivite deri testlerine (PPD, Candida) cevap alınmaz ve in vitro T lenfosit fonksiyonları ileri derecede bozuktur. Hipogamaglobulinemi sıklıkla görülür, serum IgG seviyesinin normal olması anneden geçen antikorlara veya hastanın IVIG almasına bağlıdır. Omenn Sendromu veya maternal GVHD varsa serum IgE yüksekliği ve eozinofili saptanmaktadır.

### **2.1.1 T-B+ SCID (X'e Bağlı Geçişli SCID):**

**γ chain eksikliği:** X geçişli SCID (XSCID) interleukin (IL)-2 reseptör (R) γ zincirini kodlayan gendeki (IL2RG) defektin neden olduğu yurt dışında en sık görülen SCID formudur. Tüm SCID'lerin %30-40'ını oluşturur. Kadınlar taşıyıcı, erkekler hastadır. XSCID'in genetik lokusu, Xq13.1'de tanımlanmıştır ve tüm etnik gruplarda aynıdır.

IL-2 reseptörü  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  olmak üzere 3 zincirden oluşan kompleks bir yapıdır. Bu reseptör hem B hem de T lenfositlerinden exprese edilir.  $\gamma$  zincirinin IL-4, IL-7, IL-9 ve IL-15 reseptörlerinin de yapısına girdiğini gösterilmiştir. Bu interleukinler,  $\gamma$  zinciri aracılığı ile hücre içi sinyal iletiminde görev yapan 'janus tirozin kinaz' ailesine bağlı proteinlerde fosforilasyon oluşmasına neden olmakta ve bu şekilde de lenfosit gelişimi ve diferansiasyonu sağlanmaktadır.

XSCİD li hastaların laboratuvar bulguları genetik heterojeniteye bağlı değişken

olmakla birlikte, sıklıkla şu bulgular saptanır: total lenfosit sayısı düşüklüğü ( $<2000/mm^3$ ) (N:4000-13000), T lenfositler saptanamaz, B lenfositler ise normal ya da artmıştır. Serum immünglobulinleri genellikle düşük, lenfositlerin mitojenlere yanıtı çok azalmış, NK öldürme gücü azalmış (çok nadiren normaldir), spesifik antikor yanıtı çok azalmış veya yoktur. Akciğer radyografisinde timus gölgesi saptanamaz.

**JAK3 (Janus Associated Kinases) Eksikliği:** Otozomal resesif geçişli bir (T-B+NK-) SCID formudur. İlk defa 1995 yılında tanımlanmış olup tüm SCID'lerin %10 ile %20'sini oluşturduğu belirtilmektedir. Sitokinlerin lenfosit yüzeyindeki spesifik reseptörlerle etkileşimi sonucunda, hücre içi sinyal iletiminde görev yapan tirozin kinazlarda fosforilasyon meydana gelir. Bu tirozin kinazlara 'Janus Associated Kinas' (JAK) ailesi denir. Otozomal resesif T-B+ SCID'li hastalarda 19p13.1'de lokalize JAK3 genindeki mutasyon nedeniyle JAK3 proteinin eksik olduğu ve buna bağlı olarak da hücre içi sinyal iletiminin defektif olduğu gösterilmiştir.

**IL-7R $\alpha$  eksikliği:** IL-7 reseptörünün  $\alpha$  zincirindeki defekte bağlı olarak gelişen nadir bir SCID formudur. İlk defa 1998 yılında tanımlanmış olup otozomal resesif geçiş göstermektedir. Fenotipik olarak XSCID ve JAK3 eksikliğine benzer, fakat farklı olarak NK hücre gelişimi ve sayısı normaldir (T-B+NK+).

### **2.1.2 T-B- SCID:**

**Komplet RAG1 ve RAG2 Eksikliği:** Rekombinaz aktive edici gen (RAG) 1 ve 2 eksikliği ilk defa 1996 yılında tanımlanmış olup otozomal resesif geçiş göstermektedir. T lenfosit reseptör (TCR) molekülleri ve antijen spesifik immünglobulinlerin antijen bağlayan formları değişken reseptör zincirleri içerir. Bu farklı değişken parçalar DNA'daki rekombinasyon sonucunda değişerek farklı antijenleri tanıma kapasitesi kazanır. Bu rekombinasyonu RAG 1 ve RAG 2 proteinleri sağlar. Bunların eksikliğinde T ve B lenfosit gelişimi erken dönemde dururken NK hücreleri etkilenmez (T-B-NK+ SCID). Her iki gen de 11p13 kromozomunda lokalizedir. Tüm SCID'lerin %10-20'sini oluştururlar.

**Pürin Metabolizması Eksiklikleri (ADA ve PNP eksikliği):** Adenosin deaminaz (ADA) ve purin nükleosid fosforilaz (PNP), lenfoid hücre gelişimi ve fonksiyonlarında gerekli olan purin nükleosid metabolizmasında görevli iki önemli enzimdir. Bu enzimlerin eksikliğinde toksik metabolitler birikmekte ve lenfosit gelişimi olumsuz etkilenmektedir.



ADA eksikliği ilk defa 1972 yılında bildirilmiş olup, otozomal resesif SCID'lerin %40'ını tüm SCID'lerin %10-20'sini oluşturmaktadır. PNP eksikliği ise daha nadirdir. Bu hastalarda SSS anormalliklerine diğer SCID'li hastalardan daha sık rastlanmaktadır. Persistan ve açıklanamayan lenfopenisi olan çocuk ve adultların, tekrarlayan enfeksiyon hikayesi de varsa ADA eksikliği yönünden araştırmaları gerekir. Yaygın suççuğu enfeksiyonu sıklıkla gözlenmektedir. Hastaların 1/3'üne otoimmün sitopeni ve lupus benzeri sendromlar eşlik etmekte ve daha çok motor fonksiyonların etkilendiği çeşitli tipte nörolojik anormallikler saptanmaktadır. Normal koşullarda ADA ve PNP aktivitesi plazmada çok düşüktür. Bu nedenle hastaların tanısı kan veya kemik iliğinden elde edilen mononükleer hücrelerde veya eritrositlerde enzim aktivitesine bakılarak konmaktadır. Eritrositlerde dATP'nin yükselmesi ADA eksikliği için patognomoniktir. PNP eksikliği için de serumda ürik asit düzeyinin düşük olması bir uyarıcıdır. Her iki hastalığın prenatal tanısı, koryon villus hücrelerinde enzim aktivitesi veya moleküler genetik çalışmalarla konabilmektedir.

ADA ve PNP eksikliğinin tedavisi hematopoetik kök hücre naklidir. Diğer SCID'lerden farklı olarak HLA-uygun donörü olmayanlarda veya transplantasyonu başarılı olmayanlarda alternatif tedavi, enzimi yerine koyma tedavisidir. Bu tedavi de sığırda elde edilen ve polietilen glikol ile indüklenmiş ADA (PEG-ADA) kullanılır. Bu tedaviyle birçok hastada iyileşme sağlanmıştır. Tipik olarak T hücre sayısı ve mitojenlere cevapta artış olur. 3-4 ayda göğüs grafisinde timus gölgesi görünür hale gelir.

**Retiküler Disgenesis:** Hücrel ve hümoral immün yetmezlikle birlikte granülositer serinin de yokluğu ile karakterize, erken ölümle sonuçlanan bir SCID varyantı olarak kabul edilmektedir. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılmaz ise yaşamın ilk aylarında, hatta ilk günlerinde kaybedilirler.

### **2.1.3. Omenn Sendromu (Kısmi RAG1 ve RAG2 Eksikliği ):**

Nadir görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalık olup, ilk defa 1965 yılında Omenn tarafından tanımlanmıştır. Klinik olarak SCID'ın diğer tiplerinden farklılık gösterir. Parsiyel RAG mutasyonu kısıtlı sayıda T ve B lenfosit maturasyonu ile T lenfosit alt gruplarında aktivasyon bozukluğuna neden olur. Hastalık erken dönemde eritrodermi, hepatosplenomegali, lenfadenopati, ateş, inatçı ishal ve büyüme

geriliği ile kendini gösterir. Protein kaybettiren ishal ile birlikte eksudatif eritrodermi ve ödeme sebep olabilir. Alopesi sık görülür. Bu enfeksiyonlar ve ağır malnütrisyon başlıca ölüm sebebidir. Diğer SCID'li çocuklarda maternal T lenfositlere veya irradiye edilmemiş kan transfüzyonuna bağlı olarak GVHD görülebilir ve bu klinik olarak Omenn sendromunu taklit edebilir. Klinik benzerliklerinden dolayı bu duruma Omenn-like hastalık da denmektedir.

Serum IgE seviyesinde belirgin artış vardır. Aşırı IgE sekresyonunun nereden kaynaklandığı bilinmemektedir. Serum IgG, IgA, IgM seviyeleri düşüktür ve antikor cevapları belirgin derecede azalmıştır fakat tam bir yetmezlik yoktur.

Tedavisi hematopoetik kök hücre transplantasyonudur. Diğer SCID'li hastalardan farklı olarak Omenn sendromlu hastalarda, aktive T hücreleri, verilen hematopoietik hücrelerin yerleşmesini (engraftmanı) engellerler. Graft reddi ihtimali yüksektir.

#### **2.1.4. ZAP-70 Eksikliği:**

Nadir görülen bir otozomal resesif SCID formu olup ilk defa 1994 yılında tanımlanmıştır. 2q12 kromozomunda lokalize ZAP-70 (Zeta-chain-associated protein kinase) genindeki bozukluğa bağlıdır. ZAP-70 bir protein tirozin kinaz olup TCR sinyal iletiminde rol alır. Hastalarda diğer SCID'lerden farklı olarak lenfositoz görülmektedir.

#### **2.1.5. Major histocompatibility complex (MHC) Klass I (HLA- A B C) eksikliği:**

Süt çocukluğu döneminden sonra tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve buna bağlı kronik akciğer hastalıkları ile seyreden immün yetmezliktir. Hastaların periferik T ve B lenfosit sayıları normaldir. Lenfositlerde HLA-A B C ekspresyonu düşüktür.

#### **2.1.6. Major histocompatibility complex MHC Klass II (HLA DR) eksikliği:**

Otozomal resesif geçişlidir. MHC class II molekülündeki transkripsiyon faktörlerinden birinde (CIITA veya RFX5, RFXAP, RFXANK genleri) mutasyona bağlı olarak gelişir. Dolaşımdaki T ve B hücre sayıları normaldir fakat HLA-DR ekspresyonu düşüktür. Hipogamaglobulinemi ile birlikte B ve T hücre fonksiyonları ağır derecede bozuktur. Sıklıkla kronik kriptosporidium enfeksiyonu ile ilişkili olarak karaciğer fonksiyonlarında bozukluk saptanmaktadır.

### **2.1.7. DNA Ligaz IV Eksikliği:**

T ve B hücrelerinde azalma ile birlikte klinik olarak mikrosefali, iyonize radyasyona artmış hassasiyet ve fasiyal dismorfizm gözlenmektedir.

### **2.1.8. CD3 $\gamma$ Eksikliği:**

T lenfositlerin antijenleri tanınmasını sağlayan, TCR (T hücre reseptör)-CD3 reseptör kompleksi olarak adlandırılan, membran proteinlerinin, ekspresyonu veya işlevlerindeki bir bozukluk kombine immün yetmezliğe yol açmaktadır.

**SCID de prenatal tanı:** Ailede ağır kombine immün yetmezlik hikayesi varlığında mutlaka yapılmalıdır. Fetal kan örneğinde T hücrelerin bulunmadığının gösterilmesi, ağır kombine immün yetmezlik prenatal tanısında yardımcı bir yöntem olabilir. Linch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SCID'li 3 fetusun T hücre sayısı 100 mm<sup>3</sup> den azken, immunolojik açıdan sağlıklı 12 fetusda bu değer 2500 /mm<sup>3</sup> bulunmuştur (12).

Adenozin deaminaz (ADA) enzim yetersizliği ve pürin nükleozid fosforilaz eksikliğinin olduğu SCID tiplerinde prenatal tanı amniosentez, koryonik villus örnekleri ve fetal hücre kültürlerinin analizi ile mümkün olmaktadır. Fetal eritrositlerde azalmış ADA aktivitesi ve artmış dATP seviyeleri görülmüştür (13).

### **2.1.9 Ağır Kombine İmmün Yetmezlikte Tedavi:**

Ağır kombine immün yetmezlikte tekrarlayan ve ağır enfeksiyonlara yönelik olarak antibiyotik, antifungal ve antiviral ajanların kullanılması hastalığın prognozunu arttırmaktadır. P.carinii profilaksisi için trimetoprim-sulfometaksazol, mantar enfeksiyonları profilaksisi için de itrakonazol, ketokanazol veya fluconazol'dan biri başlanmalıdır.

Hastalara, antikor üretemedikleri için 3 haftada bir 400 mg/kg dozunda intravenöz immünglobulin (IVIG) verilmelidir. Aile hastalık hakkında bilgilendirilmeli ve hastalar enfeksiyon kaynaklarından uzak tutulmalıdır. Büyüme geriliği ve malnütrisyonu önlemek için uygun rejim önerilmelidir.

Hastalara hiçbir aşı yapılmamalıdır. Özellikle canlı atenüe aşılar, (kızamık, polio, rubella, kabakulak, varisella, BCG) hastalara ve ailelerine kesinlikle uygulanmamalıdır. Önceki çocukta SCID hikâyesi varsa prenatal tanı yoluna gidilmelidir. Kord kanı ileride yapılabilecek gen tedavisi için dondurularak saklanabilir. Kan ve kan ürünleri verilmesi gerekiyorsa özellikle CMV olmak üzere tüm viral serolojiler taranmalı ve bu ürünlere 3500 rad ışın uygulanmalıdır.

### **2.1.10. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT):**

Doku tipi tam uygun ya da kısmi uygun donörden kök hücre nakli günümüzde tek tedavi yöntemidir. İlk defa 1968 yılında Gatti ve ark. tarafından başarıyla uygulanmıştır. Doku tipi tam uygun bir verici varlığında, kemik iliği nakli öncesi kemoterapötik hazırlama rejimine gerek yoktur. Bu avantaj, bu ilaçların sebep olabileceği nötropeni, eritrosit ve trombosit transfüzyonu bağımlılığı, mukozit, venooklüziv hastalık, busulfana bağlı akciğer hasarı, büyümenin baskılanması, kısırılık ve sonradan gelişebilecek kanser gibi yan etkileri ortadan kaldırır.

EBMT (Avrupa Kan Ürünü ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu) verilerine göre, kemik iliği, periferik kök hücre ya da kord kanı ile nakli yapılan 475 SCİD'li hastada üç yıllık sağkalım oranları doku tipi tam uygun grup için %77, doku tipi 1-2 antijeni uygunsuz grup için %54 'tür (14). Transplantasyon ne kadar erken yapılırsa başarı şansı o kadar fazladır.

Gen tedavisinin başarıyla uygulandığı ilk grup yine primer immün yetmezlik hastalıkları olup X geçişli SCİD ve ADA eksikliğine bağlı SCİD'li hastalarda tam immünolojik düzelme sağlanmıştır.

### **2.2. ANTİKOR EKSİKLİĞİNE BAĞLI İMMÜN YETMEZLİKLER**

Antikor yetmezlikleri, B hücre gelişimi, olgunlaşma ve/veya işlev bozukluklarının bir çeşidine bağlı olabilir ve bu durum azalmış immüno globulin üretimi ile sonuçlanır. Eksik antikor üretimi artmış duyarlılığa neden olabilir, çoğunlukla tipik olarak üst ve alt solunum sistemini (otit, sinüzit ve pnömoni) içeren bakteriyel enfeksiyonlara neden olur, fakat cilt ve diğer organlarda abse, menenjit, idrar yolları enfeksiyonu ve artrit yapabilir. *Giardia* türlerine bağlı uzamış ishal görülebilir (15).

Reseptör gelişim öncesi-BCR, immüno globulin ağır  $\mu$  zincirlerini, yerine geçen hafif zincirleri (V-preB ve  $\lambda 5$ ), sinyal iletim subünitleri olan  $Ig\alpha$  (CD79a) ve  $Ig\beta$  (CD79b)'yi içerir. Bu kompleks, B cell linker protein (BLNK) ve Bruton tirozin kinaz (BTK) arasındaki hücre içi proteinlerin bir kısmını ilgilendirir (15). BTK (Bruton tirozin kinaz)'daki kusurlar, erken başlangıçlı agamaglobülineminin en yaygın formu olan (%85) X geçişli agamaglobülinemi (XLA) dir (16,17). Lösinden zengin tekrar içeren protein 8 geni (LRRC8) içeren bir kromozomal translokasyon fasiyal dismorfizmle ilişkili pro-B hücre evresinde gelişimsel duraklaması olan konjenital agamaglobülinemisi olan 1 hastada raporlanmıştır (18). Antikor cevabının

olgunlaşmasında iki aşama önemlidir: CSR (Class-switch recombination=izotip değişimi) ve somatik hipermutasyon (SHM) (19). CSR ve SHM'nin her ikisi de germinal merkezlerde meydana gelir ve CD40L-CD40 etkileşimi ve TLR aracılı sinyalleşme gibi benzer sinyaller tarafından tetiklenir (19).

**TABLO-4:** Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler (8).

<p><b>1. B hücre yokluğu yada ileri derece azlığı ile birlikte tüm serum immünglobülinlerde ağır eksiklik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>(a) Btk eksikliği: X' e bağlı agammaglobulinemi ( Bruton hastalığı)</li><li>(b) <math>\mu</math> ağır zincir eksikliği (AR agammaglobulinemi)</li><li>(c) <math>\lambda 5</math> eksikliği (AR agammaglobulinemi)</li><li>(d) Ig<math>\alpha</math> eksikliği (AR agammaglobulinemi)</li><li>(e) Ig<math>\beta</math> eksikliği (AR agammaglobulinemi)</li><li>(f) BLNK eksikliği (AR agammaglobulinemi)</li><li>(g) immün yetmezlik ilişkili timoma</li></ul>
<p><b>2. B hücre sayısı normal/azalmış olmakla birlikte en az 2 serum immünglobülin izotipinde ağır eksiklik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>(a) Yaygın değişken immün yetmezlik (CVİD)</li><li>(b) ICOS eksikliği</li><li>(c) CD 19 eksikliği</li><li>(d) TACI eksikliği</li><li>(e) BAFF reseptör eksikliği</li></ul>
<p><b>3. B hücre sayısı normal olmakla birlikte serum Ig M normal/ artmış , serum IgG ve IgA da ağır eksiklik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>(a) CD 40L eksikliği</li><li>(b) CD 40 eksikliği</li><li>(c) AID eksikliği</li><li>(d) UNG eksikliği</li></ul>
<p><b>4. Normal B hücre sayısı ile birlikte hafif zincir yada immünglobülin eksikliği:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>(a) Ig hafif zincir mutasyon ve delesyonu</li><li>(b) kappa zincir eksikliği</li><li>(c) İzole IgG subgrup eksikliği</li><li>(d) IgA ile birlikte IgG subgrup eksikliği</li><li>(e) Selektif Ig A eksikliği</li></ul>
<p><b>5. Normal B hücre sayısı ve serum immünglobülin düzeyi ile birlikte özgül antikor eksikliği</b></p>
<p><b>6. Süt çocuğu geçici hipogammaglobulinemisi</b></p>

### **2.2.1. B hc yokluğu yada ileri derece azlığı ile birlikte tüm serum immünglobülinlerde ağır eksiklik:**

#### **Btk eksikliği (X' e bağlı agammaglobulinemi -Bruton hastalığı):**

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.

XLA'da bütün serum Ig'leri azalmıştır. Serum IgG seviyesi 100 mg/dl'nin altındadır, nadiren bazı hastalarda IgG 200-300 mg/dl olabilir. Özgül antikor titreleri (izohemaglutininler, antistreptolizin) çok düşük düzeyde veya ölçülemeyecek düzeydedir. Daha önce yapılan aşılarla antikor yanıtı (difteri, tetanoz, boğmaca, H. influenza gibi) oluşmamıştır.

XLA'lı hastalarda B-lenfositlerin sayısı %2'nin altındadır. Maternal IgG nin var olduğu, IgA ve IgM'nin fizyolojik olarak düşük bulunduğu yenidoğan döneminde düşük B hücre sayısı saptanması erkek bebekte teşhis için yeterlidir (20,21). T lenfosit sayısı ve işlevi normaldir. Gecikmiş aşırı duyarlılık deri testlerinin (PPD, candida) sonuçları da normaldir. Hastaların %10-25'inde nütropeni görülmektedir. Akut hastalık esnasında %90, sepsiste %50 oranında saptanır. Antibiyotik tedavisi ile düzelir. Nütropenin nedeni bilinmemektedir (20).

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 siktir. 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(20,22,23).

X'e bağlı agammaglobulinemisi olan hastalarda tedavinin amacı İVİG tedavisi ile IgG'nin serum düzeyini normal veya normale yakın düzeye getirmektedir.

#### **Otozomal Resesif Agammaglobulinemi:**

Otosomal resesif geçiş gösteren ağır bir antikor yetersizliğidir. Hastaların

%50'sinden fazlasında özgül gen tanımlanamamıştır. Bu tabloya  $\mu$ -ağır zinciri,  $\lambda$ 5 hafif zinciri, Ig $\alpha$  (CD79a), Blnk genlerindeki mutasyonların neden olduğu gösterilmiştir (24). Her iki cinste de görülür. Erkek hastalarda ayırıcı tanıda Btk mutasyonunun olmadığı gösterilmesi önemlidir.

