



**T.C**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**ANABİLİM DALI**

**1990 – 2010 YILLARI ARASINDA PRİMER İMMÜN**

**YETMEZLİK TANISI İLE TAKİP EDİLEN**

**HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK**

**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hüseyin BAZ**

**KAYSERİ - 2011**





**T.C**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**ANABİLİM DALI**

**1990 – 2010 YILLARI ARASINDA PRİMER İMMÜN**

**YETMEZLİK TANISI İLE TAKİP EDİLEN**

**HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK**

**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hüseyin BAZ**

**Danışman**

**Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU**

**KAYSERİ - 2011**

## TEŞEKKÜR

Tezin her aŐamasında titizlikle duran, değerli vakitlerini benimle paylaŐan, bana g¼ven ve cesaret veren, engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. T¼rkan Patıroğlu'na teŐekk¼r eder, sonsuz saygı ve Ő¼kranlarımı sunarım.

Asistanlığım s¼resince yetiŐmemde emeği geçen, engin bilgi ve tecr¼belerini bizlerle paylaŐan, birlikte ęalıŐmaktan onur ve mutluluk duyduğum baŐta Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Mustafa K. Özt¼rk olmak üzere, Anabilim Dalımız diğer öğretim ¼yelerine saygı ve Ő¼kranlarımı sunarım.

Birlikte ęalıŐmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, kliniğimizin değerli uzmanlarına, özellikle Dr. Sadık Alan, Dr. Aydın Tunę baŐta olmak üzere t¼m asistan doktor arkadaŐlarıma, kliniğimizin hemŐire, sekreter ve hasta bakıcılarına,

YetiŐmemde ve bug¼nlere gelmemde katkısı olan sevgili anneme, babama, kardeŐlerime ve İsmet'e,

Sevgisi, sabrı ve özverisi ile her zaman yanımda olan biricik eŐim Ayfer'e, varlıklarıyla hayatımı dolduran oğullarım Muhammed Ali ve Osman'a sonsuz teŐekk¼r ederim.

**Dr. H¼seyin BAZ**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	I
<b>KISALTMALAR</b> .....	III
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	VI
<b>ÖZET</b> .....	VII
<b>ABSTRACT</b> .....	IX
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>2.1. Antikor Eksikliğine Bağlı İmmün Yetmezlikler</b> .....	4
<b>2.2. Kombine İmmün Yetmezlikler</b> .....	12
<b>2.3. Diğer İyi Tanımlanmış İmmün Yetmezlikler</b> .....	21
<b>2.4. İmmün Sistemin Regülasyon Bozukluğuna Bağlı Hastalıklar</b> .....	28
<b>2.5. Fagosit Sayı ve Fonksiyon Bozuklukları</b> .....	30
<b>2.6. Doğal (İnnate) İmmün Sistemde Eksiklik İle Seyreden Hastalıklar</b> .....	32
<b>2.7. Otoinflamatuar Bozukluklar</b> .....	33
<b>2.8. Kompleman Eksiklikleri</b> .....	35
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	36
<b>4. BULGULAR</b> .....	39
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	68
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	102
<b>KAYNAKLAR</b> .....	104
<b>TEZ ONAY SAYFASI</b> .....	121

## KISALTMALAR

<b>ADA</b>	: Adenosine deaminase
<b>AID</b>	: Deaminazla Uyarılan Aktivasyon
<b><math>\alpha</math>-FP</b>	: Alfa-Fetoprotein
<b>ALPS</b>	: Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome
<b>ANA</b>	: Antinükleer Antikor
<b>ASYE</b>	: Alt Solunum Yolları Enfeksiyonu
<b>BAFFR</b>	: B Cell Activating Factor of the TNF Family Receptor
<b>BCG</b>	: Bacillus Calmette-Guerin
<b>BLNK</b>	: B-Hücre Bağlayıcı Protein
<b>Btk</b>	: Bruton tyrosine kinase
<b>CD</b>	: Cluster of Differentiation
<b>CMV</b>	: Cytomegalovirus
<b>CVID</b>	: Common Variable Immunodeficiency
<b>DGS</b>	: DiGeorge Sendromu
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>EBV</b>	: Epstein Barr Virus
<b>ESID</b>	: European Society for Immunodeficiencies
<b>FISH</b>	: Floresans In Situ Hibridizasyon
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>GS</b>	: Griscelli Sendromu
<b>GVHD</b>	: Graft Versus Host Disease
<b>HIES</b>	: Hiper IgE Sendromu
<b>HIGM</b>	: Hiper IgM Sendromu

<b>HKHT</b>	: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
<b>ICOS</b>	: İndüklenebilir Ortak Uyarıcı
<b>IFN</b>	: Interferon
<b>Ig</b>	: İmmünglobülin
<b>IgA</b>	: İmmünglobülin A
<b>IgE</b>	: İmmünglobülin E
<b>IgG</b>	: İmmünglobülin G
<b>IgM</b>	: İmmünglobülin M
<b>IL</b>	: Interleukin
<b>ITP</b>	: İdiopatik Trombositopenik Purpura
<b>IUIS</b>	: International Union of Immunological Society
<b>IVIG</b>	: İntravenöz İmmünglobülin
<b>İYE</b>	: İdrar yolu enfeksiyonu
<b>JAK</b>	: Janus Associated Kinase
<b>KGH</b>	: Kronik Granülomatoz Hastalık
<b>KİY</b>	: Kombine İmmün Yetmezlik
<b>KMK</b>	: Kronik Mukokütanöz Kandidiyazis
<b>LAD</b>	: Lökosit Adezyon Defekti
<b>LAGID</b>	: Latin American Group for Immunodeficiencies
<b>MHC</b>	: Major Histocompatibility Complex
<b>NADPH</b>	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
<b>NEMO</b>	: Nuclear Factor- $\kappa$ B Essential Modulator
<b>NK</b>	: Naturel Killer
<b>NSAID</b>	: Non-steroid antiinflammatory drugs
<b>OD</b>	: Otozomal Dominant
<b>OR</b>	: Otozomal Resesif
<b>PİY</b>	: Primer immün yetmezlik

<b>PNP</b>	: Pürin Nükleosid Fosforilaz
<b>RAG</b>	: Recombinase Activated Gene
<b>RD</b>	: Reticuler Dysgenesis
<b>RF</b>	: Romatoid faktör
<b>SCID</b>	: Severe Combined Immunodeficiency
<b>SD</b>	: Standart Deviasyon
<b>SIgAE</b>	: Selektif IgA Eksikliği
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozis
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>TACI</b>	: Transmembrane Activator and Calcium Modulator and Cyclophilin Ligand Interactor
<b>TCR</b>	: T Cell Receptor
<b>TDT</b>	: Tüberkülin Deri Testi
<b>THI</b>	: Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy (Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi)
<b>ÜSYE</b>	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
<b>V(D)J</b>	: Variable-(Diversity)-Joining
<b>VZV</b>	: Varicella Zoster virüs
<b>WAS</b>	: Wiscott Aldrich Sendromu
<b>WHO</b>	: World Health Organisation
<b>XLA</b>	: X'e bağlı Agammaglobulinemia
<b>XLP</b>	: X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom
<b>XSCID</b>	: X-linked Severe Combined Immunodeficiency
<b>Zap-70</b>	: Zeta-chain-associated protein kinase



## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
<b>Tablo 2.1</b> Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması.....	3
<b>Tablo 2.2</b> X- linked SCID'li hastalarda klinik bulgular .....	14
<b>Tablo 2.3</b> XSCID'li hastalarda laboratuvar bulguları .....	15
<b>Tablo 2.4</b> Omenn Sendromu'nda klinik ve laboratuvar bulgular .....	17
<b>Tablo 2.5</b> WAS'da görülen laboratuvar bulguları .....	22
<b>Tablo 2.6</b> Kronik mukokütanöz kandidiyazisde görülen klinik tablolar.....	27
<b>Tablo 4.1</b> Hastaların demografik özellikleri .....	39
<b>Tablo 4.2</b> Hastaların başvuru yakınmalarının dağılımı .....	40
<b>Tablo 4.3</b> Hastalarda primer immün yetmezlik dağılımı .....	41
<b>Tablo 4.4</b> Hastaların soygeçmiş özellikleri .....	42
<b>Tablo 4.5</b> Hastaların tanı anındaki tam kan sayım özellikleri.....	43
<b>Tablo 4.6</b> Hastalarda üreyen mikroorganizmaların dağılımı .....	44
<b>Tablo 4.7</b> IVIG, antibiyotik ve antifungal profilaksi alan hastaların tanı gruplarına göre dağılımı.....	45
<b>Tablo 4.8</b> THI'li hastaların tanı anındaki serum Ig değerleri.....	46
<b>Tablo 4.9</b> CVID'li hastaların Ig ve periferik kan lenfosit alt gruplarının dağılımı..	52
<b>Tablo 4.10</b> KİY'li hastaların serum Ig'leri ve periferik kan lenfosit alt gruplarının dağılımı .....	56
<b>Tablo 4.11</b> Omenn sendromlu hastaların serum Ig ve periferik kan lenfosit alt gruplarının özellikleri.....	57
<b>Tablo 4.12</b> DGS'lu hastaların serum Ig'leri ve periferik kan lenfosit alt grupları...	61
<b>Tablo 5.1</b> THI'li hastalarda başlangıç serum Ig dağılımı.....	77

# 1990 – 2010 YILLARI ARASINDA PRİMER İMMÜN YETMEZLİK TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

## ÖZET

**Giriş ve amaç:** Primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları immün sistem bileşenlerinin bir veya daha fazla bozukluğu ile enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, otoimmün hastalıklar ve malignite gelişimine yatkınlık ile karakterize bir grup heterojen kalıtsal bozukluktur. Bu çalışmanın amacı 1990 – 2010 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalında PİY tanısı konulan hastaların klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerini retrospektif olarak değerlendirmektir.

**Hastalar ve metod:** Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İmmünoloji Bilim Dalında takip edilen 538 PİY'li hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ait bilgiler, hastane dosyası ve Pediatrik İmmünoloji takip kartlarındaki kayıtlar kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Beş yüz otuz sekiz hastanın 310'u (%57.6) erkek, 228'i kız (%42.4) ve erkeklerin kızlara oranı 1.36:1 idi. Hastaların yakınmalarının başlangıç yaşı ortalama 15 ay (1-192 ay), tanı konulma yaşı ortalama 30 ay (1-210 ay) ve tanıda gecikme süresi ortalama 20.9 ay (0-168 ay) idi. En sık, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler (%77.8) saptandı. Daha sonra diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları (%8.9), fagositer sistem bozuklukları (%7.6), kombine T ve B hücre immün yetmezlikleri (%4.3), immün sistemin regülasyon bozuklukları (%0.9), kompleman eksiklikleri (%0.5) ve doğal immün sistemde eksiklikle seyreden hastalıklar (%0.3) saptandı. En sık başlangıç bulgusu pnömoni idi. En sık izole edilen patojen mikroorganizmalar *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Candida albicans* idi. Hastaların anne babaları arasında akrabalık

oranı %34.1 idi. Hastaların %8'inde kardeş ölüm hikayesi, %7.4'ünün ailesinde ise PİY hikayesi vardı. Otuz sekiz hastaya (%7.1) antibiyotik profilaksisi, 30 hastaya (%5.6) antifungal profilaksi verilmiş ve 59 hasta (%11.2) intravenöz immünglobulin replasman tedavisi almıştı. Genel mortalite hızı %3.3 idi.

**Sonuç:** Tekrarlayan ve ağır seyirli enfeksiyonu olan hastalarda PİY hastalıklarının ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin öncelikli yapılması, bu hastaların erken dönemde tanı almasını böylece de erken tedavi ya da koruyucu önlemlere ulaşımını sağlamaktadır. PİY hastalıklarında erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun dönemde yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik danışma ya da prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Primer immün yetmezlikler, retrospektif çalışma, tekrarlayan enfeksiyonlar

# **RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WHO ARE FOLLOWED WITH THE DIAGNOSIS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY BETWEEN 1990 – 2010**

## **ABSTRACT**

**Introduction and Aim:** Primary immunodeficiency diseases (PID) are a heterogeneous group of inherited disorders with defects in one or more components of the immune system; and characterized by unusual increased susceptibility to infections and a predisposition to autoimmune disease and malignancies. The aim of this study is to evaluate retrospectively the clinical, laboratory and demographic features of patients who diagnosed with PID and followed from 1990 to 2010 years at Pediatric Immunology Unit of the Faculty of Medicine at Erciyes University.

**Patients and method:** A total of 538 patients who are followed with PID by the department of pediatrics, division of pediatric immunology, were evaluated retrospectively. Patients' data were obtained from records in the hospital files and follow-up cards kept in pediatric immunology unit.

**Results:** Of the 538 patients, 310 were male (57.6%) and 228 were female (42.4%), giving a male-female ratio of 1.36:1. In all patients, the mean onset age of symptoms was 15 months (1-192 months), the mean age of diagnosis was 30 months (1-210 months), and the mean delay of diagnosis was 20.9 months (1-168 months). Predominantly antibody deficiencies were the most common category (77.8%), followed by other well defined immunodeficiency syndromes (8.9%), defects of phagocyte number or function (7.6%), combined T and B cell deficiencies (4.3%), disease of immune dysregulation (0.9%), complement deficiencies (0.5%), and defect in innate immunity (0.3%). Pneumonia was the most common presentation

(27.9%). *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Candida albicans* were common pathogens. Parental consanguinity ratio of our patients was 34.1%. Among these patients, 8% had sibling's death while 7.4% had PID in the family history. Prophylactic antibiotic therapy was used in 38 patients (7.1%), antifungal therapy in 30 patients (5.6%), and 59 patients (11.2%) received intravenous immunoglobulin (IVIG) replacement therapy. The overall mortality rate was 3.3%.

**Conclusions:** Considering PID in patients with recurrent and severe infections as a differential diagnosis; and early immunological evaluation would lead to early diagnosis of these patients and allow them to reach early treatment or preventive measures. Early diagnosis at PID may be life saving and allow improvement at quality of life, genetic counseling or prenatal diagnosis.

**Key words:** Primary immunodeficiencies, recurrent infection, retrospectively evaluation.

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün sistem insanı patojen mikroorganizmalara ve kanser gibi organizmanın kendisinden kaynaklanan tehlikelere karşı koruyan sistemdir. Tehlikeyi tanımak, onu sınırlayıp kontrol altına almak ve ortadan kaldırmak üzere özelleşmiştir. Vücudun korunması öncelikle derinin bütünlüğü, müköz membranlar, silier epitelyum, öksürük refleksi gibi fiziksel bariyerler ile sağlanır. Bu mekanizmaların bozulduğu durumlarda ise korunma immün sistem sayesinde gerçekleşir.

İmmün yetmezlik hastalıkları immün sistemdeki bir veya daha çok bozukluğa bağlı olarak meydana gelen primer immün yetmezlikler veya immünolojik olmayan bir hastalık sonucu ortaya çıkan sekonder immün yetmezlikler şeklinde olabilir. Primer immün yetmezlikler, kalıtsal genetik bozukluklara bağlı olarak, immün sistemin işleyişinde bozukluklar ile ortaya çıkan, enfeksiyon geçirme sıklığının arttığı, otoimmün hastalık ve malignite oluşumuna yatkınlıkla karakterize hastalıklardır. Enfeksiyonlar immün sistemdeki defektin yerine bağlı olarak değişen bakteri, virus, mantar veya protozoa enfeksiyonları şeklinde olabilir.

Bruton'un 1952'de Doğumsal Agammaglobulinemili hastayı tanımlamasından bu yana 150'den fazla farklı primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmış olup bunların çoğunda altta yatan moleküler bozukluklar belirlenmiştir. Bunlardan çoğu tek gen bozukluğu ile seyrederken, diğer kısmı da poligenik olabilir. Primer immün yetmezliklerin birçoğu nisbeten nadir görülen hastalıklardır. Ancak ciddi morbidite ve mortaliteye yol açması nedeni ile klinik ve epidemiyolojik açıdan önem taşır.

Gelişmiş ülkelerde prevalansın 10,000 canlı doğumda 1 olduğu belirtilmektedir. Bu hastalıkların hekimler tarafından son yıllarda daha iyi bilinmesi ve yeni immün defektleri saptama yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak tanı alabilen hasta sayısı giderek artmaktadır. Moleküler genetik analizlerdeki gelişmeler, tanı için yeterli bulguları olmayan hastalarda da tanı konulabilmesini sağlamaktadır.

Böylesine özellikler gösteren hastalıklar grubunun klinik ve laboratuvar bulgularının geniş bir seride ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi, bu hastalığın erken tanı ve tedavisi açısından bizleri aydınlatacaktır. Bu amaçla, Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İmmünoloji Bilim Dalında 1990 – 2010 yılları arasında tanı ve tedavi alan primer immün yetmezlikli hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

## II. GENEL BİLGİLER

Primer immün yetmezlikler (PİY) immün sistem bileşenlerinin bir veya daha fazla bozukluğu ile karakterize bir grup heterojen kalıtsal hastalıklardır. Bu hastalıklar geniş bir klinik belirti ve laboratuvar bulgularına sahiptir. Bununla beraber vakaların büyük çoğunluğunda enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, otoimmün hastalıklar ve malignite gelişimine yatkınlık vardır (1,2).

Bruton'un 1952'de Doğumsal Agammaglobulinemili hastayı tanımlamasından bu yana 150'den fazla farklı primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmış olup bunların çoğunda altta yatan moleküler bozukluklar belirlenmiştir. Bunlardan çoğu tek gen bozukluğu ile seyrederken, diğer kısmı da poligenik olabilir (1,2). IUIS-PID komitesi tarafından 2009 yılında yapılan sınıflandırma **Tablo 2.1**'de gösterilmiştir (3).

**Tablo 2.1:** Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması

- 
- I. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler
  - II. Kombine T ve B hücre yetmezlikleri
  - III. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları
  - IV. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıkları
  - V. Fagosit sayı ve fonksiyon bozuklukları
  - VI. İnnate (doğal) immünite bozuklukları
  - VII. Otoinflamatuar bozukluklar
  - VIII. Kompleman eksiklikleri
-



PİY'in toplumdaki kesin prevalansı bilinmemektedir. IgA eksikliği hariç diğer tüm PİY nadirdir. Genel olarak prevalansın 10,000 canlı doğumda 1 olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda ve genetik olarak izole toplumlarda daha yüksek prevalansa sahip olduğu belirtilmektedir (1-5). Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, özellikle OR geçiş gösterenlerin daha sık görülmesi beklenmektedir.

PİY'in patogeneğinde genetik bozukluklar olabildiği gibi kromozom anomalileri, ilaçlar, beslenme bozukluğu, vitamin eksikliği ve enfeksiyonlar da olabilir (1,2).

PİY'in %50-60'ını hümmoral immün sistem bozuklukları, %10-15'ini T hücre defektleri, %15-29'unu kombine immün yetmezlikler, %10-15'ini fagositer sistem bozuklukları ve %1-3'ünü kompleman sistemi bozuklukları oluşturmaktadır. Doğumsal hastalıklar genellikle erken çocukluk döneminde başlayıp, morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bu nedenle erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun dönemde yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik danışma ya da prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır. PİY'in ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin öncelikli yapılması, bu hastaların erken dönemde tanı almasını sağlamaktadır (1,4,5).

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

PİY arasında en yaygın görülen antikor eksiklikleridir. B hücre yokluğu ve fonksiyonunun anormallikleri, azalmış Ig üretimi ve antikor eksikliğiyle sonuçlanır. Bu eksiklikler tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara, özellikle de otit, sinüzit ve pnömoniye neden olur. Tüm bunlar hayatın ilk yılında anneden geçen antikorların kaybolmasıyla başlar.

### **2.1.1. B hücre yokluğu ile birlikte tüm serum Ig'lerinde ciddi düşüklük**

Dolaşımdaki B hücrelerinin azlığı ya da yokluğu ile birlikte tüm serum Ig'lerinin ciddi düşüklüğü ile karakterize nadir görülen PİY'dir. X'e bağlı ve OR geçiş gösteren formları tanımlanmıştır. Hastalar tipik olarak erken başlangıçlı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ile prezente olurlar (6,7).

**a. Bruton Tirozin Kinaz (Btk) eksikliği:** Bruton hastalığı, X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA) olarak da bilinen bu hastalık ilk kez Ogden C. Bruton tarafından 1952 yılında tanımlanmış ilk PİY'dir (6,7).

Genellikle doğumdan 5-6 ay sonra başlayan ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterizedir. Kanda IgG düzeyi düşüktür. IgM, IgA, IgD ve IgE ise genellikle hiç yok, bazen de çok düşük düzeylerde. Periferik kanda B lenfositler saptanamaz. Hastalık kural olarak erkek çocuklarda görülür. Sıklığı 100,000 ile 200,000'de 1, prevalansı 10.000'de 1 dir (6-8).

Bruton hastalığında anormal gen X kromozomunun uzun kolunda Xq22 lokusunda yer almaktadır. Bu hastalarda Btk aktivitesi düşük veya yoktur. Bu enzim, B lenfositlerin kemik iliğindeki tüm gelişim ve farklılaşma evrelerinde rol oynamaktadır. Btk'yı kodlayan gendeki mutasyon B hücre reseptör sinyalleşmesini bozarak B lenfositin gelişmesinde duraklamaya neden olur ve dolaşıma olgun B lenfositler çıkamaz (6).

Tonsiller, adenoidler ve lenf bezleri hipoplastiktir veya gelişmemiştir. Diğer bulgular spesifik enfeksiyonlara sekonderdir. Kronik otit, sinüzit, mastoidit veya bronşektazi en sık görülen klinik bulgulardır. Büyüme geriliği ve çomak parmak oldukça sık görülür (6-10).

**b. Otosomal Resesif Agammaglobulinemi:** B hücreleri yoktur veya çok düşüktür. Karakteristik Btk anormalliği yoktur. Her iki cinsi tutar. Bu tabloya  $\mu$ -ağır zinciri,  $\lambda$ 5 hafif zinciri, Ig $\alpha$  (CD79a), BLNK genlerindeki mutasyonların neden olduğu gösterilmiştir. Klinik belirtiler ve laboratuvar XLA'ye benzer, ancak klinik çok daha şiddetli seyredir. Deri enfeksiyonları, nötropeni, pseudomonas ve stafilokok sepsisleri ile seyreden bir klinik tablo dikkati çeker (5,6).

### **2.1.2. Normal veya düşük B hücre sayıları ile birlikte en az iki Ig izotipinde ciddi düşüklük**

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

Kliniği heterojen olan, her yaşta ortaya çıkabilen, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, hipogammaglobulinemi, B hücrelerinin varlığına rağmen bozulmuş antikor yanıtları ve normal ya da normale yakın T hücre immünesiyle karakterizedir. En sık görülen antikor yetmezliklerinden biridir (6,11,12). Sıklığı 25,000 ile 66,000'de bir arasında değişmektedir (12,13). Genellikle sporadiktir, ancak %20 hastada ailesel geçiş rapor edilmiştir (6).

Başlangıç yaşı, klinik ve laboratuvar anormalliklerindeki değişkenlik ve bilinmeyen genetik bileşenler nedeniyle, CVID muhtemelen tek bozukluk nedeniyle oluşmamıştır. Yapılan çalışmalarda T ve B lenfositlerde bazı anormallikler saptanmıştır. Çoğu CVID'de periferik kandaki ve lenfoid dokulardaki B lenfositlerin sayısı normaldir. Buna rağmen Ig salgılayan plazma hücrelerinin farklılaşmasında bazı bozukluklar bulunmaktadır (6,11-15). Son yıllarda PİY'e neden olan birçok mutasyon tanımlanmaktadır. CVID'li hastaların bir kısmında gösterilen ICOS, TACI, CD19, BAFFR gen bozuklukları bunlardandır (5).

En sık tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve bunlardan da bakteriyel pnömoni görülür. Semptomlar ilk olarak çocukluk çağında ya da daha sık olarak ergenlikten sonra başlar (11). Fizik muayenede otit, sinüzit, akut ya da kronik akciğer hastalığının bulguları ve büyüme geriliği görülebilir (6,11,15). Bazı hastalarda lenfadenopati ve hepatosplenomegali görülebilir. Hastalarda hemolitik anemi, trombositopeni, artrit, malabsorbsiyon gibi otoimmün hastalıklar oldukça sık gelişebilmektedir (6,12,15).

Erişkin hastalarda otoimmün bozukluklar sık görülmektedir. Romatoid artrit, dermatomyozit, skleroderma, SLE gibi romatolojik hastalıklar, otoimmün hemolitik anemi, ITP, otoimmün nötropeni, pernisiyöz anemi gibi hematolojik hastalıklar, kronik aktif hepatit, primer bilier siroz, alopesi ve parotitis hastalarda

sıklıkla bildirilmektedir (6,14-16). Mannoz bağlayan lektinin polimorfizmleri otoimmünite ile ilişkilendirilmiştir (17).

Lenforetiküler ve gastrointestinal malignitelerin adölesan ve erişkin hastalarda sıklığı artmıştır (6,11-16). Normal popülasyonla karşılaştırıldığında 8-13 kat daha fazla kanser insidansı gösterirler. Kadınlarda lenfoma sıklığı 438 kat yüksek bulunmuştur (18).

Hastalarda serum Ig seviyeleri düşüktür, ama XLA hastalarına göre yüksektir. IgG seviyeleri nadiren 300 mg/dl'yi geçer, çok ender olarak 500 mg/dl'ye kadar ulaşabilir. IgM ve IgA seviyeleri düşüktür (6,11). İmmünglobulin seviyelerinde farklılıklar görülebilir, bazı IgA eksikliği ve IgG alt grup eksikliği olan hastalarda ileride CVID gelişebilir (19). İzohemaglutininin titreleri negatif veya düşük ve spesifik antikor cevabı yoktur (6,11,15).

Periferik kanda lenfosit alt grupları genelde normaldir. Fakat CD4/CD8 oranı (<1) genellikle düşüktür. Bunun nedeni de artmış CD8+ T lenfositler ve/veya azalmış CD4+ T hücreleridir (6,11). CD8+ T hücreleri özellikle splenomegali ve bronşektazisi olan hastalarda artmış olarak bulunmaktadır (15). T hücre fonksiyonunu ölçmekte kullanılan testler hastaların %50'sinde normalin altındadırlar (6,11-15).

### **2.1.3. Normal B hücre sayısı, normal/yüksek IgM düzeyleri ile birlikte IgG ve IgA'da ciddi düşüklük**

Bu sendrom benzer klinik bulgular gösteren farklı antiteleri kapsamaktadır. Hiper IgM sendromu (HIGM) olarak ta bilinir. X'e bağlı ve OR geçiş gösteren formları vardır. X'e bağlı formda CD40 ligandın eksikliği veya bozukluğu, OR formlarda CD40'la aktive olmuş sistidin deaminazın (AID) ya da urasil-DNA glikozilazın (UNG) defektleri söz konusudur. Böylece B lenfositlerinin immünglobulin üretiminde IgM'den IgA ve IgG'ye geçişinde sorun olur (20-22). En sık olarak tekrarlayan bakteriyel ve fırsatçı ajanlarla solunum yolu enfeksiyonları, *P. jirovecii* ve *Cryptosporidium* enfeksiyonları görülür (20,23). Serumda artan veya normal IgM ile azalmış IgG, IgA, IgE seviyeleri tipiktir. T ve B lenfosit sayıları genellikle normaldir (20-22). Hastaların %50'sinde nötropeni tespit edilmiştir (23).

#### **2.1.4. Normal B hücre sayısı ile birlikte izotip veya hafif zincir eksiklikleri**

**a. Ig ağır zincir delesyonları:** IgG ağır zincirini kodlayan kromozom 14q32 bölgesindeki genlerin delesyonu ya da mutasyonu sonucu ortaya çıkan ve OR geçişli immün yetmezlik hastalığıdır. Hastalar asemptomatik olabilir (5,6).

**b. κ zincir eksikliği:** Ig kappa sabit bölgesinin mutasyonu sonucu oluşan OR geçişli immün yetmezlik olup ilgili gen kromozom 2p11'de lokalizedir. Hastalar asemptomatik olabilir (5,6).

**c. İzole IgG alt grup eksikliği:** İzole IgG alt grup eksikliği, bir veya birkaç alt grubun eksikliği ile birlikte total IgG düzeyinin normal veya normale yakın olması şeklinde tanımlanmaktadır (6,21).