### **Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID: Common variable immunodeficiency):**

CVID en sık görülen antikor yetmezliklerinden biridir. CVID insidansı 1/25 000-66 000 arasında değişmektedir (25). Her yaşta ortaya çıkabilen, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, hipogamaglobulinemi, B hücrelerinin varlığına rağmen bozulmuş antikor yanıtları ve normal ya da normale yakın T hücre immünitesiyle karakterizedir. Birçok vakada semptomlar ergenlikten önce ortaya çıkar. Bununla birlikte 1-5 yaş arası erken bir tepe yaptığı da saptanmıştır (26). Semptomların başlaması ile teşhis konulması arasında ortalama 4-6 yıl geçer. CVID genellikle sporadiktir, ancak %20 hastada aileseldir (27). Bazı IgA eksikliği olan vakaların CVID'e dönüştüğü rapor edilmiştir.

CVID'lilerde en sık görülen enfeksiyonlar tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlardır (28). Hemolitik anemi, trombositopeni, artrit, malabsorbsiyon gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilmektedir. Tüm bronşektazili hastaların immün yetmezlik açısından araştırılması uygun olabilir. Bazı CVID'li hastalarda inflamatuvar barsak hastalığı bulgularıyla başvurulabilir ve diyare, malabsorbsiyon ve kilo kaybı görülür. Steatore, folat ve vitamin B12 eksikliği, laktoz intoleransı, generalize disakkaridaz eksikliği, protein kaybettiren enteropati ve villöz dizilim bozulmasıyla kendisini gösteren kronik malabsorbsiyon CVID'li hastalarda sık görülür. Ayrıca CVID'li hastalar başta G. lamblia enfeksiyonu olmak üzere başka enteropatojenlerle de enfeksiyonlara özellikle Salmonella, Shigella ve Campylobacter ile enfeksiyonlara açıktır.

Otoimmün hastalıklar CVID'li hastalarda sık görülürler. Hastaların %20-25'inde tanı sırasında ya da sonrasında bir ya da daha fazla otoimmün hastalık görülebilmektedir. Erişkin CVID'lilerde RA, dermatomyozit, skleroderma, SLE benzeri durumlar tarif edilmiştir (28). Otoimmün hemolitik anemi, İTP, otoimmün nötropeni, pernisiyöz anemi, kronik aktif hepatit, alopesi, parotitis, primer bilier siroz gözlenmiştir (29). CVID'li hastalarda sarkoidoz benzeri ve kesin nedeni bilinmeyen, akciğer, dalak, karaciğer, deri

ve diğ er dokuların kazeifiye olamayan granülo mları gelişebilir. Bu durum TNF polimorfizmi ile ilişkilendirilmiştir.

CVID'de kanser insidansı (başta lenforetiküler ve gastrointestinal maligniteler olmak üzere) 8-13 kat artmıştır.

X-linked agammaglobulinemia (XLA) hastalarına göre yüksek olmakla birlikte serum immünglobulin seviyeleri belirgin düşüktür. IgG seviyeleri nadiren 300 mg/dl'i geçer. IgM ve IgA seviyeleri düşüktür. İzohemaglutinin negatif veya düşüktür ve spesifik antikor cevabı yoktur. Periferik kan lenfosit alt grupları genellikle normaldir. Fakat CD4/CD8 oranı düşük (<1) tür. T hücre fonksiyonunu ölçmekte kullanılan testler CVID'li hastaların %50'sinde normalin altındadırlar.

3-4 haftada bir 400 mg/kg dozda verilen IVIG replasmanıy la enfeksiyonlar kontrol altına alınabilir. Serum IgG düzeylerinin 500mg/dl üzerinde tutulması önerilmektedir (30). Kronik akciğ er hastalığı olan hastalar da IVIG dozu 600-800 mg/kg/ay olacak şekilde arttırılmalıdır. Enfeksiyon riski nedeniyle idrar sondası ve benzeri girişimlerden kaçınılması gerekir. SSS enteroviral enfeksiyonları olanlarda yüksek doz ve intratekal IVIG tedavisi yapılabilir (31). Gereğinde enfeksiyonlara yönelik uygun antibiyoterapi başlanmalıdır.

### **2.2.2 B hücre sayısı normal/azalmış olmakla birlikte en az 2 serum immünglobulin izotipinde ağır eksiklik:**

**ICOS (Inducible costimulator) gen defekti:** Bu gen T hücreleri tarafından eksprese edilir ve eksikliğ inde B hücre farklılaşmasında olumsuz etkilenir. İzotip değ işimi ve hafıza B hücre oluşumu aksar (32).

**BAFF-R (B cell-activating factor receptor ) gen defekti:** İlk kez, tekrarlayan pnömoni, oral moniliazis, hipogammaglobulinemi ile başvuran bir hastada tesbit edilmiştir (33).

**TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin-ligand interactor) gen defekti:** TACI, B lenfositler tarafından eksprese edilir ve 2 ligandla etkileşime girer; B hücre aktive edici faktörü (BAFF) ve bir proliferasyon indükleyici ligand (APRIL). Özellikle APRIL/TACI etkileşimi B hücre aktivasyonunu düzenlemektedir.(34)

**CD19 eksikliğı:** B lenfositlerin yüzeyinde pre ve matüre B hücre reseptörleri ile birlikte CD19, CD21, CD81 ve CD225 gibi ko-reseptörler de bulunmaktadır. CD19



proteini, olgun B lenfositlerinin yüzeyinde CD21, CD81 ve CD225 ile birlikte bir kompleks oluşturmaktadır. Bu kompleks ise B hücre reseptörü ile birlikte görev yapmakta ve antijen ile uyarı sonrasındaki olayları düzenlemektedir.

### **2.2.3. B hücre sayısı normal olmakla birlikte serum Ig M normal/ artmış , serum IgG ve IgA da ağır eksiklik :CD 40L, CD40,AID ve UNG eksikliği:**

Adezyonda rol oynayan hücre yüzeyi moleküllerinden olan ve aktive CD4+ lenfositlerce eksprese edilen CD40 ligandının; B hücre proliferasyonu, farklılaşması ve izotip değişmesinde önemli görevleri vardır. Eksikliği, immünglobülinlerin sınıf dönüşümünde bozukluk, yetersiz sinyal iletimini ya da bozulmuş aktivasyon ile sonuçlanır.

CD40 ligandının eksikliği veya bozukluğunda ve CD40'la aktive olmuş sistidin deaminazın (AID) ya da urasil-DNA glikozilazın (UNG) defektlerinde, B lenfositlerinin Ig üretiminde IgM'den IgA ve IgG geçişinde sorun olur. Hiper-IgM sendromu olarak da adlandırılan bu tablo tekrarlayan bakteriyel ve fırsatçı ajanlarla solunum yolu enfeksiyonları, P. carini pnömonisi ve Cryptosporidium enfeksiyonları ile gider (35). Serumda artan veya normal IgM ile azalmış IgA, IgG, IgE seviyeleri tipiktir. B ve T lenfosit sayıları ise ekseriya normaldir.

### **2.2.4. Normal B hücre sayısı ile birlikte hafif zincir yada immünglobülin eksikliği: Selektif IgG alt grup eksiklikleri:**

IgG nin dört alt türü vardır. Total IgG düzeyi normal veya normale yakın olduğu halde bir veya birkaç IgG alt grupta eksiklik olmasıdır. IgG alt grup düzeyinin yaşa göre olması gereken değer 2 SD altında olması gerekmektedir. Normal düzeyler yaşa ve topluma göre farklılık gösterir ve o toplum için yaşa uygun referans değerler kullanılmalıdır. Normal populasyonun %20'sinde bir veya iki IgG alt grup düzeyi düşük bulunmaktadır. Birçok IgG alt grup eksikliği olgusu asemptomatiktir. IgG alt grup eksikliği tekrarlayan enfeksiyon ve antikor yanıtında defekt ile birlikte ise, klinik olarak önem taşır.

IgG1 alt grup eksikliklerinin çoğu panhipogamaglobulinemi ile birlikte dir. Bunun nedeni IgG'nin %70'ini IgG1'in oluşturmasıdır. IgG alt grup eksikliği genellikle tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu veya astım, bronşit, bronşiektazi gibi akciğer problemi olan olgularda tanımlanır (36) .

IgG2 eksikliği çocuklarda en yaygın olan ve tekrarlayan enfeksiyonlarla

en sık birlikte olan alt grup eksikliğidir (36). Polisakkarid antijenlere karşı gelişen antikorların çoğu IgG2 içerdiğinden, IgG2 eksikliği bozulmuş polisakkarid yanıtıyla birlikte dir.

Bir ya da daha fazla alt grup eksikliği olan ve normal antikor yanıtı gösteren asemptomatik bireylere tedavi gerekmez. Çünkü bu hastaların çok az bir yüzdesinde (özellikle G1, G2, G3 eksikliklerinde) CVID gelişebilir (36).

### **Selektif IgA eksikliği:**

Salgısal IgA yokluğu ve serum IgA düzeyinin 7 mg/dl altında olması ile karakterize bir hastalıktır. IgA eksikliği nedenleri değişikdir ve 3 mekanizma tanımlanmıştır (37).

1. İntrinsik B hücre defekti
2. IgA'nın supressör T hücreleri ile baskılanması
3. IgA yapımında T hücre yardımının selektif olarak gerçekleşmemesi

Dolaşımda B hücre sayısı normal olduğundan IgA sentezinde veya salınmasında bir defekt olabileceği düşünülmektedir. Altıncı kromozomun kısa kolunun 21. segmentinde bulunan genin selektif IgA eksikliğine neden olduğu bildirilmiştir (38). IgA eksikliği Ataksi-Telenjektazi ve IgG alt grup eksikliği gibi diğer immünolojik anormalliklerle birlikte görülebilir. Fenitoin, sulfasalazin, hidroksiklorokin ve D- penisilinamin gibi ilaçlara ikincil de oluşabilir. Hastaların çoğunda sinopulmoner enfeksiyonlar, alerjik ve otoimmün hastalıkların sıklığında artış saptanmıştır. Olguların %85'inde tekrarlayan enfeksiyonlar vardır. Çoğu H. influenza 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 bronşiektazi görülebilir. Giardia lamblia'ya bağlı kronik diyare sıklıkla gözlenir. Çocuklarda semptomlar hayatın ilk yılında ortaya çıkmakta ama IgA'nın fizyolojik düşüklüğü nedeni ile tanı 2 yaşına doğru konmaktadır. Solunum yolu enfeksiyonları ya erişkin yaşta kaybolmakta ya da ömür boyu devam etmektedir.

Bazı semptomatik olgularda IgA eksikliğine karşı oluşan kompensatuvar bir yükselme nedeniyle IgE düzeyi yüksek bulunabilir. Bu olgularda üst solunum yolu enfeksiyonları dışında alerjik veya astmatik şikayetler artmıştır. Selektif IgA

eksikliğinin atopi ile kuvvetli ilişkisi vardır. IgA eksikliğinde blokan IgA antikorları olmaması nedeni ile allerjik reaksiyonların arttığı ve buna bağlı ağır astım bildirilmiştir.

IgA eksikliği olan olgular anti-IgA, anti-IgG veya anti-IgE antikorları oluşturabilirler. Hastaların %30'unda anti IgA antikorları gelişmektedir. Bu hastalarda IgA içeren kan veya plazma transfüzyonu sonucu istenmeyen reaksiyonlar gözlenebilir. Yüksek (1:1000'den fazla) anti-IgA düzeyi olan hastalar anaflaksi geçirebilir. Düşük (1:256'dan az) anti-IgA titresi olan hastalarda ise döküntü ve ürtiker ortaya çıkabilir.

Çölyak hastalığı, glomerülonefrit ve romatizmal hastalıkların görülme oranında artış saptanmıştır. İnsüline bağımlı DM, immün trombositopenik purpura (ITP), otoimmün hemolitik anemi gibi otoimmün hastalıklar normal bireylere göre daha sık görülmektedir (39). Ayrıca bu hastalarda retikulum hücreli sarkom, özofagus ve akciğerde skuamöz hücreli sarkom ve timoma gibi malignitelerin görülme sıklığı artmıştır.

#### **2.2.5. Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi:**

Yaşamın ilk 3-6 ayları arasında normal olarak görülen fizyolojik hipogammaglobulinemi döneminin uzaması transient (geçici) hipogammaglobulinemi (THI) olarak tanımlanır. Diğer Ig düzeylerinde azalma olsun yada olmasın IgG nin yaşa göre belirlenen düzeyin 2 SD altında olması önemlidir. Son yayınlarda bir ya da daha fazla Ig'nin immün yetmezlik sınırında düşük olması, hücresel ve diğer immün yetmezliklerin klinik ve laboratuvar olarak olmadığına gösterilmesinin kriter olarak kabul edilmiştir.

Yenidoğanların serum Ig düzeyleri 3. trimesterde plasenta yoluyla anneden geçen IgG'den oluşur. Doğum sonrasında maternal kaynaklı IgG düzeyleri hızlı bir şekilde azalmaya başlar. 3-6 aylarda en düşük düzeyleri olan yaklaşık olarak 400 mg/dl ye ulaşır. Bu dönemde çocuk hala kendi Ig'lerini üretmeye başlamamıştır ve imünglobulin düşüklüğünün devamı fizyolojik hipogammaglobulinemi olarak kabul edilir. Bir yaşına gelince toplam IgG düzeyi yetişkinin yaklaşık %60'ına ulaşır. IgA, IgM, IgD, IgE'nin normal şartlarda plasental geçişi yoktur. Kord kanında IgM ya da IgA düzeyinin yükselmesi intrauterin enfeksiyon varlığını düşündürür. Normal infantta doğumdan sonraki ilk bir ay içerisinde yeni çevrenin yoğun antijenik stimülasyonuna cevap olarak IgM düzeyi hızla artar. 1 yaş sonunda erişkin düzeyin %60'ına

ulaşmıştır. IgA düzeyinin artışı daha yavaştır. 1 yaş sonunda erişkin dönemin %20 düzeyine ulaşılmıştır. Bu artış adölesan döneme kadar devam eder.

TH1 nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte, B hücrelerinin matürasyonunda gecikme, yardımcı T hücre (CD4+) matürasyon defekti, sitokinler arasındaki düzensizlikler olabilir.

Klinik takipte, ilk grup hasta iyi tanımlanmış diğer immun yetmezlikli hastaların yakınlarından oluşur. Çoğunun sağlığı iyidir ve tekrarlayan enfeksiyon hikayesi yoktur. Tanı sadece Ig düzeyinin taranması sebebiyle konulmuştur. Bu hastaların Ig düzeyleri normale döner ve klinik olarak asemptomatik kalırlar. İkinci grup hasta ise yaşamın erken dönemlerinden itibaren başlayan tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle saptanan hastalardır. En sık başvuru sebebi tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (%50-93). Laboratuvar bulguları;

1-Serum IgG düzeyleri yaşa göre belirlenmiş olan normal düzeylerin 2 standart sapmanın altındadır. Sıklıkla IgA düzeyi ve bazen IgM düzeyinde de düşüklükler görülebilir. Bazı hastalarda her 3 ana Ig tipinde düşüş görülebilmektedir.

2-Flow-sitometrik olarak T, B, NK hücrelerinin ölçümleri normal persentil aralığındadır. CD3+ ve CD4+ T lenfositlerinin oranı biraz azalmış olabilir ama T hücre sayısı ve fonksiyonları normaldir.

3-Tetanoz toksini, difteri toksini, polio, H. influenzaya karşı oluşan antikor cevabı bağışıklığı sağlayacak düzeydedir. İzohemaglutinin titreleri (Anti-A ve Anti-B) normal düzeydedir.

Yapılan araştırmaların çoğunda spontan klinik düzelmenin 9-15. aylarda olduğu, laboratuvar olarak normal Ig düzeylerine 2-4 yaşlarında ulaşıldığı bildirilmektedir. Bununla birlikte sınırlı sayıda hastada düşük Ig düzeylerinin 5 yaşa kadar devam ettiği gösterilmiştir.

İkinci grup hastalar da 3 gruba ayrılabilir; Birinci ve en yaygın grup yaş büyüdükçe az enfeksiyon geçiren ve normal serum Ig düzeyi, IgG subgrupları ve spesifik antikor üretimine sahip hastalardan oluşur. Bunların bazılarında başlangıçta spesifik antikor yanıtı düşük, ancak aşılama ile cevap normaldir. Bu durum 10 yıl kadar sürebilir ve geçici bir fazdır. İkinci grup tekrarlayan enfeksiyonlardan yakınan ve IgG düzeyleri düşük kalan ve aşılama rağmen yeterli antikor yanıtı veremeyenlerden

oluşur. Bu hastalar IVIG replasmanı gerektirir. İnfant döneminde ortaya çıkması alışılmadık olmasına rağmen bu hastalar CVID olarak kabul edilirler. Üçüncü grup normal serum IgG düzeyine rağmen ciddi enfeksiyon geçirmeye devam eden gruptur. Aşılamaya yeterli ancak kısa süreli cevap verirler, normal IgG'ye rağmen bu gruptakiler bundan dolayı disgammaglobulinemia olarak sınıflandırılabilir (36).

Çoğu hastada bakteriyal enfeksiyonlarda sadece antibiyotik tedavisi yeterlidir. Sık tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda profilaktik amaçlı antibiyotik tedavisi verilebilir. Bu çocuklarda rutin aşılamaya devam edilir.

### 2.3.DİĞER İYİ TANIMLANMIŞ İMMÜN YETERSİZLİK SENDROMLARI :

**TABLO-5:** Diğer iyi tanımlanmış immün yetersizlik sendromları (8).

<b>1. Wiskott-Aldrich sendromu</b>
<b>2. DNA tamir defektleri:</b> (a) Ataxi-Telenjipektazi (b) Ataxi-Telenjipektazi Like Disease (c) Nijmegen breakage sendromu (d) Bloom sendromu (e) ICF (Immünodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies) sendromu
<b>3. Timik defekt ( Di-George anomalisi-22q 11 delesyonu)</b>
<b>4. immün osseöz displazi:</b> (a) Kıkırdak- saç hipoplazisi (b) Schimke sendromu
<b>5. Comel-Netherton sendromu</b>
<b>6. Hiper Ig E sendromu (HİES)</b> (a) Otozomal dominant HİES ( Job sendromu) (b) Otozomal resesif HİES
<b>7. Kronik mukokutanöz kandidiyazis</b>
<b>8. Hepatik venokluzif hastalık ile immünyetmezlik</b>
<b>9. XL- Diskeratozis Konjenita (Hoyeraal-Hreidarsson sendromu)</b>

#### 2.3.1. Wiskott-Aldrich Sendromu:

Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS), ilk kez 1937'de Wiskott tarafından üç erkek kardeşte doğumdan kısa süre sonra ortaya çıkan trombositopeni, kanlı diyare, egzema ve tekrarlayan kulak enfeksiyonları ile giden bir sendrom olarak tanımlanmıştır. 1954'de Aldrich X'e bağlı genetik geçişi sendroma eklemiş, hastalığa ait immün sistem bozuklukları 1968'den sonra tanımlanmıştır. İlerleyen yıllarda klasik

bulguları gösteren olguların yanında, yalnız trombositopeni ile giden hafif olguların varlığı dikkati çekmiş ve bu klinik tablo X'e bağlı trombositopeni (XLT) olarak adlandırılmıştır.

WAS, 105-106 canlı doğumda bir görülür (40). Klasik WAS, trombositopeni, egzema ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterizedir. Ancak bu klasik triad tanıda olguların yalnız %30'unda görülmektedir. İlk bulgular sıklıkla doğumdan itibaren gelişen peteşi, ekimozlar ve kanlı diaredir. Sünnet sonrası kanama ilk fark edilen semptom olabilir. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ilk 6 ay içerisinde görülmeye başlar. Olguların yaklaşık %80'inde saptanan egzemanın şiddeti değişkenlik gösterir. Otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların WAS'da %40-72 oranında görüldüğü bildirilmiştir (41,42). Otoimmün hemolitik anemi en sık gelişen otoimmün hastalık olup WAS'lı olguların % 36'sında ve genellikle 5 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Kanser gelişim sıklığı da artmıştır.

Labaratuvar bulguları: Trombositopeni ( $<70.000/mm^3$ ), MPV'de azalma (3.8-5 fl), progresif lenfositopeni, normal IgG, azalmış IgM, artmış IgA ve IgE düzeyleri, polisakkarit antijenlere azalmış antikor yanıtı, çeşitli uyarılara azalmış lenfoproliferatif yanıt, doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesinde azalma, monosit kemotaksisi ve fagositozda azalmadır. Klasik WAS olgularında prognoz kötüdür. enfeksiyonlar %44, malignite gelişimi %26, kanama ise olguların %23 'ünde ölüm nedeni olmuştur (41).

Tek tedavi yöntemi hematopoetik kök hücre transplantasyonudur. WAS'lı olguların çoğunda immünglobulin düzeyleri nispeten normal olmasına karşın, defektif spesifik antikor yanıtı nedeniyle profilaktik IVIG kullanımı önerilmektedir (40,41). Egzemanın tedavisinde topikal steroidler ve nonsteroid antiinflamatuvar ajanlardan yararlanılabilir (40).

### **2.3.2. Ataksi -Telenjektazi:**

Ataksi-Telenjektazi (A-T); ilerleyici serebellar ataksi, okülokütanöz telenjektaziler, humoral ve hücreyel immün yetmezliğe bağlı tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, iyonize radyasyona aşırı duyarlılık ve kanser gelişimine yatkınlıkla karakterize nadir görülen ve otosomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır (43). Görülme sıklığı 1/40.000-100.000 arasında bildirilmiştir (44). Sorumlu gen (ATM), 11. kromozomun uzun kolunda (11q22-23) dır. Hasta ve heterozigot

taşıyıcıların hücrelerinde iyonize edici ışınlarla karşı artmış duyarlılık, DNA onarımında bozukluk ve sık olarak kromozom anomalileri bulunur. Radyasyona bağlı kromozomal kırılma ve translokasyonlara yatkınlık vardır (43). A-T'de ilk bulgu, çocuğun yürümeye başlamasıyla fark edilen serebellar ataksidir. İlerleyici özellik gösterir ve olguların çoğu 10 yaş civarında tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelirler. A-T olgularında görülen serebellar ataksinin nedeni Purkinje hücreleri ve granüler hücrelerde görülen serebellar dejenerasyondur. Okülokütanöz telenjiektaziler nörolojik semptomların başlangıcından birkaç yıl sonra ve genellikle bulbar konjunktivada ortaya çıkar. Telenjiektaziler burun üzerinde, kulak, kepeğinde, dizde ve dirsekte de bulunabilir. A-T olgularında değişik düzeylerde humoral ve hücreyel immün yetmezliğe bağlı olarak tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar görülür.