IgG2 eksikliği çocuklarda en yaygın olan alt grup eksikliğidir. Erkeklerde daha sık görülür. Polisakkarid antijenlere karşı gelişen antikörlerin çoğu IgG2 içerdiğinden, IgG2 eksikliği bozulmuş polisakkarid yanıtıyla birlikte dir. Bu hastaların bazılarında kalıcı, sıklıkla geçici olmak üzere polisakkarid antijenlere yanıt verme yeteneğinde bozukluk söz konusudur (21,24).

IgG4 eksikliği en sık görülen alt grup eksikliğidir. IgG4 eksikliği olan pek çok olgu asemptomatik olmasına rağmen, özellikle pulmoner olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonu olan IgG4 eksikliği olguları da bildirilmiştir (6,21).

**d. IgG alt grup ile birlikte IgA eksikliği:** IgG alt grup eksikliği IgA eksikliği ile birlikte olabilir. Bu durum Ataksi telenjiektazi, Wiscott – Aldrich sendromu gibi PİY'de tanımlandığı gibi, HIV enfeksiyonu ve HKHT'na bağlı sekonder immün yetmezlik hastalıklarında da tanımlanmıştır (5,6).

**e. Selektif IgA Eksikliği:** Selektif IgA eksikliği (SIgAE) en yaygın görülen PİY'dir (5,6,25). Serum IgA düzeyi 7 mg/dl'den düşüktür, IgG ve IgM düzeyleri ile aşılardan sonra IgG yanıtı normal düzeydedir. Hücre sel immünite normaldir (6,25). Kısmi IgA eksikliği ise serum IgA düzeyinin yaşa göre 2 SD'nun altında olmasıdır. Bu hastalarda IgA düzeyi zamanla normale gelebilmektedir (6,25). Sıklığı toplumdan topluma değişmekle beraber 1:142 ile 1:15,000 kişide bir görülür (6,25-27). IgA eksikliği Ataksi telenjiektazi ve IgG alt grup eksikliği gibi diğer immünolojik anormalliklerle birlikte görülebilir.

Fenitoin, karbamezapin, sulfasalazin, hidrosiklorokin, D-penisilamin ve NSAID'a bağlı olarak geçici veya kalıcı IgA eksikliği gelişebilir. IgA eksikliği bazı kromozomal anormalliklerle beraber de tanımlanmıştır (6,25,30).

SIgAE patogenezi tam anlaşılammıştır. IgA eksikliği nedenleri 3 mekanizma ile tanımlanmıştır;

- 1 - İntrinsik B hücre defekti,
- 2 - IgA' nın supressör T hücreleri ile baskılanması,
- 3 - IgA yapımında T hücre yardımının selektif olarak gerçekleşmemesi (25,28).

SIgAE'li hastaların çoğu asemptomatiktir. İmmünoloji kliniklerine refere edilen olguların %85'inde tekrarlayan enfeksiyonlar vardır. Çoğu *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* gibi kapsüllü mikroorganizmalara bağlı hafif veya orta şiddette ÜSYE ile karşımıza çıkmaktadır (5,6,25,30).

IgA eksikliği olan olgularda bronşit, pnömoni ve bronşektazi görülebilir. Bu olgularda sıklıkla IgG2 ve IgG4 eksiklikleri de vardır. Hastaların %5' inden az kısmında IgG alt grup eksikliği de vardır (6,25). *G. Lamblia*'ya bağlı kronik ishal sıklıkla gözlenir. Viral hepatit, meningoensefalit ve septisemi gibi sistemik enfeksiyonlar da gelişebilir (6,25,29,30).

Bazı olgularda IgE düzeyi yüksek bulunabilir. Bu IgA eksikliğine karşı oluşan kompensatuvar bir yükselmedir. Bu tip olgularda ÜSYE dışında allerjik veya astmatik şikayetler artmıştır. SIgAE'nin atopi ile kuvvetli ilişkisi vardır. IgA eksikliğinde blokan IgA antikorları olmaması nedeni ile allerjik reaksiyonların artması ve buna bağlı beklenmeyen ağır astım rapor edilmiştir (6,25,29,30).

Hastalar IgA, IgG veya IgE'ye karşı antikorlar 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 antikor düzeyi olan hastalar anaflaksi geçirebilir. Düşük (1:256'dan az) anti-IgA antikor titresi olan hastalarda ise döküntü ve ürtiker ortaya çıkabilir (5,6,25,28).

IgA eksikliği olan olgularda otoimmün hastalık riski artmıştır. Juvenil romatoid artrit, SLE, Addison hastalığı, dermatomyozit, otoimmün hemolitik anemi, ITP, pulmoner hemosideroz, sarkoidoz, Sjögren sendromu, Henoch-Schönlein purpurası, vitiligo ve tirodit rapor edilmiştir. Bunun dışında Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, kronik aktif hepatit ve pankreas yetersizliği de bildirilmiştir (6,25,31). Hastalarda otoimmün hastalıklar olmasa bile kanlarında otoantikörler saptanabilir. IgA eksikliğinde gastrointestinal ve lenfoid kanser riski artmıştır. IgA eksikliğinin ağız yolu ile alınan kanserojenlere karşı korunma eksikliğine yol açtığı düşünülmektedir (6,25).

Tanı, 4 yaşından büyük erkek ya da kadın hastada serum IgA düzeyinin 7mg/dl'den düşük olması, serum IgG ve IgM düzeyinin normal olması ve diğer hipogammaglobulinemi nedenlerinin dışlanması ile konulur (5,6,25).

#### **2.1.5. Normal IgG ve B hücre sayıları ile birlikte spesifik antikor eksikliği**

Selektif antikor eksikliği olarak da isimlendirilen bozulmuş polisakkarid yanıtı 2 yaşından büyük şahıslarda tekrarlayan bakteriyel solunum yolları enfeksiyonları, polisakkarid antijenlerin çoğuna karşı yanıtızsızlık, normal ya da yüksek Ig ve IgG alt grup düzeyleri ile protein antijenlere karşı korunmuş antikor yanıtıyla karakterizedir (6).

#### **2.1.6. Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi (Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy= THI)**

Geçici hipogammaglobulinemi terimi ilk kez 1956'da Gitlin ve Janeway tarafından kullanılmıştır (32). THI uzun yıllardır tanımlanmasına ve diğer hümmoral immün yetmezliklerin patogeneğinde rol oynayan genler saptanmasına rağmen bu özel durum hakkında az şey bilinmektedir.

Doğum sonrasında maternal kaynaklı IgG düzeyleri hızlı bir şekilde azalmaya başlar. En düşük düzeyleri olan 400mg/dl'ye yaklaşık olarak 3-6 aylarda ulaşır. Bu dönemde infant kendi Ig'lerini üretmeye tamamen başlamamıştır. Bu birbirini takip eden olaylar dizisi fizyolojik hipogammaglobulinemi olarak kabul edilir (6,33-35).

Yaşamın ilk 3-6 ayları arasında normal olarak görülen fizyolojik hipogammaglobulinemi döneminin uzaması THI olarak tanımlanır (6,33-35). Bununla birlikte tanı için gerekli kriterler standardize edilebilmiş değildir. WHO 1992 yılında IgG ve IgA düzeylerinin birlikte azalmasını kriter olarak kabul etmiştir (36). Son yayınlarda bir ya da daha fazla Ig'nin immün yetmezlik sınırında düşük olması, hücresel ve diğer immün yetmezliklerin klinik ve laboratuvar olarak olmadığı gösterilmesi kriter olarak kabul edilmiştir (37). Raporların çoğunda IgG düzeyi zorunlu kriter olarak kullanılırken bazılarında diğer Ig'lerin düşük olması kriter olarak alınmıştır. En çok kullanılan tanı kriteri ise IgG düzeyine dayanır. Diğer Ig düzeylerinde azalma olsun veya olmasın IgG'nin yaşa göre belirlenen düzeyin 2 SD'un altında olması önemlidir (33-35,38).

THI'nin tam olarak sıklığı bilinmemektedir. Hastaların çoğunun asemptomatik olması veya ciddi enfeksiyon tablolarının nadir görülmesi nedeniyle gerçek sıklığı bilinmemektedir. Ülkemizdeki sıklığı ile ilgili herhangi bir çalışma da mevcut değildir. THI'nin ailevi geçiş şekli bilinmemekte, kız ve erkek çocuklarda eşit sıklıkta görülmektedir (6,33-35,38).

Hastalığın nedenleri tam olarak bilinmemesine rağmen, B hücrelerinin matürasyonunda gecikme, yardımcı T hücre (CD4+) matürasyon defekti, sitokinler arasındaki düzensizlikler nedeni ile oluşabileceği savunulur. Hatta THI'nin diğer immün yetmezlik durumlarının klinik olarak heterozigot bir tipi olduğu ileri sürülmüştür. Son zamanlardaki çalışmalar THI patogeneğinde sitokinlerin önemli bir yeri olduğunu göstermiştir (6,37). THI'li hastalarda protein yapısındaki antijenlere karşı oluşan immün yanıt hızlıken bakteriyel polisakkarid yapısındaki antijenlere karşı oluşan yanıt az olarak bulunmuştur. Bundan dolayı B lenfositlerden Ig sentezlenmesindeki matürasyon defektinin hastalıktan sorumlu olduğunu bildiren yayınlar da vardır (6,39).

Belirti ve semptomlar çeşitlidir. Hastalık tanı şekline dayanarak 2 farklı grupta tanımlanmıştır. Birinci gruptakiler iyi tanımlanmış diğer immün 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. Diğer bir grup hasta ise yaşamın erken dönemlerinden itibaren başlayan tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle saptanan hastalardır. En sık başvuru sebebi tekrarlayan ÜSYE'dır (%50-93). Tekrarlayan pnömoni, otit ve sinüs enfeksiyonları, gastroenterit atakları, astım ve diğer allerjik hastalıklar, bakteriyel menenjit, sepsis görölebilir (5,6,33-35,39).

Serum IgG düzeyleri yaşa göre belirlenmiş normal düzeylerin 2 SD'un altındadır. Sıklıkla IgA ve bazen IgM düzeyinde düşüklükler görölebilir. Bazı hastalarda her 3 ana Ig tipinde düşüş görölebilmektedir. T, B ve NK hücreleri normal düzeydedir. CD3+ ve CD4+ T lenfositlerinin oranı biraz azalmış olabilir ama T hücre sayı ve fonksiyonu normaldir. Tetanoz ve difteri toksini, polio, *H. influenza*ya karşı oluşan antikor yanıtı immünizasyonu sağlayacak düzeydedir. İzohemaglutinin titreleri normal aralıktadır (6,33-35,39).

THI uzun süredir bilinmesine rağmen, hastaların uzun dönem takipleri hakkında az şey bilinmektedir (38). Yapılan araştırmaların çoğunda spontan klinik düzelmenin 9-15. aylarda olduğu, laboratuvar olarak normal Ig düzeylerine 2-4 yaşlarında ulaşıldığı bildirilmektedir. Bununla birlikte düşük Ig düzeylerinin 5 yaşa kadar devam edebileceği gösterilmiştir (33,35).

Tedavi konservatiftir. Çoğu hastada bakteriyel enfeksiyonlarda sadece antibiyotik tedavisi yeterlidir. Sık tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda profilaktik amaçlı antibiyotik tedavisi verilebilir. Hastalarda rutin immünizasyona devam edilir. Yeterli antikor yanıtının oluştuğu çalışmalarla gösterilmiştir. Konjuge heptavalan pnömokok aşıları ile büyük oranda otit ve pnömoniden korunulur. Aşılara karşı immün yanıtı yetersiz olan, büyüme geriliğine sebep olacak tekrarlayan enfeksiyonlar ve hayatı tehdit edici enfeksiyon varlığında IVIG kullanılabilir (6,33-35,39).

## **2.2. KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER**

Kombine immün yetmezlikler (KIY ) farklı genetik defektler ile ortaya çıkan T lenfosit gelişimi ve/veya işlev bozukluğuna, B lenfosit veya NK hücrelerinin gelişim bozukluğunun eşlik ettiği, T ve B hücre immünesinde belirgin düşüklükle karakterize heterojen bir hastalık grubudur (20,40,41).

Ağır kombine immün yetmezlik sendromu (Severe Combined Immunodeficiency=SCID) hücresele ve hümorele immünitede yetmezlik, ağır lenfopeni ve T ile B lenfosit fonksiyonlarında yetmezlikle karakterize bir grup heterojen hastalığı temsil eder. NK hücrelerinin gelişimini ilgilendiren bozukluklar da çeşitli durumlarda eşlik etmektedir. PİY'in ağır formunu oluşturur (20,40,41). Hastaların bir bölümü tanı konulamadan kaybedildiği için SCID'in görülme sıklığı değişmekle birlikte 50,000 ile 100,000'de 1 olduğu belirtilmektedir (5,20).

Hastalarda, altta yatan genetik bozukluk farklı olmasına rağmen hayatın ilk 6 ayı içerisinde benzer belirtiler ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon başlıca başvuru nedeni olup genellikle alışılmışın dışında fırsatçı ajanlara bağlıdır. Hastalarda enfeksiyonlara ek olarak, ishal ve malabsorbsiyona ikincil olarak gelişen büyüme geriliği görülebilmektedir. Timus yokluğu veya hipoplazisi ile birlikte lenf nodları hipoplaziktir. Göğüs radyografisinde timus gölgesinin olmadığı sıklıkla saptanmaktadır. Canlı bir aşı olan BCG aşısı disseminasyona yol açabilir ve fatal sonuçlanabilir. Özellikle kök hücre transplantasyonu sonucunda gelişen T lenfosit yapılanmasıyla dissemine olmuş bakteriye karşı oluşan granüloamatöz immün yanıt ciltte, kemikte ve karaciğerde zedelenmeye ve hastalık tablosuna yol açabilmektedir (20,40,41).

Hastalarda gecikmiş tip hipersensitivite deri testlerine (PPD, Candida) yanıt alınamaz ve in vitro T lenfosit fonksiyonları ileri derecede bozuktur. Hipogammaglobulinemi sıklıkla görülür. Serum IgG seviyesinin normal olması anneden geçen antikorlara veya hastanın IVIG almasına bağlıdır. Serum IgM ve IgA seviyeleri genellikle düşüktür fakat normal düzeylerde olan olgulara da rastlanabilir (20,40,41). Omenn sendromu veya maternal GVHD varsa serum IgE yüksekliği ve eozinofili saptanmaktadır (42). Hastalarda serum Ig seviyeleri normal olsa bile fonksiyonel olarak etkili değildir. Antijen spesifik antikor oluşturamazlar. Bu nedenle enfeksiyon tanısında serolojik çalışmalar yardımcı olmamaktadır (20,40,41).

### 2.2.1. T-B+ SCID

Hastalarda periferik kanda T hücreleri bulunmazken, B hücre sayısı normaldir ancak T hücre yardımı olmadığı için fonksiyonları etkilenmiştir. Bu grupta bu güne kadar 6 farklı defektle ortaya çıkan T-B+SCID gösterilmiştir (20).

**a.  $\gamma$  eksikliği:** X'e bağlı geçişli SCID (XSCID) olarak da bilinen bu hastalık en sık görülen SCID formudur. Tüm SCID'lerin %30-40'ını oluşturur (43,44). Kadınlar taşıyıcı, erkekler hastadır. XSCID'ın genetik lokusu, Xq13.1'de tanımlanmıştır (5,20).

$\gamma$  zincirinin yokluğu T ve NK hücre serilerinin gelişiminde erken dönemde duraklamaya neden olmaktadır. Hastalarda T ve NK hücreleri saptanamazken B hücreleri normal veya artmış sayılarda bulunmaktadır. IgG antikorlarında azalmayla birlikte aşı ve enfeksiyöz ajanlara karşı spesifik cevapta ağır derecede yetmezlik vardır. XSCID'li hastalarda saptanan klinik bulgular **Tablo 2.2**'de özetlenmiştir (20,40,41,43,44).

Laboratuvar bulguları genetik heterojeniteye bağlı değişkenlik göstermekle birlikte sıklıkla **Tablo 2.3**'daki bulgular saptanmaktadır (20,40,41,43,44).

**Tablo 2.2:** X- linked SCID'li hastalarda klinik bulgular

---

Cinsiyetin erkek olması
Annenin erkek akrabalarında benzer hastalık öyküsü
Yakınmaların genellikle 6 aylıktan önce başlaması
Büyüme geriliği
Oral kandidiyazis, kandidal diaper döküntü
Tonsil yokluğu
Olağan tedaviye cevap vermeyen süregen enfeksiyonlar
Kronik öksürük
Ateş
Pnömoni, sepsis, ağır bakteriyel enfeksiyonlar
Eritematöz deri döküntüleri (sıklıkla hepatosplenomegali ile birlikte)
Tekrarlayan bakteriyel menenjit
Dissemine enfeksiyonlar (salmonella, varicella, BCG)

---

**Tablo 2.3:** XSCID'li hastalarda laboratuvar bulguları

Total lenfosit sayısı	düşük (<2000/mm <sup>3</sup> )
T lenfositler	saptanamaz
B lenfositler	normal veya artmış
Serum immünglobulinleri	genellikle düşük
Lenfositlerin mitojenlere yanıtı	çok azalmış
Miks lenfosit yanıtı	çok azalmış
NK sitotoksitesisi	azalmış (çok nadiren normaldir)
Spesifik antikor yanıtı	çok azalmış veya yoktur
Akciğer radyografisi	timus gölgesi saptanamaz

**b. JAK3 (Janus associated kinases) Eksikliği:** OR geçişli bir T-B+NK-SCID formudur. İlk defa 1995 yılında tanımlanmış olup tüm SCID'lerin %10 ile %20'sini oluşturduğu belirtilmektedir (5,45). X'e bağlı geçişli form ile benzer klinik ve laboratuvar bulgular göstermektedir. OR 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 (5,20,40,41,43,44).

**c. IL-7R $\alpha$  Eksikliği:** IL-7 reseptörünün  $\alpha$  zincirindeki defekte bağlı olarak gelişen nadir bir SCID formudur. İlk defa 1998 yılında tanımlanmış olup OR geçiş göstermektedir (46). Fenotipik olarak XSCID ve JAK3 eksikliğine benzer, fakat farklı olarak NK hücre gelişimi ve sayısı normaldir. T-B+NK+ formunda görülür (5,20,40,43).

**d. CD45 eksikliği:** CD45 T ve B hücre antijen reseptörlerinden sinyal iletiminde etkili olan src kinazları düzenleyen önemli bir moleküldür ve bu gendeki mutasyonlar nedeniyle CD45 yüzeyde ekspres olmaz. Bu hastalarda T hücre ve özellikle CD4+ T hücre sayıları düşük ancak B hücre sayısı normaldir. T-B+NK+ formunda görülür (5,20,40,41).

**e. CD3 $\delta$ /CD3 $\epsilon$ /CD3 $\zeta$  eksikliği:** T hücreler antijenleri, TCR-CD3 reseptör kompleksi olarak bilinen membran proteinleri aracılığıyla tanımaktadır. CD3

molekölü  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  ve  $\zeta$  olmak üzere 4 polipeptid zincirden oluşmaktadır. Bu zincirlerden herhangi birisini kodlayan genlerdeki mutasyon nedeniyle ortaya çıkan CD3 eksikliğinde, TCR kompleksi eksprese edilememektedir. Periferik kanda total CD3, CD4 ve CD8 sayısında belirgin bir azalma mevcuttur. B hücre fonksiyonları değişken derecelerde etkilenmektedir ve genellikle protein antikor cevapları korunmuş, polisakkarid antijenlere cevap etkilenmiştir. Serum Ig düzeyleri değişkendir. T-B+ $\text{NK}^+$  formunda görülür (5,20).

### 2.2.2. T-B- SCID

**a. RAG1 ve RAG2 Eksikliği:** Rekombinaz aktive edici gen (RAG) 1 ve 2 eksikliği ilk defa 1996 yılında tanımlanmış olup OR geçiş göstermektedir (47). Her iki gende 11p13 kromozomunda lokalizedir. Tüm SCID'lerin %10-20'sini oluştururlar (5,20,40).

**b. DCLRE1C (Artemis) Eksikliği:** V(D)J rekombinasyonu ve DNA tamirinde önemli rol oynayan, kromozom 10p13'de lokalize Artemis genindeki mutasyonlar sonucunda gelişir. DNA tamirindeki bozukluk nedeniyle hastalarda tipik olarak iyonize radyasyona hassasiyet görülür (5,20).

**c. ADA Eksikliği:** Adenozin deaminaz (ADA) enzimi pürin nükleotidlerinin yıkımında önemli rol oynar. ADA eksikliğinde, ortaya çıkan toksik pürin metabolitleri lenfositlerin diferansiyasyonu ve fonksiyonlarında bozukluğa yol açmakta, apoptozisi indüklemektedir. ADA eksikliği ilk defa 1972 yılında bildirilmiş olup, OR SCID'lerin %40'ını tüm SCID'lerin %10-20'sini oluşturmaktadır. ADA geni 20q13.11'de lokalizedir. Bazı mutasyonlar hastalarda daha hafif fenotipe neden olmakta böylece hastalığın başlangıç yaşı, semptomların ağırlığı, prognozu değişkenlik göstermektedir. İnfantil, geç başlangıçlı ve erişkin yaşta başlangıç gösteren vakalar bildirilmiştir (5,20,40,41,48).

ADA eksikliği klinik olarak diğer SCID'li hastalara benzemektedir. Doku grubu uygun kardeş veya akrabadan yapılacak HKHT tercih edilen tedavi olmasına karşın enzim replasman tedavisi (PEG-ADA) de bir seçenektir. Bu tedaviyle birçok hastada immün iyileşme sağlanmıştır (5,20,40).

**d. Retiküler Disgenesis:** Hücresel ve hümorale immün yetmezlikle birlikte granülositer serinin de yokluğu ile karakterize, erken dönemde ölüme sonuçlanan bir SCID varyantı olarak kabul edilmektedir. İlk defa 1959 yılında De Vaal ve Seynhaeve tarafından tanımlanmıştır. Hayatın ilk günlerinde başlayan kusma, ishal ve ağır enfeksiyonlarla kendini gösterir. HKHT yapılmadığı zaman yaşamın ilk aylarında kaybedilirler (5,20,41).

### 2.2.3. Omenn Sendromu

Nadir görülen, OR geçişli bir hastalık olup, ilk defa 1965 yılında Gilbert Omenn tarafından tanımlanmıştır. Klinik olarak SCID'in diğer tiplerinden farklılık gösterir. Parsiyel RAG mutasyonu, parsiyel V(D)J rekombinasyon defektine sebep olur ki; bu da kısıtlı sayıda T ve B lenfosit maturasyonu ile T lenfosit alt gruplarında aktivasyon bozukluğuna neden olur. Hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları **Tablo 2.4**'de özetlenmiştir (20,40,41).

**Tablo 2.4:** Omenn Sendromu'nda klinik ve laboratuvar bulgular

<b>Klinik bulgular</b>	<b>Laboratuvar bulgular</b>
Eritrodermi	CD3+ T hücre sayısında sıklıkla artış
Lenfadenopati	B hücre sayısı çok düşük
Hepatosplenomegali	NK hücre sayısı normal
Büyüme geriliği	Eozinofili ( $> 1000$ hücre/mm <sup>3</sup> )
Yaygın ödem	T ve B hücre fonksiyonları bozuk
Ateş	Hipogammaglobulinemi
	Artmış IgE ( $>1000$ IU/mL)
	Hipoalbuminemi

### 2.2.4. DNA ligaz IV eksikliği

Diğer KİY'lerden farklı olarak bu hastalarda mikrosefali, karakteristik yüz görünümünü (kuşa benzer yüz görünümü), cilt bulguları (plantar siğiller, psöriasis, fotosensitivite) ve Artemis eksikliğine benzer şekilde iyonize radyasyona artmış hassasiyet görülmektedir (5,20,40).

### **2.2.5. Cernunnos eksikliği**

Şiddetli T hücre lenfopenisi, progresif B hücre lenfopenisi ve mikrosefali ile karakterize, OR geçişli nadir bir KİY durumudur. Tipik yüz görünümü (kuşa benzer yüz görünümü), iyonize radyasyona hassasiyet görülen bu hastalıkta klinik bulgulara kemik anomalileri, otoimmün anemi, trombositopeni ve kemik iliği aplazisi eşlik edebilmektedir (5,20).

### **2.2.6-7. CD40 ligand ve CD40 eksikliği**

IgM yapısındaki antikörlerin IgG, IgA ve IgE yapısındaki antikora dönüşümünde rol oynayan ve aktive T lenfosit yüzeyinde bulunan CD40 ligand (CD40L ) ve B lenfosit üzerindeki CD40 molekülünün eksikliği sonucunda gelişir. Yüksek veya normal serum IgM düzeyine, düşük IgG, IgA ve IgE seviyesinin eşlik ettiği, T hücre fonksiyonlarının da etkilendiği KİY durumudur. Klinik olarak nütropeni, trombositopeni, hemolitik anemi, GİS ve karaciğer hastalıkları ile fırsatçı enfeksiyonlar görülebilmektedir (5,20,41).

### **2.2.8. PNP EKSİKLİĞİ**

Pürin metabolizmasında rol oynayan pürin nükleosid fosforilaz (PNP ) enzim eksikliği sonucunda dGTP hücre içerisinde birikerek T hücre proliferasyonunu bozmaktadır. T hücre defektinin çok daha belirgin olmasına rağmen B hücre fonksiyonları etkilenmemektedir. Başlangıç yaşı genellikle heterojen olup geç süt çocukluğu döneminde ortaya çıkmaktadır. Kromozom 14q13'de PNP'yi kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu oluştuğu gösterilmiştir (20,40,41).

Hastaların üçte ikisinde ataksi, gelişme geriliği ve spastisiteyi içeren nörolojik bulgular eşlik edebilmektedir. Otoimmün hemolitik anemi, trombositopenik purpura, SLE ve SSS vaskülit gibi otoimmün hastalıklar vakaların yaklaşık üçte birinde bulunmaktadır. Lenfoma ve diğer malign hastalıklarda (lenfosarkom, farengeal tümör) artış bildirilmiştir. Yaygın suççuğu enfeksiyonu sıklıkla gözlenmektedir (20,40,41).

Tekrarlayan enfeksiyonlarla birlikte lenfopeni ve düşük serum ürik asit seviyesi hastalığı kuvvetle düşündürülen bulgulardır (20,40).

### 2.2.9. CD3 $\gamma$ eksikliği

CD3 $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$  eksiklikleri klasik KİY özelliklerini gösterirken CD3 $\gamma$  eksikliğinde klinik seyir daha hafiftir. Kronik ishal, büyüme geriliği, otoimmün enteropati, bronşiyal astım, allerjik rinit ve dilate kardiyomyopati görülebilmektedir (20).

Laboratuvar değerlendirmede tanı koydurucu ortak bulgu TCR/CD3 kompleksinin ekspresyonunun azalması veya yokluğudur. Total lenfosit ve T hücre sayısı normal veya düşüktür (5,20,40,41).

### 2.2.10. CD8 eksikliği

CD8 molekülü, hücre yüzeyinde ya  $\alpha\alpha$  homodimer ya da  $\alpha\beta$  heterodimer şeklinde bulunmaktadır. Ancak CD8 $\beta$ 'nin yüzey ekspresyonu CD8 $\alpha$ 'ya bağımlıdır. CD8 $\alpha$ , sitotoksik T hücrelerinin intratimik maturasyonunda önemli rol aldığı için, bu molekülün eksikliği, CD8+ T hücre eksikliği ile sonuçlanır (5,20,40).

Hastalığın klinik bulguları ağır değildir. Hastalık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları özellikle viral enfeksiyonlara yatkınlıkla karakterize olup, asemptomatik vakalar da vardır (20,40).

Tipik laboratuvar bulgusu, total T hücre sayısı normal iken CD8 T hücre sayısının belirgin düşüklüğüdür. Bazı protein antikor cevapları korunmuştur. Tedavi semptomatiktir (20,40).