A-T olgularının üçte birinde lenforetiküler veya epitelyal kanserlerin geliştiği bildirilmektedir (45). Küçük çocuklarda tipik olarak B hücre kökenli maligniteler; ALL veya B-hücre kökenli lenfoma gelişirken, adolesan dönemde T hücre kökenli lenfoma ve lösemilere daha sık rastlanmaktadır. Mental retardasyon sıklıkla A-T'li olgularda rapor edilmiş olmasına rağmen, motor yeteneklerdeki bozulmanın konuşma ve yazma üzerine etkisi göz önüne alınarak değerlendirildiğinde A-T olgularının çoğunun normal zeka düzeyine sahip oldukları gösterilmiştir. Alfa fetoprotein (AFP) düzeyi olguların %95'inden fazlasında yüksek olmasına karşın normal AFP düzeylerine sahip A-T olguları da gösterilmiştir (45).

A-T tedavisi henüz yoktur. Enfeksiyonların erken ve uygun antibiyotiklerle tedavisi gereklidir. Oksidatif stresin yaratacağı hasarı önlemeye yönelik antioksidanların kullanımı önerilebilir. Prognoz kötüdür.

### **2.3.3. Nijmegen Breakage Sendromu**

Nijmegen Breakage Sendromu (NBS); mikrosefali, tipik yüz görünümü "bird face; kuş yüzü", gelişme geriliği, immün yetersizlik ve kanser gelişimine yatkınlıkla karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren bir kromozomal instabilite sendromudur. NBS geni 8q21'de lokalize edilmiş ve nibrin ya da NBS1 olarak adlandırılan proteini kodladığı gösterilmiştir.

Olguların %60'ında hafif-orta düzeyde mental retardasyon saptanmıştır ve yarısında klinodaktili veya sindaktili gibi minör malformasyonlar saptanır. Anal atrezi, hidronefroz, kalça displazisi de nadir olarak bildirilmiştir (46).

NBS olgularında kanser gelişim riski artmıştır. Kanser tipleri arasında lenfomalar birinci sırayı almaktadır. NBS olgularında AFP düzeyi normaldir. Spesifik tedavisi yoktur. Enfeksiyon sıklığını azaltmak için profilaktik IVIG ve antibiyotik kullanılabilir.

#### **2.3.4. Bloom Sendromu:**

Düşük doğum ağırlığı, büyüme geriliği, güneş ışığına duyarlılık, iyi belirlenmiş hiper ve hipopigmente deri lezyonları, malar hipoplazi, yüzde telanjiektazi ile karakterize 11q23'da haritalanmış nadir görülen otozomal resesif geçişli kromozomal instabilite sendromudur. Erken çocukluk döneminde diyabet gelişebilir. Lösemi ve lenfoma riski çok artmıştır ve genellikle de ölümün en sık nedenidirler. Hem humoral hem de hücrel immün yetmezlik bulunabilir ve uzamış düşük IgM seviyeleri bildirilmiştir. IgM+ B hücreleri normal sayılardadır, IgM salgılanması için B hücre olgunlaşmasında defekt görülür (36).

#### **2.3.5. ICF Sendromu:**

(ICF) 'Immündeficiency, centromeric region instability, facial anomalies' sendromu, değişken düzeyde immün yetersizlik, hafif yüz anomalileri ve 1,9,16. kromozomları içeren kromozomal instabilite ve sentromerik dekonduksiyon ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren nadir görülen bir sendromdur. ICF lokusu 20. kromozomun uzun kolunda lokalize edilmiştir. Olguların çoğunda humoral, bir bölümünde ise kombine immün yetersizlik söz konusudur (47).

#### **2.3.6. Di George Sendromu (22q11 Delesyon Sendromu):**

Di George Sendromu (DGS) ilk kez 1965'te Di George tarafından timus ve paratiroid bezlerin yokluğu ile giden bir sendrom olarak tanımlanmış, 1979'da Conley ve arkadaşları fasiyal dismorfizm ve kardiyak defektleri sendroma eklemiştirler. İlerleyen yıllarda olguların %90'ında 22q11 delesyonunun olduğunu gösterilmiştir. DGS ile benzer fenotipik özellikler gösteren velokardiyofasiyal sendrom (VCFS) ve kono-trunkal anomali yüz sendromlarında (CTAFS) da aynı delesyonun gösterilmesi, bu 3 klinik tablonun, aynı hastalığın fenotipik varyantlarını oluşturduğunu göstermiş ve bu hastalık 22q11 delesyon sendromu olarak



adlandırılmıştır. 22q11 delesyon sendromu en sık görülen genetik sendromlardan biridir. İnsidansı değişik çalışmalarda 3000-6000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (48).

22q11 delesyonu bulunan olguların %80'inde immün sistem değişik derecelerde etkilenir. Olguların çoğunda timik hipoplaziye bağlı T hücre sayıları düşüktür. Olguların %1'inden oluşan ve T hücre sayısının çok düşük, fonksiyonunun bozuk olduğu grup komplet DGS, T hücre sayısının düşük ancak fonksiyonların normal olduğu grup ise parsiyel DGS olarak sınıflandırılmaktadır (49). Parsiyel DGS'li hastalarda anormal lokalizasyonlu veya küçük hacimli bir timus vardır. Parsiyel DGS olgularında T hücre sayısı genellikle yaşla düzelmeye gösterir. Komplet DGS olguları ise kök hücre veya timus transplantasyonu yapılmazsa kaybedilirler.

Olguların %17-66'sında görülen hipokalsemi sıklıkla yenidoğan döneminde semptom verir ve genellikle hayatın ilk yılı içerisinde paratroid bezlerin oluşumu ile düzelmeye gösterir (49). Az sayıda olguda ileri yaşlarda da kalsiyum desteği gerekebilir. Son yıllarda erişkin yaşlarda konvülsiyon veya tetani ile gelen ve DGS tanısı alan olgular bildirilmiştir (50). Fallot tetralojisi, interrupted aortik ark, VSD, trunkus arteriozus sıklıkla saptanan kardiyak anomalilerdir. Hemen her çeşit kardiyak anomali bu sendromda bildirilmiştir.

22q11 delesyon sendromunda konuşmada gecikme, öğrenme güçlüğü en sık rastlanılan bulgulardandır. Bu çocukların okul başarıları düşüktür. Prenatal tanı amniyotik hücre veya korion villus kültürlerinde FISH yöntemiyle delesyonun gösterilmesiyle mümkündür.

### **2.3.7. Kıkırdak saç hipoplazisi:**

Orantısız boy kısalığı, metafizyel displazi, saç değişiklikleri ve değişik derecede immün bozuklukla karakterize otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. RMRP (Ribonuclease mitochondrial RNA processing) gen defekti sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir (51).

### **2.3.8. Schimke Sendromu:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu, spondiloepifizyal displazi ve immün yetmezlikle karakterize, otozomal resesif bir sendromdur. SMARCAL 1 gen mutasyonu tespit edilmiştir (52).

### **2.3.9. Comel-Netherton Sendromu:**

Trikoreksis, iktiyoziform eritrodermi ve atopiye yatkınlıktan oluşan otozomal resesif bozukluktur. Gecikmiş cilt hipersensitivite ve mitojen yanıtında ve fagositozda bozukluk gelişebilir. Hastaların %10' un da IgE artışı görülür. SPINK 5 adlı serin proteaz inhibitörünü kodlayan gende mutasyon saptanmıştır (51).

### **2.3.10. Hiper IgE sendromu:**

Tekrarlayan stafilokok ve kandida enfeksiyonları, pnömoni, ekzematöz deri lezyonları, eozinofilik püstüler follikülit benzeri görünüm ve aşırı yüksek serum IgE seviyesi ile karakterize nadir görülen bir primer immün yetmezlik sendromudur. Otozomal dominant (klasik-job sendromu) ve resesif iki klinik tipi tanımlanmıştır. Hastaların %93'ünde periferik eozinofili de bildirilmiştir. Klasik tip (job sendromu ya da otozomal dominant) ten farklı olarak otozomal resesif HİES de; bağ dokusu hastalığı görülmez. Ağır molluskum contagiosum ve herpes enfeksiyonu gibi farklı patojenlerle enfeksiyonlar görülür ve daha çok SSS komplikasyonları ön plandadır (53). Klasik tip ( job sendromu) STAT 3 geninde dominant negatif mutasyonlar gösterilmiştir (53).

Yaşamın erken dönemlerinden itibaren başlayan tekrarlayan furonkül, otit, sinüzit ve pnömosel gelişen stafilokokkal pnömoniler hastalığın ilk klinik belirtileridir. Osteomyelit, artrit ve sellülit daha az oranda görülen enfeksiyonlardır. H. influenzae, pnömokok, A grubu streptokok, gram (-) patojenler, candida albicans gibi mantarlar da tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabilir (54,55,56).

Hayatın ilk yıllarında pruritik dermatit, yüzde ve saçlı deride papulopüstüler döküntü görülür. Atopik dermatitten (kıvrımlar, kulak arkası) farklı dağılım gösteren ekzematoid dermatit ortaya çıkar (54). Hastaların hiçbirinde alerjik rinit saptanmamış ancak birkaç olguda solunum yollarında allerji kanıtı bulunmuştur. Yüksek IgE düzeyleri nedeniyle bu hastalarda solunum yolu ile alınan allerjenlere gıda, polen, candida, stafilokok ve diğer bakteri ve mantar antijenlerine karşı deride ani kızarıklık ve endurasyon gelişir.

Hayat boyu antistafilokokkal antibiyotik tedavisi stafilokok enfeksiyonlarını önler. Abseler de cerrahi olarak boşaltılmalıdır. Cerrahinin yanı sıra sistemik olarak yoğun antibiyotik ve antifungal tedavi gerekir. Pnömatosel, bronşektazi veya plevral ampiyem gibi komplikasyonlar gelişebilir (54,55,57,58).

### **2.3.11. Kronik Mukokütanöz Kandidiazis:**

Kronik mukokütanöz kandidiyazis (KMK) deri, müköz membran veya tırnakların kandida türleri ile kronik ve tedaviye dirençli enfeksiyonları ile karakterize heterojen bir bozukluktur (59). Bu enfeksiyonlar ekseriya sistemik bir yayılım göstermezler. Hastalık genellikle çocukluk çağında bulgu vermekte; endokrinolojik veya geniş kapsamlı immunolojik defektler eşlik edebilmektedir. Kız, erkek veya ırk dağılımı farklılık göstermez. Otozomal resesif, otozomal dominant veya sporadik geçiş formları bildirilmiştir.

*Candida albicans* erişkinlerin mukozasının %80 den fazla bölümünde zararsız olarak bulunmaktadır. Ancak bu denge bozulduğunda kandidaların aşırı çoğalımı ve invazyonu söz konusu olmaktadır. Yine de bu hastalıkta sistemik tutulumun olmamasını sağlayan özgül olmayan immün sistem elemanlarından başlıca nötrofil ve komplemandır. Etiyopatogenezi bilinmeyen bu hastalıkta kandidaya karşı hücresel bağışıklıkta seçici bir bozukluk vardır (60). Kandidaya karşı özgül antikor düzeyi yüksek olan bu hastaların, bu mikroorganizmayı temizleyemediği gözlenmiştir. Deri içine yapılan kandida testine yanıt anejiktir. Yine kandida antijenine karşı in vitro lenfositlerin çoğalamadığı ve kandidaya özgü makrofaj inhibitör faktörün oluşamadığı gözlenmiştir. Oral kandida plaklarının yanında bebeklerde bu tabloya bez dermatiti de eşlik etmektedir (61). Tırnak tutulumu yine çocukluk çağında görülebildiği gibi endokrin tutulumlarda çocukluktan erişkin yaşa kadar herhangi bir dönemde karşımıza çıkabilmektedir.

### **2.3.12. Diskeratozis Konjenita (DK):**

Deride atrofi ve pigmentasyon, tırnak distrofisi, müköz membranlarda lökoplaki ve maligniteye yatkınlık ile karakterize nadir, çoğunlukla X'e bağlı resesif, ancak otozomal dominant ve resesif geçiş de gösterebilen, ciddi, multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi bilinmemesine rağmen, Xp28'e lokalize DKC1 geni, X'e bağlı diskeratozis konjenitadan sorumlu görünmektedir ve günümüzde küratif bir tedavisi yoktur. Hastalıkta deri bulguları yanında hematolojik ve gastroenterolojik bulgular da görülebilir.

## 2.4.İMMÜN SİSTEMİN REGÜLASYON BOZUKLUĞUNA BAĞLI HASTALIKLAR:

**TABLO-6:** İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar (8).

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

### 2.4.1. Chediak Higashi Sendromu (CHS):

Cilt, saç ve gözlerin değişken hipopigmentasyonu, kanama diyatezi, ilerleyici nörolojik fonksiyon bozukluğu ve ciddi immünolojik yetmezlikle karakterize bir lizozomal depo hastalığıdır. Otozomal resesiftir. Sorumlu gen CHS1 dir.

Hastalığın ilk fazı, hayatın ilk 10 yılında ölümlle sonuçlanan immün yetmezlik tablosunu, ikinci fazı ise, değişik dokuların histiositik infiltrasyonu ile giden lenfoproliferatif bulguları içerir. Periferik kanda lökositlerde ve kemik iliğindeki lökosit öncül hücrelerinde dev sitoplazmik granüler inklüzyonların görülmesi tanı koydurucudur. Chediak Higashi sendromunda uzun dönem yaşam olasılığı çok düşüktür. Hastaların çoğunun ortalama 3 yaşta öldüğü saptanmıştır. Olguların % 15'i daha hafif bir klinik gidişe sahiptir. HKHT ve gen tedavisi de söz konusudur.

### 2.4.2. Griscelli sendromu (GS):

Kısmi albinizm ile immün yetmezliğin birlikte görüldüğü otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır (62). Hastaların çoğu 1 ay ile 8 yaş arasında tanı almaktadır. Lenfositler içindeki melanin granüllerinin bozuk transferi nedeniyle gümüş- gri saç rengi ve çoğunlukla hipopigmente, bazen de bronz cilt rengi görülür. Hemofagositoz, pansitopeni, sık enfeksiyon, değişken hücrel immün yetmezlik

veya immün yetmezlik bulguları gözlenmeden nörolojik tutulumla giden bir hastalıktır. Erken dönemde kemik iliği nakli yapılmazsa ölümcül olabilmektedir.

#### **2.4.3. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS):**

Diğer adı Canale-Smith Sendromudur. Malign olmayan lenfadenopati, hepatosplenomegali, otoimmün bulgularla giden bir hastalıktır. Lenfositlerin hücre yüzey reseptörü Fas (CD95)'in ligandı olan FasL ile etkileşmesiyle lenfosit apoptozisini sağlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu hücre ölümündeki (apoptozis) bozukluktan kaynaklanan bir hastalıktır. Bunun sonucu olarak lenfoid kitlede artış ve dolaşımda otoreaktif hücreler bulunur.

ALPS'li çoğu hastada tümör nekrozis faktör reseptör ailesinin (TNFRSF6) 6. üyesi olan Fas geninde defekt vardır. Bu güne kadar üç farklı proteini kodlayan 3 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) ALPS grubu tarafından hastaları tanımlamak için kullanılan kriterleri;

- 1) Lenfadenopati veya hepatosplenomegali ile belirlenen malign olmayan lenfoid hücrelerin kronik birikimi
- 2) İn vitro Fas ilişkili lenfosit apoptozis defekti
- 3) Periferik kanda hücre yüzeyinde a/b-T hücre reseptörü (a/b-TCr) taşıyan fakat CD4 veya CD8 taşımayan T hücrelerinin (double negatif T hücre) oranının toplam T hücrelerinin % 1'inden fazla olması.

Bu üç kritere ek olarak lenf düğümleri ve dalakta karakteristik histopatolojik bulgular tanımlanmalıdır (63).

ALPS' deki otoimmünite tipik olarak ağırlaşma ve iyileşme periyotlarıyla seyreder. En sık görülen otoimmün hastalık hemolitik anemi ve ITP dir. ALPS'li hastalarda hematolojik olmayan otoimmün hastalıklar da rastlanmaktadır. Bunlar arasında glomerülonefrit, Guillain- Barre Sendromu ve otoimmün hepatit sayılabilir.

#### **2.4.4. IPEX sendromu (X'e bağlı geçen İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati):**

İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati ile karakterize X'e bağlı geçiş gösteren nadir bir hastalıktır. Hastalığın kliniğinde görülen çeşitli otoimmün hastalıklar, tip 1 diabet mellitus, enteropati, ekzema, anemi, trombositopeni ve hipotroididir. Hastalar genellikle erken çocukluk döneminde kaybedilmektedir (64). Scurfin proteinini kodlayan FOXP3 genindeki (Xp11.23) mutasyon hastalığın genetik

etiyojisini belirler. FOXP3 geni DNA-bağlayan çatal başlı proteini kodlar ve 431 aminoasitten oluşur. FOXP3 geni lenfoid dokularda (timus, dalak, lenf nodları), özellikle in CD4+ CD25+ regülör T hücrelerinde taşınır. Anormal T hücre aktivasyonu otoimmünite gelişimine ve aşırı sitokin salınımına yol açmaktadır (65,66).

Literatürde az sayıda vaka bildirilmekte olup sıklığı hakkında kesin bir tahminde bulunulamaktadır. Erkekler hasta olarak karşımıza çıkarken hastalığın zorunlu taşıyıcısı bayanlar sağlıklıdır. Klasik IPEX Sendromu erken süt çocukluğu döneminde bulgu vermekte ve vakaların büyük çoğunluğu yaşamlarının ilk bir yılı içinde metabolik problemlerden ya da sepsisten kaybedilmektedirler (67).

## **2.5.FAGOSİTLERİN SAYI VE/VEYA İŞLEV BOZUKLUKLARI:**

**TABLO-7:** Fagositlerin sayı ve/veya işlev bozuklukları (8).

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	15. Kronik granüloamatöz hastalık
5. X linked nütropeni	16. IFN $\gamma$ eksikliği
6. P14 yetmezliği	17. IL-12 ve IL-23 R $\beta$ 1 eksikliği
7. Lökosit adhezyon defekti	18. IL-12 p 40 eksikliği
8. Rac 2 yetmezliği	19. STAT 1 eksikliği
9. B aktin yetmezliği	20. Hiper Ig E sendromu
10. Lokalize Juvenil Periodontit	21. Pulmoner alveolar proteinozis

### **2.5.1. Ağır konjenital nütropeni ve Kostman hastalığı:**

Tipik olarak ağır nütropeni (<200 mm<sup>3</sup>) ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarla süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar. Nütropeni doğumdan itibaren saptanabilir ve periyodisite göstermez. Nötrofillerin kemik iliğindeki olgunlaşma sürecinde promiyelositten miyelosit basamağına geçişte duraklama sonucu ortaya çıkar. ELA 2, GFI 1 ve HAX1 gen mutasyonları bildirilmiştir.

### **2.5.2. Siklik nütropeni:**

Yaklaşık 21 günde bir periferik kandaki nütrofil sayısının sıfır düzeyine kadar inmesi ve sonra normale dönmesi şeklinde dalgalanma gösteren klinik durumdur. 3-5 gün süren nütropenik dönemlerde ateş, aftöz stomatit, periodontit, cilt ve kulak

enfeksiyonları ve nadiren sepsis görülebilir. Pek çok olgu 1-2 gün süreyle 1-5 mcg/kg dozunda uygulanan G-CSF tedavisine yanıt verir(51).

### **2.5.3. Lökosit Adezyon Defekti (LAD):**

Deri, müköz membranlar ve akciğerlerin çeşitli bakteriyel ve fungal ajanlar ile hayatı tehdit edici ve sık tekrarlayan enfeksiyonları, yara iyileşmesinde bozukluk ve göbek kordonunun düşmesinde gecikme ile karakterize, nadir otozomal resesif geçişli hastalıktır. Lökositlerin enfeksiyon veya enflamasyon alanına adezyonunu için gerekli integrin moleküllerinin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Bugüne kadar üç tipi tanımlanmıştır.

Nötrofillerin enfeksiyon bölgesine ulaşımında bir defekt olan bu hastalıkta lökositoz ve nötrofili bulunmaktadır. Adezyon molekül ailesindeki (integrin, selektin) defektin lökosit rolling, diapedezini bozduğu bilinmektedir. Hastalığın dikkat çekici özellikleri arasında yara iyileşmesinde bozulma, periodontal hastalıklar, tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar (otitis media, pnömoni, peritonit ve selülit) gelmektedir. Etken genellikle Staph. Auerus veya gram(-) mikroorganizmalardır. Lezyon bölgesine nötrofiller ulaşamadığından inflamasyon azdır. Gen defektinin ciddiyetine bağlı olarak enfeksiyonların şiddeti de değişmektedir. Yeni doğanlarda göbeğin düşmesi 30 günü geçmekte, omfalit sıklıkla görülmektedir. Lökositoz, nötrofili ve nötrofil kemotaksisinde azalma vardır. Flow sitometri ile CD18 ve diğer adezyon molekülleri CD11a, CD11b, CD11c de azalma tespit edilir. Tedavide agresif antibiyotik tedavisi ve kemik iliği nakli önerilmektedir.

### **2.5.4. Papillon-Lefevre Sendromu:**

İlk kez 1924 yılında Papillon ve Lefevre tarafından tanımlanan bir hastalıktır. Otozomal resesif olarak geçen hastalıkta keratinizasyon bozukluğuna bağlı el içi ve ayak tabanında hiperkeratoz ve periodontite bağlı diş kayıpları görülür. Kafa içi kalsifikasyonlar ve lökosit fonksiyon bozukluğuna bağlı piyojenik deri enfeksiyonları görülebilir. Toplum genelinde milyonda 1-4 sıklıkta görülür. El içi ve ayak tabanından başlayan hiperkeratozik lezyonlar 1-5 yaşlarında görülmeye başlar, daha sonra ele, ön kola ve bacağı yayılır. Bazen aşil tendonu, diz ve dirsekte de benzer lezyonlar görülür ve bu şekliyle yanlışlıkla psoriasis tanısı konulabilir. Periodontit ve buna bağlı diş kayıpları 4-5 yaşlarında görülür. Zamanla kalıcı dişlerde de kayıplar olabilir (68). Kafa

içi kalsifikasyonlar tentoryum ve koroidde bildirilmiştir. Bazı hastalarda görülen hiperhidrozis ise kötü kokuya neden olabilir.

#### **2.5.5. Kronik Granüloamatöz Hastalık:**

En sık görülen fagositer sistem hastalıklarından biri olup sıklığı 1/125.000 canlı doğumdur. Kalıtım 2/3 vakada X'e bağlı geri kalanların büyük çoğunluğunda ise otozomal resesiftir. Hastalığın etiopatogenezinde NADPH oksidaz enzim aktivitesindeki bozukluk yatmaktadır. NADPH oksidaz superoksit radikallerinin oluşumunu ve oksidatif burst' ün gerçekleşmesini sağlayan bir enzimdir. Katalaz pozitif mikroorganizmalar (Staph. Auerus, Serratia vb.) ve aspergillus gibi mantarlarla enfeksiyonlar sıklıkla görülür. Mikroorganizmaların fagositte edildikten sonra oksidatif burst ile öldürülememesi neticesinde hücre içinde persistansı hücrel immüniteyi tetiklemekte ve granülom oluşumuna yol açmaktadır. Semptomlar genellikle 1 yaş öncesinde başlamaktadır (69). En sık akciğer enfeksiyonları görülmekte olup etken olarak mantarlar birinci sırayı almaktadır. Süpüratif lenfadenit, cilt altı ve karaciğer abseleri, osteomyelit ve sepsistir. Staph. Auerus etkenli karaciğer absesi patognomoniktir. Aspergillus enfeksiyonlarında ateş yükselmeyip, sedimentasyon normal olabilmektedir. Tanı süperoksit üretiminin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Nitroblue tetrazolium (NBT) testi ve dihidrorodamin akım sitometrisi testi tanıda kullanılan testler arasındadır (70).

#### **2.5.6. IFNg/IL12 yolak defektleri:**

Mononükleer fagositler özellikle hücre içi mikroorganizmalara karşı antijen sunumu, lenfosit uyarımı ve çoğalımında, sitokin üretiminden de kritik elemanlardır. Mikobakteri fagositte edildikten sonra makrofaj IL12 üreterek T hücrelerini aktive eder ve IFN-g salgılamasına neden olurlar. IFN-g ise makrofajı aktive ederek TNFa ve IL12 üretimini artırır. Mikobakterial enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır. Hastalarda erken yaşlarda BCG aşısı sonrası dissemine BCG enfeksiyonu, salmonella ve ağır viral enfeksiyonlar görülmektedir (71,72).

### **2.6.DOĞAL İMMÜN SİSTEMDE EKSİKLİK İLE SEYREDEN HASTALIKLAR:**

#### **2.6.1. Anhidrotik ektodermal displazi ile giden bağışıklık yetmezliği (AED-ID):**

X kromozomunda bulunan İKK gamma (NEMO) genindeki bozukluklar sonucu gelişen bu nadir hastalık, sık enfeksiyon düşük İgG düzeyleri ve değişken



derecede yüksek İgM düzeyleri ile karakterizedir. NEMO multiprotein kinaz proteininin düzenleyici bir parçasıdır ve NF-Kb nin stoplazmada tutunmasını sağlayan inhibitör molekül İkB nin fosforilasyon ve yıkımını düzenler. AED-ID li hastalar yüzde dismorfik bulgular, seyrek saç, dişlerin geç çıkması, konik dişler ve ter bezlerinde anormalliklerle başvururlar (73).

### **2.6.2. IRAK-4 (interleukin-1 receptor associated kinase-4) eksikliği:**

Toll like reseptörler mikrobiyal yapıları tanıyarak, konağı enfeksiyona karşı korumada ilk sırada görev alan doğal immün sistemin elemanlarından. IRAK-4 toll like reseptörler ile nükleer faktör kappa B (NF-kB) nin translokasyonu arasında bağlantı kurarak genlerin transkripsiyonunu sağlayan moleküllerdir. IRAK-4 eksikliği olan kişilerde B lenfositler uygun aktivasyon sinyali alamamakta ve bu nedenle plazma hücrelerinin antikor üretimine yetecek oranda olgunlaşmaları sağlanamamaktadır. Ayrıca T hücre aktivasyonu etkilenmekte ve yetersiz T helper fonksiyonu ile sonuçlanmaktadır (73).

### **2.6.3. UNC 93 B1 ve TLR-3 mutasyonu:**

Toll like reseptör-3 SSS deki dendritik hücrelerde ve epitelyal hücrelerde eksprese olur ve dsRNA ya interferon cevabını kontrol eder. UNC93B1 geni de endoplazmik retikulumda eksprese olur ve interferon üretimiyle ilişkilidir. Her iki genin bozukluğu ile ciddi herpes simplex virus ensefaliti arasında ilişki gösterilmiştir. Ciddi enfeksiyonların immünitede tek gene bağlı hastalıklar sonucu olabileceği akılda tutulmalıdır (73).

## **2.7. KOMPLEMAN EKSİKLİKLERİ:**

En nadir görülen immün yetmezlik olup, tüm immün yetmezliklerin %1-3 ünü oluşturmaktadır. Kompleman proteinlerinin eksikliklerinin büyük bir çoğunluğu otozomal resesif kalıtımla geçmektedir. C1-C4 eksikliğinde otoimmün hastalıklar ve piyojenik enfeksiyonlara eğilim artmıştır. C5-C9 kompleman eksikliklerinde Neisseria enfeksiyonları sıklıkla görülmektedir. C3 eksikliğinde enfeksiyonlar, tekrarlayan pnömoni, menenjit ve peritonit şeklindedir. Hastalığın kliniği antikor yapım bozukluğunu taklit edebilir. Tedavi seçenekleri arasında proflaktik antibiyotik, kapsüllü mikroorganizmalara karşı spesifik aşılama gelmektedir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmunolojisi Kliniğine 1 Ocak 2008- 31 Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran/danışılan 4400 hastadan Primer İmmün Yetmezlik tanısı konulan 374 hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bütün hastaların yaşı, başvuru şikayetleri, şikayetlerin başlangıcı ile tanı arasında geçen süre, doğum yerleri, başvuru sırasındaki boy ve vücut ağırlığı persentilleri, anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik öyküsü, başvuru anındaki klinik durumları, granülosit, lenfosit, eozinofil ve trombosit sayısı, serum immünglobülin seviyeleri, periferik kan lenfosit alt grupları, yapılan görüntüleme yöntemleri, takipleri esnasında gelişen komplikasyonlar, tedaviler, eğer varsa ölüm nedenleri kaydedildi. Hastalara ait veriler, hastane genel arşiv dosyaları, hastane otomasyon sistemi veri tabanı ve Çocuk İmmunolojisi hasta kartları tek tek incelenerek kaydedildi.

Akraba evliliği üçüncü dereceden (kardeş çocukları), dördüncü dereceden (kardeş torunları) akrabalıklar olmak üzere sınıflandırıldı.

Boy ölçümlerinin cinsiyete göre belirlenmiş kantitatif değerlerin 2SD'nin altında olması büyüme geriliği olarak kabul edildi. Doğuştan anomaliler, cilt-tırnak ve diş bulguları kaydedildi.

Hastalarda alerji, spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testi pozitifliği ile tesbit edildi yapabilen hastalara solunum fonksiyon testleri yapıldı. Kronik akciğer hastalığı bulguları olan hastalara akciğer tomografisi çekildi. Gastroözafagial reflünün (GÖR) dışlanması gereken hastalar özafagus grafisi ve GÖR sintigrafisi ile değerlendirildi.

Tekrarlayan üst ve/veya alt solunum yolu enfeksiyonları, otitis media ve tekrarlayan akut gastroenterit öyküsü olan hastalarda süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi teşhisi şu kriterlere dayanılarak konuldu;

1-Başvuruda yaşı 4'ün altında olması

2-Bir veya daha fazla immünglobulin (IgG, A, M) serum seviyesinin yaşa göre olması gereken değerlerin 2SD'nin altında olması (74).

3-Nötrofil ve lenfosit sayısı/ve fonksiyonlarının normal olması, klinik ve

laboratuvar tetkikleri ile diğ er immün yetmezlik sendromlarının dışlanması

Bu kriterlere uymayan hastalar ise diğ er hipogammaglobülinemiler olarak değ erlendirildi (75).

Bu hastaların serum immünglobülinleri 3 ayda bir değ erlendirildi.

Serum IgA düzeyinin yaşı a göre belirlenmiş referans değ erlerin 2SD'nin altında olması, Parsiyel, serum IgA düzeyi <7 mg/dl olan hastalar Selektif IgA eksikliği olarak kabul edildi.

Serum IgM düzeyinin yaşı a göre belirlenmiş referans değ erlerin 2SD'nin altında olması, Parsiyel, serum IgM düzeyi <5 mg/dl olan hastalar Selektif IgM eksikliği olarak kabul edildi.

CVID, SCID, Ataksi-Telenjiektazi, Di-George sendromu, Wiscott Aldrich sendromu ve diğ er hastalıkların tanısı aşı ağıda belirtilen European Society of Immunodeficiency (ESID) kriterlerine uygun olarak konuldu.

#### **1-X'e Bağlı Ağır Kombine İmmün Yetmezlik ESİD tam kriterleri:**

**Kesin:** Aşı ağıdaki kriterlerden birinin bulunduğu erkek hastada; a) transplental olarak kazanılmış,annenin T hücrelerin olması; ya da b) CD3<sup>+</sup> T hücrelerin % 10'dan az, CD16/56<sup>+</sup> NK hücrelerin % 2'den az ve CD19<sup>+</sup> B hücre sayısının % 75'den fazla olması:

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

**Kuvvetle Olası:** Aşı ağıdaki kriterlerden hepsinin bulunduğu erkek hastada; CD3<sup>+</sup> T hücrelerin % 10'dan az, CD16/56<sup>+</sup> NK hücrelerin % 2'den az ve CD19<sup>+</sup> B hücre sayısının % 75'den fazla olması:

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

**Olası:** Erkek hastada, periferik dolaşı mda CD19<sup>+</sup> B hücrelerin sayısının % 40'dan fazla olması ve aşı ağıdaki kriterlerden birinin bulunması:

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

### **2-Ağır Kombine immün yetmezlik (SCID) ESİD tanı kriterleri:**

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

- 1) Sitokin gamma zincirinde mutasyon ( $\gamma c$ )
- 2) JAK3 mutasyonu
- 3) RAG1 veya RAG2 mutasyonu
- 4) IL-7R $\alpha$  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<sup>+</sup> T hücre sayısının % 20'den az ve mitojenlere proliferatif cevabın kontrolün % 10'undan az olması ya da dolaşımda maternal lenfositlerin varlığı.

### **3-CVİD tanı kriterleri(ESİD):**

**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) Hipogammaglobülinemi yapan diğer nedenlerin dışlanmış olması,

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

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

#### **4-Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS) tanı kriterleri (ESİD):**

**Kesin:** Erkek hastada konjenital trombositopeni (trombosit sayısının 70,000/mm<sup>3</sup>'den az olması), küçük plateletler ve aşağıdaki kriterlerin en az birinin olması

- 1) WASP geninde mutasyon
- 2) Lenfositlerin northern blot analizinde WASP mRNA'sının yokluğu
- 3) Lenfositlerde WASP proteininin yokluğu
- 4) Anne tarafından kuzenler, dayılar veya yeğenlerde trombositopeni ve küçük plateletler.

**Kuvvetle Olası:** Erkek hastada konjenital trombositopeni (trombosit sayısının 70,000/mm<sup>3</sup>'den az olması), küçük plateletler ve aşağıdaki kriterlerin en az birinin olması

- 1) Ekzema
- 2) Polisakkarid antijenlere karşı anormal antikor yanıtı
- 3) Tekrarlayan bakteriyel veya viral enfeksiyonlar
- 4) Otoimmün hastalıklar
- 5) Lenfoma, lösemi veya beyin tümörü

**Olası:** Erkek hastada trombositopeni (trombosit sayısının 70,000/mm<sup>3</sup>'den az olması), küçük plateletler; ya da trombositopeni nedeniyle splenektomi yapılan erkek hastada aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması :

- 1) Ekzema
- 2) Polisakkarid antijenlere karşı anormal antikor yanıtı
- 3) Tekrarlayan bakteriyel veya viral enfeksiyonlar
- 4) Otoimmün hastalıklar
- 5) Lenfoma, lösemi veya beyin tümörü

#### **5-Ataxi-Telenjiectazi ESİD tanı kriterleri:**

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

1. Gözde veya yüzde telanjiektazi
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:** ilerleyici 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

#### **6-Parsiyel Di George Sendromu ESİD tanı kriterleri:**

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

- 1.Konotrunkal kardiyak defekt ve hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları
- 2.Konotrunkal kardiyak anomaliler ve kromozom 22q11.2'de delesyonunun saptanması
- 3.Hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları ve kromozom 22q11.2'de delesyonun saptanması
- 4.Konotrunkal kardiyak defekt, hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları ve kromozom 22q11.2'de delesyonun saptanması

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

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

1. Kardiyak defekt
2. Hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları
3. Dismorfik yüz görünümü ya da damak anomalileri

#### **7-Komplet Di George Sendromu ESİD tanı kriterleri:**

**Kesin:**  $CD3^+$  T hücrelerin azalması veya tamamen yokluğu (  $< 50/mm^3$  ) ve aşağıdaki kriterlerin tümünün olması:

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

Hastalarda tam kan sayımı Beckman Coulter marka cihaz ile yapıldı. Sonuçlar yaşa göre aşağıda belirtilen normal sınırlara göre değerlendirildi (76).

Lenfosit sayısı (hüce/mm<sup>3</sup>-µ/L): 1500-3000

Nötrofiller sayısı (hücre/mm<sup>3</sup>-µ/L): 3000-5800

Eozinofiller sayısı (hüce/mm<sup>3</sup>-µ/L): 50-250

Trombositler sayısı (x10<sup>3</sup>/ mm<sup>3</sup>-µ/L): 150-400

Serum immünglobulin düzeyleri ve spesifik IgE'ler siemens BM 22 marka cihaz ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Labaoratuvarında çalışıldı ve değerler yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırıldı.

Periferik lenfosit alt gruplarının analizi 4 renkli Faks Calibur BD marka flow sitometri cihazı ile yapıldı. Yaşa göre normal değerler İkinciöğulları ve ark. nın çalışmasına göre alındı (77)

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi: Gruplar arasında ki karşılaştırılmada 'Fisher Ki-Kare' testi kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastalık sıklıkları yüzde olarak toplam hasta sayısına oranlanarak ifade edildi.

## 4.BULGULAR

Ocak 2008' de hasta kabul etmeye başlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Kliniğinde, 31 Aralık 2010'a kadar ki üç yıllık dönemde 374 hastaya Primer İmmün Yetmezlik tanısı konuldu. Buna göre bu dönemde çocuk immünoloji polikliniğine başvuran 4400 hastanın %8.5'inde bir PİY hastalığı olduğu belirlendi. Hastaların primer immün yetmezliklere göre dağılımı Tablo-8 de gösterilmiştir.

**TABLO-8:** Hastaların Primer İmmün Yetmezliklere göre dağılımı

<b>PRİMER İMMÜN YETMEZLİK</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>	<b>x/10000 **</b>
<b>KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK</b>	<b>9</b>	<b>2.5</b>	<b>24</b>
<b>ANTİKOR EKSİKLİĞİNE BAĞLI İMMÜN YETMEZLİKLER</b>	<b>316</b>	<b>84.5</b>	<b>717</b>
Süt çocuğu geçici hipogammaglobulinemisi (THI)	183	49.0	415
Sınıflandırılmamış hipogammaglobulinemiler (UCH)	125	33.5	284
Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID)	8	2.1	18
<b>DİĞER İYİ TANIMLANMIŞ İMMÜN YETMEZLİKLER</b>	<b>18</b>	<b>4.8</b>	<b>41</b>
Ataksi-Telenjektazi	8	2.1	18
Diskeratozis Konjenita	3	0.8	7
Di-George Sendromu	2	0.5	4.5
Wiscott-Aldrich Sendromu	2	0.5	4.5
Nijmegen Breakage Sendromu	1	0.25	2.3
İCF Sendromu	1	0.25	2.3
Schimke sendromu	1	0.25	2.3
<b>İMMÜN SİSTEM REGÜLASYON BOZUKLUKLARI</b>	<b>7</b>	<b>1.8</b>	<b>16</b>
ALPS	5	1.3	11.3
Chediak-Higashi Sendromu	2	0.5	4.5
<b>FAGOSİTLERİN SAYI VE/VEYA İŞLEV BOZUKLUKLARI</b>	<b>14</b>	<b>3.5</b>	<b>32</b>
Kronik Gronülopatöz Hastalık	4	1.0	9
L-12 aks defekti	4	1.0	9
Papillon LeFevre Sendromu	4	1.0	9
Siklik nötropeni	2	0.5	4.5
<b>DOĞAL İMMÜN SİSTEMDE BOZUKLUK İLE SEYREDEN HAST</b>	<b>2</b>	<b>0.5</b>	<b>4.5</b>
Anhidrotik ektodermal displazi-immün yetmezlik (AED-İD)	2	0.5	4.5
<b>OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR</b>	<b>4</b>	<b>1.0</b>	<b>9</b>
Sarkoidoz (Blau Sendromu)	4	1.0	9
<b>KOMPLEMAN EKSİKLİKLERİ</b>	<b>4</b>	<b>1.0</b>	<b>9</b>
C 3 Eksikliği	2	0.5	4.5
C4 Eksikliği	1	0.25	2.3
C8 Eksikliği	1	0.25	2.3
<b>TOPLAM</b>	<b>374</b>	<b>100</b>	<b>852</b>

\*PİY tanısı alan hastaların içindeki oranı

\*\*Çocuk immünoloji polikliniğine başvuran/danışılan hastalara göre sıklığı



Bunların dışında IUIS komitesinin 2009 sınıflandırmasına dahil olmayan ancak birlikte immün sistemde yetmezlik olduğu bilinen hastalıklar Tablo-9’da belirtilmiştir. Bu hastalarımızla ilgili veriler istatistik analizlerine dahil edilmemiştir.

**TABLO-9:** Birlikte immün sistemde yetmezlik olduğu bilinen hastalıklar

<b>BİRLİKTE İMMÜN SİSTEM YETMEZLİĞİNİN OLDUĞU BİLİNEREN HAST</b>	<b>9</b>
Silyer diskinezi	3
Kabuki sendromu	2
Histiyositozis	2
Hipereozinofilik sendrom	1
Püstüler psöryazis	1

Hastaların 245(%65)’ i erkek, 129 (%35)’u kız olup Erkek/Kız oranı 1.86 idi. Hastaların tanı yaşı ortalama 51.9 ay olup 1 ile 213 ay arasında değişiyordu. 10 hastamız 18 yaş üzerinde olup kliniğimizde takip edilmektedir.