### 2.2.11. ZAP-70 eksikliği

Nadir görülen bir OR geçişli SCID formu olup ilk defa 1994 yılında tanımlanmıştır. Kromozom 2q12 bölgesinde lokalize ZAP-70 (Zeta-chain-associated protein kinase) genindeki bozukluğa bağlı gelişir. Hastalarda diğer SCID'lerden farklı olarak lenfositoz (4000-20000/mm<sup>3</sup>) görülmektedir. CD3+ ve CD4+ T lenfosit sayısında artma, CD8+ T lenfositlerinde azalma ile karakterize T+B+ bir SCID formudur. Genellikle IgG düzeyleri düşük ve spesifik antikor cevapları bozuktur (5,20,40).



### **2.2.12. Ca<sup>++</sup> kanal defekti**

Ca<sup>++</sup> kanalı komponenti olan ORAI1 ve sensör görevi gören STIM1 defekti sonucu, enfeksiyonlara hassasiyet yanında defektif sinyalizasyona bağlı olarak otoimmünite, anhidrotik ektodermal displazi ve nonprogresif myopati rapor edilmiştir (5,20).

### **2.2.13. MHC klass I eksikliği**

MHC klass I molekülü, hücre içi peptidleri, CD8+ T hücelere sunarak T hücre reseptörü tarafından tanınmasını sağlamaktadır. Bu peptidler, endoplazmik retikuluma TAP kompleksi (antijen sunumu ilişkili taşıyıcı) yardımıyla taşınıp burada MHC klass I moleküllerine bağlanmaktadır. TAP1, TAP2 ve TAPBP (tapasin) genlerinde mutasyon gösterilmiştir. Bu mutasyonlar sonucunda hücre yüzeyinde MHC klass I molekülü düşük düzeyde eksprese olmaktadır. Hastalarda infant döneminden sonra tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve buna bağlı gelişen kronik akciğer hastalıkları saptanabilmektedir. Wegener granulomatozuna benzer nekrotizan cilt lezyonlarının eşlik ettiği vakalar bildirilmiştir. Hastaların periferik T ve B lenfosit sayıları normaldir. CD8+ T lenfositlerinde düşüklük saptanmaktadır (5,20,40,41).

### **2.2.14. MHC klass II eksikliği**

MHC klass II molekülleri, ekzojen antijenleri CD4+ T hücelere sunarak immün cevabın başlatılması ve idamesi için gerekli olan yardımcı T hücre aktivasyonuna yol açar. MHC klass II molekülünün transkripsiyonunu kontrol eden genlerdeki (C2TA, RFX5, RFXAP ve RFXANK) mutasyona bağlı olarak gelişir. Tedavi edilmediği zaman diğer SCID'li hastalar gibi infant döneminde kaybedilirler. Dolaşımdaki T ve B hücre sayıları normaldir fakat CD4+ T lenfositleri çok düşüktür. Hipogammaglobulinemi ile birlikte B ve T hücre fonksiyonları ağır derecede bozuktur (5,20,40,41).

### **2.2.15. Winged helix eksikliği**

Timus epitel hücrelerinin diferansiyasyonunda görevli transkripsiyon faktörü forkhead/winged helix (FOXN1)'in mutasyonuna bağlı gelişen, alopesi ve tırnaklarda distrofik değişikliklerin eşlik ettiği KİY tablosudur (5,20,40).

### **2.2.16. CD 25 eksikliği**

IL-2R $\alpha$  gen defekti sonucu lenfoproliferasyon ve otoimmüitenin eşlik ettiği KİY tablosudur (5,20).

### **2.2.17. STAT5b eksikliği**

STAT5b genindeki defekt sonucu, büyüme hormonuna cevapsız cücelik, fasiyal dismorfizm, ekzema, lenfositik interstisyel pnömoni ve kronik ishalin eşlik ettiği KİY tablosudur (5,20).

### **2.2.18. ITK eksikliği**

EBV ilişkili lenfoproliferasyon sonucu gelişen oldukça nadir bir KİY tablosudur (5,20).

### **2.2.19. DOCK8 eksikliği**

DOCK8 gen defektine bağlı olarak gelişen, tekrarlayan AC enfeksiyonları, yaygın viral ve bakteriyel cilt enfeksiyonları, hipereozinofili, şiddetli atopi, azalmış NK hücre sayısı ve kansere yatkınlık ile karakterizedir. Serum IgM düşük ve IgE yüksek olup T ve B hücreleri genellikle azalmıştır (5,20).

## **2.3. DİĞER İYİ TANIMLANMIŞ İMMÜN YETMEZLİKLER**

### **2.3.1. Wiskott – Aldrich Sendromu (WAS)**

WAS küçük trombositlerle birlikte trombositopeni, egzema, hücresel ve humoral immün yetmezlik, otoimmün hastalıklar ve hematolojik malignitelere artmış risk ile karakterize, X'e bağlı geçiş gösteren nadir bir immün yetmezliktir. Hastalık Xp11.23'de lokalize WASP (Wiskott – Aldrich Sendrom Proteini) gen mutasyonu nedeni ile oluşur (49-52).

Hastalık 10,000 ile 100,000 canlı doğumda bir görülür (49,51). Klasik WAS, trombositopeni, egzema ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterizedir. Ancak bu klasik üç bulgu tanıda olguların yalnız %30'unda görülmektedir. WAS'da görülen laboratuvar bulguları **Tablo 2.5'**de gösterilmiştir (49-52).

**Tablo 2.5:** WAS'da görülen laboratuvar bulguları.

---

Trombositopeni ( <70.000/mm <sup>3</sup> )
MPV'de azalma (3.8-5 fl)
Progresif lenfopeni
Normal IgG, azalmış IgM, artmış IgA ve IgE düzeyleri
Polisakkarid antijenlere azalmış antikor yanıtı
Çeşitli uyarılara azalmış lenfoproliferatif yanıt
Doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesinde azalma
Monosit kemotaksisi ve fagositozda azalma
CD43 ekspresyonunda azalma

---

Klasik WAS olgularında prognoz kötüdür. Ölüm nedenleri arasında enfeksiyonlar %44 ile birinci sırada yer alırken, malignite gelişimi %26, kanama ise olguların %23 'ünde ölüm nedeni olmuştur (49,50,53,54).

Tek küratif tedavi yöntemi HKHT'dur. WAS'lı olguların çoğunda immünglobulin düzeyleri nispeten normal olmasına karşın, defektif spesifik antikor yanıtı nedeniyle profilaktik IVIG kullanımı önerilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonları azaltmada profilaktik antibiyotiklerin kullanımı yararlı olabilir. Yüksek doz IVIG ve steroidler kanamayı kontrol altına almada etkin bulunmamıştır. Splenektomi HKHT şansı olmayan ve kanamanın kontrol altına alınamadığı olgularda düşünülebilir. Egzemanın tedavisinde topikal steroidler ve NSAID'dan yararlanılabilir (49-52).

### 2.3.2. DNA tamir defektleri

**a. Ataksi Telenjiektazi:** Ataksi-Telenjiektazi (A-T); ilerleyici serebellar ataksi, okülokütanöz telenjiektaziler, humoral ve hücrel immün yetmezliğe bağlı tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, iyonize radyasyona aşırı duyarlılık ve kanser gelişimine yatkınlıkla karakterize, nadir görülen ve OR geçiş gösteren bir multisistem hastalığıdır (49,50). Görülme sıklığı ABD'de 40,000 doğumda 1 olduğu hesaplanmıştır (55). Ülkemizde akraba evliliklerinin sık olduğu bazı bölgelerde daha sık görülebilmektedir.

Sorumlu mutant gen (ATM), 11. kromozomun uzun kolunda (11q22-23) haritalanmış ve klonlanmış, fosfatidil inositol-3-kinaz benzeri proteinini kodlayan ve DNA onarımında önemli rolü olduğu düşünülen bir gen dir. Oluşan DNA hasarı, DNA'ya bağımlı bir gen ürünü olan protein kinazın oluşmaması sonucu tamir edilemez ve kontrolsüz hücre çoğalmasına eğilime neden olur (5,49,50,56,57).

A-T'de ilk bulgu, çocuğun yürümeye başlamasıyla fark edilen serebellar ataksidir. Nadiren ataksinin ortaya çıkışı 4-5 yaşa kadar gecikebilir. İlerleyici özellik gösterir ve olguların çoğu 10 yaş civarında tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelirler. A-T'de ataksi dışında intensiyonel tremor, segmental myoklonus, okulomotor apraksi, parmakların progresif distonisi, nistagmus gibi nörolojik bulgular da görülebilir (49,50,55-58).

Alfa fetoprotein ( $\alpha$ FP) düzeyi olguların %95'inden fazlasında yüksek olmasına karşın normal  $\alpha$ FP düzeylerine sahip A-T olguları da gösterilmiştir (49,50,58). Prognoz kötüdür. Hastalar enfeksiyon veya malignite ile kaybedilir (49,50).

**b. Nijmegen Breakage Sendromu:** Mikrocefali, tipik yüz görünümü, gelişme geriliği, immün yetmezlik ve kanser gelişimine yatkınlıkla karakterize, OR geçişli bir kromozomal instabilite sendromudur. NBS geni 8q21'de lokalize edilmiş ve nibrin ya da NBS1 olarak adlandırılan proteini kodladığı gösterilmiştir (5,49,50,59).

**c. Bloom Sendromu:** Düşük doğum ağırlığı, büyüme geriliği, güneş ışığına duyarlılık, iyi belirlenmiş hiper ve hipopigment deri lezyonları, malar hipoplazi, yüzde telanjiektazi ile karakterize 11q23'da haritalanmış nadir görülen OR geçişli kromozomal instabilite sendromudur. Erken çocukluk döneminde diyabet gelişebilir. Aşkenazi yahudilerinde artan sıklıkta bildirilmiştir. Lösemi ve lenfoma riski çok artmıştır ve genellikle de ölümün en sık nedenidirler. Hem hümorale hem de hücresele immün yetmezlik bulunabilir ve uzamış düşük IgM seviyeleri bildirilmiştir. IgM+ B hücreleri normal sayılardadır, IgM salgılanması için B hücre maturasyonunda defekt görülür (5,49,50).

**d. ICF Sendromu:** ‘Immündeficiency, centromeric region instability, facial anomalies’ (ICF) sendromu, değişken düzeyde immün yetmezlik, fasial dismorfizm, büyüme geriliği ile 1, 9 ve 16. kromozomları içeren kromozomal instabilite ve sentromerik dekondanzasyon ile karakterize OR geçiş gösteren nadir görülen bir sendromdur (5,49).

### **2.3.3. Di George Sendromu (DGS, 22q11 delesyon 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 fasial dismorfî ve kardiyak defektleri sendroma eklemişlerdir. İlerleyen yıllarda sitogenetik ve moleküler çalışmalar olguların %90'ında 22q11 delesyonunun olduğunu göstermiştir. DGS ile benzer fenotipik özellikler gösteren velokardiyofasial 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 (49,50,60,61).

22q11 delesyon sendromu en sık görülen genetik sendromlardan biridir. OD geçiş gösterdiği düşünülmektedir. Sıklığı değişik çalışmalarda 3000 ile 6000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (50,60,62-63). 22q11 delesyonu saptanmayan DGS olgularının %5'inde ise 10. kromozomda delesyon gösterilmiştir (49,62).

Klinik bulgular olgudan olguya, hatta aynı aile içerisinde bile değişkenlik gösterir. 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 kısmi DGS olarak sınıflandırılmaktadır. Kısmi DGS'li hastalarda anormal lokalizasyonlu veya küçük hacimli bir timus vardır (49,50,60,61,64).

B hücre sayısı normal veya artmış bulunur. T hücre yetmezliğinin sonucu olarak bu olgularda viral enfeksiyonların ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların sayısı artmıştır. DGS'de otoimmün hastalıkların sıklığı artmıştır (49,50,60,61).

Olguların %17-66'sında görülen hipokalsemi sıklıkla yenidoğan döneminde semptom verir ve genellikle hayatın ilk yılı içerisinde düzelir. Fallot tetralojisi, interrupted aortik ark, VSD, trunkus arteriozus sıklıkla saptanan kardiyak anomalilerdir (49,50,60,61,64).

#### **2.3.4. İmmün – Osseoz displazi**

İmmün ve iskelet sisteminde kombine anomalilerle karakterize bir grup heterojen bozukluklardır. Bu bozukluklar iskelet anomalileri nedeni ile doğumda belirgindir. Bu grupta iki hastalık tanımlanmıştır.

**a. Kıkırdak Saç Hipoplazisi:** İlk kez 1965 yılında Mc Kusick tarafından tanımlanmıştır. Orantısız boy kısalığı, metafizyel displazi, saç değişiklikleri ve immün sistemde değişik derecede bozuklukla karakterize, OR geçişli bir hastalıktır. RMRP gen mutasyonu sonucu gelişmektedir (5,49,50).

**b. Schimke Sendromu:** OR geçiş gösteren spondiloepifizyal displazi, intra uterin büyüme geriliği, nefropati ve lenfopeni ile karakterize multisistemik bir bozukluktur. Bazı vakalarda hipotroidi, kemik iliği yetmezliği, erken başlangıçlı serebral iskemik ataklar ve migren tipi baş ağrıları bulunabilir. SMARCAL1 gen mutasyonu sorumlu tutulmaktadır (5,49).

#### **2.3.5. Comel – Netherton sendromu**

Netherton sendromu olarak ta bilinen bu hastalık deri, saç ve immün sistemde bozukluk ile karakterize, OR geçişli nadir görülen bir sendromdur. Konjenital iktiyozis, trikoreksis invaginata (bambu saç) ve egzemaya benzer döküntü, atopik dermatit, angioödem, ürtiker, serum IgE yüksekliği ve hipereozinofili gibi atopi ile karakterizedir. SPINK 5 adlı serin proteaz inhibitörünü (LEKTI) kodlayan gende mutasyon saptanmıştır (5,49).

#### **2.3.6. Hiper IgE sendromu**

Tekrarlayan stafilokokal cilt abseleri, pnömatosel formasyonu gösteren pnömoni ve genellikle 2000IU/ml üzerinde serum IgE düzeyleri ile karakterize nadir görülen primer immün yetmezlik hastalığıdır. Job sendromu olarak da bilinen bu hastalığın OD ve OR geçiş gösteren iki formu vardır. OD formu

STAT3 gen mutasyonu sonucu oluşur iken, OR formu TYK2 ve DOCK8 gen mutasyonu sonucu gelişmektedir (5,65-68).

Süt çocukluğunun erken dönemlerinden itibaren başlayan tekrarlayan fronkül, otit, sinüzit ve pnömosel formasyonu gösteren stafilokokal pnömoniler hastalığın genellikle ilk klinik belirtileridir. Osteomyelit, artrit ve sellülit daha az oranda görülen enfeksiyonlardır. Enfeksiyonlardan başlıca sorumlu etken *S. aureus* olmasına rağmen *H. influenzae*, *S. pneumonia*, A grubu streptokok, gram (-) patojenler, *C. albicans* gibi mantarlarda yineleyen enfeksiyonlara neden olabilir (5,65-68).

Hayatın ilk yıllarında pruritik dermatit, yüzde ve saçlı deride papülopüstüler erüpsiyon görülür. Atopik dermatitden (kıvrımlar, kulak arkası) farklı dağılım gösteren egzematoid dermatit ortaya çıkar (65-68). Yakın zamanda hastaların pek çoğunda olan karakteristik yüz, diş ve iskelet anomalileri de sendromun içine katılmıştır. Kaba yüz görünümü, geniş burun köprüsü, belirgin bir burun, yanaklar ve çene arasındaki orantısızlık dikkati çeken bulgulardır. Osteoporoz ve buna bağlı tekrarlayan kırıklar, skolyoz, süt dişlerinin dökülmemesi sonucunda kalıcı dişlerde maloklüzyon, eklemlerde hiperelastikite, osteokondritis dissekans ve kraniosinostoz görülebilmektedir (5,65-68).

### **2.3.7. Kronik mukokütanöz kandidiyazis**

Kronik mukokütanöz kandidiyazis (KMK) deri, mukoz membran veya tırnakların candida türleri ile kronik ve tedaviye dirençli enfeksiyonları ile karakterize bir bozukluktur. Hastalık genellikle çocukluk çağında bulgu vermekte; sıklıkla endokrinolojik veya geniş kapsamlı immünolojik bozukluklar eşlik edebilmektedir. Sporadik, OD ve OR geçiş formları bildirilmiştir (5,49,69,70).

Etyopatogenezi bilinmeyen bu hastalıkta kandidaya karşı hücrel immünitede selektif bir bozukluk vardır. Klinik bulgular **Tablo 2.6**'da özetlenmiştir (49,69,70).

Tedavide lokal veya gerektiğinde sistemik antifungal ajanlar kullanılmaktadır. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu başarı ile uygulanan tedavi yöntemleri arasındadır (49,69,70).

**Tablo 2.6:** Kronik mukokütanöz kandidiyazisde görülen klinik tablolar

<b>Organ Tutulumu</b>	<b>Hastalık</b>
Endokrinopati	Hipoparatroidi, adrenal yetersizlik, kronik lenfositik troidit, DM, GH eksikliği
Enfeksiyon hastalıkları	Dermatofitoz, HSV, VZV, piyojenik enfeksiyonlar, sepsis, invaziv fungal enfeksiyonlar, dissemine M. avium enfeksiyonu
Gastrointestinal sistem	Malabsorbsiyon, demir eksikliği, hepatit
Hematolojik bozukluklar	Aplastik anemi, hemolitik anemi, pernisiyöz anemi, trombositopeni, nötropeni
Kanser	Timoma, orofarengeal tümörler
Ektodermal	Alopesi, vitiligo, dental displazi
Diğerleri	Pulmoner fibrozis, keratokonjunktivit

### **2.3.8. İmmün yetmezlik ile birlikte hepatik veno-oklüziv hastalık (VODI)**

Hepatik veno-oklüziv hastalık ile birlikte serum IgG, IgA ve IgM düzeylerinin azalması, *P. Jirovecii* pnömonisi, trombositopeni ve hepatosplenomegalinin eşlik ettiği nadir görülen OR geçişli, SP110 mutasyonunun neden olduğu bir bozukluktur (3,6).

### **2.3.9. Hoyeraal – Hreidarsson sendromu**

İntrauterin büyüme geriliği, mikrosefali, tırnak distrofisi, tekrarlayan enfeksiyonlar, pansitopeni, NK hücresinin sayı ve fonksiyonunda azalma ile T ve B lenfopenisinin eşlik ettiği, X'e bağlı geçiş gösteren nadir görülen bir bozukluk olup, DKC1 gen mutasyonu gösterilmiştir (3,49).



## 2.4. İMMÜN SİSTEMİN REGÜLASYON BOZUKLUĞUNA BAĞLI HASTALIKLAR

### 2.4.1. Albinizme eşlik eden immün yetmezlik

**a. Chediak Higashi Sendromu:** Chediak Higashi Sendromu (CHS) cilt, saç ve gözlerin değişken hipopigmentasyonu, kanama diyatezi, progresif nörolojik fonksiyon bozukluğu ve ciddi immünolojik yetmezlikle karakterize, OR kalıtım gösteren bir lizozomal depo hastalığıdır. Hastalıktan sorumlu gen LYST, 1. kromozom üzerinde bir proteini (CHS1) kodlar (4,5,71,72).

Oldukça nadir görülen hastalık bifaziktir. Hastalığın ilk fazı, hayatın ilk 10 yılında ölüme sonuçlanan immün yetmezlik tablosunu, ikinci fazı ise, değişik dokuların histiositik infiltrasyonu ile giden lenfoproliferatif bulgularını içerir. Periferik kanda lökositlerde ve kemik iliğindeki lökosit öncül hücrelerinde dev sitoplazmik granüler inklüzyonların görülmesi tanı koydurucudur. Ateş, yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali, pansitopeni ile karakterize akselere faz, olguların %85'inde görülür (4,5,71,72).

**b. Griscelli Sendromu:** Griscelli sendromu (GS) parsiyel albinizm ile immün yetmezliğin birlikte görüldüğü OR kalıtılan nadir bir hastalıktır. Hastaların çoğu 1 ay ile 8 yaş arasında tanı almaktadır. Lenfositler içindeki melanin granüllerinin bozuk transferi nedeniyle gümüş-gri rengi saç ve cilt rengi ise çoğunlukla hipopigmente, bazen de bronz olmaktadır (71-74).

Hemofagositoz, pansitopeni, sık enfeksiyon, değişken hücresele immün yetmezlik ve akselere fazlarla seyreden veya immün yetmezlik bulguları gözlenmeden nörolojik tutulumla giden bir hastalıktır. Erken dönemde HKHT yapılmazsa ölümcül olabilmektedir (71-75).

**c. Hermansky – Pudlak Sendromu:** Parsiyel albinizm, nötropeni, kanama diyatezi, hepatosplenomegali, fasiyal dismorfizm ve displastik asetebulum ile karakterize, AP3B1 gen mutasyonunun neden olduğu nadir bir PİY'dir (3,71).

#### **2.4.2. Ailevi hemofagositik lenfohistiositoz**

Ender görülen fatal, OR geçişli bir hastalıktır. T lenfosit ve makrofajların malign olmayan aktivasyonu ve RES’de birikimi ve hipersitokinemi erken çocukluk döneminde başlar (71).

Günümüze kadar 4 farklı form belirtilmiş olup bunların 3 tanesinde ilgili gen tanımlanmıştır; FHL-2 perforin gen mutasyonu (PRF1), FHL-3 UNC13D (MUNC13-4) gen mutasyonu ve FHL-4 syntaxin 11(STX11) gen mutasyonu sonucu gelişmektedir (71).

Ateş, ödem, hepatosplenomegali, pansitopeni, koagülasyon anormallikleri, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kemik iliği, lenf bezleri, dalak, karaciğer ve SSS’de hemofagositoz bulguları eşlik eder (71).

#### **2.4.3. Lenfoproliferatif sendrom**

X’e bağlı lenfoproliferatif sendrom (XLP) fulminan enfeksiyöz mononükleosis, disgammaglobulinemi ve lenfoma ile karakterize olup Purtilo sendromu olarak da bilinmektedir. Bu sendrom stoplazmik sinyal iletim proteini (SAP) kodlayan SH2D1A ve apoptozisi inhibe eden XIAP gen mutasyonu sonucu oluşmaktadır. Tek küratif tedavi yöntemi allojenik kök hücre naklidir. Hastalara ciddi bakteriyel ve viral enfeksiyonlardan korumak için düzenli IVIG infüzyonu yapılmalıdır (5,71-72).

#### **2.4.4. Otoimmün sendromlar**

**a. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom:** Kronik malign olmayan lenfadenopati, splenomegali ve otoimmün bulgularla seyreden, lenfosit apoptozisini sağlayan genlerdeki mutasyon sonucu gelişen OD ve OR geçişli olabilen bir sendromdur (5,71,76-79).

Bu sendroma yol açan genetik defektler CD95(Fas), CD95L(Fas ligand), Caspaz 10, Caspaz 8 ve NRAS olarak tespit edilmiş ve bu gen defektlerine bağlı olarak 5 grupta sınıflandırılmıştır (80-82).

Splenomegali %96 oranında en sık bulgudur. Bunu lenfadenopati ve hepatomegali takip etmektedir. İleri yaşlarda hipersplenizm nedeni ile

splenektomi gerekebilir. Otoimmün hemolitik anemi, ITP ve otoimmün nötropeni gibi otoimmün hastalıklar görülebilir. Coombs testi pozitifliği, ACA, ANA ve RF pozitifliği görülebilir. Daha nadir olarak Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, tiroit ve karaciğer karsinomu, ürtiker ve deri döküntüleri, vaskülit, artrit ve akciğer infiltrasyonu gözlenebilir. Tedavide kortikosteroidler, immünoşüpresif ajanlar kullanılabilir (71,77,83,84).

**b. APECED Sendromu:** Otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis ve ektodermal displaziden oluşan bu sendrom otoimmün regüle edilebilir gen mutasyonu (AIRE) sonucu gelişmektedir (5,69,71). Hastalarda hipoparatiroidizm, primer adrenokortikal yetmezlik, gonadal yetmezlik, pernisiyöz anemi ve DM görülebilmektedir. Ektodermal bulgular dış minesinde ve tırnaklarda görülür. Hastaların hepsinde kronik mukokütanöz kandidiyazis görülmektedir (69,71).

**c. IPEX Sendromu:** İmmün disregülasyon, poliendokrinopati ve enteropati ile karakterize X'e bağlı geçiş gösteren nadir bir PİY'dir. T hücre transkripsiyon faktörünü kodlayan FOXP3 gen mutasyonu sonucu gelişmektedir. Erken süt çocukluğu döneminde bulgu vermekte ve vakaların büyük çoğunluğu yaşamlarının ilk bir yılı içerisinde metabolik problemler ya da sepsisten kaybedilmektedirler. Dermatit, egzematöz, eritematöz, ekfoliyatif dermatit ve psöriasis benzeri cilt bulguları eşlik edebilmektedir (5,71,85).

**d. CD 25 Eksikliği:** IL-2R $\alpha$  gen defekti sonucu lenfoproliferasyon ve otoimmünitenin eşlik ettiği kombine immün yetmezlik tablosudur (5,71).

## 2.5. FAGOSİT SAYI VE FONKSİYON BOZUKLUKLARI

### 2.5.1. Şiddetli konjenital nötropeniler

Erken başlangıçlı şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar ve ağır persistan nötropeni ile karakterize, ilk kez Rolf Kostmann tarafından tanımlanmış nadir görülen bir hastalıktır. Hastalık, nötrofillerin kemik iliğindeki olgunlaşma sürecinde promyelositlerden myelosit basamağına geçişte duraklama sonucu meydana

gelmektedir. OD, OR, X'e bağlı ve sporadik formlar tanımlanmıştır. ELA2, GF11 ve HAX1 gen mutasyonları bildirilmektedir. Bu hastaların %10 kadarında myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi gelişebilmektedir (86-90).

### 2.5.2. Siklik nötropeni

Genellikle 21 günde bir gelişip 3-6 gün devam eden nötropeni ile karakterizedir. Bu dönemde ateş, aftöz stomatit, periodontit, cilt ve kulak enfeksiyonları, tiflit ve nadiren hayatı tehdit eden sepsis gibi enfeksiyonlar görülebilir. Tanı için 6-9 hafta boyunca haftada 3 defa kan sayımı yapılması önerilmektedir (86-88,91).

### 2.5.3. Lökosit adezyon molekül defektleri

Klinik olarak 30 günden geç düşen göbek kordonu, omfalit, süregen lökositoz ( $>15000/\text{mm}^3$ ), diş kaybı ve alveoler kemik rezorbsiyonuna yol açan destrüktif gingivit ve periodontit, *S.aureus*, *P.aeriginosa* ve *Klebsiella* ile tekralayan enfeksiyonlar ile karakterize bir hastalıktır. İlk kez 1979 yılında tanımlanmış olan bu hastalık günümüzde 3 grupta incelenmektedir. Hastalarda ITGB2, FUCT1 ve KINDLIN3 gen defektleri tanımlanmıştır. Hastaların periferik kanlarının akım sitometri ile incelenmesi CD18 ve ilişkili moleküllerin (CD11a, CD11b, CD11c) nötrofil ve diğer lökositler üzerinde ileri derecede azaldığını veya tamamen yokluğunu gösterir (5,86,87,92).

### 2.5.4. Kronik granümatöz hastalık (KGH)

KGH süperoksit oluşumunu sağlayan NADPH oksidaz enzim defekti sonucunda ortaya çıkan, hayatı tehdit eden yineleyen enfeksiyonlarla seyreden bir hastalıktır (86,87,93,94). En sık görülen fagositer sistem hastalıklarından biri olup 125.000 canlı doğumda bir görülür. NADPH oksidaz süperoksit radikallerinin oluşumunu ve solunumsal patlamanın gerçekleşmesini sağlayan bir enzimdir. NADPH oksidaz enzimini oluşturan proteinlerden iki farklı genetik geçiş ve 4 gen sorumlu tutulmaktadır. X'e bağlı geçişte CYBB; gp91<sup>phox</sup>, OR tipinde ise CYBA; p22<sup>phox</sup>, NCF1; p47<sup>phox</sup> ve NCF2; p67<sup>phox</sup> gen mutasyonları gösterilmiştir (5,86,93,95). Akciğer, cilt, lenf nodları ve karaciğer en sık tutulan enfeksiyon bölgeleridir (86,94,96).

Katalaz pozitif mikroorganizmalar (*S. auerus*, *Serratia* vb.) ve *Aspergillus* gibi mantarlarla enfeksiyonlar sıklıkla görülür (86,96). Mikroorganizmaların fagosite edildikten sonra solunumsal patlama ile öldürülememesi neticesinde hücre içinde persistansı, hücrel immüniteyi tetiklemekte ve granülom oluşumuna yol açmaktadır. Semptomlar genellikle 1 yaş öncesinde başlamaktadır. En sık akciğer enfeksiyonları görülmekte olup etken olarak mantarlar birinci sırayı almaktadır. Süpüratif lenfadenit, ciltaltı ve karaciğer abseleri, osteomyelit ve sepsis en sık görülen enfeksiyonlardır. *S. auerus* etkenli karaciğer absesi patognomoniktir. Bakteriyemi sık olmamakla birlikte görülür ve neden olan en sık etken *S. marcescens*, *B. cepacia*'dır. *Aspergillus* enfeksiyonlarında ateş yükselmeyip, sedimentasyon normal olabilmektedir. Mide çıkışı ve üriner kanal obstrüksiyonu görülebilir. Sedimentasyon, enfeksiyonların seyri ve tekrarında faydalı bir laboratuvar parametresidir. Tanı süperoksit üretiminin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Nitroblue tetrazolium (NBT) testi ve dihidrorodamin akım sitometrisi testi tanıda kullanılan testler arasındadır. Tedavide trimetoprim-sülfametaksazol, itrakonazol profilaksisi ve interferon gama (IFN $\gamma$ ) verilmektedir. Seçilen vakalarda HKHT önerilir (86,91-96).

#### **2.5.5. Myeloperoksidaz eksikliği (MPO)**

OR geçişli, tam eksikliği 4000'de bir, kısmi eksikliği 2000'de bir oranında görülen bir fagosit hastalığıdır (94). KGH'dan farklı olarak MPO eksikliği olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Tanı tesadüfen veya aile taramasında konulur. Ciddi ve yineleyen mukokütanöz, meninks ve kemik enfeksiyonları veya sepsis olabilir (86,94).

## **2.6. DOĞAL (INNATE) İMMÜN SİSTEMDE EKSİKLİK İLE SEYREDEN HASTALIKLAR**

### **2.6.1. Anhidrotik ektodermal displazi ile birlikte giden immün yetersizlik**

X kromozomunda bulunan IKK-gamma (NEMO) genindeki mutasyonlar sonucu gelişen, sık enfeksiyon, düşük IgG düzeyleri, değişken derecede yüksek

IgM düzeyleri ve antikor yanıtında eksiklik ile karakterize bir hastalıktır. Hastalar fasiyal dismorfizm, seyrek saç, dişlerin geç çıkması, konik dişler ve ter bezlerinde anormalliklerle başvurabilirler (97-99).

### **2.6.2. WHIM sendromu**

Siğil, hipogammaglobulinemi, enfeksiyonlar ve myelokathexisten oluşan nadir bir hastalıktır. Kemokin reseptör geni CXCR4'deki mutasyon sonucu gelişmektedir. Myelokathexis kemik iliğinde lökosit retansiyonu anlamına gelmektedir. Bu durumda kemik iliği rezervi çok olmasına rağmen belirgin kronik nötropeni gözlenmektedir (5,97).

## **2.7. OTOİNFLAMATUVAR BOZUKLUKLAR**

Genellikle monogenik olarak kalıtılan defektler nedeniyle enfeksiyöz veya otoimmün bir mekanizmaya bağlı olmadan gelişen, periyodik ateş ve inflamasyon ile karakterize bir grup hastalıktır.

### **2.7.1. Ailevi akdeniz ateşi**

İlk tanımlanan ve en sık görülen otoinflamatuar hastalık olup, tekrarlayan ateş, serozit ve eşlik eden inflamatuvar faz cevabı ile karakterizedir. Pyrin isimli proteini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlar sonucu oluşur (100,101). Ülkemizdeki en sık kalıtsal hastalıktır; bir çalışmada sıklığının en az 1075'de bir ve taşıyıcılığın 1/5 kadar olduğu gösterilmiştir (102).

Klinik olarak tipik ataklar ½-3 gün sürer. Serozit karın ağrısı, göğüs ağrısı veya eklem bulguları ile kendini gösterir. Bu dönemde akut faz reaktanları da yükselir. Ayak bileği etrafında erizipel benzeri eritem tipik cilt bulgusudur ancak her hastada görülmeyebilir. Hastalığın en önemli komplikasyonu sekonder amiloidozdur. Tedavide kolşisin kullanılmaktadır (100,101).

### **2.7.2. Tümör nekrozis faktör (TNF) reseptörü ilişkili periyodik ateş sendromu (TRAPS)**

Klinik olarak karın ağrısı, plörezi, miyalji, artrit, döküntü ve periorbital

ödemin eşlik edebildiği sıklıkla bir haftadan uzun süren ateşli dönemler ile karakterizedir. Hastalık kromozom 12'de TNF'ün reseptörünü kodlayan TNFRSF1A genindeki mutasyon nedeni ile oluşmaktadır **(100,101)**.

### **2.7.3. Hiper IgD sendromu**

Mevalonat kinaz proteinindeki mutasyonlar ile ilişkili, sıklıkla yüksek IgD düzeyi ile karakterize OR geçişli bir hastalıktır. Klinik olarak 3-7 günlük ateş, poliartralji, karın ağrısı, ishal, makülopapüler döküntü ve lenfadenopati dönemleri ile karakterizedir **(100,101)**.

### **2.7.4. Cryopyrin mutasyonları ile giden otoinflamatuvar hastalıklar**

Bu grupta 3 hastalık yer almaktadır;

1. Ailesel soğukla indüklenen otoinflamatuvar sendrom (FCAS)
2. Muckle – Wells sendromu (MWS)
3. Neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık (NOMID) / kronik infantil nörolojik kütanöz artiküler (CINCA) sendromu

Bu 3 otoinflamatuvar hastalık cryopyrin proteinini kodlayan CIAS1 genindeki mutasyon sonucu gelişmektedir. Tüm formlarda ateş ve kaşıntısız ürtiker vardır. FCAS'ta soğukla karşılaşma sonrası ataklar başlar ve artrit, lökositoz görülebilir. MWS'da sensorinöral işitme kaybı ve amiloidoz görülebilir. NOMID'de ise ağır SSS tutulumu, optik atrofi, papil ödem, kronik aseptik menenjit, mental retardasyon ve fasiyal displazi görülebilmektedir **(100,101)**.

### **2.7.5. Diğer nadir görülen otoinflamatuvar hastalıklar**

PAPA sendromu piyojenik steril artrit, pyoderma gangrenozum ve akne ile karakterize PSTPIP1 gen mutasyonu sonucu gelişen bir hastalıktır **(100)**.

Blau sendromu üveit, granümatöz sinovit, kamptodaktili, döküntü ve kranial nöropati ile karakterize olup, NOD2 gen mutasyonu tanımlanmıştır **(100)**.

Majeed sendromu kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, konjenital diseritropoetik anemi ve kütanöz inflamatuvar bozukluklar ile karakterizedir,

LPIN2 gen mutasyonu sorumlu tutulmuştur **(100)**.

DIRA neonatal başlangıçlı steril multifokal osteomyelit, periostit ve püstülozis ile karakterize, IL1RN gen mutasyonu sonucu IL-1 reseptör antagonisti eksikliği sonucu gelişmektedir **(100)**.

## **8. KOMPLEMAN EKSİKLİKLERİ**

En nadir görülen immün yetmezlik olup, tüm immün yetmezliklerin %1-3'ünü oluşturmaktadır. Kompleman proteinlerinin eksikliklerinin büyük bir çoğunluğu OR kalıtımla geçmektedir. C1-C4 eksikliğinde otoimmün hastalıklar ve piyojenik enfeksiyonlara eğilim artmıştır. Distal kompleman komponent eksikliklerinde (C5-C9) ise *Neisseria* enfeksiyonları sıklıkla görülmektedir. C3 eksikliğinde enfeksiyonlar, tekrarlayan pnömoni, menenjit ve peritonit şeklindedir. Hastalığın kliniği antikor yapım defektini taklit edebilir. Tanı CH50 kullanılarak konur. Tedavide, proflaktik antibiyotik, kapsüllü mikroorganizmalara karşı spesifik aşılama uygulanır. Romatizmal hastalık varsa immün süpresyon uygulanabilir **(103-107)**.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Pediatrik İmmunoloji Bilim Dalında Ocak 1990 – Ocak 2010 tarihleri arasında primer immün yetmezlik tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların dosya bilgileri ve immünoloji takip kartları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, yakınmalarının başladığı yaş ve tanı yaşları, klinik özellikleri, aile öyküsü, laboratuvar bulguları incelendi. Hastaların yakınmalarının başlangıç yaşı ve tanı konulma yaşı ay olarak belirlendi.

Hastaların soygeçmiş özellikleri kapsamında anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik öyküsü ve ailede benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk öyküsü sorgulandı. Akraba evliliği birinci dereceden (kardeş çocukları), ikinci dereceden (kardeş torunları), üçüncü derece (daha uzak) akrabalıklar olmak üzere sınıflandırıldı. Hastaların başvuru anındaki boy ve vücut ağırlığını içeren fizik muayene bulguları kaydedildi. Boy ve vücut ağırlığının sağlıklı Türk çocuklarında cinsiyete göre belirlenmiş kantitatif değerlerin 3 persentil altında olması büyüme geriliği olarak kabul edildi (108).

Hastaların laboratuvar testlerinden tam kan sayımında hemoglobin değeri, lökosit, mutlak nötrofil, mutlak lenfosit, eozinofil ve trombosit sayılar, serum immünglobulin düzeyleri ve periferik kan lenfosit alt grupları yaşa göre normal düzeyleri ile karşılaştırılarak kaydedildi. Mutlak lenfosit sayısı iki yaşın altında 3000/mm<sup>3</sup>'den ve

iki yaşın üzerinde 1500/mm<sup>3</sup>'den düşük ise lenfopeni, n6trofil sayısı 1500 /mm<sup>3</sup>'den düşük ise n6tropeni, eozinofil sayısı 500/mm<sup>3</sup>'den y6ksek ise eozinofili ve trombosit sayısı 150,000/mm<sup>3</sup>'den düşük ise trombositopeni olarak değerlendirildi (**109,110**). Bununla birlikte hastalara yapılan radyolojik g6r6nt6lemeler ve enfeksiyon anında uygun koşullarda alınan k6lt6rlerde 6retilen mikroorganizmalar kaydedildi.

Hastalara verilen tedaviler, d6zenli poliklinik kontrol6ne gelip gelmedikleri, izlemleri sırasında gelişen komplikasyonlar ve kaybedilen hastaların 6l6m nedenleri kaydedildi.

Tekrarlayan 6st ve/veya alt solunum yolu enfeksiyonları, otitis media ve tekrarlayan akut gastroenterit 6yk6s6 olan hastalarda s6t 7ocuğunun ge7ici hipogammaglobulinemisi i7in řu kriterler arandı.

- 1- Başvuruda yaşı  $\leq 5$  yaş olan hastalar
- 2- Bir veya daha fazla maj6r Ig'nin (IgG, A, M) serum d6zeyinin yaşa g6re olması gereken değerlerin 2 SD'nun altında olması.
- 3- H6cresel imm6nitenin sağlam olması, klinik ve laboratuvar tetkikleri ile diğer imm6n yetmezlik sendromlarının olmaması (**6,111**)

Serum IgM ve IgG değerlerinin normal fakat serum IgA d6zeyinin yaşa g6re belirlenmiş referans değerlerin 2 SD'nun altında olması kısmi IgA eksikliği, serum IgA d6zeyinin <7 mg/dl olması ise selektif IgA eksikliği olarak kabul edildi (**6**).

IgM eksikliği tanısı, serum IgM d6zeyinin d6ř6kl6ę6 yanı sıra serum IgA ve IgG değerlerinin normal olması ile konuldu. Serum IgM d6zeyinin yaşa g6re belirlenmiş referans değerlerin 2 SD'nun altında olması kısmi IgM eksikliği, serum IgM d6zeyinin infant ve 7ocuklarda <20 mg/dl veya 2 SD'nun altında olması selektif IgM eksikliği olarak kabul edildi (**112**).

CVID tanısı, ESID kriterlerine g6re konuldu (**113**). D6rt yaşın 6zerindeki hastalarda serum immunoglobulin (IgG, A ve M) d6zeylerinden en az bir veya ikisinin yaşa g6re normal değerlerin 2 SD'nun altında olması, aşılara antikor yanıtının d6ř6kl6ę6 ve periferik kanda B lenfositlerin varlığı ile birlikte diğer hipogammaglobulinemi nedenlerinin dışlanması tanıda esas alındı.

Bruton hastalığı tanısı, ESID kriterlerine göre konuldu (113). Erkek hastalarda CD19+ lenfositlerin %2'nin altında olması ve aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması ile konuldu:

- 1 - İlk 5 yaşta tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar,
- 2 - Serum IgG, IgM ve IgA düzeylerinin yaşa göre normal değerlerin 2 SD'nun altında olması,
- 3 - İzohemaglutininin yokluğu ya da aşılara zayıf yanıt,
- 4 - Hipogammaglobulinemi yapan diğer nedenlerin dışlanması.

Hastanın kız cinsiyete sahip olması durumunda ise OR geçişli agammaglobulinemi tanısı konuldu.

İzole IgG alt grup eksikliği tanısı ise, bir veya birkaç IgG alt grup düzeyinin yaşa göre olması gereken değerlerin 2 SD altında olması ile konuldu.

Hiper IgM sendromu tanısı IgG, A ve E düzeyleri düşük iken IgM düzeyinin normal veya yüksek olması ile konuldu.

Kombine immün yetmezlik, Ataxia-Telenjiektazi, 22q11 delesyon sendromu ve diğer hastalıkların tanısı ESID kriterlerine göre konuldu (113).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik laboratuvarında çalışılmaması nedeni ile hastaların mutasyon analizleri yapılamadı. Bununla birlikte mutasyon analizi dış merkezlerde çalışılan hastaların mutasyon analiz sonucu kaydedildi.

**İstatistik yöntem:** Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi 'SPSS for Windows, Version 16.0, SPSS Inc, U.S.A' paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Hastaların özellikleri ve bulguları için deskriptif istatistiksel değerlendirme yapıldı. Sonuçları ortanca, minimum, maksimum şeklinde verildi.

## 4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı tarafından Ocak 1990 - Ocak 2010 tarihleri arasında 20 yıllık dönemde primer immün yetmezlik tanısı ile takip ve tedavi edilen toplam 538 hastanın dosya bilgileri ve immünoloji takip kartları değerlendirildi.

Hastaların 310'u (%57.6) erkek, 228'i (%42.4) kız idi. Erkek/kız oranı 1.36 olarak bulundu. Hastaların yakınmalarının başlama yaşının ortalama 15 ay (1 – 192) ve tanı konulma yaşının ortalama 30 ay (1 – 210) olduğu saptandı. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 4.1**'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1:** Hastaların demografik özellikleri

	Erkek	Kız	Toplam
n, (%)	310 (%57.6)	228 (%42.4)	538
Yakınmaların başlangıç yaşı *	15 (1-192)	18 (1-180)	15 (1-192)
Tanı yaşı*	30 (1-192)	36 (1-210)	30 (1-210)
Yakınma ile tanı arasında geçen zaman*	21.3 (1-168)	20.4 (1-96)	20.9 (1-168)

\* ay, ort (min-maks)

Hastaların polikliniğe başvurma yakınmaları genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar idi. Hastaların başlıca başvuru nedenlerinin %27.9 tekrarlayan pnömoni (n:134), %16.9 otit (n:91) ve %13.9 sinüzit (n:75) olduğu saptandı. Yirmi bir hastanın (%3.7) her

hangi bir yakınması olmadığı ve tarama nedeni ile tanı aldığı tespit edildi. Hastaların başvuru yakınmalarının dağılımı **Tablo 4.2**'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2:** Hastaların başvuru yakınmalarının dağılımı

<b>Başvuru yakınması</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
Pnömoni	149	27.9
Otit	91	16.9
Sinüzit	75	13.9
Bronşial astım	58	10.8
Moniliazis	24	4.4
Kronik ishal	22	4.1
Abse	21	3.8
Ataksi	18	3.3
İYE	14	2.5
Oral aft	11	2.0
Egzema	11	2.0
Sepsis	6	1.1
SSS enfeksiyonu	3	0.5
Anormal diş gelişimi	2	0.3
Septik artrit	1	0.1
Osteomyelit	1	0.1
Yakınması olmayan	21	3.7
<b>Toplam</b>	<b>538</b>	<b>100</b>

Hastaların %77.8'inin (n:417) antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler grubunda olduğu belirlendi. Hastalarımızın primer immün yetmezliklere göre dağılımı **Tablo 4.3**'de gösterilmiştir.

Hastaların %34.1'inde (n:183) anne-baba arasında akraba evliliği olduğu tespit edildi. Akraba evliliklerinin %7.6'sı (n:41) 1. derece, %10.1'i (n:54) 2. derece, %16.4'ü (n:88) 3. dereceden akraba olduğu saptandı. En sık akraba evliliğinin %65.2 (n:15) kombine T ve B hücre yetmezliğinde olduğu saptandı. Hastaların %8'inde (n:43) kardeş ölüm öyküsü ve %7.4'ünde (n:40) ailede immün yetmezlik olduğu tespit edildi. Hastaların soygeçmişleri ile ilgili özellikler **Tablo 4.4**'de verilmiştir.

**Tablo 4.3:** Hastalarda primer immün yetmezlik dağılımı

Hastalık	n	(%)	Kız	Erkek
<b>1. Antikor eksiklikleri</b>	<b>417</b>	<b>77.8</b>	<b>179</b>	<b>238</b>
Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi	217	40.5	91	126
IgA eksikliği	126	23.5	62	64
Hipogammaglobulinemi	32	6.0	18	14
IgM eksikliği	15	2.8	3	12
IgG alt grup eksiklikleri	13	2.4	6	7
Sık değişken immün yetmezlik (CVID)	10	1.9	2	8
Bruton hastalığı	5	0.9	-	5
Hiper IgM sendromu	2	0.4	-	2
<b>2. Kombine T ve B hücre yetmezlikleri</b>	<b>23</b>	<b>4.3</b>	<b>10</b>	<b>13</b>
Ağır kombine immün yetmezlikler	21	3.9	9	12
Omenn sendromu	2	0.4	1	1
<b>3. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler</b>	<b>48</b>	<b>8.9</b>	<b>22</b>	<b>26</b>
Ataksi – telenjiektazi	20	3.7	10	10
Hiper IgE sendromu	10	1.9	3	7
Kronik mukokütanöz kandidiyazis	8	1.5	3	5
DiGeorge sendromu	3	0.6	1	2
Wiskott – Aldrich sendromu	2	0.4	-	2
Nijmegen Breakage sendromu	1	0.2	1	-
Bloom sendromu	1	0.2	1	-
Kıkırdak saç hipoplazisi	1	0.2	1	-
<b>4. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar</b>	<b>5</b>	<b>0.9</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Griscelli sendromu	3	0.5	1	2
Otoimmün Lenfoproliferatif sendrom (ALPS)	2	0.4	1	1
<b>5. Fagositer sayı ve fonksiyon bozuklukları</b>	<b>41</b>	<b>7.6</b>	<b>14</b>	<b>27</b>
Lökosit Adezyon Defekti (LAD)	14	2.6	4	10
Kronik granulomatöz hastalık (KGH)	7	1.3	1	6
Siklik nötropeni	16	3.0	7	9
Kostmann sendromu	2	0.4	-	2
<b>6. Doğal (innate) immün sistemde eksiklikle seyreden hastalıklar</b>	<b>2</b>	<b>0.3</b>	<b>-</b>	<b>2</b>
Anhidrotik Ektodermal Displazi	2	0.3	-	2
<b>7. Kompleman eksiklikleri</b>	<b>3</b>	<b>0.5</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
C3 eksikliği	1	0.2	-	1
C4 eksikliği	2	0.3	2	-
<b>Toplam</b>	<b>538</b>	<b>100</b>	<b>228</b>	<b>310</b>

**Tablo 4.4:** Hastaların soygeçmiş özellikleri

<b>Akrabalık</b>	Var: %34.1 (n:183)	1. derece akrabalık	%7.6 (n:41)
	Yok: %65.9 (n:355)	2. derece akrabalık	%10.1 (n:54)
		3. derece akrabalık	%16.4 (n:88)
<b>Tanılara göre akrabalık dağılımı</b>	T ve B hücre yetmezliği		%65.2 (n:15)
	İmmün disregülasyon		%50 (n:2)
	Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik		%48.9 (n:23)
	Fagosit sayı ve fonksiyon bozukluğu		%39 (n:16)
	Kompleman eksikliği		%33.3 (n:1)
	Antikor eksikliği		%30.2 (n:126)
<b>Kardeş ölüm hikayesi</b>	Var: %8 (n:43)	1 kardeş	%5.4 (n:29)
	Yok: %92 (n:492)	2 kardeş	%0.9 (n:5)
		3 kardeş	%1.1 (n:6)
		4 kardeş	%0.2 (n:1)
		5 kardeş	%0.2 (n:1)
		6 kardeş	%0.2 (n:1)
<b>İmmün yetmezlikli kardeş</b>	Var: %7.4 (n:40)	Diğer iyi tanımlanmış	
	Yok: %92.6 (n:498)	immün yetmezlik	%2.2 (n:12)
		Antikor eksikliği	%2.1 (n:11)
		T ve B hücre yetmezliği	%1.3 (n:7)
		Fagosit fonksiyon bozukluğu	%1.3 (n:7)
		Bilinmiyor	%0.3 (n:2)

Hastaların tanı anındaki fizik muayene bulgularına göre %10.2'sinde (n:55) hepatomegali, %3.1'inde (n:17) splenomegali ve %8.3'ünde (n:45) lenfadenomegali olduğu saptandı. Hastaların %11.2'sinde (n:60) vücut ağırlığı ve %8.4'ünde (n:45) boy ölçümlerinin 3 persentil altında olduğu tespit edildi.

Hastaların başlangıçtaki tam kan sayım değerleri incelendiğinde en sık anemi (%40.8, n:219) tespit edildi. Hastaların tam kan sayımı ile ilgili özellikleri **Tablo 4.5'**de sunulmuştur.

**Tablo 4.5:** Hastaların tanı anındaki tam kan sayım özellikleri

	<b>Kız (n,%)</b>	<b>Erkek (n,%)</b>	<b>Toplam</b>	<b>(%)</b>
<b>Anemi</b>	97 (%44.2)	122 (%55.8)	219	%40.8
<b>Lenfopeni</b>	30 (%38.4)	48 (%61.6)	78	%14.5
<b>Nötropeni</b>	18 (%41.8)	25 (%58.2)	43	%8.0
<b>Trombositopeni</b>	11 (%50)	11 (%50)	22	%4.1
<b>Eozinofili</b>	9 (%47.4)	10 (%52.6)	19	%3.5

Yüz kırk iki hastaya (%26.5) tüberkülin deri testi (TDT) yapıldığı saptandı. Bunların 81'inde (%15.1) anerji geliştiği, 12 hastada (%2.3) 10mm ve üzeri endürasyon saptandığı ve anti-tüberküloz tedavi verilmiş olduğu belirlendi.

Otuz yedi hastaya (%6.9) BT ile görüntüleme yapıldığı; 15 hastada bronşektazi, 3 hastada atelektazi ve 19 hastada ise fibrotik değişiklikler, buzlu cam görünümü ve peribronşial kalınlaşma olduğu saptandı.

Yüz otuz bir hastanın (%24.4) farklı zamanlarda enfeksiyon anında uygun şartlar altında alınan kültürlerinde üreme olduğu tespit edildi. Antikor eksikliği tanısı ile takip edilen hastaların %21.5'inde (n:90), T ve B hücre yetmezliği olan hastaların %47.8'inde (n:11), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikli hastaların %29.7'sinde (n:14), immün disregülasyon tanısı konulmuş hastaların %33.3'ünde (n:1), fagosit sayısı ve fonksiyon bozukluğu tanılı hastaların %36.5'inde (n:15) üreme olduğu tespit edildi. Hastalarda üreyen mikroorganizmaların dağılımı **Tablo 4.6'**da gösterilmiştir.

Hastaların %50'sinin (n:268) halen takipte olduğu, diğer yarısının ise poliklinik kontrolüne düzenli gelmediği tespit edildi. İki yüz elli dokuz hastanın (%48.3) prognozu konusunda bilgi elde edilemedi. On dört hastanın (%77.7) sepsis, iki hastanın (%11.1) aspirasyon pnömonisi, bir hastanın karaciğer yetmezliği (%5.6) ve bir hastanın da (%5.6) menenjit nedeni ile (toplam 18 hasta, %3.3) kaybedildiği saptandı. Ölen hastaların tanılarına bakıldığında iki hastanın (%8.7) T ve B hücre yetmezliği olan hasta grubunda, beş hastanın (%1.2) antikor eksikliği olan hasta



grubunda, beş hastanın (%10.6) diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikli hasta grubunda, dört hastanın (%9.8) fağosit sayı ve fonksiyon bozukluğu olan hasta grubunda ve iki hastanın (%40) immün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar grubunda olduğu saptandı.

**Tablo 4.6:** Hastalarda üreyen mikroorganizmaların dağılımı

<b>Mikroorganizma</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<i>H. İnfluenzae</i>	39	15.3
<i>S. Pneumoniae</i>	30	11.8
<i>C. Albicans</i>	27	10.7
<i>E. Coli</i>	25	10.0
<i>S. Aureus</i>	20	8.0
<i>G. Lamblia</i>	18	7.1
<i>H. Parainfluenzae</i>	18	7.1
<i>K. Pneumoniae</i>	16	6.2
<i>P. Aeruginosa</i>	15	6.0
<i>Proteus</i>	11	4.2
<i>Enterococcus</i>	6	2.4
<i>M. Tüberculosis</i>	5	2.0
<i>Aspergillus</i>	3	1.2
<i>Campylobacter</i>	3	1.2
<i>Acinetobacter</i>	3	1.2
<i>P. Jirovecii</i>	2	0.8
<i>K. Oxytaca</i>	2	0.8
<i>S. Marcescens</i>	2	0.8
<i>Salmonella</i>	2	0.8
<i>E. Closae</i>	2	0.8
<i>C. Parapsilosis</i>	1	0.4
<i>Brucella</i>	1	0.4
<i>E. Histolytica</i>	1	0.4
<i>Cryptococcus</i>	1	0.4
<b>Toplam</b>	<b>253</b>	<b>100</b>

Hastaların %11.2'sine (n:59) IVIG verildiği saptandı. Kostmann sendromu tanısı ile takip edilen hastada sepsis nedeni ile bir kez IVIG verildiği belirlendi. Hastaların %7.1'ine (n:38) antibiyotik profilaksisi ve %5.6'sına (n:30) antifungal profilaksi

verildiği saptandı. IVIG, antibiyotik ve antifungal profilaksi verilen hastaların tanı gruplarına göre dağılımı **Tablo 4.7**'de sunulmuştur.

**Tablo 4.7:** IVIG, antibiyotik ve antifungal profilaksi verilen hastaların tanı gruplarına göre dağılımı

Tanı	IVIG n(%)	Antibiyotik profilaksi n(%)	Antifungal profilaksi n(%)
Kombine T ve B hücre yetmezlikleri	10 (%43.5)	12 (%52.2)	11 (%47.8)
Doğal immün sistemde eksiklikle seyreden hastalıklar	-	1 (%50)	1 (%50)
Fagosit sayı ve fonksiyon bozuklukları	1 (%2.4)	8 (19.5)	8 (%19.5)
Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler	12 (%25.5)	6 (%12.8)	6 (%12.8)
Antikor eksiklikleri	36 (%8.6)	11 (%2.6)	4 (%1)

## Tanı gruplarına göre hastaların özellikleri

### I – Antikor Eksiklikleri

#### 1 – THI'li hastaların özellikleri

THI tüm immün yetmezlik içerisinde %40.5 ve antikor eksikliği olan grup içerisinde %52 (n:217) ile en sık görülen immün yetmezlik olduğu saptandı. Hastaların %58.2'si (n:121) erkek ve %41.8'i (n:87) kız olup erkek/kız oranı 1.39 idi. Hastaların yakınmalarının başladığı yaş kızlarda ortalama 12 ay (1 – 48) ve erkeklerde ortalama 9 ay (1 – 36), tanı yaşlarının ise kızlarda ortalama 24 ay (6 – 48), erkeklerde ortalama 24 ay (6 – 54) olduğu tespit edildi.