**TABLO-10:** Hastaların teşhis ve takip özellikleri (Mean±SD).

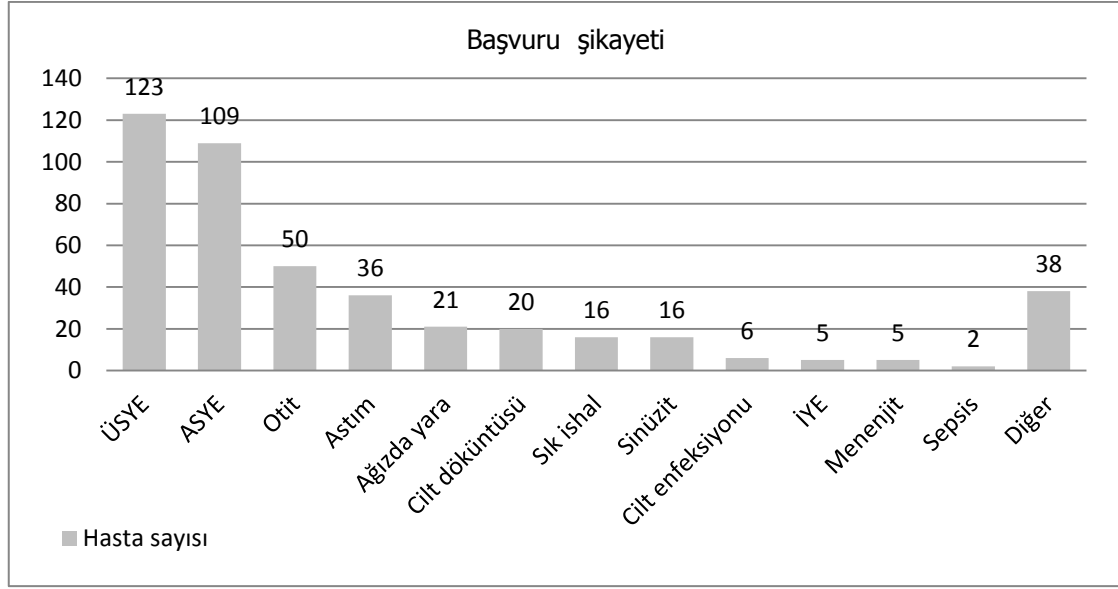
	<b>Toplam (n:374)</b>	<b>Erkek (n:245)</b>	<b>Kız (n:129)</b>	<b>p</b>
<b>Güncel yaş (ay)</b>	72.8±54.8 (4-276)	71.4±55.3 (5-276)	75.6±54.0 (4-233)	0.568
<b>Tanı yaşı (ay)</b>	51.9±49.6 (1-213)	49.9±48.3 (1-206)	55.7±52.0 (1-213)	0.466
<b>Tamda gecikme süresi (ay)*</b>	17.9±19.4 (1-144)	17.9±18.7 (1-144)	18.0±20.8 (1-143)	0.820
<b>Takip süresi (ay)</b>	19.5±16.9 (1-184)	19.3±17.3 (1-184)	19.9±16.1 (1-108)	0.983

\*şikayetlerin başlangıcı ile kliniğimize başvuru arasında geçen süre

Hastaların doğum yeri sırasıyla 190 (%50.8) Samsun, 66 (%17.6) Ordu, 29 (%7.8) Giresun, 28 (%7.5) Amasya, 24 (% 6.4) Sinop, 15 (%4) Tokat ve 22 (%5.9) ile diğer şehirler idi.

Hastalarda başvuru şikayeti olarak tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) 123 (%33), tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) 109 (%29), tekrarlayan otit 50 (%13.3), astım bulguları (hırıltı, nefes darlığı) 36 (%9.6), ağızda tekrarlayan yaralar 21 (%5.6), allerjik cilt lezyonları 20 (%5.3), tekrarlayan ishal 16 (%4.3), sinüzit 16 (%4.3), cilt enfeksiyonu 6 (% 1.6), tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu 5 (%1.3), menenjit 5 (%1.3), sepsis 2 (% 0.5), diğer şikayetler (dengesiz yürüme, hipokalsemi, BCG aşı yerinde düzelmeyen yara, dişlerde çürüme, sık kusma vb.) 38 (%10) oranında saptandı. Başvuru semptomlarının dağılımı Grafik-1’de gösterilmiştir.

**GRAFİK-1:** Primer immün yetmezlik tanılı hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı.



Hastaların 219 (%58.6)'u ilk olarak Çocuk İmmünoloji ve Allerji bölümüne başvurmuşlardı. 96 (%25.7)'sı genel poliklinik, 21 (%5.6)'i çocuk enfeksiyon, 13 (%3.5)'ü çocuk hematoloji, 7 (%1.9)'si çocuk gastroenteroloji, 5 (%1.3)'i çocuk nöroloji, 4 (%1.1)'ü çocuk nefroloji, 4 (%1.1)'ü çocuk yoğun bakım ünitesi, 1 (%0.3)'i çocuk onkoloji, 1 (%0.3)'i genetik ve 3 (%0.8)'ü diş hekimliği fakültesinden yönlendirilmişti. Hastaların 83 (%22.2)'ünde anne-baba arasında akrabalık olduğu tespit edildi. Akraba evliliklerinin 52 (%13.9)'si 3. derece ve 31 (%8.3)'i 4.derece idi. Olguların 35 (%9.4)'ünde büyüme geriliği vardı.

Hastaların 110 (%29)'una bir alerjik hastalık eşlik ediyordu. Bunlardan %19 (n:71)'ü astım, %7 (26)'sı alerjik rinit, %2 (7)'i ürtiker ve %1.6 (6)'sı atopik dermatit idi. Tablo-8'de verilen güncel PİY hastaları ile ilgili bulgular bundan sonraki bölümde sırasıyla belirtilecektir.

**1-) Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID)** tanısı konulan 9 (%2.3) hasta vardı. Bu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo-11'de gösterilmiştir. Hastaların 6'sı kız ve 3'ü erkek olup hastaların ortalama tanı yaşı  $7.4 \pm 5.6$  ay (2-18 ay), şikayetlerin başlangıcı ile tanı arasında geçen süre (tanıda gecikme süresi) ortalama  $4 \pm 3$  ay (1-10 ay)'dır. SCID tanılı hastaları klinik ve laboratuvar verileri Tablo-11'de verilmiştir.

SCID tanımlı hastaların klinik ve laboratuvar özellikler

hasta	cins	Şikayet Başl. Y.	Tanı yaş	akr	PIY öykü	TLS*	KİT	ÖLÜM	CD3+ (%)	CD19 + (%)	CD 16+56+ (%)	PKL** TANI	Genetik tanı
MC	E	7 ay	14 ay	var	yok	1600	yok	Yok	27(58-82)	8 (10-30)	4(8-30)	T-B-	TAP1
İB	K	1 ay	11 ay	yok	yok	1200	var	Yok	82(51-79)	9 (14-44)	3 (5-23)	MHC klas II	—
AY	K	3 ay	5 ay	var	var	2700	var	Yok	56(51-79)	10(14-44)	7(5-23)	MHC klas II	—
GS	K	3 ay	6 ay	yok	yok	600	var	Yok	0 (51-79)	82 (14-44)	16 (5-23)	T-B+	—
FZŞ	K	1ay	2 ay	var	yok	2100	yok	Var	0 (51-79)	89 (14-44)	0 (5-23)	T-B+	—
EK	K	1 ay	2 ay	var	yok	400	var	Yok	0 (51-79)	1 (14-44)	93 (5-23)	T-B-	—
AA	K	3 ay	3 ay	var	var	300	var	Yok	7 (51-79)	2 (14-44)	87 (5-23)	T-B-	—
FD	E	2 ay	6 ay	var	yok	500	var	Yok	0 (51-79)	0 (14-44)	35 (5-23)	T-B-	RAG 1
SK	E	12 ay	18 ay	var	yok	2100	yok	var	92(51-79)	1 (17-41)	6 (4-15)	Hiper IgM	—
<b>9 hasta</b>	<b>3 E</b>	<b>3.6±3.6</b>	<b>7.4±1.8</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>1270</b>	<b>6</b>	<b>2</b>					
	<b>6 K</b>	<b>(1-12ay)</b>	<b>(2-18ay)</b>			<b>±295</b>							

\*TLS: Total lenfosit sayısı

\*\*PKL: periferik kan lenfosit alt grupları

Yedi hastanın anne ve babası arasında akraba evliliği vardı. İki hastanın hikayesinde SCID nedeniyle kardeş ölümü vardı. Bu iki hastadan biri 3 aylık iken, şikayeti olmadığı halde kardeşi SCID tanısıyla takipli iken öldüğü için polikliniğimize başvurmuştu. Diğer hastanın kardeşi de MHC klas II tanısıyla takip edilirken pnömoni nedeniyle kaybedilmişti.

Olgularımızda tanı öncesinde tekrarlayan ASYE (n:5) ve ÜSYE (n:3) yanında 5' inin ağızda düzelmeyen pamukçuk 4'ünde ise tekrarlayan ishal şikayeti vardı. Bir hasta CMV, 1 hasta toksoplazma enfeksiyonu nedeniyle tedavi aldı. Üç olguda BCG enfeksiyonu gelişti ve anti tüberküloz tedavi verildi. İki hastanın kan kültüründe kandida ve klebsiella üremesi bir hastamız da endoskopi ile gösterilen kandida özafajiti vardı. Birer hastada ise menenjit, septik artrit ve episklerit vardı.

Periferik kan lenfosit alt gruplarının değerlendirilmesi sonucu, dört hastaya (T-B-) SCID, iki hastaya (T-B+) SCID, bir hastaya da hiper IgM tanısı konuldu. İki hastada MHC klas II, bir hastada RAG 1 ve bir hastada TAP 1 defekti tespit edildi.

Tüm hastalara TMP-SMX, flukonazol profilaksisi ve IVIG verildi (Takipleri boyunca 3 hastaya BCG enfeksiyonu nedeniyle anti tüberküloz ilaç başlandı). Beş hastaya dış merkezde, bir hastaya hastanemizde kemik iliği nakli yapıldı. Bir hastaya dış merkezde 4. kez kemik iliği transplantasyonu yapıldı. Ölen hastalardan biri kandida sepsisi nedeniyle Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenirken kliniğimize danışıldı ağır sepsis ve çoklu organ yetmezliği olduğu için teşhisten iki gün sonra kaybedildi. Diğer hasta hiper Ig M sendromu olup sklerozan kolanjit nedeniyle sevk edildiği dış merkezde kaybedilmişti.

**2-Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler;** tüm hastaların %84.5 (n:316) ini oluşturuyordu. Bunların % 49 (n:183)' unu süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi ( Transient Hipogammaglobulinem=THI), %33.5 (n:125)' ini Sınıflandırılmayan Hipogammaglobulinemi (Unclassified Hipogammaglobulinemi=UCH) ve % 2.1 (n:8)'i Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID) idi.

**A- Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi (THİ);** hastaların en büyük grubunu oluşturuyordu. Hastaların yaş ve cinsiyet verileri Tablo-12'de verilmiştir.

**TABLO-12:** THI'li hastaların yaş ve cinsiyet verileri

	<b>Toplam(n:183)</b>	<b>Erkek (n:127)</b>	<b>Kız (n:56)</b>	<b>p</b>
<b>Güncel yaş (ay)</b>	37.7±14.6 (5-78)	38.4±15.2 (5-78)	36.2±13.0 (14-72)	0.333
<b>Tanı yaşı (ay)</b>	20.7±11.1 (1-48)	20.8±10.9 (2-48)	20.4±11.7 (1-48)	0.673
<b>Tanıda gecikme süresi (ay)</b>	9.5±7.7 (1-46)	9.9±8.3 (1-46)	8.4±6 (1-27)	0.427

Anne-baba arasında akrabalık 22 (%12) hastada olup bunların 16 (%8.7)'si 3. derece ve 6 (%3.3)' ü 4. derece idi. Büyüme geriliği 13 (%4.2) hastada vardı. Bir hastanın ailesinde primer immün yetmezlik öyküsü vardı ve kardeşi SCID tanısıyla takipte iken kaybedilmişti. Hastaların 5 (%2.7)'i epilepsi, 3 (%1.6)'ü febril nöbet, 3 (%1.6)'ü ITP (İdiopatik Trombositopenik Purpura) ve 2 (%1.1)'si AAA (Ailevi Akdeniz Ateşi) tanısıyla tedavi almışlardı. Bunların dışında hipotiroidi, Down Sendromu, hipotonik infant ve hemolitik anemi tanılarıyla takipli birer hasta vardı.

En sık ilk üç başvuru şikayeti sırasıyla ÜSYE %33.7 (n:62), ASYE %31.4 (n:58) ve otit %18 (n:33) idi. Bunların dışında %8.7 (n:16) astım şikayetleri (hırıltı, nefes darlığı) % 6 (n:11)' si ishal, %4.9 (n:9) ağızda yara, %2.2 (n:4)' si menenjit, %1.6 (n:3)'sı cilt enfeksiyonu, % 0.5 (n:1)'i sepsis ve % 0.5 (n:1)' i İYE nedeniyle başvurmuşlardı. Hastaların tanı anındaki yaşına göre serum immünglobulin düşüklükleri Tablo-13'de gösterilmiştir:

**TABLO-13:** THI'li hastalarda immünglobülin düzeyleri

<b>Düşük immünglobülin</b>	<b>Kız n(%)</b>	<b>Erkek n(%)</b>	<b>Toplam n(%)</b>
<b>İzole Ig G</b>	20 (%35.7)	34 (%26.8)	54 (% 29.5)
<b>İzole Ig A</b>	17 (30.4)	31 (%24.4)	48 (%26.2)
<b>İzole Ig M</b>	8 (%14.3)	26 (%20.5)	34 (%18.6)
<b>Ig G ve Ig A</b>	8 (%14.3)	13 (%10.2)	21 (%11.5)
<b>Ig A ve Ig M</b>	2 (%3.6)	11 (%8.7)	13 (%7.1)
<b>Ig G,A ve M</b>	1 (%1.8)	9 (%7.1)	10 (%5.5)
<b>Ig G ve Ig M</b>	-----	3 (%2.4)	3 (%1.6)

Bir hastanın Ig G düşüklüğü 1yıl , bir hastanın Ig A düzeyi iki yıl ve bir hastanın Ig M düşüklüğü 1.5 yıl sonra hala devam ediyordu.

Hastaların 31 (%16.9)'ine astım, 5 (%2.7)'ine alerjik rinit, 5 (%2.7)'ine atopik dermatit ve 4 (%2.2)'üne ürtiker eşlik ediyordu.

**B-Sınıflandırılmayan hipogammaglobulinemi (UCH) tanısı alan hastaların yaş ve cinsiyet verileri Tablo-14'de verilmiştir.**

**TABLO-14:** UCH'li hastaların yaş ve cinsiyet verileri

	<b>Toplam(n:125)</b>	<b>Erkek (n:79)</b>	<b>Kız (n:46)</b>	<b>p</b>
<b>Güncel yaş (ay)</b>	105.2±49.2 (49-233)	103±50 (51-228)	108.9±48 (53-233)	0.207
<b>Tanı yaşı (ay)</b>	87±49 (49-213)	85.7±49.3 (49-206)	89.3±48.9 (49-213)	0.191
<b>Tanıda gecikme süresi (ay)</b>	24.8±15.4 (1-84)	25±16.6 (1-84)	24.4±13.5 (1-60)	0.885

28 (%22.4) hastada anne-baba arasında akrabalık olup bunların 15 (%12)'i 3. derece ve 13 (%10.4)'ü 4. derece idi. 5 (%4) hastada büyüme geriliği vardı. Ailede immün yetmezlik öyküsü olan hastamız yoktu. Ek olarak hastaların 3'ü hipotiroidi, 3'ü febril nöbet, 2'si epilepsi, 2' si DEHB (Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu) ve 1 hasta AAA (Ailevi Akdeniz Ateşi) tanısı almıştı.

Sırasıyla hastaların 47 (%37.6)'si tekrarlayan ÜSYE, 26 (%20.8)'sı ASYE, 16 (%12.8)'sı otit, 15 (%12)'i sinüzit, 14 (%11.2)'ü astım şikayetleri, 5 (%4)'i ağızda yara, 3 (%2.4)'ü ishal ve 2 (%1.6)'si İYE nedeniyle başvurmuşlardı.

Hastaların başvuru sırasındaki immünglobulin düşüklükleri Tablo-15'de gösterilmiştir:

**TABLO-15:** UCH'li hastaların immünglobulin düzeyleri

<b>Düşük immünglobülin</b>	<b>Kız n(%) (n:46)</b>	<b>Erkek n(%) (n:79)</b>	<b>Toplam n(%) (n:125)</b>
<b>İzole Ig G</b>	10 (%21.7)	18 (%22.8)	28 (% 22.4)
<b>Parsiyel Ig A</b>	15 (32.6)	17 (%21.5)	32 (% 25.6)
<b>Selektif Ig A</b>	1 (%2.2)	2 (%2.5)	3 (% 2.4)
<b>Parsiyel Ig M</b>	9 (%19.6)	23 (%29.1)	32 (% 25.6)
<b>Selektif Ig M</b>	-----	1 (%1.3)	1 (% 0.8)
<b>Ig G ve Ig A</b>	7 (%15.2)	8 (%10.1)	15 (%12)
<b>Ig A ve Ig M</b>	3 (%6.5)	6 (%7.6)	9(%7.2)
<b>Ig G,A ve M</b>	-----	2 (%2.5)	2 (%1.6)
<b>Ig G ve Ig M</b>	1 (%2.2)	2 (%2.5)	3 (%2.4)

UCH' li hastaların %7.2 (n:9)' si poliklinik kontrollerine uymuşlardı. Parsiyel Ig A düşüklüğü olan 4 hastadan 2'sinin 6 ay ve diğer 2'sinin de 9 ay sonra serum Ig A düzeyi hala düşüktü. Parsiyel Ig M düşüklüğü olan 2 hastanın 6 ay sonra serum Ig A düzeyi hala düşüktü. Ig G ve A düşük olan bir hastanın 9 ay sonra serum Ig A düzeyi normale dönmüştü. Ig G,A ve M düşüklüğü olan 2 hastadan 1'inin 1 yıl diğerinin 1.5 yıl sonra hala immünglobulin düzeyleri düşüktü.

Hastaların 32 (%25.6)'si astım, 17 (%13.6)'si alerjik rinit, 3 (%2.4)'ü ürtiker ve 1 (%0.8)'i atopik dermatit tanısı aldılar.

THI ve UCH'li hastalar karşılaştırıldığında astımın eşlik etmesi açısından fark olmamakla birlikte alerjik hastalıkların (astım, alerjik rinit, atopik dermatit ve ürtiker) eşlik etme sıklığı UCH'de anlamlı olarak artmıştı ( $p<0.05$ ). Ana immünglobülin düşüklüklerinin görülme sıklığı açısından iki hasta grubu arasında fark yoktu. Her iki hasta grubunda da en sık görülen ilk üç başvuru şikayeti sırasıyla tekrarlayan ÜSYE, ASYE ve otit olmakla birlikte, THI de tekrarlayan ASYE görülmesi oranı UCH'a göre anlamlı olarak artmıştı ( $p<0.05$ ).

**C-Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID):** 8 (%2.1) hastaya CVID tanısı konuldu. Hastaların yaş ortalaması  $139\pm55.7$  ay (46-216 ay), tanı sırasındaki yaş ortalaması  $90.6\pm57.5$  ay (30-196 ay), tanıda gecikme süresi ise  $42.6\pm37.6$  ay (2-108 ay) idi. Hastaların 3'ü kız ve 5'i erkek idi. Başvuru şikayeti sıklık sırasına göre tekrarlaya ASYE, ÜSYE ve otit idi.

İki hastanın anne-babası akraba idi. Ailede immün yetmezlik öyküsü olan hasta yoktu. 4 hasta da büyüme geriliği vardı. 1 hasta ayrıca DEHB nedeniyle tedavi alıyordu.

Görüntüleme (göğüs tomografi ve yüksek çözünürlüklü göğüs tomografi-HRCT) ile iki hastaya kronik akciğer hastalığı (bronşiektazi ve fibrotik değişiklikler), iki hastada da bronşiektazi tespit edildi. ikihastaya astım bir hastaya da anti tüberküloz tedavi başlandı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo-16' de verilmiştir.

**TABLO-16:** COVID tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Ad	cins	güncel yaş(yılı)	Tanı yaşı	CVID ilişkili klinik	Ig G (mg/dl)	Ig A (mg/dl)	Ig M (mg/dl)	CD 3+	CD 19+	CD 16+56+	izohem-aglütininin
CK	K	18	15	Astım, artrit	145 (835-2094)	22 (67-433)	24 (47-434)	93 (60-80)	0.5 (10-30)	6 (8-13)	1/32
MD	K	14	12	Kronik AC hastalığı	246 (886-2530)	102 (67-340)	62 (67-527)	56 (58-82)	7.5 (10-30)	33 (8-30)	1/16
EG	E	9	6	Kronik AC hastalığı	194 (640-2010)	22 (44-244)	21 (52-297)	59 (55-79)	11 (11-31)	1.3 (5-28)	1/8
SA	E	4	3	Bronşiektazi	146 (640-2010)	24 (57-287)	113 (52-297)	57 (57-79)	4 (11-31)	22 (5-28)	1/32
İY	K	8.5	4	yok	630 (764-2130)	210 (62-390)	17 (69-387)	90 (57-81)	3.5 (10-27)	2 (8-28)	1/32
FBŞ	E	11	4.5	yok	94 (745-1800)	35 (57-282)	29 (79-261)	90 (57-81)	0 (10-27)	9 (10-20)	1/16
BA	K	16.5	16	yok	674 (913-1884)	25 (89-513)	53 (88-322)	70 (58-82)	20 (10-30)	7 (8-30)	1/8
SU	K	13	8.5	Astım, broşiektazi	340 (842-1943)	36 (62-340)	21 (54-392)	92 (57-81)	1.2 (10-27)	9.4 (8-28)	1/64



**3-) İyi tanımlanmış immün yetmezlikler;** Tüm PİY'lerin %4.8 (n:18)'ini oluştuyordu. 18 hastanın 8'ine Ataksi-Telenjektazi, 3'üne Diskeratozis Konjenita/EDA-ID (?), 2'sine Di-George Sendromu, 2'sine Wiscott-Aldrich Sendromu, 1'ine Nijmegen-Breakge Sendromu (?), 1'ine ICF (immünodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies) Sendromu, 1'ine Schimke Sendromu tanısı konuldu.

**Ataksi-Telenjektazi**'li hastaların yaş ortalaması 125±54.1ay (69-216ay), tanı yaşı ortalaması 71±42.9 ay (24-156 ay), tanıda gecikme süresi ise 45.5±38.9 ay (6-120 ay) idi. Hastaların 6 (%75)'si erkek ve 2 (%25)'si kız idi.

Beş (%62.5) hastada anne-baba arasında akrabalık vardı. 2 hasta kardeşlerdi. Kendisi de fakültemizde ALL tanısı konulan ve tedavisi yapılan 1 hastanın kardeşinde Ataksi-Telenjektazi ve lenfoma nedeniyle ölüm öyküsü mevcuttu. Diğer hastaların ailelerinde PİY öyküsü yoktu.

Ataksi-Telenjektazi'li tüm hastaların ilk başvuru şikayeti dengesiz yürüme idi. Tüm hastaların fizik muayenesinde ataksi ile birlikte cilt yada konjunktivada telenjektaziler tespit edildi. Dört (%50) hastada büyüme geriliği vardı.

İki hastanın immünglobulin düzeyleri normaldi. Üç (%37.5) hastada IgG eksikliği ve 3 (%37.5) hastada IgA eksikliği vardı. Yedi hastanın serum AFP düzeyleri yüksekti. Altı hastanın periferik kan lenfosit alt grupları değerlendirildi ve 3 hastada anormal değerler olduğu görüldü. Takipleri boyunca 5 hastaya TMP-SMX profilaksisi başlanmış olup 4 hastaya da IVIG verilmişti. 1 hastada restriktif akciğer hastalığı tespit edildi.

**Diskeratozis Konjenita/EDA-İD(?)** tanısı konulan 3 hastanın yaş ortalaması 134.6±79.1 ay (44-190 ay), tanı yaşı ortalaması 59±76.7 ay (6-147 ay), tanıda gecikme süresi de ortalama olarak 55±76.5ay (4-143 ay) idi. Hastaların 2' si erkek ve 1'i kız idi. Her 3 hastanın da anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. İki erkek hasta kardeşlerdi. Diğer hastanın ailesinde primer immün yetmezlik öyküsü yoktu. Bir hastada büyüme geriliği vardı.

Diskeratozis Konjenita'lı 2 hastanın immünglobulin düzeyleri normal iken 1 hastada İgG, A ve M düzeyi düşük bulundu. Bu hastanın başvuru sırasındaki tam kan sayımında anemi, nötropeni ve lenfopenisi de vardı, periferik kan lenfosit alt grupları normal bulundu. İki yıllık takip süresi boyunca 3 kez ÜSYE, 8 kez ASYE ve 1 kez

menenjit ve astım tedavisi aldı. Sık enfeksiyon geçiren diğer hasta 11 kez ÜSYE, sinüzit ve otit nedeniyle tedavi aldı, 9 kez pnömoni, 3 kez menenjit, 6 kez akut gastroenterit ve 1 kez piyelonefrit tanısıyla yatırıldı. Torasentez mayisinde ARB(+) olan hastaya anti tüberküloz tedavi de verildi.

**Di-Geoge Sendromu (?)** tanısı konulan 3.5 ve 14 yaşındaki 2 hasta da erkekti. Bir hasta ellerinde kasılma diğer hasta ise tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle başvurmuş olup hipokalsemileri vardı. Bir hastada büyüme geriliği olup 2 hasta da atipik yüz görünümü mevcuttu. Anne-baba arasında akrabalık ve ailede primer immün yetmezlik öyküsü yoktu. Her iki hastada da yapılan görüntüleme yöntemleriyle timüslerinin olmadığı gösterildi. Her iki hastanın da lenfopenisi mevcuttu. Periferik lenfosit alt grupları bakılarak bir hastada CD3+,CD4+ CD8+ düşüklüğü diğer hastada ise CD3+ ve CD4+ düşüklüğü gösterildi. Bir hastada serum Ig G,A ve M düşüklüğü diğerinde ise Ig G ve M düşüklüğü vardı. Tekrarlayan enfeksiyonları da olan bir hastaya TMP-SMX profilaksisi başlanıp IVIG verildi. Yapılan ekokardiyografik incelemede 1 hastada VSD ve aort koarktasyonu diğerinde ise VSD, ASD ve sol persistan SVC tespit edildi. Bir hasta da gastroözofajial reflü saptandı. Her iki hastanın da 22q11 delesyonu (-) idi.

**Wiscott-Aldrich Sendromu (WAS)** tanısı konulan iki hastada erkek olup 14 aylık ve 9 yaşlarında idi. İlk hastanın annesi de Wiscott-Aldrich Sendromu tanılı idi ve yurt dışında yapılan tetkiklerinde G291 A ekzon 2 mutasyonu saptanmıştı. Teyze oğlu WAS tanısı almış olan hastanın dayısı 3 yaşında açıklanamayan nedenle ölmüştü. Hasta İVF gebelik sonucu (Anneye PCR ile %92 güvenilirlik ile WASP G291A ekzon 2 mutasyonu taşımayan konsepsiyon sağlanmış) ikiz eşi olarak doğmuştu. İkiz eşi kız ve sağlıklıydı. Hastanın genetik incelemesinde WAS 291A mutasyonu (+) idi. Periferik lenfosit alt grup değerlendirilmesi normal olan hastanın Ig G ve M düzeyleri düşüktü.

İkinci hasta sık enfeksiyonu ve trombositopeni, hepatosplenomegali, lenfadenopati, antikor cevabı yokluğu bulguları ile WAS'ın hafif şekli olan X-geçişli trombositopeni olarak kabul edildi. Kafa içi kanama nedeniyle kaybedildi.

**Nijmegen Breakage Sendromu(?)** tanısı konulan hasta 30 aylık idi. Hastanın atipik yüz görünümü (mikrosefali, mikrognat, çıkık orta yüz bölgesi, büyük kulaklar) mevcuttu. Lenfopenisi olan hastanın CD3+ ve CD4+ düşük ve immünglobulin düzeyleri normal idi. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları olan hastanın bronşiektazisi mevcuttu.

**İCF Sendromu** (immünodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies); tanısı konulan hasta 5 yaşında ve kız idi. Başvuru şikayeti tekrarlayan enfeksiyonlar olan hasta 6 kez pnömoni, 3 kez ÜSYE, 2 kez akut gastroenterit ve 2 kez idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle yatırılarak tedavi edilmişti. CD3+ ve CD4+ sayıları düşük olan hastanın IgG, A ve M düzeyleri düşüktü. İzohemaglutinin titresi düşüktü. Hastaya TMP-SMX profilaksi başlandı ve aylık IVIG verildi(78).

**Schimke Sendromu**; tanısıyla takipli hasta 4 yaşında erkek hasta idi. Başvuru şikayeti tekrarlayan akciğer enfeksiyonları idi. Anne-baba akraba olan hastanın büyüme geriliği vardı. Periferik lenfosit alt grup değerlendirmesi ve immünglobulin düzeyleri normal idi. Kısa süreli IVIG tedavisi verilen hastada tekrarlayan adenoid hipertrofisi gelişti.

**4-) İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalık** gelişen 7 (%1.8) hasta vardı. Bunların 5 (%1.3)'üne ALPS ve 2 (%0.5)' sine Chediak-Higashi Sendromu tanısı konuldu.

**ALPS**; tanılı hastaların yaş ortalaması  $120.6 \pm 76.2$  ay (55-240ay), tanı yaşı ortalaması  $97.4 \pm 67$  ay (31-168 ay) ve tanıda gecikme süresi  $40.4 \pm 58.7$  ay (3-141 ay) idi. Hastaların başvuru şikayeti burun kanaması, cilt altı kanamalar idi. Hastaların 4'ü erkek ve 1' i kız idi. Bir hastada büyüme geriliği de var iken hiçbir hastada ailede PIY öyküsü ve anne-baba arasında akrabalık öyküsü yoktu. Dört hastada başvuru sırasında yapılan fizik muayenede lenfadenopati ve hepatosplenomegali vardı. Üç hasta ALPS tanısı konulmadan önce ITP tanısıyla izlenmişti. Bir hasta ALPS tanısı konulmadan önce ITP ve Evans Sendromu tanılarıyla takip edilmiş ve splenektomi yapılmıştı. Aynı hasta kronik hepatit B tanısıyla lamivudin tedavisi almıştı ve HRCT ile bronşiektazisi olduğu gösterilmişti. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo-17'de gösterilmiştir.

**TABLO-17:** ALPS tanılı hastaları laboratuvar ve klinik özellikleri

ad	anemi	nötropeni	lenfopeni	Trombo-sitopeni	Lenfosit subgrupları	Ig	DNT %	TEDAVI
MAk	var	var	var	var	CD4 ve NK ↓	Normal	3.7	steroid
MA	var	yok	var	var	normal	Ig A↓	29	steroid,IVIG
SA	var	var	yok	var	CD4 ve NK ↓	Normal	15	steroid
HCÇ	var	var	var	var	normal	normal	3.4	steroid
BBD	yok	yok	yok	var	NK ↓	normal	3	steroid

DNT: Double negatif T hücre

**Chediak- Higashi Sendromu (CHS)** tanısıyla takipli 2 hasta kardeşlerdi. Anne-baba akraba idi ve ailede CHS tanılı iken kaybedilen 6 çocuk mevcuttu. Hastalar sırasıyla 2 ay (erkek) ve 3 aylık (kız) iken tanı konuldu. Her iki hastanın da periferik kan lenfosit alt grup incelemesi ve immünglobulin düzeyleri normaldi. Erkek hasta 15 aylık iken meningoensefalit nedeniyle kaybedildi. Dış merkezde KİT yapılan diğer hastanın izlemi sürmektedir.

**5-) Fagositlerin sayı ve/veya işlev bozukluğu** olan 14 (%3.5) hasta vardı. 4 (%1) hastaya Papillon Le Fevre Sendromu, 4 (%1) hastaya IL-12 aks defekti, 4 (%1) hastaya Kronik Gronümatöz Hastalık ve 2 (%0.5) hastaya siklik nötropeni tanısı konuldu.

**Papillon Le Fevre Sendromu** tanılı hastaların 3' ü kız ve 1'i erkekti. Üç hasta Diş Hekimliği Fakültesi'nden yönlendirilmişti. Tüm hastalar dişlerde dökülme/ çürüme şikayeti ile başvurmuşlardı. 10 yaş (kız) ve 9 yaş (erkek)'ında iken tanı konulan 2 hasta kardeş ve anne-baba akraba idi. 13 yaş (kız) ve 4 yaş (kız)'ında iken tanı konulan diğer 2 hasta da kardeş ve anne-baba akraba idi. Tüm hastaların immünglobulin düzeyleri ve periferik kan lenfosit alt grupları normaldi.

**IL-12 aks defekti** tanısı konulan 4 hasta vardı (79).

1. hasta: 11 yaşındaki erkek hasta 2 yaşından itibaren BCG aşısı yerinde geçmeyen yara şikayeti ile başvurdu. 9 yaşında tanı konuldu. İmmünglobulin düzeyleri normaldi. NK sayısı düşüktü. Dış merkezde ( Fransa Paris Necker Hastanesi) çalışılan kan örneğinde IL-12 β 1R defekti tespit edildi. Tüberküloz profilaksisi ve klofazimin başlandı.

2. hasta: 11 aylık erkek hastanın sık ASYE geçirme şikayeti vardı. BCG aşısı yerinde nodül olan hastanın immünglobulin ve periferik kan lenfosit alt grup sayıları normal idi. Hastanın dış merkezde (AÜTF) çalışılan kan örneğinde IL-12 β1R (CD212) düşük saptandı. Tüberküloz profilaksisi başlandı.

3. hasta: 9 aylık erkek hasta BCG aşı yerinde apse şikayeti ile başvurdu. İmmünglobulin ve periferik kan lenfosit alt grup sayıları normal idi. Anti tüberküloz tedavi verildi.

4. hasta: 14 yaşındaki erkek hasta tüberküloz tanısıyla tedavi alıyordu. İmmünglobulin ve periferik kan lenfosit alt grup sayıları normal idi. Dış merkezde (Fransa) çalışılan kan örneğinde İF-gamma üretiminin düşük olduğu saptandı.

**Kronik gronümatöz hastalık (CGD)** tanısı konulan 4 hasta vardı. Hastaların yaş ortalaması 105.7±56.6 ay (36-173 ay), tanı yaşı ortalaması 79.7±55.6 ay (8-141 ay), tanıda gecikme süresi 20.2±21.1 ay (1-41 ay) idi. Hastaların 2' si kız ve 2' si erkekti. Anne-baba 2 hastada akrabalığı vardı. Bir hasta ayrıca epilepsi tanısıyla takipliydi. Hastalara takipleri sırasında osteomyelit (2 hasta), sepsis (2 hasta), septik artrit (1 hasta), tüberküloz ( 2 hasta) ve spontan bakteriyel peritonit (1 hasta) tanıları konuldu. Tüm hastaların immünglobulin düzeyleri ve periferik kan lenfosit alt grup sayıları normal idi.

**Siklik Nötropeni** tanısı konulan 2 erkek hastanın ve tekrarlayan cilt enfeksiyonu ve abse şikayetleri vardı. Anne-baba akrabalığı, büyüme geriliği, ailede primer immün yetmezlik öyküsü yoktu. TMP-SMX profilaksisi başlandı.

**6-) Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden bozukluk** olan 2 hastaya anhidrotik ektodermal displazi-immün yetmezlik (EDA-İD) tanısı konuldu. Olguların 2'si de kız ve anne-baba akrabaydı. Her 2 hasta da tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle başvurmuşlardı. Hastaların immünglobulin ve periferik kan lenfosit alt grup sayıları normal idi. Her 2 hastada kronik akciğer hastalığı mevcuttu ve astım eşlik ediyordu. Hastalara TMP-SMX profilaksisi başlandı.

**7-) Otoinflamatuvar hastalıklar;** Sarkoidoz (Blau sendromu) tanısı alan 4 hastanın 2' si kız ve 2'si erkekti. Hastaların ortalama yaşı 113.7±62.6 ay (46-192 ay), ortalama tanı yaşı 99.5±52.8 ay (41-168 ay) ve tanıda gecikme süresi 28±43.3 ay (6-93 ay) idi. Bir hastada gelişme geriliği vardı. Bir hasta daha önce ITP tanısıyla tedavi almıştı. 3 hastanın başvuru sırasındaki fizik muayenesinde hepatosplenomegali ve lenfadenopati mevcuttu. Tüm hastaların periferik kan lenfosit subgrup sayıları normal idi. Bir hastanın IgM düzeyine parsiyel düşüklük vardı. Üç hastanın biyopsisi non kazeifiye gronülom olarak sonuçlanmıştı. Hastaların serum ACE düzeyleri yüksekti. Tüm hastalara oral steroid başlandı ve klinik düzelme görüldü. Erişin tip sarkoidoz olan

bir hastanın takibi başka bir hastanenin göğüs hastalıkları bölümünde yapılmaktadır (80).

**8-) Kompleman eksikliği** tanısı konulan 4 hasta vardı. 22 yaşında ve 19 yaşında olan iki erkek hasta kardeşlerdi ve anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. Hastaların tekrarlayan enfeksiyon öyküleri vardı ve 22 yaşındaki hasta 3, 7 ve 8 yaşlarında olmak üzere 3 kez menenjit tanısıyla tedavi almıştı. Hastaların C3 düzeyleri düşüktü.

3. hasta 16 yaşında kız idi. C4 düzeyi düşük olan hastanın immünglobulin ve periferik kan lenfosit alt grup sayıları normal idi. Hasta ÇYBÜ de enfektif endokardit tanısıyla izlenirken kaybedildi.

4. hasta 14 yaşında erkek idi. Meningokoksemi sonrası danışılan hastada CH50 eksikliği tespit edildi ( C8 eksikliği?).

Bunların dışında IUIS-2009 sınıflandırmasında yer almayan ancak birlikte immün sistem bozukluğu olduğu bilinen ve bu nedenle takip edilen 9 olgu vardı.

**Siliyer Diskinezi** tanısıyla takipli 3 hastanın 2'si erkek ve 1'i kız idi. Hastalardan 2'si kardeş idi. Tüm hastaların anne-baba akrabalığı vardı. Kardeş olan 2 hasta dışında kalan diğer hastanın kardeşi de aynı tanı ile başka merkezde takipli idi. Tüm hastaların immünglobulin düzeyleri normal idi. Üç hastanında bronşiektazi ve kronik akciğer hastalığı vardı ve 1 hastaya sol akciğer lobektomi yapıldı.

**Kütanöz Histiyositoz** tanısı konulan 2 erkek hastadan birinde serum Ig G ve A düşüklüğü de vardı. Hastaların periferik lenfosit alt grup düzeyleri normaldi.

**Kabuki make-up Sendromu** tanısı konulan 2 hasta vardı. Her 2 hasta da tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle başvurmışlardı ve tipik yüz görünimleri ( alt göz kapağı dışa dönük, kulak kepçeleri geniş ve düşük, geniş ve basık burun kökü ) vardı. 1 hastanın Ig M düzeyi düşüktü her 2 hastanın periferik kan lenfosit alt grupları normaldi.

**İdiyotik Hipereozinofilik Sendrom** tanısı konulan hasta kız ve 7 aylık idi. Hastanın tekrarlayan ASYE şikayeti vardı. Total eozinofil sayısı 3800-7000/mm<sup>3</sup> idi. Serum immünglobulin düzeyleri normaldi. Bronşiektazi ve kronik akciğer hastalığı vardı. Oral steroid ve siklosporin tedavileri verildi.

**Püstüler Psöryazis** tanısı alan hasta erkek ve tekrarlayan enfeksiyon şikayeti vardı. İmmünglobulin ve periferik kan lenfosit subgrup incelemesi normaldi. Oral steroid ve siklosporin tedavileri verildi (81)

## 5. TARTIŞMA

Ocak 2008 ve Aralık 2010 döneminde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniğine başvuran/danışılan hastaların % 8.5'inde Primer İmmün Yetmezlik belirlendi. Ülkemizde ve tüm dünyada PİY'lerin gerçek sıklığı bilinmemektedir. Bölgemizdeki tek referans merkezi olması nedeniyle bu oranlar kısmen Orta Karadeniz'deki durumu yansıtmaktadır. Vücudun savunma sisteminde yetmezlik ve tekrarlayan enfeksiyonlar ile ortaya çıkması ortak özellikleri olduğu halde heterojen bir çok hastalığı içeren PİY'ler ile ilgili çok farklı sıklık verileri bildirilmiştir. PİY'lerin yaşamın herhangi bir anında yapılabilecek bir tarama programı olmadığından tanı almamış vakaların sayısı bilinmemektedir. PİY'lerin daha hafif formlarına sahip olanlarda hastalık yaşamlarını devam ettirmelerine izin verdiğinden erken ya da hiç tanı almayabilirler. PİY'lerin sıklığıyla ilgili bulgularımız ve diğer çalışmalar Tablo-18'de gösterilmiştir.

**TABLO-18:**

	ESID* (n:13017)	LAGID** (n:3321)	Razael ve ark. (n:930)	Yorulmaz ve ark. (n:1054)	Kliniğimiz (n:374)
Antikor eksikliğine bağlı PİY	%55.6	%53.2	%38.3	%92.8	% 84.5
İyi tanımlanmış PİY	%16.8	%22.6	%17.7	%1.7	% 4.8
Fagositlerin sayı ve/veya işlev bozukluklarına bağlı PİY	%10.2	%8.6	%28.3	%0.4	% 3.5
Kombine immün yetmezlik	%7.6	%9.5	% 11	%2.4	% 2.5
İmmün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı PİY	%1.3	%3.3	%2.4	%0.9	% 1.8
Kompleman eksiklikleri	%4.7	%2.8	%2.4	%0.1	% 1.0
Otoinflamatuvar hastalıklar	%1.88				% 1.0

\*ESID (European Society for Immunodeficiencies) aralık 2010 verileri

\*\*LAGİD (Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases)

ESID (82) ve LAGİD (83) verilerinde antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler ilk sırada yer almakla birlikte çalışmamızdaki oranlardan daha düşüktür. Yorulmaz ve ark. (6) ile verilerimiz benzerdir. Razael ve ark. (84) çalışmasında da 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 (85). Benzer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler %84.5 ile en sık görülen immün yetmezlikler idi.

Daha önce yapılan birkaç çalışmada PİY'lerin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Razael ve ark. E/K oranını 1.7, Yorulmaz ve ark. 1.59 olarak bildirmişlerdir (6,84). Çalışmamızda E/K oranı benzer olup 1.89 idi. PİY'likli hastaların yaş verileriyle ilgili çalışmalar ve kliniğimizin bulguları Tablo-19'de karşılaştırılmıştır.

**TABLO-19:** PİY'likli hastaların yaş verileriyle ilgili çalışmalar

	Yaş (yıl)	Tanı yaşı(ay)	Tanıda gecikme(ay)
Razael ve ark.	13.9	24	31
Shabestari ve ark.	5.3	57	12
Yorulmaz ve ark.	6.8	55.5	24.3
Kliniğimiz	6.0	51.9	17.9

Aralık 2010 itibariyle ESİD (European Society for Immunodeficiencies) kayıtlarına göre 13.017 hastanın % 69.3'ü pediatrik yaş grubunda olup hastaların %24 (n:2340)'ü 5-9 yaş aralığında dır (82). Hastalarımızın yaş, tanı yaşı ve tanıda gecikme süresi ortalamaları önceki çalışmaların verileriyle benzerdir.

Akraba evlilikleri otozomal resesif ve multifaktöryel hastalıkları riskini artırır. Dini, ekonomik, sosyal ve kültürel nedenlere bağlı olarak akraba evliliği oranları ülkelere ve bölgelere göre farklılık göstermektedir. Razael ve ark. 930, Shabestari ve ark. ise 59 İran'lı hastada anne-baba akrabalık oranını sırasıyla %68.5 ve %54 olarak bildirmişlerdir (84,86). Yorulmaz ve ark. ise % 37.5 olarak bildirmişlerdir (6). Çalışmamızda akrabalık oranı % 22 olarak bulunmuş olup her 4 hastadan 1'nde anne-baba akrabadır.

Hastaların yarısı (%50.8) Samsun doğumlu olup geriye kalanlar Ordu, Amasya, Giresun, Sinop ve Tokat illerinden başvurmuşlardır. Hastanemiz Orta Karadeniz için merkez konumundadır.