Hastaların başlıca başvuru yakınmaları tekrarlayan pnömoni (%29.8), otit (%26.9) ve astım bulguları (%12.5) idi. Sepsis ve SSS enfeksiyonu gibi ciddi enfeksiyonlar birer hastada (%0.4) geliştiği saptandı. Dört hastanın (%1.8) başvuru yakınması olmadığı tespit edildi.

Hastaların %27.4'ünde (n:57) anne – baba arasında akraba evliliği olduğu tespit edildi. Hastaların 9'unda (%4.3) 1. derece, 20'sinde (%9.6) 2. derece ve 28'inde

(%13.5) 3. dereceden akrabalık olduğu saptandı. On bir hastada (%5.3) kardeş ölüm hikayesi, dokuz hastanın (%4.3) kardeşinde immün yetmezlik olduğu saptandı.

Hastaların tanı anındaki fizik muayene bulgularına göre %9.1'inde (n:19) hepatomegali, %0.4'ünde (n:1) splenomegali ve %5.7'sinde (n:12) lenfadenomegali saptandı. Hastaların %3.3'ünde (n:7) vücut ağırlığı ve %1.8'inde (n:4) boy ölçümlerinin 3 persentil altında olduğu tespit edildi.

Hastaların %3.8'inde (n:8) epilepsi, %3.8'inde (n:8) hipotroidi, %3.4'ünde (n:7) GÖR, %1.9'unda (n:4) çinko eksikliği, %1.5'inde (n:3) VUR, %1'inde (n:2) nefrolitiazis, %1'inde (n:2) Down sendromu ve %0.5'inde (n:1) mukopolisakkaridoz birlikteliği olduğu saptandı.

THI'li hastaların %38.4'ünde (n:80) anemi, %7.7'sinde (n:16) lenfopeni, %5.2'sinde (n:11) eozinofili, %6.7'sinde (n:14) nötropeni ve %2.4'ünde (n:5) trombositopeni tespit edildi.

Tüm hastalarda serum Ig'leri, %47'sinde (n:102) serum IgG alt grupları ve %62.6'sında (n:136) periferik kan lenfosit alt grupları bakıldığı tespit edildi. Periferik kan lenfosit analizleri, sağlıklı Türk çocuklarının normal değerleri ile kıyaslandı ve normal seviyelerde bulundu. Hastaların tanı anındaki serum Ig değerleri **Tablo 4.8'**de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8:** THI'li hastaların tanı anındaki serum Ig değerleri

<b>Ig değerleri</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
İzole IgG düşüklüğü	63	29.1
IgG ve IgA düşüklüğü	72	33.4
IgG, IgA ve IgM düşüklüğü	52	24.0
IgG ve IgM düşüklüğü	25	11.0
IgA ve IgM düşüklüğü	6	2.5
<b>Toplam</b>	<b>217</b>	<b>100</b>

Hastaların takipleri süresince enfeksiyon döneminde uygun koşullarda alınan kültürlerinde en sık *E. Coli* (%18.2), *Proteus* (%18.2) ve *K. Pneumoniae* (%18.2) ürettiği saptandı.

Hastaların 56'sına (%26.9) TDT yapıldığı; 26 hastada (%12.5) anerji geliştiği, 16 hastada (%7.7) 0–5mm ve 14 hastada (%6.7) 5–10mm endürasyon olduğu saptandı.

İki hastada (%0.8) BT ile görüntüleme yapıldığı, 1 hastada atelektazi ve 1 hastada ise alt zonlarda konsolidasyon olduğu saptandı.

Hastaların %2.4'üne (n:5) IVIG verildiği tespit edildi. 4 hastada enfeksiyon döneminde IVIG desteğinde bulunduğu, bir hastada alerjik reaksiyon geliştiği tespit edildi. Bir hastaya ITP nedeni ile IVIG verildiği saptandı.

Hastaların %48.1'inin (n:104) halen takipte olduğu, %51.9'unun (n:113) poliklinik kontrolüne gelmediği tespit edildi. Takipte olan hastaların 36'sında (%16.8) serum Ig düzeyleri ortalama 15 ay sonra (6 – 49) normal seviyelere ulaştığı saptandı. Altmış sekiz hastanın (%31.2) takiplerinde Ig seviyelerinde düşüklüğün devam ettiği saptandı. Bu hastaların 15'inde (%7.2) izole IgG, 5'inde (%2.4) IgA ve IgM, 12'sinde (%5.8) IgG ve IgM, 5'inde (%2.4) IgG ve IgA ve 13'ünde (%6.3) IgG, IgA ve IgM seviyelerinde düşüklüğün devam ettiği saptandı. Takipteki hastaların altısında (%2.5) izole IgG eksikliği, altısında (%2.5) selektif IgA eksikliği ve yedisinde (%3.3) izole IgM eksikliği geliştiği belirlendi. Yüz üç hastanın (%49.5) prognozu konusunda bilgi elde edilemedi. İki hastanın (%1.0) sepsis ve bir hastanın (%0.5) aspirasyon pnömonisi nedeni ile toplam üç hastanın (%1.2) kaybedildiği saptandı.

Hastaların takibinde 18 hastada (%8.7) pnömoni, 42 hastada (%20) tekrarlayan ÜSYE, 9 hastada (%4.4) febril konvülsiyon, birer hastada akciğer tüberkülozu, ITP ve KBY geliştiği saptandı.

## **2- İmmünglobulin A eksikliği olan hastaların bulguları**

İmmünglobulin A eksikliği tüm hastalar içerisinde %23.5 ve antikor eksikliği olan grup içerisinde %30.2 (n:126) ile ikinci sıklıkta olduğu görüldü. Hastaların demografik bulguları incelendiğinde 64 (%51.3) hastanın erkek, 62 (%48.7) hastanın kız ve erkek/kız oranınının 1.03 olduğu saptandı. Hastaların yakınmalarının başladığı yaş, kızlarda ortalama 36 ay (1 – 120), erkeklerde ortalama 27 ay (3 – 120) ve tanı yaşlarının kızlarda ortalama 72 ay (7 – 156), erkeklerde ortalama 63 ay (5 – 180) idi.

Hastaların başlıca başvuru yakınmaları sinüzit (%32.4), bronşial astım (%22.2) ve kronik ishal (%12.8) olduğu saptandı. Yedi hastanın epilepsi, iki hastanın Tip I DM, birer hastanın hipotroidi, laringomalazi, ve nefrolitiazis ile takipte olduğu belirlendi.

Hastaların %25.6'sında (n:30) anne – baba arasında akraba evliliği olduğu; dördünde (%3.4) 1. derece, 11'inde (%9.4) 2. Derece ve 15'inde (%12.8) 3. dereceden akrabalık olduğu saptandı. Altı hastada (%5.1) kardeş ölüm hikayesi ve üç hastanın (%2.6) kardeşinde immün yetmezlik olduğu belirlendi.

Hastaların tanı anındaki fizik muayene bulgularına göre %3.4'ünde (n:4) hepatomegali, %10.2'sinde (n:12) lenfadenomegali, %12'sinde (n:14) vücut ağırlığı ve %8.5'inde (n:10) boy ölçümlerinin 3 persentil altında olduğu saptandı.

Hastaların %36.7'sinde (n:43) anemi, %8.5'inde (n:10) lenfopeni, %4.8'inde (n:5) eozinofili, ve %2.5'inde (n:3) nötropeni tespit edildi.

Yirmi dört hastaya (%19) TDT yapıldığı belirlendi. Bunların 11'inde (%8.7) anerji geliştiği, bir hastada 20 mm tespit edilerek tedavi verildiği saptandı.

Beş hastada (%4) BT ile görüntüleme yapıldığı, 2 hastada bronşektazi ve 3 hastada pnömoni ile uyumlu bulgular olduğu tespit edildi.

Hastaların tümünde serum Ig'leri, %48.4'ünde (n:61) serum IgG alt grupları ve %46.2'sinde (n:57) periferik kan lenfosit alt grupları bakıldığı tespit edildi. Kırk dokuz hastada (%38.8) selektif düzeyde IgA eksikliği olduğu saptandı. Kısmi IgA eksikliği ile takipte olan hastaların 15'inde (%12.8) serum IgA düzeyinin normal düzeye ulaştığı belirlendi.

Hastaların takipleri süresince enfeksiyon döneminde uygun koşullarda alınan kültürlerinde en sık *G. Lamblia* (%25.9), *H. İnfluenzae* (%22.2), *S. Pneumoniae* (%14.8), *E. Coli* (%7.4) ve *P. Aeruginosa*(%7.4) ürettiği saptandı.

Hastaların %41'inin (n:52) halen takipte olduğu, %59'unun (n:74) poliklinik kontrolüne gelmediği tespit edildi. Altmış dokuz hastanın (%54.7) prognozu konusunda bilgi elde edilemedi. Takip edilen hastaların 12'sinde (%9.5) tekrarlayan ÜSYE, yedisinde (%5.5) Çölyak hastalığı, dördünde (%3.2) ASYE, üçünde (%2.4)

febril konvülsiyon, ikisinde (%1.6) HSP, ikisinde (%1.6) Hashimoto tiroiditi, ikisinde (%1.6) ARA, ikisinde (%1.6) akciğer tüberkülozu, birer hastada ise Steven Johnson sendromu, atopik dermatit, bronşektazi ve KBY geliştiği tespit edildi.

### **3 – Hipogammaglobulinemi tanılı hastaların özellikleri**

Hipogammaglobulinemi tanısı konulan hastaların tüm immün yetmezlikler içerisinde %6.6 ve antikör eksikliği olan grup içerisinde %7.7 (n:32) oranında görüldüğü tespit edildi. Hastaların %56.3'ü (n:18) erkek ve %43.8'i (n:14) kız olup erkek/kız oranı 1.28 idi. Hastaların yakınmalarının başlangıç yaşı ortalama 36 ay (2 - 180), tanı konulma yaşı ise ortalama 77.5 ay (6 – 210) idi.

Hastaların başlıca başvuru yakınmaları tekrarlayan pnömoni (%37.5), otit (%12.5) ve bronşial astım (%9.3) idi. Üç hastanın (%9.3) yakınmasının olmadığı tespit edildi.

Hastaların tanı anındaki fizik muayene bulgularına göre hepatomegali %9.3 (n:4) ve lenfadenomegali %9.3 (n:4) saptandı. Hastaların %15.6' sında (n:5) vücut ağırlığı ve %18.8'inde (n:6) boy ölçümlerinin 3 persentil altında olduğu tespit edildi.

Hastaların %50'sinde (n:16) anne – baba arasında; dördünde (%12.5) 1. derece, beşinde (%15.6) 2. derece ve yedisinde (%21.9) 3. dereceden akrabalık olduğu saptandı. Altı hastada (%18.7) kardeş ölüm hikayesi ve 2 hastanın (%6.3) kardeşinde immün yetmezlik olduğu saptandı.

Hastaların % 46.8'inde (n:15) anemi, %31.2'sinde (n:10) lenfopeni ve %3'ünde (n:1) nötropeni tespit edildi.

On bir hastaya (%34.4) TDT yapıldığı saptandı. Bunların altısında (%18.8) anerji geliştiği, beş hastada (%15.7) 5-10mm olduğu tespit edildi.

Yedi hastada (%21.9) BT ile görüntüleme yapıldığı, 3 hastada bronşektazi ve 4 hastada pnömoni ile uyumlu görünüm olduğu saptandı.

Hastaların tümünde serum Ig'leri, %56.2'sinde (n:18) serum IgG alt grupları ve %75'inde (n:24) periferik kan lenfosit alt grupları bakıldığı tespit edildi.

Hastaların takipleri süresince enfeksiyon döneminde uygun koşullarda alınan kültürlerinde en sık *H. Influenzae* (%25.0), *S. Aureus* (%18.8) ve *C. Albicans* (%15.6) ürettiği saptandı.

Hastaların %56.3'ünün (n:18) halen takipte olduğu, %43.7'sinin (n:14) poliklinik kontrolüne gelmediği tespit edildi. Hastaların %37.5'ine (n:12) IVIG verildiği saptandı. Üç hastaya (%9.4) antibiyotik ve antifungal profilaksi verildiği tespit edildi. On üç hastanın (%40.6) prognozu konusunda bilgi elde edilemedi. İki hastanın (%6.3) sepsis nedeni ile kaybedildiği saptandı.

Hastaların takibinde dört hastada (%12.5) bronşektazi, ikisinde (%6.2) lenfoma, ikisinde (%6.2) bronşial astım, birer hastada ise Çölyak hastalığı, GÖR, osteoporoz, hipotroidi, pyelonefrit, akciğer tüberkülozu ve vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi geliştiği belirlendi.

#### **4 - IgM eksikliği ile takip edilen hastaların özellikleri**

IgM eksikliği ile takip edilen hastalar tüm immün yetmezlikler içerisinde %2.8 ve antikor eksikliği olan grup içerisinde %3.6 (n:15) oranında görüldü. Hastaların %80'i (n:12) erkek ve %20'si (n:3) kız olup erkek/kız oranı 4 idi. Hastaların yakınmalarının başlangıç yaşı ortalama 24 ay (1 – 96), tanı yaşı ise ortalama 48 ay (12 – 122) idi.

Hastaların başlıca başvuru yakınmaları otit %33.3 (n:5), pnömoni %20 (n:3), sinüzit %20 (n:3), bronşial astım %13.3 (n:2), birer hastada İYE ve egzema idi.

Hastaların %20'sinde (n:3) anne – baba arasında 3. dereceden akrabalık olduğu saptandı. Bir hastanın kardeşinde antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlik olduğu tespit edildi.

Dört hastada anemi ve bir hastada lenfopeni olduğu saptandı. Hastaların tümünde serum Ig'leri, %33.3'ünde (n:5) serum IgG alt grupları ve %53.3'ünde (n:8) periferik kan lenfosit alt grupları bakıldığı tespit edildi.

Hastaların enfeksiyon dönemlerinde alınan kültürlerinden üçünde *K. Pneumoniae*, *E. Coli* ve *Proteus* ürettiği saptandı. Üç hastaya TDT yapıldığı, iki hastada anerji geliştiği ve bir hastada 5mm endürasyon olduğu saptandı.

Hastaların %66.7'sinin (n:10) halen takipte olduğu, %33.3'ünün (n:5) düzenli poliklinik kontrolüne gelmediği tespit edildi.

### **5 - IgG alt grup eksikliği tanısı ile takip edilen hastaların özellikleri**

IgG alt grup eksikliği tanısı ile takip edilen hastalar tüm immün yetmezlikler içerisinde %2.4 ve antikör eksikliği olan grup içerisinde %3.1 (n:13) oranında görüldü. Hastaların %53.8'i (n:7) erkek ve %46.2'si (n:6) kız olup erkek/kız oranı 1.16 idi. Hastaların yakınmalarının başlangıç yaşı ortalama 36 ay (6 – 144), tanı yaşı ise ortalama 72 ay (15 – 156) idi.

Hastaların başlıca başvuru yakınmaları tekrarlayan pnömoni %46.2 (n:6), sinüzit %38.4 (n:5) ve bronşektazi %15.4 (n:2) idi. İki hastanın tanı anında büyüme geriliği olduğu saptandı.

Hastaların %30.8'inde (n:4) anne – baba arasında; bir hastada 1. derece akrabalık, üç hastada 3. dereceden akrabalık olduğu saptandı. Bir hastada kardeş ölüm hikayesinin olduğu öğrenildi.

Yedi hastada anemi ve bir hastada lenfopeni olduğu saptandı. Hastaların tümünde serum Ig'leri ve serum IgG alt grupları ve %61.4'ünde (n:8) periferik kan lenfosit alt grupları bakıldığı tespit edildi. Sekiz hastada (%61.4) IgG<sub>2</sub>, üç hastada (%23.2) IgG<sub>1</sub>, birer hastada (%7.7) IgG<sub>2</sub> + IgG<sub>3</sub> ve IgG<sub>2</sub> + IgG<sub>4</sub> eksikliği saptandı.

Hastaların farklı zamanlarda alınan kültürlerinde *H. Influenzae* %30 (n:3), *S. Pneumoniae* %20 (n:2), *C. Albicans* %20 (n:2), *H. Parainfluenzae* %10 (n:1), *E. Coli* %10 (n:1) ve *Brucella* %10 (n:1) ürediği tespit edildi. Beş hastaya TDT yapıldığı, üç hastada anjerji ve iki hastada 5-10 mm endürasyon oluştuğu saptandı. Üç hastaya BT ile görüntüleme yapıldığı ve bronşektazi ile uyumlu olduğu tespit edildi.

Hastaların %30.8'inin (n:4) halen takipte olduğu, %69.2'sinin (n:9) düzenli poliklinik kontrolüne gelmediği tespit edildi. Takipteki bir hastada bronşektazi ve akciğer tüberkülozu, bir hastada romatoid artrit ve bir hastada hipotroidi geliştiği belirlendi. Takipte olmayan hastaların prognozu konusunda bilgi elde edilemedi. Dört hastaya IVIG ve bir hastaya antibiyotik profilaksi verildiği belirlendi.



## 6- Ortak değişken immün yetmezlik (CVID) hastaların bulguları

CVID tüm immün yetmezlikler içerisinde %1.9 ve antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlik içerisinde %1.9 (n:10) oranında görüldü. Hastaların 8'i (%80) erkek, 2'si (%20) kız ve erkek/kız oranı 4 idi. Yakınmalarının başlama yaşı ortalama 108 ay (1 – 156), tanı yaşı ortalama 160 ay (2 – 180) ve tanı konmada gecikme süresi 35.5 ay (0 – 128) olduğu saptandı. Hastaların başlıca başvuru yakınmaları tekrarlayan pnömoni %40 (n:4), bronşektazi %20 (n:2), ve birer hastada (%10) sinüzit, otit ve büyüme geriliği idi.

Hastaların tanı anındaki fizik muayenelerinde bir hastada hepatomegali, ikisinde splenomegali, birinde lenfadenomegali ve dört hastada büyüme geriliği olduğu saptandı. Beş hastada anemi, dört hastada lenfopeni ve bir hastada trombositopeni tespit edildi. Hastaların serum Ig değerleri ve periferik kan lenfosit alt grupları **Tablo 4.9'** da sunulmuştur.

**Tablo 4.9:** CVID'li hastaların Ig ve periferik kan lenfosit alt gruplarının dağılımı

Hasta No	Ig seviyeleri mg/dl			CD (%)					
	IgG	IgA	IgM	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8	CD19	CD16-56
1	332	44	47	74,6	31,2	30,2	4,3	15	21,9
2	92	6,67	9,7	70,5	33,6	38,3	0,87	18,6	10,9
3	503	31	65	62	37	26	1,42	4,1	4,3
4	267	6,67	8,47	59,1	33,8	29,6	1,14	11,1	16,1
5	155	6,67	8,44	83,5	18,2	52	0,35	14	40
6	251	7,04	63	74,4	25,9	50,8	0,5	14,8	14,4
7	270	6	3,75	88,5	25,1	59,7	0,42	7,2	4,5
8	67,5	6,6	7,37	77,9	39,6	38,6	1,02	18,5	18,5
9	371	7	25	60,1	14,6	27,8	0,52	26,7	30,2
10	253	7,83	4,1	12,3	3,5	18	0,19	8,1	74,6

Hastalarda enfeksiyon anında uygun şartlar altında alınan kültürlerinde en sık *H. Influenzae* (%22.3), *S. Pneumoniae* (%18.5) ve *H. Parainfluenzae* (%18.5) ürediği saptandı.

CVID hastalarında akraba evliliği oranı % 60 (n:6) idi. Bir hastada (%10) 1. derece, bir hastada (%10) 2. derece ve dört hastada (%40) 3. dereceden akrabalık olduğu belirlendi. Bir hastada kardeş ölüm öyküsü alındı.

Beş hastaya TDT yapıldığı, üç hastada anerji ve iki hastada 10-15 mm endürasyon olduğu saptandı. Beş hastaya BT ile görüntüleme yapıldığı ve bronşektazi ile uyumlu olduğu tespit edildi.

Hastaların %80'inin (n:8) halen takipte olduğu, %20'sinin (n:2) düzenli poliklinik kontrolüne gelmediği tespit edildi. Takipteki iki hastada fasial paralizi, iki hastada bronşektazi ve birer hastada Hashimoto tiroiditi, akciğer tüberkülozu, menenjit ve vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi geliştiği belirlendi. Takipte olmayan hastaların prognozu konusunda bilgi elde edilemedi. Sekiz hastaya IVIG ve bir hastaya antibiyotik ve antifungal profilaksi verildiği saptandı.

## **7- Bruton hastalığına sahip hastaların bulguları**

Bruton hastalığı tüm immün yetmezlikler içerisinde %0.9 ve antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlik içerisinde %1.2 (n:5) oranında görüldü. Hastaların hepsi erkek idi. Yakınmalarının başlama yaşı ortalama 21 ay (6 – 30), tanı yaşı ortalama 24 ay (21 – 36) idi. Hastaların başlıca başvuru yakınması tekrarlayan pnömoni %40 (n:2), otit %40 (n:2) ve bir hastada bronşial astım idi. Hastaların başlangıç fizik muayenesinde bir hastada hepatosplenomegali ve iki hastada büyüme geriliği saptandı.

Bir hastada anne - baba arasında 3. dereceden akrabalık olduğu saptandı. Ailelerde kardeş ölüm öyküsü ya da immün yetmezlik saptanmadı. İki hastada anemi ve iki hastada lenfopeni saptandı. Üç hastaya TDT yapıldığı, iki hastada anerji ve bir hastada 5mm endürasyon olduğu saptandı. Bruton hastalarından farklı zamanlarda uygun şartlar altında alınan kültürlerde birer hastada *H. Influenzae*, *E. Coli*, *P. Aeruginosa*, *C. Parapsilosis*, *Campylobacter* ve *Cryptococcus* ürediği saptandı.

Hastaların %60'ının (n:3) halen takipte ve düzenli IVIG aldığı, %40'ının (n:2) düzenli poliklinik kontrolüne gelmediği tespit edildi. Takipteki bir hastada ampiyem ve bir hastada epilepsi geliştiği belirlendi. Takipte olmayan hastaların prognozu konusunda bilgi elde edilemedi. Bir hastaya antibiyotik profilaksi verildiği saptandı.

### **8- Hiper IgM tanılı hastaların bulguları**

Hiper IgM sendromu 2 hastada saptandı, bu hastaların ikisinde erkek idi. Yakınmalarının başlama yaşları 5 ve 36 ay ve tanı yaşları 14 ve 80 ay idi. Bir hastanın tekrarlayan pnömoni diğer hastanın cilt enfeksiyonu yakınması ile başvurduğu belirlendi. Bir hastada anne – baba arasında 3. dereceden akrabalık olduğu saptandı. Hastaların birinde anemi (Hb: 10.2gr/dl) diğerinde lenfopeni (850/mm<sup>3</sup>) tespit edildi. Hastalarda IgM değerleri sırası ile 381 ve 511mg/dl olarak saptandı. Hastalardan enfeksiyon anında uygun şartlar altında alınan kan kültüründe bir hastada *H. Influenzae*, idrar kültüründe iki defa *E. Coli* üremesi saptandı. İki hastanın da düzenli poliklinik kontrolüne geldiği, bir hastaya IVIG ve antibiyotik profilaksi verildiği saptandı. Bir hastada akciğer tüberkülozu, ülseratif kolit ve bronşektazi diğer hastada ise çinko eksikliği geliştiği belirlendi.

## **II - Kombine T ve B hücre yetmezlikleri**

### **1 – Kombine immün yetmezlik tanılı hastaların özellikleri**

Tüm immün yetmezlikler içerisinde %3.9 (n:21) oranında görüldüğü saptandı. Hastaların %57.1'i (n:12) erkek, %42.9'u (n:9) kız ve erkek/kız oranı 1.33 idi. Yakınmalarının başlama yaşı ortalama 4 ay (1 – 120) ve tanı konulma yaşı ortalama 6 ay (1 – 144) olarak saptandı.

Hastaların başlangıç yakınmaları tekrarlayan pnömoni %57.1 (n:12), kronik ishal %23.8 (n:5), moniliazis %9.5 (n:2), otit %4.8 (n:1) ve SSS enfeksiyonu %4.8 (n:1) idi. Hastaların tanı anındaki fizik muayenelerinde 11 hastada (%52.3) hepatomegali, bir hastada hepatosplenomegali, bir hastada lenfadenomegali ve 12 hastada (%57.1) oral monilia plakları olduğu tespit edildi. Hastalardan %38.1'inin (n:8) vücut ağırlığı ve %19'unun (n:4) boy ölçümlerinin 3 persentil altında olduğu saptandı.

Hastaların %66.7'sinde (n:14) anne ve babaları arasında; beş hastada (%23.8) 1. derece, bir hastada (%4.8) 2. derece ve sekiz hastada (%38.1) 3. dereceden akrabalık olduğu saptandı. Altı hastada (%28.6) kardeş ölüm hikayesi olduğu; dört hastada bir kardeşin, bir hastada iki kardeşin ve bir hastada üç kardeşin öldüğü belirlendi. Beş hastanın kardeşinde immün yetmezlik olduğu, bunların dördünde hücre sel immün yetmezlik ve birinde antikor eksikliği olduğu saptandı.

Hastaların %66.6'sında (n:14) anemi, %76'sında (n:16) lenfopeni, %23.8'inde (n:5) nötro peni ve %9,5'inde (n:2) trombositopeni tespit edildi. Hastaların tam kan sayımında mutlak lenfosit sayısı ortalama  $2402 \pm 2016 / \text{mm}^3$  (550–7500) idi. Hastaların Ig'leri ve periferik kan lenfosit alt gruplarının dağılımı **Tablo 4.10**'da sunulmuştur.

Sekiz hastada (%38) ADA enzim düzeyi çalışıldığı ve normal düzeylerde olduğu saptandı. Yedi hastaya (%33.3) TDT yapıldığı ve bunlarda anerji geliştiği tespit edildi. Beş hastaya (%23.8) BT ile görüntüleme yapıldığı ve 2 hastada bronşektazi, 3 hastada buzlu cam görünümü ve peribronşial kalınlaşma olduğu saptandı.

Hastalardan enfeksiyon anında uygun şartlar altında alınan kültürlerinde *S. Aureus*, *H. İnfluenzae*, *C. Albicans*, *S. Pneumoniae*, *H. Parainfluenzae*, *P. Aeruginosa*, *E. Coli*, *Acinetobacter* ve *M. Tüber culosis* ürediği saptandı.

Hastaların %42.9'una (n:9) IVIG ve %52.4'üne (n:11) antibiyotik ve antifungal profilaksi verildiği saptandı.

Hastaların %38.1'inin (n:8) halen takipte olduğu, %61.9'unun (n:13) düzenli poliklinik kontrolüne gelmediği belirlendi. Takipte olan üç hastada akciğer tüberkülozu ve bir hastada megaloblastik anemi geliştiği saptandı. Dört hastaya farklı bir merkezde HKHT yapıldığı tespit edildi. Takipte olmayan hastaların prognozu konusunda bilgi elde edilemedi. Bir hastanın sepsis ve bir hastanın aspirasyon pnömonisi nedeni ile takipte iken kaybedildiği belirlendi.

**Tablo 4.10:** KİY’li hastaların serum Ig’leri ve periferik kan lenfosit alt gruplarının dağılımı

Hasta No	Ig seviyeleri mg/dL			CD (%)						TANI
	IgG	IgA	IgM	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8	CD19	CD16-56	
1	393	5.7	3.4	25.4	11.2	12.4	0.9	17.7	72.8	T-B+NK+
2	72.7	6.67	4.17	8.5	3.7	6.7	0.55	62.3	12.4	T-B+NK+
3	69	7	65	1.9	1	0.7	1.4	5	0.9	T-B-NK-
4	464	6.67	5.6	24.7	3.6	21.6	0.16	60.4	5.4	T-B+NK-
5	1420	85	45	18	10.5	5.7	1.8	12.5	10.1	T-B+NK+
6	421	28	51	55.7	21	18.2	1.15	26.5	10.7	T-B+NK+
7	32.4	6.74	5.82	42.6	14.2	24.9	0.85	12.4	10.8	T-B+NK+
8	622	10.3	32.6	48.7	13.7	35.2	0.38	44.2	14	T-B+NK+
9	1490	18	4	50.2	28.5	17.8	1.62	36.2	15	T-B+NK+
10	194	6.67	20.4	10.8	1.2	9.8	0.12	7.6	16	T-B-NK+
11	1850	1150	335	85.5	16.2	43.8	0.37	12.7	5.9	T-B+NK+
12	439	6.4	5.5	43.1	19.5	20.4	0.95	18	16.6	T-B+NK+
13	368	8.1	39.7	34.4	16	14.7	1.08	45.4	19.3	T-B+NK+
14	204	10.2	25.1	37.5	22	18.6	1.18	2.9	28	T-B-NK+
15	806	51	92	49	22	16.6	1.09	4.7	37	T-B-NK+
16	1080	94.4	190	32.9	3.3	32	0.1	16.5	40.5	T-B+NK+
17	880	4.72	12.7	17.1	27.9	10	2.79	39.6	41.7	T-B+NK+
18	683	23	17	16.1	8.9	19.2	0.46	34.6	51.1	T-B+NK+
19	205	47.8	26.7	41.3	4.3	3.9	1.1	0	52.6	T-B-NK+
20	393	5.7	3.4	26.2	6.9	18.2	0.37	5.1	57	T-B-NK+
21	949	176	193	6	13	3	4.33	0.5	70	T-B-NK+

## 2 – Omenn sendromu tanılı hastaların özellikleri

Biri kız biri erkek iki hastaya (%0.4) Omenn sendromu tanısı konulduğu saptandı. Yakınmalarının başlama yaşı 2 ve 3 ay, tanı konulma yaşı ise 6 ve 7 ay idi. Hastalardan birinin döküntü ile diğerinin uzun süren ishal ve döküntü yakınması ile başvurduğu, bir hastada anne ve baba arasında 1. dereceden akrabalık olduğu tespit edildi. Kız hastada ciltte eritrodermik döküntü, hepatomegali ve vücut ağırlığının 3 persentil altında olduğu, erkek hastada egzematöz döküntü, hepatosplenomegali, lenfadenomegali ve pektus karinatus deformitesi ile birlikte boy ve vücut ağırlığının 3 persentil altında olduğu tespit edildi. Erkek hastada anemi (Hb: 9.6gr/dl) ve eozinofili (3000/mm<sup>3</sup>) olduğu saptandı. Hastaların serum Ig'leri ve periferik kan lenfosit alt gruplarının dağılımı **Tablo 4.11**'de verilmiştir.

**Tablo 4.11:** Omenn sendromlu hastaların serum Ig ve periferik kan lenfosit alt gruplarının özellikleri

Hasta	Ig md/dL								CD%				
	IgG	IgA	IgM	IgE*	IgG <sub>1</sub>	IgG <sub>2</sub>	IgG <sub>3</sub>	IgG <sub>4</sub>	CD3	CD4	CD8	CD19	CD16
1	559	6.4	18	167	87	25	8.4	14	64	45	24	4.8	40.8
2	949	176	139	193	823	114	198	76	72	40	34	12	7

\* IU/mL

Kız hastaya TDT'ne anerji geliştiği, farklı zamanlarda enfeksiyon anında alınan kültürlerde *S. Aureus* ve *S. Pneumoniae* ürediği, antibiyotik ve antifungal profilaksi verildiği saptandı. Erkek hastada *P. Jirovecii* ve *E. Coli* ürediği ve IVIG verildiği tespit edildi. Kız hastaya farklı bir merkezde HKHT yapıldığı saptandı. İki hastanın düzenli poliklinik kontrolüne gelmediği belirlendi ve prognozları konusunda bilgi elde edilemedi.

### III. Diğer iyi tanımlanmış immün yetersizlikler

#### 1 – Ataksi telenjiectazi

Tüm immün yetmezlikler içerisinde %3.7 (n:20) sıklığında görüldüğü saptandı. Hastaların yarısı erkek, yarısı kız ve erkek/kız oranı 1 idi. Yakınmalarının başlama yaşı ortalama 48 ay (18 – 84), tanı konulma yaşı ortalama 108 ay (24 – 168) idi.

Hastaların tümünde başlangıç yakınması ataksi idi. Hastaların tanı anındaki fizik muayenelerinde 17 hastada (%85) bulber telenjiectazi olduğu saptandı. Dört hastada (%20) mental retardasyon, bir hastada (%5) alopesi areata ve üç hastada (%15) bronşectazi olduğu tespit edildi. Hastalardan %40'ının (n:8) vücut ağırlığı ve %35'inin (n:7) boy ölçümlerinin 3 persentil altında olduğu gözlemlendi.

Hastaların %75'inde (n:15) anne ve baba arasında; altı hastada (%30) 1. derece, dört hastada (%20) 2. derece ve beş hastada (%25) 3. dereceden akrabalık olduğu saptandı. Üç hastada (%15) kardeş ölüm öyküsü; bir hastada bir kardeş, bir hastada üç kardeş ve bir hastada altı kardeşin öldüğü öğrenildi. Dokuz hastanın (%45) bir kardeşinde ve bir hastanın üç kardeşinde aynı hastalık olduğu saptandı.

Hastaların %25'inde (n:5) anemi ve %30'unda (n:6) lenfopeni olduğu tespit edildi. On hastada (%50) IgA, sekiz hastada (%40) IgG<sub>2</sub>, dört hastada (%20) IgM ve bir hastada (%5) IgG, IgM ve IgG<sub>2</sub> eksikliği saptandı. Altı hastada (%30) CD4 lenfosit sayısında azalma tespit edildi.

On dokuz hastaya (%95) serum  $\alpha$  – fetoprotein düzeyi çalışıldığı ve tüm hastalarda yüksek bulunduğu tespit edildi (ort:203±166 (12.3-579)ng/mL). Yedi hastaya (%35) TDT yapıldığı; altısında (%30) anjeri, birinde 5mm endürasyon olduğu saptandı. Bir hastaya tanı almadan önce farklı bir merkezde ve iki hastaya düzelmeyen pnömoni nedeni ile toplam üç hastaya (%15) BT ile görüntüleme yapıldığı ve bu hastalarda bronşectazi olduğu tespit edildi.

Hastalardan enfeksiyon anında uygun şartlar altında alınan kültürlerde birer defa *K. Pneumoniae*, *C. Albicans* ve *E. Coli* ürediği saptandı. Hastaların %45'ine (n:9) IVIG ve birine antibiyotik profilaksi verildiği saptandı.

Hastaların %55'inin (n:11) halen takipte olduğu, %45'inin (n:9) düzenli poliklinik kontrolüne gelmediği saptandı. Takipte olan iki hastada Hashimoto tiroiditi, bir hastada CMV ve EBV enfeksiyonu geliştiği belirlendi. Bir hastada aktinik keratoz, büllöz pemfigus ve non-hodgkin lenfoma geliştiği ve fungal sepsis sonucu kaybedildiği saptandı. Takipte olmayan hastaların prognozu konusunda bilgi elde edilemedi.

## **2 – Hiper IgE sendromu tanısı ile takip edilen hastaların özellikleri**

Tüm immün yetmezlikler içerisinde %1.9 (n:10) oranında görüldüğü saptandı. Hastaların %70'i (n:7) erkek, %30'u (n:3) kız ve erkek/kız oranı 2.3 idi. Yakınmalarının başlama yaşı ortalama 42 ay (7 – 132), tanı konulma yaşı ortalama 66 ay (24 – 168) idi.

Hastaların başvuru yakınması tekrarlayan sinüzit (n:2), kronik ishal (n:2) ve lenfadenomegali (n:2), birer hastada pnömatosel formasyonu gösteren pnömoni, bronşial astım, septik artrit ve cilt enfeksiyonu idi. Hastaların başlangıç fizik muayenesinde dört hastada (%40) lenfadenomegali, bir hastada büyüme geriliği saptandı. Bir hastada anne ve baba arasında 2. dereceden akrabalık olduğu saptandı.

Hastaların %30'unda (n:3) anemi, %40'ında (n:4) lenfopeni ve %30'unda (n:3) eozinofili tespit edildi. Hastaların ortalama eozinofil sayısı  $335/\text{mm}^3$  (120-3600) ve serum IgE düzeyi ortalama 2970IU/mL (1470-23100) olduğu saptandı.

Üç hastaya (%30) TDT yapıldığı, bir hastada anerji geliştiği, bir hastada 5mm ve bir hastada 20mm endürasyon olduğu saptandı. Bir hastada *C. Albicans* ürediği ve bir hastada *G. Lamblia* tespit edildiği belirlendi. Bir hastaya IVIG verildiği saptandı.

Hastaların %60'ının (n:6) halen takipte olduğu, %40'ının (n:4) düzenli poliklinik kontrolüne gelmediği tespit edildi. Takipte olan iki hastada akciğer tüberkülozu, birer hastada fungal menenjit, Hashimoto tiroiditi ve psöriasis geliştiği saptandı. Takipte olmayan hastaların prognozu konusunda bilgi elde edilemedi.



### **3 - Kronik mukokütanöz kandidiyazis**

Tüm immün yetmezlikler içerisinde %1.5 (n:8) oranında görüldüğü saptandı. Hastaların %62.5'i (n:5) erkek, %37.5'i (n:3) kız ve erkek/kız oranı 1.6 idi. Yakınmalarının başlama yaşı ortalama 21 ay (2 – 114), tanı konulma yaşı ortalama 62 ay (4 – 180) idi.

Hastaların tümünde başlangıç yakınması moniliazis idi. Ek olarak üç hastada oral aft ve bir hastada egzema olduğu saptandı. Hastaların fizik muayenesinde dört hastada ayak tırnaklarında kalınlaşma ve renk değişikliği, iki hastada alopesi areata ve bir hastada ciltte hipopigmentasyon saptandı. Bir hastada büyüme geriliği tespit edildi.

İki hastada (%25) anne – baba arasında 1. dereceden akrabalık olduğu saptandı. İki hastanın (%25) birer kardeşlerinde aynı hastalık nedeni ile kaybedildiği öğrenildi.

Hastaların %62,5'inde (n:5) anemi olduğu saptandı. Beş hastaya (%62,5) TDT yapıldığı, dört hastada anerji ve bir hastada 20mm endürasyon olduğu saptandı. Yedi hastada *C. Albicans* birer hastada *G. Lamblia*, *E. Coli* ve *S. Aureus* ürediği tespit edildi. Bir hastada BT görüntüleme ile bronşektazi tespit edildi.

Hastaların %62,5'inin (n:5) halen takipte olduğu, %37,5'inin (n:3) düzenli poliklinik kontrolüne gelmediği tespit edildi. İki hastaya antibiyotik ve antifungal profilaksi, bir hastaya sadece antifungal profilaksi verildiği saptandı. Takipte olan iki hastada hipotroidi, bir hastada hipoparatroidi, bir hastada osteoporoz ve bir hastada akciğer tüberkülozu geliştiği saptandı. Halen takip edilen bir kız hastada kandidiyazis ve ektodermal displaziye ek olarak geç dönemde hipoparatroidi ve adrenal yetmezlik gelişmesi nedeni ile APECED tanısı konuldu. Bir hastanın fungal pnömoni nedeni ile kaybedildiği belirlendi.

### **4 – DiGeorge sendromu tanısı ile takip edilen hastaların özellikleri**

Bir hastada komplet DGS ve iki hastada parsiyel DGS tanısı konulduğu saptandı (%0.6). İki hasta erkek ve bir hasta kız olup erkek/kız oranı 2 idi.

Hasta 1 yenidoğan döneminde hipokalsemik nöbet geçirdiği, fizik muayenede düşük kulak, sol kulak kartilajında hipoplazi ve malformasyon, basık burun kökü, yaygın

seboreik egzematöz döküntü ve hepetasplenomegali olduğu saptandı. Anne ve baba arasında 1. dereceden akrabalık olduğu ve bir kardeşinin öldüğü öğrenildi. Hastanın anemisi (Hb: 7.9gr/dl) ve lenfopenisi (800/mm<sup>3</sup>) olduğu tespit edildi. Hastanın kromozom analizinde 22q11 delesyonu saptanmadığı belirlendi. Akciğer grafisi ve toraks BT’de timusa ait görünüm olmadığı ve kardiak patolojinin olmadığı belirlendi. İn vitro lenfosit proliferasyon testinin bozuk olduğu saptandı. Takiplerinde kan kültürlerinde *Enterococcus*, *E. Coli* ve *S. Epidermitidis* ürettiği, antibiyotik ve antifungal profilaksi verildiği, hipoparatroidi ve optik atrofi geliştiği ve 4. ayında pnömoni ve sepsis nedeni ile kaybedildiği tespit edildi.

Hasta 2 yenidoğan döneminde hipokalsemik nöbet geçirdiği, fizik muayenede yüksek damak, oral aft ve yaygın seboreik egzematöz döküntü olduğu saptandı. Hastanın anemisi (Hb: 9.4gr/dl) ve lenfopenisi (750/mm<sup>3</sup>) olduğu tespit edildi. Hastada Floresans In Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemi ile 22q11 delesyonu saptandı. Hastada ekokardiografi ile Ventriküler Septal Defekt tespit edildiği ve in vitro lenfosit proliferasyon testinin normal olduğu belirlendi. Takiplerinde antibiyotik ve antifungal profilaksi verildiği, hipoparatroidi ve bronşial astım geliştiği, halen sağ ve takipte olduğu saptandı.

Hasta 3 tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeni ile başvurduğu, fizik muayenede yüksek damak, basık burun kökü, kepçe kulak ve düşük kulak çizgisi olduğu saptandı. Hastada FISH yöntemi ile 22q11 delesyonu olduğu belirlendi. Hastada ekokardiografi ile mitral yetmezlik olduğu ve in vitro lenfosit proliferasyon testinin normal olduğu belirlendi. Hastanın kontrole gelmediği tespit edildi. Hastaların serum Ig’leri ve periferik kan lenfosit alt grupları **Tablo 4.12**’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.12:** DGS’lu hastaların serum Ig’leri ve periferik kan lenfosit alt grupları

Hasta	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgM mg/dl	IgE IU/mL	CD3 %	CD4 %	CD8 %	CD19 %	CD16 %
1	1033	98	258	47	36.3	8.3	33	40.5	22.4
2	447	47	120	6.4	32	24	10.3	49	9.2
3	1200	224	267	4.1	47.2	32.1	14.8	30.3	10.4

## **5 – Wiskott – Aldrich Sendromlu hastaların özellikleri**

İki erkek hastada WAS tanısı konulduğu, yakınmalarının 3.5 ve 8 yaşlarında başladığı, 4 ve 16 yaşlarında tanı konulduğu saptandı. Her iki hastada döküntü yakınması ile başvurmuştu. Bir hastada anne ve baba arasında 3. dereceden akrabalık olduğu tespit edildi. Hastaların başlangıç trombosit sayısı 4000/mm<sup>3</sup> ve 29000/mm<sup>3</sup> idi. Bir hastanın antibiyotik ve antifungal profilaksi aldığı, kan kültüründe *S. Pneumoniae* ürettiği ve sepsis nedeni ile kaybedildiği belirlendi. Diğer hastanın menenjit geçirdiği ve nefrotik sendrom geliştiği, daha sonra kontrole gelmediği saptandı.

## **6 – Bloom sendromu tanısı ile takip edilen hastanın özellikleri**

Kronik ishal ve cilt enfeksiyonu yakınması ile başvuran 5 yaşındaki bir kız hastada ciltte hipopigmente lezyonlar, yanakta telenjiektazi, sağ el 2. ve 3. parmakta kısalık, üst ekstremitede ekstansiyon kısıtlılığı, alt ekstremitede X bacak deformitesi ve boy ve vücut ağırlığının 3 persentilin altında olduğu, anne ve baba arasında 2. dereceden akrabalık olduğu ve bir kardeşinin 5 aylık iken öldüğü öğrenildi. Hastada başlangıç kan sayımı ve serum Ig'leri, periferik kan lenfosit alt grupları ve in vitro lenfosit proliferasyon testinin normal olduğu tespit edildi. Hastada NBT %70 olduğu saptandı. Kromozom çalışmasında 46xx ve sister kromatid değişimi yöntemi ile ortalama metafaz başına %17,4 kontrolde ise %10,5 kardeş kromatid sıklığı tespit edildiği belirlendi. Hastanın takibinde sık otit ve pnömoni geçirdiği, osteoporoz ve osteosarkom geliştiği ve tedavi aldığı tespit edildi.

## **7 – Nijmegen - Breakage sendromu tanısı ile takip edilen hastanın özellikleri**

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu yakınması ile başvuran 3 yaşında bir kız hastada mikrosefali, lomber skolyoz ve iki taraflı korioretinal atrofi saptandığı belirlendi. Hastanın anemisi (Hb: 7.8gr/dl) ve serum Ig'lerinde düşüklük tespit edildi. Hastanın takibinde menenjit geçirdiği, megaloblastik anemi ve bronşektazi geliştiği, IVIG verildiği, kan kültüründe *E. Coli* ürettiği ve sepsis nedeni ile kaybedildiği belirlendi.

## **8 – Kıkırdak - Saç hipoplazisi tanısı ile takip edilen hastanın özellikleri**

Büyüme geriliği ile başvuran 6 yaşındaki kız hastada saçların seyrek, anormal ve az sayıda diş gelişiminin olduğu, el ve ayak parmaklarının kısa ve künt, alt ekstremitelerde X bacak deformitesi ve hücrel immün yetmezlik (CD4 ve CD8'de azalma) saptanarak kıkırdak saç hipoplazisi tanısı ile takibe alındığı belirlendi. Anne ve baba arasında 1. derece akrabalık olduğu öğrenildi. Hastada in vitro lenfosit proliferasyon testinin normal olduğu saptandı. Hastanın daha sonra kontrole gelmediği belirlendi.

## **IV. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar**

### **1 – Griscelli sendrom tanısı ile takip edilen hastanın özellikleri**

Griscelli sendromu olan 3 hasta saptandı. Kardeş olan iki hastadan erkek olan 12 aylık iken karın şişliği ve ateş yakınması ile kız hastanın 4 aylık iken ateş ve konvülsiyon ile başvurduğu saptandı. Her iki hastanın immünolojik incelemelerinde anormal bir bulgu saptanmadı. İki kardeşin fizik muayenesinde hepatosplenomegali ve saç renginin gümüş grisi olduğu saptandı. Hastaların karaciğer ve dalak histopatolojik incelemesinde lenfohistiositoz tespit edildi. Erkek hastanın karaciğer yetmezliği ve kız hastanın splenektomi sonrası enfeksiyon nedeni ile öldüğü saptandı.

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve uzun süren ishal yakınması ile başvuran 8 aylık erkek hastada gri – bronz renkte saç rengi, hepatosplenomegali ve lenfadenomegali, anne baba arasında 2. dereceden akrabalık, kan sayımında anemi (Hb:10 gr/dl) ve lökositoz ( $28800/\text{mm}^3$ ), serum IgM düzeyinde yükseklik (379 mg/dl) olduğu saptandı. Hastanın takibinde Q ateşi geçirdiği ve inflamatuvar barsak hastalığı geliştiği ve halen takipte olduğu öğrenildi. Üç hastanın saç mikroskopisinde saç gövdesi boyunca pigment kümeleri olduğu saptandı.

### **2 – Otoimmün Lenfoproliferatif sendrom tanısı hastaların özellikleri**

Bir erkek ve bir kız olmak üzere iki hasta otoimmün lenfoproliferatif sendrom tanısı ile takibe alındığı belirlendi.

Erkek hasta koltuk altında şişlik yakınması ile 2 yaşında başvurduğu, hepatosplenomegali, lenfadenomegali, anemi, trombositopeni, direk coombs pozitifliği ve hipogammaglobulinemisi olduğu saptandı. Takibinde splenektomi yapıldığı ve halen takipte olduğu belirlendi.

Kız hastanın solukluk nedeni ile 11 yaşında başvurduğu, anne – baba arasında 1. dereceden akrabalık olduğu, splenomegali ve lenfadenomegali, anemi, nötropeni, serum IgG yüksekliği ve direk Coombs pozitifliği olduğu saptandı. Takibinde osteoporoz geliştiği ve düzenli poliklinik kontrolüne geldiği belirlendi.

## **V. Fagosit sayı ve fonksiyon bozuklukları**

### **1 – Lökosit Adezyon Defektli hastaların özellikleri**

On dört hastada (%2.6) LAD tanısı konulduğu, hastaların %71.4'ünün (n:10) erkek, %28.6'sının (n:4) kız ve erkek/kız oranınının 2.5 olduğu belirlendi. Hastaların yakınmalarının başlangıç yaşı ortalama 1 ay (1 – 6), tanı konulma yaşı ortalama 2 ay (1 – 7) idi.

Hastaların başlıca başvuru yakınmaları %92.8 (n:13) abse ve %7.2 (n:1) pnömoni idi. Abselerin perianal bölge lokalizasyonunda olduğu ve yedi hastanın göbek kordonununun geç düştüğü (25 gün – 35 gün) belirlendi.

Sekiz (%57.1) hastanın anne ve babaları arasında; birinde (%7.1) 1. derece, üçünde (%21.4) 2. derece ve dördünde (%28.6) 3. dereceden akrabalık olduğu saptandı. İki hastada bir, diğerinde iki olmak üzere kardeş ölüm öyküsü alındı. İki hastanın birer kardeşinde immün yetmezlik olduğu saptandı.

Altı hastada anemi ve bir hastada trombositopeni saptandı. Hastaların ortalama lökosit sayısı  $18630/\text{mm}^3$  (8920-47820) saptandı. Hastaların serum Ig'leri ve periferik kan lenfosit alt grup değerleri yaşları ile uyumlu idi. Hastaların CD18'i ortalama %5 (0.1-44.1) ve CD11'i ortalama %14.9 (0.0-77.8) saptandı. Sekiz hastaya fagotest yapıldığı ve normal olduğu saptandı. Hastalarda üreyen mikroorganizmalar *H. Influenzae* (n:2), *P. Aeruginosa* (n:2), *S. Pneumoniae*, *S. Aureus*, *K. Oxytaca*, *C. Albicans* ve *S. Marcescens* idi.

Beş hastanın düzenli kontrollere geldiği, bunlardan bir hastada Çölyak hastalığı geliştiği, bir hastanın sepsis ve bir hastanın da *H. Influenzae* menenjitisi ile kaybedildiği belirlendi. Takipteki bir hastaya antibiyotik ve antifungal profilaksi verildiği saptandı.

## 2 – Kronik Granüloamatöz Hastalık tanılı hastaların özellikleri

Altı erkek (%85.7) ve bir kız (%14.3) olmak üzere toplam yedi hastada (%1.3) KGH saptandı. Hastaların yakınmalarının başlama yaşı ortalama 24 ay (1 – 192), tanı konulma yaşı ortalama 84 ay (2 – 192) idi. Beş hasta yüzeysel ve derin doku absesi, bir hasta pnömoni nedeni ile başvurdu. Bir hasta kardeşinde KGH olması nedeni ile tarama sırasında saptandı. Derin doku absesi ile başvuran bir hastada *A. fumigatus*'un etken olduğu beyin absesi ve konvülsiyon, diğer bir hastada ise *S. Aureus*'un etken olduğu zigomatik abse, fasial paralizi ve kronik otit geliştiği belirlendi.

Hastaların %42.9'unda (n:3) anne ve babaları arasında akraba evliliği olduğu tespit edildi. İki hastada (%28.6) 1. derece ve bir hastada (%14.3) 3. dereceden akrabalık olduğu öğrenildi. İki hastanın kardeş olduğu birinin tarama ile tespit edildiği, bir hastanın akrabasında KGH olduğu, bir hastanın iki kardeşinde immün yetmezlik düşünüldüğü ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ile kaybedildiği, sepsis nedeni ile kaybedilen hastanın kardeşinde de KGH olduğu belirlendi.

Dört hastada anemi, iki hastada lenfopeni ve iki hastada trombositopeni saptandı. Hastaların serum Ig ve periferik kan lenfosit alt grup düzeyleri yaşları ile uyumlu olduğu tespit edildi. Hastaların tümünde fagotest çalışıldığı ve bozuk olduğu saptandı. Kardeş olan iki hastada NCF1 (p47<sup>phox</sup>) ve iki hastada NCF2 (p67<sup>phox</sup>) gen mutasyonu saptandı. Bir hastaya TDT'ne 20mm endürasyon oluştuğu ve antitüberküloz tedavi verildiği belirlendi. Hastalarda enfeksiyon anında farklı zamanlarda alınan kültürlerde *C. Albicans* (n:2), *Aspergillus* (n:2), *S. Pneumoniae*, *S. Aureus* ve *P. Aeruginosa* ürediği tespit edildi.

Beş hastanın düzenli takipte olduğu, bir hastanın sepsis nedeni ile kaybedildiği ve bir hastanın poliklinik kontrolüne gelmediği belirlendi. Takipteki hastalara antibiyotik ve antifungal profilaksi verildiği belirlendi.

### **3 – Siklik Nötropeni ile takip edilen hastaların özellikleri**

Onaltı hastada (%3) siklik nötropeni tanısı konulduğu, hastaların %56.3'ünün (n:9) erkek, %43.7'sinin (n:7) kız ve erkek/kız oranınının 1.3 olduğu belirlendi. Hastaların yakınmalarının başlangıç yaşı ortalama 18 ay (1 – 144), tanı konulma yaşı ortalama 63 ay (2 – 156) idi.

Hastaların başlangıç yakınmaları tekrarlayan pnömoni %18.8 (n:3), moniliazis %25 (n:4), otit %25 (n:4), sinüzit %18.7 (n:3) ve sepsis %12.5 (n:2) idi. Hastaların başlangıç fizik muayenesinde üç hastada hepatomegali, iki hastada hepatosplenomegali, beş hastada lenfadenomegali ve altı hastada oral monilia plakları olduğu tespit edildi.

Hastaların %18.8'inde (n:3) anne ve babaları arasında 2. derece akrabalık olduğu öğrenildi. İki hastanın kardeş olduğu belirlendi.

Hastaların %50'sinde (n:8) anemi, %31'inde (n:5) lenfopeni ve %12.5'inde (n:2) trombositopeni tespit edildi. Hastaların mutlak nötrofil sayısı 0 – 1320/mm<sup>3</sup> arasında değişmekte olup ortalama 593±436/mm<sup>3</sup> idi. Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi ile takip edilen bir hasta hariç diğer hastaların serum Ig düzeylerinin normal sınırlarda olduğu tespit edildi. Sekiz hastada periferik kan lenfosit alt grupları çalışıldığı ve normal düzeylerde olduğu belirlendi.

Hastaların %87.5'inin (n:14) halen takipte olduğu, %12.5'inin (n:2) düzenli poliklinik kontrolüne gelmediği tespit edildi.

### **4 – Kostmann Sendromu tanısı ile takip edilen hastaların özellikleri**

İki erkek hastanın Kostmann sendromu tanısı ile takip edildiği belirlendi. Her iki hastada doğumdan itibaren ağır nötropeni saptandı. Bir hastada anne baba arasında 3. dereceden akrabalık, immün yetmezlik düşünülüp ölen bir kardeşinin olduğu ve takipte sepsis nedeni ile kaybedildiği saptandı. Her iki hastada genetik çalışma yapıldığı ancak Kostmann sendromunda bildirilen mutasyonlara rastlanmadığı saptandı. Diğer hastanın toplam dört defa febril nötropeni ile hastanede yattığı belirlendi. Sepsis ile kaybedilen hastanın farklı zamanlarda alınan kültürlerinde *S. Marcencens*, *C. Albicans* ve *Acinetobacter* ürediği saptandı.

## **VI - Doğal immün sistemde eksiklikle seyreden hastalıklar**

İki erkek hastada anhidrotik ektodermal displazi ile birlikte immün yetmezlik tespit edildiği, hastaların az sayıda ve konik yapıda dişlerinin olduğu, saçların seyrek, kaşların dış kısımlarının olmadığı, tırnaklarda dökülme ve terlemenin olmadığı tespit edildi. Hastalardan birinde hipogammaglobulinemi ile birlikte CD19 sayısında azalma tespit edildiği, in vitro lenfosit proliferasyon testi ve ADA enzim düzeyinin normal olduğu, antibiyotik ve antifungal profilaksi verildiği, düzenli kontrollere geldiği, takibinde Hashimoto tiroititi geliştiği tespit edildi. Diğer hastada IgM düşüklüğü saptandığı ve komplike febril konvülsiyon ile takip edildiği belirlendi.