Önceki çalışmaların çoğunda en sık başvuru şikayeti tekrarlayan ASYE ve ÜSYE olarak bildirilmiştir. Razael ve ark. en sık başvuru şikayetlerini ASYE % 20, ishal % 13, sinüzit % 10, otit % 9, Shabestari ve ark. ASYE % 67, ishal % 29 ve sinüzit % 28, Yorulmaz ve ark. ise ÜSYE % 54, ASYE %47, sinüzit % 38 ve otit % 25



olarak rapor etmişlerdir (84,86). Çalışmamızdaki başvuru şikayetleri benzer olup ÜSYE % 33, ASYE % 29 ve otit %13 olarak saptanmıştır.

Ülkemizde 6- 15 yaş arası çocuklarda astım sıklığı %9.6-% 15.9 arasında bildirilmiştir (87). Astım ve alerjik hastalıkların PİY'ler ile olan birlikteliği önceki birçok çalışmada vurgulanmıştır. Shkalim ve ark. (İsrail) Selektif IgA eksikliği tanısı alan 63 hastanın %32 sinde bir yada daha fazla alerjik hastalık bildirmiştir (88). Agondi ve ark. (Brezilya) CVID' li 62 hastanın % 30.7' sinde astım yada alerjik hastalık bildirmiştir (89). Yorulmaz ve ark. 1054 PİY' likli hastanın % 18' inde astım, % 11' inde alerjik rinit, %3,9' unda atopik dermatit ve %1.8' inde ürtiker bildirmiştir (6). Çalışmamızdaki hastaların 110 (%29)'una bir alerjik hastalık eşlik ediyordu. Bunlardan 71 (%19)'sı astım, 26 (%7)' sı alerjik rinit, 7 (%2)' i ürtiker ve 6 (% 1.6)' sı atopik dermatit idi.

**Ağır kombine immün yetmezlik (SCİD)**, çeşitli genetik bozukluklar sonucunda T ve B lenfosit gelişiminin ve/veya fonksiyonlarının ileri derece bozukluğu ile karakterize, tedavi edilmediğinde genellikle fatal seyreden heterojen bir hastalık grubudur. SCID prevalansı 1:50.000 dir ve erkek deneklerde daha yaygındır (24).

SCİD tanısı alan 9 (%2.5) hasta vardı. Hastaların 6'sı kız ve 3'ü erkekti. Hastaların ortalama tanı yaşı 7.4±5.6 ay (2-18 ay) olup şikayetlerin başlangıcı ile tanı arasında geçen süre (tanıda gecikme süresi) ortalama 4±3 ay(1-10 ay)' idi.

PİY'likli hastalar arasındaki SCID oranı ESİD (European Society for Immunodeficiencies) aralık 2010 (n:13.017) verilerinde %7.6, LAGİD (Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases) (n:3321) verilerinde %9.5, Razael ve ark. 930 PİY' likli hastanın değerlendirildiği çalışmada % 11 (n:102) ve Yorulmaz ve ark. nın (n:1054) çalışmasında %2.4 olarak bildirilmiştir (82-84). SCİD'li olgularımızın oranı genel olarak diğer çalışma verilerine göre az olmakla birlikte ülkemizde yapılan çalışma ile benzerdir. SCİD' diğer PİY'lerden farklı olarak erken dönemde tanı konulup hızlı şekilde müdahale edilmediğinde ölümle sonuçlanır. Tanı almadan kaybedilen olgularda düşünüldüğünde düşük SCİD tanılı hasta oranımızın gerçekte daha yüksek olacağı açıktır.

Hastalarımızın çoğun kız (n:6) idi. SCİD'de X'e bağlı resesif ve otozomal resesif geçişler tanımlanmıştır. Bu hastalık daha çok erkek süt çocuklarında bildirilmiştir (24). Buckley ve ark. 108 hastayı içeren çalışmada %82 (n:89) erkek ve %

18 (n:19) kız olgu bildirmiştir (90). Başka bir çalışmada 117 SCID'li hastanın % 73 (n:85)'ü erkek ve %27 (n:32)'si kız olduğu raporlanmıştır (91). Yorulmaz ve ark. çalışmamıza benzer olarak SCID'li hastalarında kız cinsiyeti daha fazla (25 hastanın 10'u erkek, 15'i kız) bildirdiler (6). SCID'in erkeklerde daha sık görülmesinin nedeni X'e bağlı geçen SCID'lerin diğer tiplere göre daha sık görülmesi olabilir (24). Olgu sayımızın az olması nedeniyle verilerimiz SCID ve cinsiyet ilişkisini ortaya koymaktan uzaktır. Ancak çalışmamızda kız olguların oranının diğer çalışmalara göre daha fazla olmasının nedeni SCID'li hastalarımızdaki akrabalık oranının yüksekliği (9 hastamızın 7'sinde ebeveynler akraba idi) ve buna bağlı olarak otozomal resesif geçişli SCID'lerin daha baskın görülmesi olabilir.

SCID'li hastalar hayatlarının erken evrelerinde bakteriyal fungal ya da viral orijinli enfeksiyonlara yakalanırlar. Pneumocystis jiroveci nedenli pnömoni yaygındır. SCID'li birçok süt çocuğu gelişme geriliğine yol açan kronik diareye sahiptir (24). Bir çok çalışmada kronik ishal ve tedaviye dirençli oral kandidiyazis bildirilmiştir (6,86,87). Tanı öncesinde tekrarlayan ASYE (n:5) ve ÜSYE (n:3) yanında olgularımızın 5'inde ağızda sürekli pamukçuk 4'ünde ise tekrarlayan ishal şikayeti vardı. 1 hastamız endoskopi ile kandida özafajiti tanısı aldı. Ölen tek hastamız tanı konduğunda kandida sepsisi nedeniyle Çocuk Yoğun Bakım Servisi'nde izleniyordu. 2 hastamız CMV, 1 hastamızda toksoplazma enfeksiyonu nedeniyle tedavi aldı. Ailelerin dikkatini çekmesi ve hekimlerce kolay saptanması nedeniyle oral kandidiyazis uyarıcı bir bulgudur. Süt çocukluğu döneminde tekrarlayan ve tedaviye dirençli oral kandidiyazisi olan hastalar SCID açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Olgularımızın 6'su (T-B-) SCID, 2'si (T-B+) SCID belirlendi. Diğer hastamız Hiper Ig M tanılıydı ve lenfosit subgrupları normaldi. SCID defektleri immunolojik fenotipe göre klasifiye edilir ve T lenfositlerin yok olduğu fakat B lenfositlerin var olduğu SCID'a (T<sup>-</sup>B<sup>+</sup> SCID) ya da hem T hem B lenfositlerin yok olduğu SCID'a (T<sup>-</sup>B<sup>-</sup> SCID) kategorize edilir. SCID'ın her iki ana grubu natural killer (NK) lenfositlerin birlikte olduğu ya da olmadığı formunu içerir. İmmünolojik fenotipi ne olursa olsun (T<sup>-</sup>B<sup>+</sup> ya da T<sup>-</sup>B<sup>-</sup>) SCID'li hastalar, erken başlangıçlı ciddi solunum sistemi enfeksiyonları, kronik diyare ve büyüme geriliğini içeren, aynı klinik özelliklerle gelirler (24).

2 hastamızda MHC klas II defekti saptandı. MHC klas II moleküllerinin defektif ekspresyonu CD4<sup>+</sup> lenfositlerin pozitif seleksiyonunu hasara uğrattır. Bu

bozukluk MHC klas II genlerinin transkripsiyonel aktivatörlerini kodlayan 4 gendeki mutasyon yoluyla oluşabilir. Bu bozukluk belirli coğrafik bölgelerde daha yaygındır (Kuzey Afrika), CD4<sup>+</sup> hücre lenfopenisi ile karakterizedir ve de progresif ve ciddi klinik gidişata sahiptir (92). MHC klas II defekti olan 2 hastamızda da yaşına göre (CD 4+) düşüklüğü olup birinin (CD4+) : %12 (31-54) diğer hastanın ise (CD4+) : %10 (28-51) idi.

Bir hastamız da RAG 1 defekti gösterildi. T lenfosit reseptör (TCR) molekülleri ve antijen spesifik immünglobulinlerin antijen bağlayan formları değişik reseptör zincirleri içerir. Bu farklı değişken parçalar DNA'daki rekombinasyon sonucunda değişerek farklı antijenleri tanıma kapasitesi kazanır. Bu rekombinasyonu RAG 1 ve RAG 2 proteinleri sağlar (24). Bunların eksikliğinde T ve B lenfosit gelişimi erken dönemde dururken NK hücreleri etkilenmez (T-B-NK+ SCID). RAG 1 defekti olan hastamızın (CD 3+), (CD 4+), (CD 8+) ve (CD 19+) sayısı 0, NK sayısı ise %35 (5-23) idi.

Bir hastamızda TAP 1 mutasyonu saptandı. TAP 1 ve TAP 2 defektleri MHC klas I eksikliği ve selektif (CD 8+) hücre yetmezliği ile sonuçlanır. Bu defekt nadirdir MHC klas I yetmezliğinin klinik fenotipi sıklıkla orta hat gronüloamatöz lezyonlar ve vaskülitler olarak ortaya çıkar (24). Hastamızda bahsedilen patolojiler görülmedi.

Tanı anında yapılan tam kan sayımında 9 hastanın 7'isinde lenfopeni saptadık. Önceki çalışmalarda da SCID'li hastalarda lenfopeni sıklıkla saptanan bir bulgudur (90,93). Günümüzde 1.basamak sağlık kurumlarında da yapılabilen tam kan sayımı ile lenfopeni kolaylıkla saptanabilir. Lenfopenisi ve tekrarlayan oral kandidiyazisi olan süt çocuklarında pediatrik bir acil olan SCID mutlaka düşünülmelidir.

Olgularımızın 3'üne BCG enfeksiyonu nedeniyle anti tüberküloz tedavi verildi. Stephan ve ark. nın çalışmasında 117 SCID' li hasta incelenmiş BCG aşısı olan 28 hastanın 10' unda BCG enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir (91). Yorulmaz ve ark. nın çalışmasında 25 hastanın ikisinde BCG enfeksiyonu geliştiği raporlanmıştır (6). Erken yaşta enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiş ve kesin tanısı olmayan kardeş ölüm öyküsü ve açıklanamayan lenfopenisi yada dirençli oral kandidiyazisi olan süt çocuklarına immün yetmezlik sendromlarından biri olmadığı gösterilene kadar BCG gibi canlı bakteriyel veya viral aşılardan kaçınılmalıdır.

Beş hastaya dış merkezde, 1 hastaya da hastanemiz KİT ünitesinde olmak üzere 6 hastaya kemik iliği nakli yapıldı. Bir hastaya dış merkezde 4. kez kemik iliği transplantasyonu yapıldı. KİT yapılmayan 3 hastanın IVIG tedavisi ile izlemi devam etmektedir. Bir olgu kandida sepsisi nedeniyle Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenirken tanı aldı ve takibinin 2. Gününde kaybedildi. KİT yapılmayan hastaların kaybı kaçınılmazdır. SCID pediatrik bir acil olup SCID olabileceği düşünülen hastalar hızlı şekilde ilgili merkezlere yönlendirilmelidir.

**Süt çocuğunun geçici hipogammaglobülinemisi (THİ)** sıklığı Kütükçüler ve ark. nin yaptığı çalışmada %12.5, Yorulmaz ve ark. da ise % 51.2 (n:1054) olarak bildirilmiştir (6,85). Çalışmamızda hastalarımızın % 49' unun THİ olduğunu tespit ettik. Bizim sonuçlarımız Yorulmaz ve ark. nin çalışmasına benzer olup diğer çalışmaya göre bariz şekilde yüksektir. Bu farklılık THİ' nin tanı kriterlerindeki farklılıklar ile açıklanabilir. Tüm hastalarımızın ve antikor eksikliklerinin en büyük hasta grubunu THİ oluşturuyordu.

Qian ve ark. THİ' 91 Çin'li hastada E/K oranını 2.2 olarak vermişlerdir (94) Keleş ve ark. ile Yorulmaz ve ark. nin çalışmasında E/K oranı 1.6 dır (6,75). THİ' li hastalarımızın E/K oranı 2.2 olup önceki çalışmalar ile benzerdir. THİ erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni henüz açıklanamamıştır.

THİ tanılı hastalarımızın en sık ilk üç başvuru şikayeti sırasıyla tekrarlayan ÜSYE %33.7 (n:62), ASYE %31.4 (n:58) ve otit %18 (n:33) idi. Qian ve ark. en sık ilk üç sıradaki başvuru şikayetini tekrarlayan ÜSYE %46, ASYE % 37 ve ishal %14 olarak tespit etmişlerdir (94). Keleş ve ark. çalışmasında tekrarlayan ASYE %53 ve ÜSYE %39 dur (75). Verilerimiz önceki çalışmalara benzer olup oranlar arasında farklılıklar olmakla birlikte en sık başvuru şikayeti tekrarlayan ÜSYE ve ASYE dir. Çalışmamızda tekrarlayan ishal şikayeti % 4.9 olarak düşük bulundu. Bunun nedeni ciddi klinik sonuçlar oluşturmadığı sürece tekrarlayan ishali aile tarafından şikayet olarak bildirilmemesi olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda THİ' li hastalarda invaziv enfeksiyonlar bildirilmemiş (95, 96) ya da nadir bildirilmiştir (97). Qian ve ark. 91 hastanın 3 (%3.2) 'ünde sepsis ve ensefalit bildirmiştir (94). Çalışmamızda benzer olarak invaziv enfeksiyonlar nadir olup menenjit 4 (%2.2) ve sepsis 1 (%0.5) hastada tespit edildi.

Hastalarımızın %50 sinde İg A, % 48' inde Ig G ve % 32' sinde İg M düşüklüğü vardı. Qian ve ark. İg A düşüklüğünü %77 , Ig G düşüklüğünü %51 ve İg M düşüklüğünü ise % 9 , Keleş ve ark. ise %89 hastada Ig G düşüklüğü, %28 hastada İg A düşüklüğü ve % 23 hastada İg M düşüklüğü bildirmişlerdir (94,75). Veriler Tablo-20' da karşılaştırılmıştır

**TABLO-20** THI' li hastaların immünglobulin düşüklükleri

	Qian ve ark.(n:91)	Keleş ve ark.(n:71)	Kliniğimiz (n:183)
İg G düşüklüğü	%51(46)	%89 (63)	% 48 (89)
İg A düşüklüğü	%77(70)	%28 (20)	% 50 (91)
İg M düşüklüğü	% 9 (8)	% 23 (16)	% 33 (60)

THI uzun zamandan beri tanınmış olsa bile son yıllara kadar bu hastaların uzun süreli sonuçları hakkında yeterince bilgi yoktu. Bu süt çocuklarının prospektif değerlendirilmesinde normal immünglobulin seviyelerine genellikle 30-40. aylarda ulaştıkları tespit edilmiştir. Dalal ve arkadaşları hipogammaglobulinemili 35 çocuğu 10 yıl boyunca takip etmişler ve 3 hasta dışında diğer bütün hastaların normal immünglobulin seviyelerine 6-100. ayda ulaştıklarını göstermişlerdir (97). Kılıç ve arkadaşlarının çalışmasında da THI'lı 40 hasta prospektif olarak değerlendirilmiş ve 40 hastadan 33'ünde immünglobulin seviyelerinin normaleştiği gösterilmiştir. Hastaların % 53'ü (n:16) 36 aydan önce normal immünglobulin seviyelerine ulaşmış, 5 hastada (%20) düzelleme 36 aydan sonra gerçekleşmiştir (41-66 ay) (95). Doğu arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 21 (%70) hastanın immünglobulin seviyelerinin, yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 27 aylıkken ulaştığı, 21 hastanın 16'sında iyileşmenin, 36 aylıktan önce izlendiği bildirilmiştir (96).

Çalışmamızda İzole Ig G düşüklüğü olan 2 hastadan birinin serum Ig G düzeylerindeki düşüklük 9 ay sonra, 1'inin ise 1yıl sonra devam ediyordu. İzole Ig A düşüklüğü olan 2 hastanın 1.5 yıl sonra serum Ig A düşüklüğü hala devam ediyordu. Ig A ve Ig M düşük olan 4 hastadan 3'ünün immünglobulin düzeylerindeki düşüklük 9 ay sonra hala devam ediyordu. Bir hastanın Ig G,A ve M düzeyi 6 ay sonra hala düşük idi. Bir hastanın sadece Ig A düzeyindeki düşüklük 2 yıl sonra hala devam ediyordu. THI tanısıyla takipli hastaların sadece 17 (% 9.3)'si poliklinik kontrollerine uymuşlardı. Bu

nedenle THI'li hastalarımızın immünglobulin düzeylerinin seyrini ortaya koyacak yeterli veriye ulaşamadık.

THI'li hastalarımızın 31 (%16.9)'unda astım, 5 (%2.7)'inde alerjik rinit, 5 (%2.7)'inde atopik dermatit ve 4 (%2.2)'ünde ürtiker de vardı. Qian ve ark. THI' de atopik hastalık ( astım, alerjik rinit, atopik dermatit) eşlik etme oranını % 32 olarak bildirmiştir (94). Özen ve ark. THI' li hastanın 22 (%66.7)' sinde astım, Yorulmaz ve ark. ise 540 THI' li hastanın % 40'ında astım, %10'unda alerjik rinit, % 4.6'sında atopik dermatit ve %0.9'unda ürtiker bildirdiler (6,98).

**Sınıflandırılmayan hipogammaglobulinemi (UCH)** tanısı alan 125 (%33.5) hastamız vardı ve antikor yetmezliği ile seyreden PİY' li hastaların % 39. 5' ini oluşturuyordu. Keleş ve ark. çalışmalarında UCH oranını % 29 ve antikor yetmezliği tanısı alanlar içindeki oranını ise % 31 olarak tespit etmişlerdir (75). Özen ve ark. antikor yetmezliği ile seyreden 131 hastanın % 43'ünü UCH olarak bildirmiştir (98). UCH'li Hastalarımızın 79 (%63.2)'u erkek ve 46 (%36.8)'sı kız olup E/K oranı 1.7 idi. Keleş ve ark. nın çalışmasında ise E/K oranı 1.9 olarak bulunmuştur (75). Verilerimiz önceki çalışmalar ile benzerdir.

UCH'li hastalarımızın başvuru şikayeti sırasıyla tekrarlayan ÜSYE %37.6 (n:47), ASYE %20.8 (n:26), otit %12.8 (n:16), sinüzit %12 (n:15), astım şikayetleri %11.2 (n:14), ağızda yara %4 (n:5), ishal %2.4 (n:3) ve İYE %1.6 (n:2) idi. Kütükçüler ve ark. hastaların başvuru şikayetlerini tekrarlayan ÜSYE % 94, ASYE % 40, İYE %27 ve ishal %11, Keleş ve ark. ise tekrarlayan ASYE %50, ÜSYE %42 olarak bildirmişlerdir (85,75). Oranlar arasında farklılıklar olmakla birlikte en sık görülen şikayetler sık ASYE ve ÜSYE dir. Çalışmamızda tüm PİY' lerde olduğu gibi tekrarlayan İYE görülme oranı bariz olarak düşük bulunmuştur.

Hastalarımızın 61 (%48.8)'inde Ig A, 48 (%38,4)'inde Ig G ve 47 (%37.6)' sinde Ig M düşüklüğü vardı.

Selektif Ig A eksikliği 3 (%2.4) hastamızda tespit edildi. Shkalim ve ark. 18 yıllık periyotta İsrail'li 63 çocukta selektif Ig A eksikliği bildirmişlerdir (88). Bu çalışmada selektif Ig A eksikliğinin alerjik ve otoimmün hastalıklar ile güçlü birliktelik vurgulanmıştır. Selektif Ig A eksikliği olan 3 hastamızdan 1'inde aynı zamanda astım da vardı ancak hasta sayımızın azlığı nedeniyle kapsamlı değerlendirme yapmamız mümkün değildir.

Çalışmamızda Parsiyel Ig A düşüklüğü olan 4 hastadan 2'sinin 6 ay ve diğer 2'sinin de 9 ay sonra serum Ig A düzeyi hala düşüktü. Parsiyel Ig M düşüklüğü olan 2 hastanın 6 ay sonra serum Ig A düzeyi hala düşüktü. Ig G ve A düşük olan bir hastanın 9 ay sonra serum Ig A düzeyi normale dönmüştü. Ig G,A ve M düşüklüğü olan 2 hastadan 1'inin 1 yıl diğerinin 1.5 yıl sonra immünglobulin düzeyleri hala düşüktü. Kütükçuler ve ark. Ig G düzeyinin ortalama 62 ay, Ig A düzeyinin 72 ay ve Ig M düzeyinin 55 ay sonra normal değerlere ulaştığını tespit etmişlerdir (85). Hastalarımızın sadece % 7.2' si poliklinik kontrollerine uymuşlardı. Bu nedenle immünglobülin düzeylerinin seyri konusunda yorum yapmak için yeterli veriye sahip değiliz.

7 (%5.6) hastaya TMP-SMX profilaksisi başlandı ve 2 hastayada tüberküloz tanısı konarak anti tüberküloz tedavi başlandı. IVIG verilen hastamız yoktu.

Hastaların 32 (%25.6)'sinde astım, 17 (%13.6)'sinde alerjik rinit, 3 (%2.4)'ünde ürtiker ve 1 (%0.8)'inde atopik dermatit eşlik ediyordu. Özen ve ark. UCH' li hastalarda astım birlikteliğini %55, Keleş ve ark. ise %52 olarak bildirmişlerdir (75,98). Önceki çalışmalara göre olgularımızda astım eşlik etme oranı daha düşük tespit edilmiştir.