## **VII – Kompleman eksikliği ile takip edilen hastaların özellikleri**

Bir hastanın tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ile başvurduğu ve C3 eksikliği tespit edildiği ancak düzenli poliklinik kontrolüne gelmediği saptandı.

C4 eksikliği tanısı ile takip edilen iki hastanın kız olduğu, bir hastanın tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ile başvurduğu, anne baba arasında 2. derece akrabalık olduğu, IgG ve IgM düşüklüğü olduğu belirlendi. Derin ven trombozu ile başvuran diğer hastanın takibinde SLE geliştiği belirlendi.



## 5. TARTIŞMA

PİY'in görülme sıklığı, selektif IgA eksikliği (1:333) hariç, yaklaşık 10,000'de 1 olarak hesaplanmıştır (**2,114**). Gelişmiş ülkelerde toplumda olası görülme oranı 10,000 – 100,000'de 1 arasında değişmektedir (**2,115**). ESID internet veri tabanına dayanarak bildirdiği 2006-2008 raporunda görülme sıklığı 100,000'de Fransa'da 3.72, İrlanda'da 1.79, İngiltere'de 1.45 ve İtalya'da 1.11 olduğu belirtilmiştir (**143**). ABD'de yapılan iki farklı çalışmada PİY'in toplumdaki görülme sıklığı 2,000'de 1 ve 100,000'de 4.6 olarak bildirilmiştir (**116,128**). Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde gerçek görülme sıklığı bilinmemekle birlikte, özellikle OR geçiş gösterenlerin daha sık görülmesi beklenmektedir. Nitekim İran Primer İmmün Yetmezlik Birliğinin 2006 yılında yayınladığı raporunda, akraba evliliği oranının %68.5 olduğu ve görülme sıklığının 100,000 canlı doğumda 6 hesaplandığı bildirilmiştir (**138**). Türkiye'den 5 farklı merkezin verilerine dayanarak ESID 2006-2008 raporunda ülkemizde görülme sıklığının 100,000'de 1.53 olduğu belirtilmiştir (**143**).

PİY'in erkek cinsiyette daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Literatürde bildirilen çalışmalarda erkek/kız oranı 2:1 ve 1.29:1 arasında değişmektedir (**117-125**). ESID veri tabanında 7430 hastanın 4519'unun erkek (%60.8) ve 2911'inin kız (%39.2) olduğu belirtilmiştir (**143**). Ülkemizde Yorulmaz ve Ergüven'in çalışmalarında bu oran 1.59 ve 2.7 olarak bildirilmiştir (**126,127**). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak erkek/kız oranı 1.36 bulunmuştur.

Primer immün yetmezlikli hastaların yakınmalarının başlangıcı ile tanı konulma zamanı arasında gecikme söz konusudur. Mısır'da yapılan bir çalışmada hastaların yakınmalarının başlangıç yaşı ortalama 14.9 ay (0.5-172), tanı konulma yaşı ortalama 14.9 ay (2-108) ve tanıda gecikme süresi ortalama 29.9 ay (1-72) olarak hesaplanmıştır (125). Tanıda gecikme ABD'de ortalama 4.7 yıl, Kuveyt'te ortalama 29 ay (1ay-31yaş) ve Tayland'da 25.2±31.1 ay (0.5-137) olarak bildirilmiştir (118,124,128). Ülkemizde Yorulmaz ve ark.'nın çalışmasında tanı konulma yaşı ortalama 47 ay (2-552) ve tanıda gecikme süresi ortalama 15 ay (1-168) bulunmuştur (126). Çalışmamızda yakınmaların ortalama başlangıç yaşı 15 ay (1-192), tanı konulma yaşı ortalama 30 ay (1-210) ve tanıda gecikme süresi ortalama 20.9 ay (0-168) olarak bulundu. Tanıda gecikme, hekimlerin PİY'in nadir olduğunu, ayırıcı tanıda sıklıkla düşünmediklerini veya bu hastalık grubunun daima ağır bir klinik gidiş ile birlikte olacağını düşünmelerinden kaynaklanabilir. Oysa CVID gibi bazı PİY hastalıkları erişkin yaşa kadar semptom vermeyebilir ve tanı ancak bu dönemde yapılan immünolojik incelemeler ile belirlenebilir. Bu nedenle kronik akciğer hastalığı ve bronşektazi gibi kalıcı organ hasarı ortaya çıkmadan önce hastalığa tanı konulabilmesi için öncelikle immün yetmezlik olasılığı akla getirilmeli ve immünolojik değerlendirme yapılmalıdır.

PİY'in başlangıç klinik tablosu tanı gruplarına göre farklılık göstermekle birlikte büyük çoğunluğu tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonları ile başvurmaktadır. Yapılan çalışmalarda tekrarlayan pnömoninin en sık gözlenen yakınma (%43-84) olduğu belirtilmiştir (117,118,121,124,125,127,128). Ülkemizde Yorulmaz ve ark.'nın çalışmasında tekrarlayan ÜSYE %54.4, tekrarlayan ASYE %47.4 ve sinüzit %38.9 sıklığında tespit edilmiştir (126). Ergüven ve ark. ise pnömoni sıklığını %50 olarak bildirmişlerdir (127). Çalışmamızda hastalarımızın %27.9'unda tekrarlayan pnömoni, %16.9'unda tekrarlayan otit ve %13.9'unda tekrarlayan sinüzit başlangıç yakınması olarak saptanmıştır. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonların literatür ile uyumlu olarak daha sık görüldüğü saptanmıştır. Pnömoninin literatürde belirtilen sıklığından daha az görülmesi hastalarımızın daha erken tanı almasına bağlanabilir.

PİY'in tanı gruplarına göre dağılımı pek çok çalışmada benzer oranlarda gösterilmiştir. Dört büyük immün yetmezlik birliğinin (Avrupa, Latin Amerika, Avustralya ve İran) yakın zamanda bildirdikleri raporlara dayanarak başlıca antikor yetmezliğinin %56.1, kombine T ve B hücre yetmezliklerinin %8.4, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerin %18.3, immün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıkların %2.7, fagosit sayı ve fonksiyon bozukluklarının %11.2, kompleman eksikliklerinin %2.5, doğal (innate) immün sistemde eksiklikle seyreden hastalıkların %0.4 ve otoinflamatuar bozuklukların %0.4 sıklığında görüldüğü belirlenmiştir (1). Yorulmaz ve ark. %92.8, Kütükçüler ve ark. %84.5 ile en sık antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliğin görüldüğünü belirtmişlerdir (126,129). Benzer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da en fazla antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler (%77.8) görülmüştür. Diğer primer immün yetmezlik grupları çok merkezli çalışmalara göre daha az sıklıkta görülmüştür. Bu durum çalışmamızın tek merkezli olması ve bölgemizde akraba evliliğinin sık görülmesi sebebi ile OR geçiş gösteren hastalıkların daha sık olması ile açıklanabilir.

Akraba evlilikleri OR geçişli hastalıkların görülme sıklığını artırmaktadır. Sosyokültürel yönden geri kalmış toplumlarda akraba evlilikleri sık görülmektedir. Ortadoğu ülkelerinde yapılan çalışmalarda bu oranın %20-70 arasında değiştiği belirlenmiştir (130). Rezai ve ark. İran'da akraba evliliğinin %38.6 ve PİY'li hastalarda akraba evlilik oranının %58.2 olduğunu bildirmişlerdir (131). İran'ın kuzeybatısında yaşayan Türk toplumunda PİY'in dağılımı ile ilgili yapılan çalışmada bu oranın %54.2 olduğu bildirilmiştir (132). PİY'de akraba evliliği Kuveyt'te %77, Mısır'da %62.5 ve Tunus'ta %54 oranında bildirilmiştir (118,125,137). Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda akraba evliliğinden bahsedilmemiştir.

Ülkemizde de yetersiz eğitim ve geleneklere bağlı olarak akraba evliliği önemli bir sosyal ve sağlık sorunudur. Son bilgilere dayanarak akraba evliliği oranının %21 olduğu belirtilmektedir (133). Yorulmaz ve ark. Konya yöresinde PİY'li hastalarda akraba evlilik oranını %37.5 olarak bildirmişlerdir (126). Azarsız ve ark. KİY'li hastalarda akraba evliliği oranını %73.9 olarak bildirmişlerdir (133). Çalışmamızda akraba evliliği oranı %34.1 bulunmuştur. Akraba evliliği literatür ile uyumlu olarak

en sık kombine T ve B hücre yetmezliğinde görülmüştür. Akraba evliliğinin ulusal bir sorun olarak ele alınması ve toplumun bu konuda eğitimi ile akraba evliliğinin önlenmesi, genetik geçişli PİY gibi hastalıkların görülmesini azaltacaktır. Bu, gelecekte sağlıklı bir toplum oluşturma yönünde atılacak olumlu bir davranıştır.

PİY'in pek çoğu genetik geçiş göstermektedir. Genetik geçişli hastalıkların tanı konulmasında aile öyküsü önemli bir ipucudur. Ailede immün yetmezlik veya kardeş ölüm öyküsü hastaya tanı koymada yol gösterici olabilir (1). Çalışmalarda ailede immün yetmezlik öyküsü %11.4-%47.6 arasında olduğu bildirilmiştir (117,118,122,125,127,132,134). Ülkemizde yapılan iki farklı çalışmada ise ailede immün yetmezlik öyküsünün %3.8 ve %8.8, kardeş ölüm öyküsünün %7.5 ve %11.7 olduğu bildirilmiştir (126,127). Çalışmamızda hastalarımızın %7.4'ünde ailede immün yetmezlik öyküsünün ve %8'inde kardeş ölüm öyküsünün olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda bildirilen oranların literatüre göre daha düşük olması detaylı ve dikkatli aile sorgulaması yapılmadığını düşündürülebilir.

PİY'li hastaların fizik muayenesinde hastalığa özgü bulguların yanında hepatosplenomegali, lenfadenomegali ve büyüme geriliği bulunabilir (140). Literatürde yayınlanmış serilerde hepatomegali İran'da %16.5, Mısır'da %14, İran Türklerinde %23.7 ve splenomegali İran'da %18.4, Mısır'da %16 ve Avustralya'da %3 olarak rapor edilmiştir (117,125,132,138). Ergüven ve ark. serilerinde 2 hastada (%3.5) splenomegali rapor etmişlerdir (127). Çalışmamızda ise hastalarımızın %10.2'sinde hepatomegali ve %3.1'inde splenomegali saptandı.

Lenfadenomegali PİY'li hastalarda saptanabilen diğer bir fizik muayene bulgusudur. Sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlar sonucunda gelişir. Ancak CVID ve ALPS gibi bazı PİY'de görülen malign olmayan lenfoproliferasyon nedeni ile gelişebilir (139). PİY'li hastalarda lenfadenomegali sıklığı %3-%35.5 arasında bildirilmiştir (117,125,132,138). Çalışmamızda hastaların %11.2'sinde lenfadenomegali saptandı.

Primer immün yetmezlik hastalıklarının 10 uyarıcı klinik belirtisi "Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board" tarafından poster olarak kullanılmaktadır

(141). Bu belirtilerden biri de çocuğun normal kilo alamaması veya büyüme geriliğidir. Güney Afrika'da yapılan çalışmada PİY'li hastaların %16.2'sinde, Mısır'da %45'inde ve Tayland'da %23.8'inde büyüme geriliği bildirilmiştir (124,125,135). Yorulmaz ve ark. serilerinde büyüme geriliğini %10.4, Ergüven ve ark. ise %29.4 olarak bildirmişlerdir (126,127). Çalışmamızda ise Yorulmaz'ın çalışmasına benzer şekilde hastalarımızın %11.2'sinde vücut ağırlığı ve %8.4'ünde boy ölçümlerinin 3 persentil altında olduğu tespit edildi.

PİY'li hastalarda hematolojik bozukluklar enfeksiyon veya otoimmüitenin etkisi ile gelişebilmektedir (136,137). Avustralya ve Yeni Zellanda'da yapılan çalışmada PİY'li hastaların %4'ünde nötropeni ve trombositopeni görüldüğü bildirilmiştir (117). Joshi ve ark. 158 hastalık serilerinde 61 hastada (%35) otoimmün sitopeni tespit ettiklerini rapor etmişlerdir (128). Yorulmaz ve ark. ise çalışmalarında %31.3 anemi, %3.9 nötropeni, %4.7 lenfopeni, %0.2 oranında trombositopeni saptamışlardır (126). Ergüven ve ark. ise aneminin %44.1 ve trombositopeninin %5.2 sıklığında görüldüğünü rapor etmişlerdir (127). Çalışmamızda hastalarımızın tanı anında %40.8'inde anemi, %8'inde nötropeni, %14.5'inde lenfopeni, %3.5'inde eozinofili ve %4.1'inde trombositopeni olduğu saptandı.

TDT hücrel immüitenin in vivo değerlendirilmesi amacıyla yapılmaktadır (37). Yorulmaz ve ark. çalışmalarında TDT yapılan hastalardan 143'ünde (%13.5) anerji tespit edildiğini ve TDT'ne göre 52 (%4.9) hastaya izoniazid profilaksisi verildiğini bildirmişlerdir (126). Çalışmamızda 142 hastaya (%26.5) TDT yapıldığı, 81'inde (%15.1) anerji geliştiği, 12 hastaya da TDT'ne göre profilaksi verildiği saptandı.

PİY'de ortak klinik bulgu enfeksiyonlara artmış hassasiyettir. Enfeksiyonların özelliklerinin değerlendirilmesi hem hastada immün yetmezlik bulunup bulunmadığı hem de hangi tip immün yetmezlik bulunabileceği hakkında fikir verir. Ağır fırsatçı enfeksiyon, tüberküloz enfeksiyonu, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar veya herpes simpleks ensefaliti gibi bazı durumlarda immün yetmezlik araştırılmalıdır (145). Enfeksiyon ajanının tipi, hangi immün sistem komponentinin tutulmuş olabileceği hakkında bilgi verebilir. Antikor eksikliğinde *H. Influenzae*, *S. Pneumoniae* ve *H.*

*Parainfluenzae* gibi kapsüllü bakterilerle tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonlarına, hücrel immün yetmezliklerde *P. Jirovecii* ve *M. Tüberculosis* gibi hücre içi mikroorganizmaların neden oldukları enfeksiyonlara, fagositer sistem bozukluklarında katalaz-pozitif mikroorganizmalar ve fungal enfeksiyonlara artmış yatkınlık vardır (4,5). Tayvan'da PIY'li 92 hastada enfeksiyon ajanları üzerine yapılan bir çalışmada antikor eksikliği olan hastalarda en sık pnömoni etkenleri *H. İnfluenzae*, *S. Pneuomoniae* ve *H. Parainfluenzae* olduğu, hücrel immün yetmezliklerde *RSV*, *CMV*, *İnfluenzaeV*, *AdenoV* ve *P. Jirovecii* olduğu bildirilmiştir (146). Tayland'da 67 hastalık bir seride antikor eksikliğinde *P. Aeruginosa* (%11.4), hücrel immün yetmezlikte *P. Jirovecii* (%58.8) ve fagositer sistem bozukluğu olan hastalarda *C. Violaceum* (%42.9) en sık üreyen mikroorganizmalar olarak bildirilmiştir (124). Ülkemizde Ergüven ve ark. ise en fazla enfeksiyon ajanlarının *Rotavirüs* (%15.7), *G. lamblia* (%13.2) ve *M. Tüberculosis* (%13.2) olduğunu bildirmişlerdir (127). Çalışmamızda ise hastalarımızın büyük çoğunluğunun antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlik olması nedeni ile literatür ile uyumlu olarak en fazla enfeksiyon etkenlerinin *H. İnfluenzae* (%15.3), *S. Pneuomoniae* (%11.8) olduğu saptandı.

Primer immün yetmezliklerin tedavisinde Ig replasman tedavisi, antibiyotik ve antifungal ajanlar, gen tedavisi, enzim replasman tedavisi, hemopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) ve IFN- $\gamma$  tedavisi yer almaktadır (1,4,5). Ig replasman tedavisi kısa vadede, enfeksiyon sıklık ve şiddetini azaltmak ve hastanın yaşam kalitesini artırmak; uzun vadede, tekrarlayan enfeksiyonların yol açacağı organ hasarlarını önlemek amacıyla kullanılmaktadır (142). Ig replasman tedavisinin %19-%76.2 oranında kullanıldığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda Ig replasmanının en fazla antikor eksikliğine bağlı grupta yapıldığı belirtilmektedir (117,118,125,128,135,143). Çalışmamızda literatürde bildirilen oranlardan daha az sıklıkta Ig replasman tedavisi (%11.2) yapıldığı saptandı. Bu durum hasta dağılımındaki farklılık ve hastalarımızın düzenli takibe gelmemesine bağlı olabilir. Ayrıca ülkemizde bir dönem Ig ürünlerinin temin edilmesinde yaşanan sıkıntı da bu sonuca katkıda bulunmuş olabilir.

PİY'in tümünde enfeksiyonların önlenmesi çok önemlidir. Antibiyotik ve antifungal profilaksi özellikle SCID ve fagositer sistem bozukluklarında enfeksiyonların önlenmesinde gereklidir (144). Antibiyotik profilaksisinin literatürde %17-%56 arasında verildiği bildirilmiştir (118,128,134,143). Mısır'daki çalışmada hastaların %96.9'una antibiyotik profilaksisi ve %59.4'üne antifungal profilaksi verildiği bildirilmiştir (125). Çalışmamızda hastalarımızın %7.1'ine antibiyotik profilaksisi ve %5.6'sına antifungal profilaksi verildiği saptandı. Oranların literatüre göre daha düşük olmasının nedeni hasta dağılımındaki farklılık ve hastalarımızın düzenli takibe gelmemesi olabilir.

PİY'ler ciddi morbidite ve mortaliteye yol açması nedeni ile klinik ve epidemiyolojik açıdan önem taşır. Erken tanı ve tedavi, morbidite ve mortaliteyi azaltması yanında hastaların yaşam kalitesini de artırmaktadır. PİY'lerde mortalite hızı literatürde %17 ile %29.3 arasında bildirilmiştir. Bu çalışmalarda en sık ölüm nedenlerinin pnömoni ve buna bağlı solunum yetmezliği ve sepsis olduğu belirtilmektedir (118,124,125,135,138). Çalışmamızda mortalite hızı literatürde bildirilenden daha düşük (%3.3) olarak tespit edilmiştir. Bu durum hastalarımızın yarısının düzenli kontrollere gelmemesi ve prognozları hakkında bilgi elde edilememesine bağlı olabilir. Literatür ile uyumlu olarak en sık ölüm nedeninin sepsis (%77.7) olduğu tespit edilmiştir.

Antikor eksikliği ile seyreden immün yetmezlikli hastalarımız içinde en sık görülen (%38.8) THI idi. THI'nin tam olarak sıklığı bilinmemektedir. Araştırmacıların bazıları THI çok nadir olarak rapor etmektedir. Bazıları da klinik uygulamada THI'nin yeterince tespit edilemediğini öne sürmektedir (33-35,38,39,111). ESID ve LAGID raporlarında sıklığı, tüm immün yetmezlikler içerisinde %3.2 ve %4.3 olarak bildirilmiştir (143,151). Son yıllarda farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda THI sıklığının %0.6 ile %11.3 arasında değiştiği bildirilmiştir (117,118,124,125,128,134,138,142). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %12.5-%37.9 olarak bildirilmektedir (126,129). Literatürde bildirilen görülme sıklığının tutarsızlığı, çalışma popülasyonları ve bu hastalığın tanı kriterlerindeki farklılıklar ile açıklanabilir.

Hastalığın kalıtımı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda erkek/kız oranı farklı bildirilmekle birlikte erkeklerde daha sık görüldüğü dikkati çekmektedir (117,118,125,134,138,148). Ülkemizde yapılan çalışmalarda erkek/kız oranı 2:1 olarak bildirilmiştir (111,126,147). Bizim çalışmamızda erkek/kız oranı 1.39 olarak saptandı.

Fizyolojik hipogamaglobulineminin uzaması olarak tanımlanan bu hastalığa genellikle 2 – 3 yaşlarında tanı konulmaktadır. Mısır'da yakınmaların başlangıç yaşı ortalama 30 ay ve ortalama tanı yaşı 37 ay, Güney Afrika'da ortalama tanı yaşı 16.2 ay olarak bildirilmiştir (125,135). Yorulmaz ve ark. çalışmalarında ortalama tanı yaşını  $24.6 \pm 11$  ay olarak bildirmişlerdir (126). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tanı yaşı ortalama 24 ay olarak saptandı.

THI'li hastalar sık enfeksiyon geçirebilir ya da asemptomatik olup tarama sırasında tesadüfen tanı alabilirler. Sıklıkla tekrarlayan ÜSYE ve ASYE bildirilmiştir. Sepsis ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonlar nadir görülmektedir (6,111,126,147). Dalal ve ark. bir hastada menenjit tespit etmişlerdir (38). Ji-hong ve ark. 91 hastalık serilerinde üç hastada invaziv hastalık ve bir hastada Kawasaki hastalığı rapor etmişlerdir (148). Yorulmaz ve ark. çalışmalarında iki hastada (%0.7) sepsis, bir hastada (%0.34) menenjit bildirmişlerdir (126). Çalışmamızda ise ÜSYE ve ASYE ile bir hastada sepsis (%0.4) ve bir hastada (%0.4) menenjit tespit edilmiştir. Bu durum hasta popülasyonumuzun düşük sosyoekonomik durumu ve hijyen şartlarının daha kötü olması ile açıklanabilir.

THI'li hastalarda atopi ve allerjik sorunların normal topluma göre daha fazla olduğu bilinmektedir (6). Walker ve ark. 15 hastanın 12'sinde ya atopik hastalık ya da gıda allerjisi semptomları rapor etmişlerdir (39). Ji-hong ve ark. 91 hastanın 8'inde astım, 18'inde allerjik rinit ve 9'unda atopik dermatit rapor etmişlerdir (148). Fineman ve ark. ise 4 hastada gıda alerjisi ve IgE düzeyinde yükselme tanımlamışlardır (149). Whelan ve ark. 49 hastanın 28'inde vizing, 12'sinde atopik dermatit ve 8'inde besin alerjisi bildirmişlerdir (150). Yorulmaz ve ark. ise hastaların %35.8'inin astım bulguları ile, %6.2'sinin allerjik rinit ve atopik dermatit gibi diğer allerjik bulgular



ile başvurduğunu bildirmişlerdir (**126**). Kılıç ve ark. 40 hastanın 13'ünde, Doğu ve ark. ise 30 hastanın 14'ünde astım ve diğer allerjik hastalıklar olduğunu bildirmişlerdir (**111,147**). Çalışmamızda 26 hastada (%12.5) bronşial astım bulguları ve 7 hastada (%3.4) atopik dermatit saptandı. Bölgemizin çevresel özelliklerinden dolayı astım ve allerjik sorunların daha az oranda görüldüğü düşünülebilir.

THI'li hastaların incelendiği çalışmalarda hastaların soy geçmişleri ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Çin'de Ji-hong ve ark. çalışmalarında hastalarının aile öyküsü olmadığını bildirmişlerdir (**148**). İran'da Rezai ve ark. altı hastanın dördünde (66.7) anne-baba akrabalığı ve iki hastanın (%33.3) ailesinde immün yetmezlik olduğunu bildirmişlerdir (**138**). Ülkemizde Doğu ve ark. hastalarında aile öyküsünün olmadığını, Yorulmaz ve ark. ise THI'li hastalarında akraba evliliği oranının % 30 olduğunu ve kardeş ölüm öyküsünün %3.8 olduğunu belirtmişlerdir (**126,147**). Çalışmamızda 57 hastada (%27.4) anne-baba akrabalığı, 11 hastada (%5.3) kardeş ölüm hikayesi ve dokuz hastanın (%4.3) kardeşinde de immün yetmezlik olduğu saptanmıştır. Bu sonuca yöremizde akraba evliliği oranının yüksek olması neden olmuş olabilir. THI'nin genetik temelleri bilinmemekle beraber diğer immün yetmezlikli hastaların ailelerinde bu hastalığın görülme sıklığının arttığı belirtilmektedir (**37**). Sonuçlarımız bu kanıyı doğrulamaktadır.

THI'li hastalarda nadiren hematolojik anormallikler görülebildiği belirtilmektedir (**6**). Tiller ve ark. iki olguda (%18.1) geçici nötropeni saptamışlardır (**35**). Dalal ve ark. iki hastada nötropeni tespit etmişlerdir (**38**). Yorulmaz ve ark. 14 hastada (%3.5) nötropeni, 12 hastada (%3.0) lenfopeni bildirmişlerdir (**126**). Çalışmamızda THI'li hastaların %38.4'ünde anemi, %7.7'sinde lenfopeni, %5.2'sinde eozinofili, %6.7'sinde nötropeni ve %2.4'ünde trombositopeni tespit edildi. Çalışmamızda literatürden farklı olarak hastalarımızda anemi, eozinofili ve trombositopeni saptandı. Hastalarımızın sosyoekonomik düzeyinin düşük olması, yetersiz ve dengeli beslenmenin olmaması, inek sütünün infant döneminde sık kullanılması hastalarımızda aneminin sık görülmesine neden olmuş olabilir. Yöremizde paraziter hastalıkların nispeten sık görülmesi eozinofiliye neden olmuş olabilir.

THI’de serum IgG düzeyleri yaşa göre belirlenmiş olan normal düzeylerin 2 SD altındadır. Sıklıkla IgA düzeyi ve bazen IgM düzeyinde de düşüklükler görülebilir. Bazı hastalarda her üç ana Ig tipinde düşüş görülebilmektedir. THI’li hastaların başlangıç serum Ig değerleri **Tablo 5.1**’de gösterildiği gibi çalışmalar arasında farklılık göstermektedir (**111,126,147,148,150**). Çalışmamızda literatürle uyumlu sonuçlar saptadık. Serimizde hastalarımızın başlangıç serum Ig değerlerinde en sık IgG ve IgA düşüklüğü olduğu tespit edildi.

**Tablo 5.1:** THI’li hastalarda başlangıç serum Ig dağılımı

Başlangıç Ig değerleri n, (%)	Ji-hong ve ark.(44)	Whelan ve ark.(48)	Yorulmaz ve ark.(15)	Kılıç ve ark.(42)	Doğu ve ark. (43)	Çalışmamız
İzole IgG düşüklüğü	18 (%20)	2 (%4.1)	87 (%30.4)	10 (%25)	30 (%100)	63 (%29.1)
İzole IgA düşüklüğü	40 (%44)	15 (%30.6)	-	1 (%28.5)	13 (%43)	-
İzole IgM düşüklüğü	2 (%2)	-	-	3 (%7.5)	6 (%20)	-
IgG ve IgA düşüklüğü	25 (%28)	26 (%53.1)	77 (%26.8)	10 (%25)	11 (%36)	72 (%33.4)
IgG ve IgM düşüklüğü	1 (%1)	-	30 (%10.4)	6 (%15)	3 (%10)	25 (%11)
IgA ve IgM düşüklüğü	3 (%3)	-	26 (%9.0)	1 (%28.5)	-	6 (%2.5)
IgG, IgA ve IgM düşüklüğü	2 (%2)	6 (%12.2)	67 (%23.4)	9 (%22.5)	3 (%10)	52 (%24)

THI uzun süredir bilinmesine rağmen, hastaların uzun dönem takipleri hakkında az şey bilinmektedir. Yapılan araştırmaların çoğunda spontan klinik düzelmenin 9-15. aylarda olduğu, laboratuvar olarak normal Ig düzeylerine 2-4 yaşlarında ulaşıldığı bildirilmektedir (**38**). Bununla birlikte sınırlı sayıda hastada düşük Ig düzeylerinin 5 yaşa kadar devam ettiği gösterilmiştir (**33,35**). Dalal ve ark. hipogammaglobulinemili 35 çocuğu 10 yıl boyunca takip etmişler ve 3 hasta dışında diğer bütün hastaların normal IgG seviyelerine 6-100. ayda ulaştıklarını göstermişlerdir (**38**). Ji-hong ve ark. çalışmalarında 62 hastanın 51’inde Ig seviyelerinin 48 aydan önce normal düzeylere ulaştığını bildirmişlerdir (**148**). Kılıç ve ark. 40 hastayı ortalama 25 ay (5-60) takip ettiklerini ve 33’ünde Ig seviyelerinin normal düzeylere 36 aydan önce

ulaştığını bildirmişlerdir (111). Doğu ve ark. ise 21 hastanın Ig seviyelerinin, yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 27 aylıkken ulaştığını bildirmişlerdir (147). Yorulmaz ve ark. 25 hastada Ig seviyelerinin yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 12 ay sonra ulaştığını, 91 hastanın Ig seviyesinde düşüklüğünün devam ettiğini bildirmişlerdir (126). Çalışmamızda düzenli takip edilebilen 100 hastanın 35'inde (%35) serum Ig düzeylerinin ortalama 15 ay sonra normal seviyelere ulaştığı, 65 hastanın (%65) takiplerinde serum Ig seviyelerinde düşüklüğün devam ettiği saptandı. Bu düşük oran ortalama takip sürelerimizin kısalığı ve hastalarımızın düzenli kontrollere gelmemesi ile açıklanabilir.