THI ve UCH hastalar karşılaştırıldığında astımın eşlik etmesi açısından fark olmamakla birlikte alerjik hastalıkların (astım, alerjik rinit, atopik dermatit ve ürtiker) eşlik etme sıklığı UCH'li hastalarda anlamlı olarak artmıştı ( $p<0.05$ ). Ana immünglobülin düşüklüklerinin görülme sıklığı açısından iki hasta grubu arasında fark yoktu. Her iki hasta grubunda da en sık görülen ilk üç başvuru şikayeti sırasıyla tekrarlayan ÜSYE, ASYE ve otit olmakla birlikte, THI de tekrarlayan ASYE oranında UCH'ye göre anlamlı olarak artmıştı ( $p<0.05$ )

**Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)** tanısıyla takipli 8 (%2.1) hasta vardı. 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 değerlendirildiği çalışmada 59 PİY'likli hastanın 11 (%18)' inin CVID tanısı aldığını bildirmişlerdir. CVID tanılı hastaların bu yüksek oranı akraba evliliğinin sıklığıyla açıklanmıştır (84,86). Yorulmaz ve ark. nın çalışmasın da 1054 PİY'likli hastanın 15 (%1.4)'ü CVID tanısı almıştır (6) ve bu oran verilerimize benzerdir. CVID sıklığı coğrafi bölgelere göre birbirinden farklı dağılım göstermektedir.

CVID tanılı olgularımızın 3'ü kız ve 5'i erkek, yaş ortalaması 139±55.7 ay (46-216 ay), tanı sırasındaki yaş ortalaması 90.6±57.5 ay (30-196 ay), tanıda gecikme süresi ise 42.6±37.6 ay (2-108 ay) idi.

Llobet ve ark. CVID tanılı 15 (%68)'i erkek ve 8 (%32)'i kız 22 İspanyol hastanın ortalama tanı yaşını 7.8 yıl olarak bulmuşlardır (99). 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 (100). Aynı çalışmadaki 75 hasta 14 yaşından önce tanı almıştır. Urschel ve ark. nın çalışmasında CVID tanılı 15 (%47)' i erkek ve 17 (%53)' si kız 32 hastanın ortalama tanı yaşı 10.5 yaş olarak bulunmuştur (101). CVID tanısının genellikle adölesan yada erişkin yaşlarda konduğu bilinmektedir. Ortalama 7.5 yaş ile olgularımızın tanı yaşı önceki çalışmalar ile benzerdir. Quinti ve ark. nın çalışmasına göre olgularımızın tanı yaşı bariz düşüktür. Ancak bu çalışma erişkin hastaları da içermekte olup hastalarımızın tümü pediatrik yaş grubundadır. CVID' li hastaların klinik özelliklerinin incelendiği çalışmalar Tablo-21' de verilmiştir.

**TABLO-21**

	Llobet ve ark.	Urschel ve ark.	Quinti ve ark.	Kliniğimizde
Hasta sayısı	22	32	224	8
Tanı yaşı (yıl)	7.8	10.5	26	7.5
Alerjik hast / astım	11(%50)	12(%37)		2(%25)
Kr AC hast/ bronşiektazi	7(%32)	11(%33)	121(%54)	4(%50)
Otoimmün hast	3(%13)	10(%31)	90(%40)	1(%12)
Malignite	1	yok	28(%12)	yok
Büyüme geriliği	1	1		4

Llobet ve ark. 22 hastanın 7 (%32) sinde bronşiektazi ve 11(%50) inde alerjik hastalık, 3 hastada otoimmün hastalık, 1 hastada osteokondrom ve 1 hastada büyüme geriliği tespit etmişler (99). Urschel ve ark. 32 hastanın %38'inde alerjik hastalık, %34'ünde bronşiektazi, %31'inde otoimmün hastalık ve %28' inde büyüme geriliği bildirdiler (101). Quinti ve ark. 224 hastanın 121'inde kronik akciğer hastalığı, 90 'ında otoimmün hastalık ve 28' inde malignite geliştiğini raporlamışlardır (100). Çalışmamızda 4 hastada kronik akciğer hastalığı ve bronşiektazi 1' inde otoimmün



hastalık (artrit) ve 4'ünde büyüme geriliği görüldü. Verilerimiz pediatrik yaş grubunu içeren çalışmalar ile benzer olup Quinti ve ark. nın çalışması değerlendirildiğinde COVID'li hastaların erişkin yaşta yakın takiplerinin önemlidir.

Urschel ve ark. çalışmasında hastaların %94 üne immünglobulin (%85 İVİG ve % 9 subkutan immünglobulin) tedavisi verildiği, Quinti ve ark. çalışmasında ise %11 hastaya TMP-SMX yada klaritromisin profilaksisi başlandığı bildirilmiştir (100,101). Olgularımızın tümüne İVİG verilmiş olup 7 hastamıza da TMP-SMX profilaksi başlandı.

**İyi Tanımlanmış İmmün Yetmezlik** lerin 8' i AT (Ataksi-Telenjektazi) tanıdı idi. Hastaların 5' inde ebeveynler arasında akrabalık öyküsü vardı ve 2 hastamız kardeşti. Tüm hastaların ilk başvuru şikayeti yürümede bozulma olup fizik muayenelerinde ataksi, cilt yada konjonktivada telenjektazileri vardı.

AT'de nöronal dejenerasyon, serebellar ataksi, iyonize radyasyona artmış duyarlılık, özellikle lenfoid neoplazmlarına olmak üzere malignansilere artmış eğilim vardır. AT'li hastalarda görülen lenfoid malignansiler, hem B hem de T hücre orijinli olabilir; Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma ve lösemnin değişik formları görülebilir (102,103). Bir hastamız ALL tanısıyla da takipliydi. Bu hastanın kardeşinde AT ve lenfoma öyküsü mevcuttu.

Alfa-fetoprotein düzeyleri olguların %95'inden fazlasında yüksek olmasına karşın normal AFP düzeylerine sahip olgular da gösterilmiştir. 2 yaş sonrasında ancak güvenilir bir tanı kriteri olmaya başlar ve bazı tümörlerin AFP düzeylerinde artışa neden olabileceği dikkate alınmalıdır (104,105). Olgularımızın 7 'sinde yüksek AFP düzeyleri vardı.

Ersoy ve arkadaşlarının AT'li 160 olguyu klinik ve immunolojik özellikleri ile değerlendirdikleri çalışmada, olguların %51.3'ünde IgA eksikliği %26.6'sında IgM düzeylerinde artış saptanmıştır (106). AT' de En sık izlenen humoral immün yetersizlik serum ve salgısal IgA eksikliği olup %80 oranında görülür (107,108). Olgularımızın sadece 2' sinde serum İgA düşüklüğü vardı. AT' li bir hastamızda restriktif tip akciğer hastalığı gelişmişti.

İL-12 aks defekti tespit edilen 4 hastamızdan 3'ü BCG aşı yerinde yara, apse, nodül gelişmesi nedeniyle başvurmuşlardı. İL-12 aks defektlerinde mikobakterial enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır. Hastalarda erken yaşlarda BCG aşısı sonrası dissemine BCG enfeksiyonu, salmonella ve ağır viral enfeksiyonlar görülmektedir

(71,72). BCG aşı yerinde yara iyileşmesinde gecikme, apse, nodül vb. durumlarda immün yetmezlikler ve İL-12 aks defektleri düşünölmelidir.

Sonuç olarak; Ocak 2008' de hasta kabul etmeye başlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk İmmünoloji Kliniğinde takip edilen PİY' likli hastaların değeriendirildiği bu çalışmada beklendiği gibi PİY önemli bir oran oluşturmaktadır.

## 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1.Üç yıllık dönem boyunca PİY tanılı hastaların çoğunluğunu antikor yetmezliğine bağlı olan immün yetmezlikler oluşturuyordu.
- 2.Primer immün yetmezlik hastalarına astım başta olmak üzere alerjik hastalıklar önemli oranda eşlik etmektedir.
- 3.Süt çocukluğu döneminde tekrarlayan ve tedaviye dirençli oral kandidiyazisi, lenfopenisi olan hastalar pediatrik bir acil durum olan SCID açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Bu hastalara immün yetmezlik sendromlarından biri olmadığı gösterilene kadar BCG gibi canlı bakteriyel veya viral aşular yapılmasından kaçınılmalıdır.
- 4.Birçok ülke veritabanı kayıt sistemleri yada çok merkezli çalışmalarla toplumlarındaki primer immün yetmezlikli hastaların özelliklerini ortaya koymuşlardır. Birkaç merkezin kendi verilerini bildirmeleri dışında ülkemizde yapılmış olan geniş kapsamlı bir çalışma yoktur. Hastanemiz Orta Karadeniz bölgesi için merkez konumundadır ve çalışmamız bu bölgenin primer immün yetmezlikli hasta profilini yansıtmaktadır.

## 7. REFERANSLAR:

1. Erten G. İmmün sisteme giriş. Temel pediatri, Birinci Baskı, Editörler: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Güneş Tıp Kitapevleri. 2010;1339-1345.
2. Camcıoğlu Y. Primer immün sistem yetersizliklerine genel yaklaşım. Temel pediatri, Birinci Baskı, Editörler: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Güneş Tıp Kitapevleri. 2010;1339-1345.
3. Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, et al. Development of the Fetal and Neonatal Immune System. Clinical Immunology: Principles and Practice. 3th ed. Philadelphia. Elsevier. 2008;493–503.
4. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. Science. 2007; 317: 617-9.
5. Casanova JL, Fieschi C, Zhang SY et al. Revisiting human primary immunodeficiencies Journal of Internal Medicine 2008;264:115-127
6. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, et al. Primer İmmün Yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. Asthma Allergy Immunology 2008;6:127–34.
7. Ten warning signs of primary immunodeficiencies. <http://www.info4pi.org>
8. LD Notarangelo, Alain F, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1161-78.
9. Fischer A, Notarangelo L. Combined Immunodeficiencies. In: Stiehm RE, Ochs HD, Wilkelstein VA (eds). Immunologic Disorders in Infant & Children, 200; 447-480.
10. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). Clin Exp Immunol 2000;122(2):143-9.
11. Kung C, Pingel JT, Heikinheimo M, et al. Mutations in the tyrosine phosphatase CD45 gene in a child with severe combined immunodeficiency disease. Nat Med 2000;6:43-345.

- 12.Linch DC, Levinsky RJ, et al.Prenatal diagnosis of three cases of severe combined immunodeficiency:severeT cell deficiency during the first half of gestation in fetuses with adenosine deaminase deficiency. Clin Exp Immunol. 1984; 56(2):223-32
- 13.Buckley RH. Primary cellularimmunodeficiencies. JAllergyClinImmunol.2002; 109(5):747-57
- 14.C.Antoine, S.Müller, A.Cant ve ark. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968–99.The Lancet, 2003;Volume 361, Issue 9357, Pages 553-560
- 15.Luigi D. Notarangelo. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S182-94.
- 16.Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, et al. PrimarB cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. Annu Rev Immunol 2009;27:199-227.
- 17.Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Thymoma and immunodeficiency (Good syndrome): a report of 2 unusual cases and review of the literature. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:185-90.
- 18.Conley ME, Broides A, Hernandez-Trujillo V, et al. Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development. Immunol Rev 2005;203:216-34.
- 19.Durandy A, Taubenheim N, Peron S, Fischer A. Pathophysiology of B-cell intrinsic immunoglobulin class switch recombination deficiencies. Adv Immunol 2007;94:275-306.
- 20.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.
- 21.Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: Anti-body deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:581-91.

- 22.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.
- 23.Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-Linked agammaglobulinemia. J Pediatr. 2002; 141:566-71.
- 24.Notarangelo LD, Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125:S182-94.
- 25.Conley ME, Rohrer J, Rapalus L, et al. Defects in early B-cell development: comparing the consequences of abnormalities in pre-BCR signaling in the human and the mouse. Immunol Rev. 2000;178:75-90
- 26.Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency(CVID).Clin Exp Immunol 2000;120(2):225-31.
- 27.SalmanN.Değişken immünyetmezlik.Türkiye Klinikleri-Primer İmmünyetersizlik Hastalıkları Özel Sayısı.2005;1:12-14.
- 28.Nijenhuis T, Klasen I, Weemaes CM et al. Common variable immunodeficiency (CVID) in a family: an autosomal dominant mode of inheritance. Neth J Med 2001;59:134-139.
- 29.Spickett GP.Current perspectives on common variable immunodeficiency (CVID).Clin Exp Allergy 2001;31(4):536-42.
- 30.Cunningham-Rundles C Hematologic complications of primary immune deficiencies. Blood Rev.2002;16:61–64.
- 31.Bayrakcı B. Düzenli aralıklarla immünglobülin tedavisi uygulanan B hücre yetmezliklerinde (XLA, HIM, CVID) tedavi etkinliğinin araştırılması [Uzmanlık tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2000.
- 32.Rotbart HA, Webster AD. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril.Clin Infect Dis 2001;32(2):228-35.

- 33.Grimbacher B, Warnatz K, Peter HH. The immunological synapse far B-cell memory: the role of the ICOS and its ligand for the longevity of humoral immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(6):409-19.
- 34.Ng LG, Sutherland AR, Newton R. B cell- activating factor belonging to the TNF family (BAFF-R) is the principal BAFF receptor facilitating BAFF costimulation of circulating T and B cells. *J Immunol* 2004;173(2):807-17.
- 35.Revy P, Muto T, Levy Y, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell* 2000;102(5):565-75.
- 36.Yorulmaz A.Primer immün yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi [Uzmanlık tezi].Konya: Selçuk Üniversitesi:2007
- 37.Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21:303-9.
- 38.Quartier P. IgA deficiency. *Arch Pediatr* 2001;8:629-33
- 39.Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev* 2002;16:61-4.
- 40.Orange JS, Stone KD, Turvey SE, Krzewski K. The Wiskott Aldrich syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2361-85.
- 41.Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott Aldrich Syndrome. *J Pediatr* 1994; 125:876-85
- 42.Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich Syndrome: risk factors, clinical features and outcome in a single center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111:e622-7.
- 43.Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Lumbar Puncture and Cerebrospinal Fluid Examination: *Nelson Textbook of Pediatrics (17th) Saunders International Edition* 2004;1980.

- 44.Meyts I, Weemaes C, Wolf-Peeters CD, et al. Unusual and severe disease course in a child with ataxia- telangiactasia. *Pediatr Allergy Immunol*, 2003;14:330-33.
- 45.Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair* 2004;3:1187-96.
- 46.Heil JA, Weemaes CM, Van den Heuvel BG, et al. (International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group). Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 81:400-6.
- 47.Ehrlich M. The ICF syndrome, a DNA methyltransferase 3B deficiency and immunodeficiency disease. *Clin Immunol* 2003;109:17-28.
- 48.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.
- 49.Perez E, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (Di George and velocardiofacial syndromes). *Curr Opin Pediatr* 2002;14:678-83.
- 50.Van den Bosch MA, Wittebol S, Van Dijk H, et al. Hypocalcemic tetani as an early sign of Di George syndrome in an adult woman. *Am J Med* 2002;112:161-2.
- 51.Reisli İ. Fagosit işlev bozuklukları.Temel pediatri ,Birinci Baskı ,Editörler: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Güneş Tıp Kitabevleri.2010;1385-1390
- 52.Boerkoel CF, Takashima H, John J, et al.Mutant chromatin remodelling protein SMARCAL1 causes Schimke immunosseous dysplasia. *Nat Genet* 30:215–220
- 53.Renner ED, Puck JM, Holland SM et al. Autosomal recessive hyper-immunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004;144:93-99.
- 54.Ochs HD, Nelson DL,et al. Other well-Defined Immunodeficiency Syndromes. In Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein J(eds) *Immunologic Disorders in infant and children*. 5th edition Elsevier Saunders Company, Pennsylvania. 2004; 505-579.
- 55.Kılıç SŞ. Hiperimmünglobulin E Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2005;1(5);78-82.



56. Buckley RH. The hyper-IgE syndrome. *Clin Rev Allerg Immunol* 2001;20:139-154.
57. De Witt CA, Bishop AB, Buescher LS, Stone SP. Hyperimmunoglobulin E syndrome: two cases and a review of the literature. *2006;54(5):855-65.*
58. Granjo E, Lima M, Lopes JM, et al. Chronic eosinophilic leukaemia presenting with erythroderma, mild eosinophilia and hyper-IgE: clinical, immunological and cytogenetic features and therapeutic approach. A case report. *Acta Haematol.* 2002;107(2):108-12.
59. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:197-206.
60. Lilić D. New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15:143-7.
61. Vazquez JA, Sobel JD. Mucosal candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002;16:793-820.
62. Baumeister FA, Stachel D, Schuster F, et al. Accelerated phase in partial albinism with immunodeficiency: genetics and stem cell transplantation in a 2 month-old girl. *Eur J Pediatr* 2000;159:74-78.
63. Bleesing JJ, Straus S.E., Fleisher T.A. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. A human disorder of abnormal lymphocyte. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 1291-310.
64. Nieves DS, Phipps RP, Pollock SJ et al. Dermatologic and immunologic findings in the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Arch Dermatol.* 2004;140(4):466-72
65. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet.* 2001;27(1):20-1.
66. Sakaguchi S. The origin of FOXP3-expressing CD4+ regulatory T cells: thymus or periphery. *J Clin Invest.* 2003;112(9):1310-2.

67. Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003 ;15(4):430-5.
68. Pratchyapruit WO, Kullavavanijaya P: Papillon-Lefevre syndrome: a case report. *J Dermatol* 2002; 29: 329-335.
69. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston Jr RB, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:155-69.
70. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1703-14.
71. Ozbek N, Fieschi C, Yilmaz BT, de Beaucoudrey L, Demirhan B, Feinberg J, Bikmaz YE, Casanova JL. Interleukin-12 receptor beta 1 chain deficiency in a child with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005;40:55-8.
72. Dorman SE, Picard C, Lammas D, Heyne K, van Dissel JT, Baretto R, Rosenzweig SD, Newport M, Levin M, Roesler J, Kumararatne D, Casanova JL, Holland SM. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. *Lancet.* 2004;364:2113-21.
73. Yeğin O, Çelmeli F. Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar. *Temel pediatri*, Birinci Baskı, Editörler: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Güneş Tıp Kitabevleri. 2010;1394-1399.
74. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidimetrik yöntemle bakılan serum immünoglobülin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39:649-656.
75. 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
76. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia .18th edition. 2008;2943-2954.

77. İkinciöğulları A, Kendirli T, Doğu F ve ark. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. Turk J Pediatr 2004;46:125-30.
78. Yıldırım A, Aynacı E, Kılıç MM, Güner Ş, Sancak R, Doğu F, İkinciöğulları A. The presentation of severe primary antibody deficient patients of our pediatric immunology clinic for the first two years. XIVth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID), 6-9 October, Istanbul.
79. Yıldırım A, Ak E, Sancak R, Pırcard C, Doğu F, İkinciöğulları A. Yaygın BCG Enfeksiyonu Olan IL12R Olgusu. J Exp Clin Med 2010;27:85-87.
80. Yıldırım A, Helek D, Aynacı E, Özkaya O, Şensoy G, Yıldız L, Süllü Y, Özçelik U. Çocukluk Çağı Sarkoidozu: İki Farklı Klinik Tablo. J Exp Clin Med 2010;27:81-84.
81. Yıldırım A, Yıldız L, Sancak R. Düşük Doz Siklosporin A ile İyileşen Ağır Bir ‘yaygın infantil püstüler psöriazis’ vakası. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2011;20(1):77-80.
82. ESİD (European Society for Immunodeficiencies) [www.esid.org.tr](http://www.esid.org.tr)
83. 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
84. 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
85. Kutukçuler 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.
86. Shabestari MS, Maljaei SH, Baradaran R, et al. Distribution of Primary Immunodeficiency Diseases in the Turk Ethnic Group, Living in the Northwestern Iran. Journal of Clinical Immunology. 2007;27:510-516

- 87.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.
- 88.Shkalim V, Monselize Y, Segal N, et al. Selective IgA Deficiency in Children in Israel. *J Clin Immunol* .2010;30:761–765
89. Agondi R. C. , M. T. Barros, L. V. Rizzo et al. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy* .2010;65:510-515
- 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.Stephan JL, Viekova V, Le deist F, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr.* 1993;123:564-72.
92. Nekrep N, Fontes JD, Geyer M, Peterlin BM. When the lymphocyte loses its clothes. *Immunity* 2003;18:453-7.
- 93.Elder M.E T-cell Immunodeficiencies. 'The Pediatric Clinics of North America - Primary Immune Deficiencies: Presentation, Diagnosis and Management' (Ed.Fleisher T.A. ve Ballou M.)'da. 2000;47:1253-74.
- 94.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
- 95.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.
- 96.Doğu F, İkinciogulları A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood:outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr* 2004;46:120-24.
- 97.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.
- 98.Ozen A, Barış S, Karakoç Aydın E, et al. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: Immunoglobulin levels as predictors. *Clinical Immunology* .2010;137,374-383
- 99.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
- 100.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
- 101.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
- 102.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
103. Boultonwood J. Ataxia telangiectasia gene mutations in leukaemia and lymphoma. *J Clin Pathol*. 2001;54:512-516.
- 104.Swaiman KF, Berg BO. Ataxia-Telangiectasia. Swaiman KF (Ed).*Pediatric Neurology*. St. Lois, Mosby Company, 1989; 807–809
- 105.Forte WC, Menezes MC, Dionigi PC, Bastos CL. Different clinical and laboratory evolutions in ataxia-telangiectasia syndrome: report of four cases. *Allergol Immunopathol* 2005; 33: 199-203.
- 106.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.
- 107.McKinnon PJ. Ataxia-telangiectasia:new neurons and TM.*Trends MolMed*2001;7: 233-4.
- 108.Lavin MF, Shiloh Y. Ataxia-telangiectasia. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds). *Primary Immunodeficiency Diseases*. New York: Oxford University Press, 1999:306-23.