Çalışmalarda THI'li hastalarda enfeksiyon ajanları bildirilmemiştir (33-35,38,39,126,147,148,150). Hastalarımızın enfeksiyon anında uygun koşullarda alınan kültürlerinde en fazla üreyen mikroorganizmalar *E. Coli*, *Proteus* ve *K. Pneumoniae* olarak tespit edilmiştir. THI'li hastalarda enfeksiyon ajanı üretilemediği durumlarda ampirik verilecek antibiyoterapide Gram (-) mikroorganizmalara etkili ilaçların kullanılması önerilebilir. Bu konu ile ilgili kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genel olarak destek tedavisi ve spesifik enfeksiyonlar için uygun antimikrobiyal tedavi bu hastalarda yeterlidir. Ig replasman tedavisine genellikle gerek kalmamakla beraber şiddetli veya konvansiyonel tedaviye refrakter enfeksiyon varlığında Ig tedavisi düşünülebilir (6,144). Ig replasman tedavisinin amacı enfeksiyonların sıklığını ve ciddiyetini azaltmaya yardımcı olmaktır. Ji-hong ve ark. sepsis ve menenjit olan üç hastaya ve Kawasaki tanısı konulan iki hastaya IVIG tedavisi verdiklerini belirtmişlerdir (148). Kılıç ve ark. iki hastaya (%5) 1 yıl kadar IVIG tedavisi verdiklerini ve takiplerinde Ig seviyelerinin normal düzeylerine ulaştığını bildirmişlerdir (111). Doğu ve ark. ise iki hastaya (%6.6) IVIG tedavisi verdiklerini, hastaların Ig seviyeleri 36 aydan önce düzelince tedaviyi kestiklerini belirtilmişlerdir (147). Yorulmaz ve ark. tekrarlayan pnömoni olan iki hastaya (%0.7) IVIG tedavisi verdiklerini bildirmişlerdir (126). Çalışmamızda dört hastada enfeksiyon ve bir hastada ITP nedeni ile toplam beş hastaya (%2.4) IVIG verildiği saptandı. Bu uygulamamız diğer çalışmalarda bildirilen oranlarla benzerdi.

THI'lı hastaların incelendiği çalışmalarda hastaların izlemlerinde tekrarlayan enfeksiyon geçirip geçirmediği tam olarak bildirilmemiştir (33-35,38,39,147,148). Yorulmaz ve ark. hastalarının %44.9'una trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisi verildiğini, tekrarlayan enfeksiyonlar sonucunda hastaların %3.8'inde kronik akciğer hastalığı bulguları tespit edildiğini, iki hastaya eklem ve akciğer tüberkülozu geçirmesi nedeniyle antitüberküloz tedavi başlandığını bildirmişlerdir (126). Çalışmamızda 18 hastada (%8.7) pnömoni, 42 hastada (%20) tekrarlayan ÜSYE, 9 hastada (%4.4) febril konvülsiyon, birer hastada akciğer tüberkülozu, ITP ve reflü nefropatisine bağlı KBY geliştiği tespit edildi.

THI'li hastaların incelendiği çalışmalarda mortalite bildirilmemiştir (33-35,38,39,147,148). Çalışmamızda literatürden farklı olarak 2 hastanın sepsis ve bir hastanın aspirasyon pnömonisi nedeni ile kaybedildiği saptandı. THI'li hastalarda sepsis gibi ciddi enfeksiyonlar nadir olsa bile hastaların takibinde bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Çalışmalardan farklı olarak serimizde ölüm görülmesi hastalarımızın sosyoekonomik düzeyinin düşük olması, ailelerin hastalık konusunda yeterli bilgiye sahip olmaması ve enfeksiyon anında uygun tedavi verilmemesi ile açıklanabilir.

SIgAE, en sık görülen PİY'dir (6,25). Hastalığın görülme sıklığı ülkeler ve etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. Literatürde en sık Arap yarımadasında 142'de 1 ve en az Japonya'da 18,500'de 1 oranında görüldüğü bildirilmiştir (26,27). ABD'de toplumda görülme sıklığı 223- 1,000'de 1 ve sağlıklı kan vericilerinde 333- 3,000'de 1 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir (28). LAGID'in 2007 yılında yayınladığı raporda SIgAE en sık görülen immün yetmezlik olarak rapor edilmiştir (151). ESID veri tabanında sıklığı %6.82 olarak bildirilmiştir (143). Yorulmaz ve ark. antikor eksiklikleri içerisinde 3. sıklıkta (%22) görüldüğünü belirtmektedir (126). Çalışmamızda immün yetmezlikler içerisinde %21.8 ve antikor eksikliği olan grup içerisinde %28.3 ile ikinci sıklıkta olduğu saptandı. Çalışmamızda sadece semptomatik hastalar değerlendirildiğinden gerçek görülme sıklığı hakkında yorum yapılamamaktadır.

IgA eksikliği olan bireylerin %85-90'ı asemptomatiktir, fakat uzun dönem çalışmalar bu hastalarda tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyona, GİS enfeksiyonu ve bozukluklarına, allerjik hastalıklara, otoimmün bozukluklar ve maligniteye artmış eğilimin olduğunu göstermektedir (6,25,28). İsrail'de 2010 yılında bildirilen bir çalışmada tekrarlayan enfeksiyonların %39.7, allerjik hastalıkların %31.7, otoimmün bozuklukların %20.6 ve malignitenin %4.8 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir (29). İran'da 2009 yılında yapılan bir çalışmada ise solunum ve GİS enfeksiyonlarının %94, allerjik hastalıkların %84 ve otoimmün bozuklukların %27 sıklığında görüldüğü belirtilmiştir (30). Yorulmaz ve ark. ise çalışmalarında %50 oranında tekrarlayan ÜSYE'u, %41.8 tekrarlayan pnömöni, %34.5 sinüzit ve %15.9 astım varlığını bildirmişlerdir (126). Patiroğlu ve ark. çalışmalarında bu hastalık grubunda büyüme geriliğine dikkat çekmişlerdir (152). Çalışmamızda büyüme geriliği %12 sıklığında saptandı. Hastalarımızda saptadığımız klinik bulgular literatür ile uyumlu idi. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon, GİS ve atopi bulguları olan hastalarda IgA eksikliği olabileceği düşünülmelidir.

Otoimmün hastalıklar bu hasta grubunda genel popülasyona oranla daha sık görülmektedir (25). Brezilya'da erişkinlerde 30 yıl takip edilen SİgAE olan 126 hastalık çalışmada, hastalığın infant ve çocukluk çağında temel özelliğinin enfeksiyonlara yatkınlık olduğu, ancak bu dönemden sonra enfeksiyonların azaldığı ve otoimmün bozuklukların geliştiği vurgulanmış, erken çocukluk çağından itibaren klinik ve laboratuvar olarak rutin otoimmün belirti ve bulguların kontrol edilmesi önerilmiştir (31). Çalışmamızda takip edilen hastaların 15'inde (%12.8) çölyak hastalığı, TipI DM ve Hashimoto tiroititi gibi otoimmün hastalıklar saptanmıştır. Sonuçlarımız literatürde belirtilen oranlardan daha düşüktür.

SİgAE olan hastalarda enfeksiyon ajanlarının *H. Influenzae* ve *S. Pneumoniae* gibi kapsüllü bakteriler olduğu belirtilmektedir. Ayrıca *G. Lamblia* enteriti sıklıkla bildirilmiştir (6,25). Çalışmamızda literatür ile uyumlu sonuçlar saptandı.

Tekrarlayan enfeksiyon nedeni ile başvuran hastaların bazılarında serum Ig düzeyleri düşük saptanabilir ve ESİD tanı kriterlerine göre sınıflandırılmayabilir.

Çalışmalarda antikor eksikliği olan ESID verilerinde 4073 hastanın 239'unda (%3.22), LAGID verilerinde 1764 hastanın 32'sinde ve Güney Afrika'da 85 hastanın 8'inde sınıflandırılmayan hipogammaglobulinemi bildirilmiştir **(135,145,151)**. Yorulmaz ve ark. 1024 hastanın 230'unda THI tanı kriterlerine uymayan hipogammaglobulinemi bildirmişler, bu hastalardan 30'unun takip edildiğini ve 14'ünde (%46.6) serum Ig düzeylerinin 8 ay sonra normal düzeylere ulaştığını ve bu durumun aslında THI'nin uzaması olabileceğini belirtmişlerdir **(126)**. Keleş ve ark. 71 THI ve 303 sınıflandırılmayan hipogammaglobulinemili hastanın klinik ve immünolojik özelliklerinin benzer olduğunu, astım ve atopik hastalıkların bu hastalarda belirgin olduğunu ve Ig düzeylerinin normale ulaşmasının 10 yıla kadar uzayabileceğini belirtmişlerdir **(153)**. Özen ve ark. hipogammaglobulinemili 131 hastanın 57'sinde sınıflandırılmayan hipogammaglobulinemi olduğunu ve bunların 32'sinde astım olduğunu rapor etmişlerdir **(154)**. Kütükçüler ve ark. sınıflandırılmayan hipogammaglobulinemili 37 hastanın 18'inde Ig düzeylerinin normale ulaştığını ve 19 hastanın takipte kısmi IgA eksikliği, IgG subgrup eksikliği, selektif IgM eksikliği ve CVID geliştiğini, iki hastanın T hücre yetmezliği olabileceği ve üç hastanın halen IgG ve IgA düzeylerinin ise düşük olarak devam ettiğini bildirmişlerdir **(155)**. Çalışmamızda 32 hastaya (%6.6) sınıflandırılmayan hipogammaglobulinemi tanısı konuldu.

Selektif IgM eksikliği serum IgM düşüklüğü ve diğer Ig düzeylerinin normal olması ile karakterize nadir bir hastalıktır **(156)**. İlk kez Hobbs ve ark. tarafından 1967'de fulminan meningokok sepsisi olan 2 yaşındaki bir çocukta tanımlanmıştır **(157)**. Primer veya sekonder olabilir. Sekonder şekli malignensi, otoimmün hastalıklar, GIS hastalıkları ve immünsüpresif tedavi alanlarda ortaya çıkmakta ve daha sık görülmektedir **(156)**. Etyopatogenezi tam aydınlatılamamıştır. Toplumda görülme sıklığı %0.03 ve hastanede yatanlarda %0.1-3.0 olduğu bildirilmiştir **(112)**. ESID veri tabanında 7430 hastanın 49'unda (%0.66) IgM eksikliği olduğu bildirilmiştir **(143)**. Yorulmaz ve ark. 1024 hastanın 153'ünde (%14.5) bildirmiştir **(126)**. Çalışmamızda bu oran %2.4 olarak saptandı.

Selektif IgM eksikliği olan hastaların bazıları asemptomatik olabilir, bazıları ise erken bebeklik döneminden itibaren ciddi bakteriyel ve viral enfeksiyonlar geçirebilir (159-161). Literatürde *P. Jirovecii*, *Giardia*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *L. monocytogenes*, *Meningococcus*, *Pseudomonas*, *CMV* ve *Varicella*'ya bağlı ciddi enfeksiyonlar vaka takdimi şeklinde bildirilmiştir (112,158,159). Selektif IgM eksikliği olan pediatrik 51 hastalık seride en sık tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonu, astım ve GİS hastalıkları görüldüğü belirtilmiştir (112). Yorulmaz ve ark.'da çalışmalarında benzer sonuçlar almıştır (126). Bizim bulgularımızda literatüre uygun olarak bulundu.

Selektif IgG alt grup eksikliği, bir veya birkaç alt grubun eksikliği ile birlikte total IgG düzeyinin normal veya normale yakın olması şeklinde tanımlanmaktadır (21). Normal popülasyonun %20'sinde bir veya iki IgG alt grup düzeyi düşük bulunmaktadır. IgG alt grup eksikliği tekrarlayan enfeksiyon ve antikor yanıtında defekt ile birlikte ise klinik olarak önem taşır (21,24). Çalışmalarda görülme sıklığının İran'da (%1.5) en düşük ve Avustralya'da (%19.4) en yüksek olduğu bildirilmiştir (117,138). ESID veri tabanında %7.35 selektif IgG alt grup eksikliği olduğu rapor edilmiştir (143). Yorulmaz ve ark. 33 hastada (%3.1), Ergüven ve ark. ise 6 hastada (%15.7) IgG alt grup eksikliği olduğunu bildirmişlerdir (126,127). Sonuçlarımız, Yorulmaz ve ark.'nın sonuçlarına benzer idi (%3.1).

IgG4 eksikliği en sık görülen yetmezliktir ve hastaların pek çoğu asemptomatiktir. IgG2 eksikliği çocuklarda tekrarlayan enfeksiyonlarla birlikte olan en sık alt grup eksikliğidir (21). Yorulmaz ve ark. çalışmalarında en sık IgG3 eksikliğinin olduğunu belirtmişlerdir (126). Çalışmamızda ise en sık IgG2 eksikliği saptandı.

IgG alt grup eksikliği genellikle tekrarlayan ÜSYE veya astım, bronşit, bronşektazi gibi akciğer problemi olan olgularda tanımlanır. Sorumlu patojenler genellikle *H. Influenzae*, *S. Pneumoniae*, *Meningococcus* ve grup B *Streptococcus* gibi polisakkarid kapsülü olanlardır (21,162). Yorulmaz ve ark. bir hastada bronşektazi ve yedi hastada kronik akciğer bulguları olduğunu belirtmişlerdir (126). Çalışmamızda hastaların başlıca başvuru yakınmaları tekrarlayan pnömoni %46.2, sinüzit %38.4 ve

bronşektazi %15.4 idi. Enfeksiyon etkenlerinin literatürde belirtilenlere benzer şekilde kapsüllü bakteriler olduğu saptandı. Tekrarlayan enfeksiyonları olan ve Ig seviyeleri normal hastalarda IgG alt grup eksikliği olabileceği akılda tutulmalıdır.

Tekrarlayan ciddi solunum yolu enfeksiyonu ve alt grup eksikliği olan hastalar IVIG tedavisinden yarar görürler. Uzamış antibiyotik kullanımına yanıtızlık, ciddi semptomlar ve persistan radyolojik bulguların varlığı IVIG kullanımını destekler (21,162). Çalışmamızda dört hastaya IVIG ve bir hastaya antibiyotik profilaksi verildiği saptandı.

CVID hipogammaglobulinemi, spesifik antikor üretiminde bozukluk, tekrarlayan ve kronik enfeksiyonlara artmış yatkınlık ile karakterize kompleks bir immünolojik hastalıktır (6). Görülme sıklığı 25,000 ile 66,000'de 1 arasında değişmektedir (11-13). PİY tanısı ile takip edilen hastalar arasında görülme sıklığı 2006-2008 ESID veri tabanında %20.73, LAGID raporunda %10.56 olarak bildirilmektedir (143,151). Sıklık, Güney Afrika'da %11.3, Avustralya ve Yeni Zellanda'da %38.4, İran'da %20.8 ve ABD'de %35 olarak bildirilmiştir (116,117,134,138). Ülkemizdeki çalışmalarda ise %1.2-%5.2 olarak bildirilmiştir (126,127). Çalışmamızda ise literatürde bildirilenden daha az, ancak Yorulmaz ve ark.'nın çalışması ile benzer sıklıkta olduğunu saptandı (%1.9). IgA eksikliği gibi bazı immün yetmezliklerin ilerleyen yaşlarda CVID'e dönüşebileceği bilinmektedir (12,163,164). CVID önceleri geç başlangıçlı immün yetmezlik olarak tanımlanmış daha sonra çocukluk çağında da vakalar bildirilmiştir (16,165-167). Hastalarımızın çocuk yaş grubunda olması, uzun dönem takiplerinin yeterli olmaması ve çalışmamızın tek merkezli olması serimizde CVID'in görülme sıklığının az olmasına neden olarak gösterilebilir.

CVID tanısı en sık 6-10 yaş arasında ve 26-30 yaşlarda konulur (12,168). Sağlıklı normal bir süreden sonra tipik geç başlangıç, CVID'in sıklıkla genetik yatkınlık, enfeksiyon ya da toksik nedenler gibi kritik olaylar sonucunda geliştiği hipotezini desteklemektedir (169). İngiltere'de yapılan çalışmada CVID'de tanıdaki ortalama gecikme süresi çocuklarda 2.5 ve erişkinlerde 5.5 yıl olarak saptanmıştır (170). Cunningham-Rundles'in 1989'da ve 1999'da yapılan çalışmalarında da bu süre



benzer olarak ortalama 4 ile 6 yıl olarak bildirilmiştir **(170,171)**. Almanya’da 32 hastalık seride bu süre ortalama  $5.8 \pm 4.2$  yıl (0.2-14.3 yıl), Chapel ve ark.’nın Avrupa ülkelerinde çok merkezli 536 hastalık çalışmalarında yakınmaların başlangıç yaşı ortalama 24 yıl, tanı konulma yaşı ortalama 33 yıl ve tanıda gecikme süresi ortalama 5 yıl olarak rapor edilmiştir **(169,172)**. İran’da 65 çocuk ve 28 erişkin toplam 93 hastalık seride yakınmaların başlangıç yaşı ortalama 2 yıl, tanı konma yaşı ortalama 8 yıl ve tanıda gecikme süresi ortalama 6 yıl olarak bildirilmiştir **(173)**. Ülkemizde ise yakınmaların başlama yaşı ortalama 4 yıl, tanı konma yaşı ortalama 7-13.4 yıl, tanıda gecikme süresini de 4.5-5.7 yıl olarak bildirilmektedir **(126,174,175)**. Çalışmamızda yakınmaların başlama yaşı ortalama 9 yıl, tanı yaşı ortalama 13 yıl ve tanıda gecikme süresi ortalama 1.7 yıl saptandı. Serimizde tanı konulmasında gecikme süresinin daha az olması tekrarlayan enfeksiyon nedeni ile başvuran hastalarda hekimlerimizin immün yetmezliği düşünmesi, laboratuvar olanaklarının erişilebilir olmasına bağlı olabilir.

CVID’li hastalar, kapsüllü bakterilerle tekrarlayan enfeksiyonlara yatkındır. Özellikle tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, kronik akciğer hastalığı ve bronşektazi gelişimi için en önemli nedendir **(15,176)**. Ülkemizde Yorulmaz’ın çalışmasında %40, Köker’in çalışmasında %35, Aydoğan’ın çalışmasında %90 sıklığında bronşektazi bildirilmiştir **(126,174,175)**. Düzenli IVIG verilmesinin yanı sıra, antibiyotik tedavisi, bronkodilatörler, lokal antiinflamatuvar ajanlar ve fizyoterapinin akciğer hasarının ilerlemesini önlemede etkili olduğu bildirilmiştir **(176)**. Çalışmamızda bronşektazi daha az sıklıkta (%20) saptandı. Çalışmamız CVID’de erken tanı konulması, koruyucu önlemlerin alınması ve enfeksiyonların erken teşhis ve tedavisinin bronşektazi gibi kalıcı organ hasarlarının önlenmesinde etkili olduğunu desteklemektedir.

Literatüre bakıldığında CVID’li hastalarda temel klinik tabloların özellikle tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonları, otoimmün bozukluklar ve lenfoma gibi maligniteler olduğu görülmektedir. Bununla birlikte inflamatuvar ve enfeksiyöz GİS hastalıklarının görülme sıklığının da arttığı bildirilmiştir **(6,15,16,170-177)**. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en sık görülen klinik tablo tekrarlayan

pnömoni idi (%40). Takip altındaki bir hastada Hashimoto troiditi, Akciğer tüberkülozu ve megaloblastik anemi geliştiği saptandı. Literatürden farklı olarak 2 hastamızda takip süresinde fasial paralizi geliştiği gözlemlendi.

CVID'li hastalarda sıklıkla enfeksiyon etkenleri *H. Influenzae* ve *S. Pneumoniae* gibi kapsüllü bakterilerdir (6,11,12,178). Biz de çalışmamızda en sık enfeksiyon etkenlerinin kapsüllü bakteriler olduğunu saptadık. İshal gelişen hastalarda ise literatüre benzer şekilde en sık *G. lamblia* saptandı.

Cunningham- Rundles ve ark.'nın çalışmasında 13 yıllık dönemde %22 ve başka bir çalışmada 7 yıllık dönemde %23 oranında mortalite bildirilmektedir (169,172). Aghamohammadi ve ark. çalışmasında mortalite hızı %19 olarak rapor edilmiştir (177). Yorulmaz ve ark. ise mortalite hızını daha düşük bildirmişlerdir (%6.6) (126). Takipte olan hastalarımızdan ölen yoktu, ancak kontrollere gelmeyen iki hastanın prognozu hakkında bilgi elde edilemedi. Ölen hasta olmaması, hastalarımızın düzenli takibe gelmesi, tanıların erken konulması ve replasman tedavilerinin düzenli yapılmasına bağlı olabilir.

XLA, B lenfositlerin gelişim basamaklarını etkileyen, periferik kanda B lenfositlerin eksikliğine ve hipogammaglobulinemiye neden olan Btk gen mutasyonu sonucu oluşan nadir bir immün yetmezliktir. Görülme sıklığının 100,000-200,000'de 1 arasında olduğu belirtilmektedir (6,9,8,10,179). Yorulmaz ve ark. PİY'ler içinde %0.4, Ergüven ve ark. ise %5.2 sıklıkta XLA bildirmişlerdir (126,127). Biz de ülkemizdeki sonuçlara benzer oranlar saptadık. Literatürde bildirilen oranlardan daha az sıklıkta olması çalışmamızın tek merkezli olması ve hastaların yaşamın erken döneminde tanı konulamadan enfeksiyon nedeni ile kaybedilmesine bağlı olabilir.

Hayatın ilk yılında XLA tanısı konulan hastalarda genellikle enfeksiyonlar hastalığın ilk belirtisidir. Bir yaşından sonra XLA tanısı konulan hastaların hemen hemen hepsinde tekrarlayan otit veya sinüzit hikayesi mevcuttur (6,8,9,180). Bu hastalarda sinüzit, otit, pnömoni, ASYE, ÜSYE ve SSS enfeksiyonları oldukça sıktır (10,126,179,181). Çalışmamızda da hastalarımızda tekrarlayan pnömoni %40, otit

%40 ve bir hastada bronşial astım saptandı. Literatürde bildirilen SSS enfeksiyonu gibi ciddi enfeksiyonlar saptanmadı. Bu durum hastalarımızın erken tanı alması ve düzenli IVIG alması ile açıklanabilir.

Hiper IgM sendromu (HIGM) serum IgG, IgA ve IgE düzeyleri düşük iken, normal veya yüksek IgM ile seyreden, nadir görülen bir immün yetmezliktir. Çoğu zaman X'e bağlı geçiş gösterir ve erkek çocuklarda görülür. Bu hastalığa neden olan farklı genetik bozukluklar tanımlanmıştır (20,21,23). Lee ve ark.'nın 2005 yılında çok merkezli 130 hastalık serilerinde en sık tanımlanan genetik bozukluğun CD40 ligand bozukluğu olduğu (%70) rapor edilmiştir (22). Literatürde bildirilen görülme sıklığı %0.4-%3.08 arasında değişmektedir (117,138,143,151). Çalışmamızda klinik ve laboratuvar bulguları ile iki erkek hastaya HIGM sendromu tanısı konulduğu saptandı (%0.4). Merkezimizde genetik mutasyonlar çalışılmadığından mutasyon analizi yapılmamıştır. Bir hastamızda takip süresinde ülseratif kolit, akciğer tüberkülozu ve bronşektazi geliştiği belirlendi. HIGM sendromlu hastaların organ hasarı oluşmadan önce Ig replasman tedavisinin verilmesi ve diğer immün yetmezliklerde olduğu gibi komplikasyonlar açısından düzenli takip edilmesi gerekir.

KİY farklı genetik bozukluklar ile ortaya çıkan T lenfosit gelişim veya işlev bozukluğuna, B ve NK hücrelerinin gelişim bozukluğunun eşlik ettiği, T ve B hücre immünesinde belirgin düşüklükle karakterize heterojen bir hastalık grubudur. T lenfosit bozukluklarının çok ağır düzeyde olduğu hastalıklar ağır kombine immün yetmezlik (SCID) olarak adlandırılmaktadır (40,43). KİY genel olarak 50.000 ile 100.000 canlı doğumda 1 görülür (20). Görülme sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Literatürde bildirilen en yüksek oran %44.7 ile Fransa'dan ve en düşük oran %3.5 ile Norveç'ten olmuştur (20,120). Ülkemizde ise yapılan çalışmalarda %2.37-%5.2 olarak bildirilmiştir (126,127). Çalışmamızda 23 hastada (%4.3) KİY saptandı. Akraba evliliğinin sık olduğu yöremizde daha sık görülmesi beklenir. Ancak KİY'li hastalar yaşamın ilk aylarında enfeksiyon ile kaybedildiği için çevredeki sağlık merkezlerinden hastaların kliniğimize gönderilemeden kaybedilmesi olasıdır.

KİY'de X-kromozomuna bağı ve OR genetik geçişler tanımlanmıştır. Bu hastalığın daha çok erkek bebeklerde gözleendiği belirtilmektedir (20,40,183). Yorulmaz ve ark. ise çalışmalarında ise kızlarda daha sık görüldüğünü (%60) belirtmiştir (126). Bizim hastalarımızın da çoğunluğu (%57.1) erkekti.

KİY'li bebeklerde bakteriyel, viral, protozoal ve fungal ajanlarla ağır enfeksiyonlar sık görülmekte ve hastalar, immün rekonstitüsyon yapılmadığı takdirde genellikle hayatın ilk yılı içinde kaybedilmektedir. Bu nedenle KİY pediatrik aciller arasında yer almaktadır. En sık, uzun süren ishal, interstisyel pnömoni, tekrarlayan veya inatçı kandidiyazis ve büyüme geriliği görülmektedir (20,40,41). Stephan'ın 117 hastalık ve Buckley'in 108 hastalık serisinde en sık saptanan klinik bulguların inatçı ishal, akciğer enfeksiyonu ve oral kandidiyazis olduğu belirtilmiştir (43,44). Ülkemizde Yorulmaz ve ark. ile Metin A.'nın çalışmalarında da benzer sonuçlar bildirilmiştir (126,183). Biz de çalışmamızda literatüre uygun olarak kandidiyazis ve pnömoni gibi bulguların sık olduğunu saptadık. Bunlardan özellikle oral kandidiyazis, ailelerin dikkatini çekmesi ve hekimler tarafından kolay saptanması nedeniyle uyarıcı bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Süt çocukluğu döneminde tedaviye dirençli, tekrarlayan oral kandidiyazisi, şiddetli enfeksiyon bulguları ve lenfopenisi olan çocuklar KİY açısından değerlendirilmelidir.

KİY'ler altta yatan genetik bozukluğa bağı olarak yalnızca T lenfosit (T-B+NK+), T ve NK hücrelerini (T-B+NK-), hem T hem B hücrelerini (T-B-NK+) ya da T, B ve NK hücrelerini (T-B-NK-) etkileyebilmektedir (20,40). KİY'li hastaların yarısından fazlasını (%30-50), T-B+ fenotipindeki hastalar oluşturmakta olup bunların da çoğu X'e bağı geçen formlardır (43,44). T-B- fenotipindeki KİY'ler ise OR geçişli olup, çalışmalarda tüm KİY'li hastalarının %20-30'unu oluşturduğu belirtilmektedir (44). Yorulmaz ve ark. çalışmalarında hastalarının %32'sinin T-B+ fenotipinde ve %20'sinin T-B- fenotipinde olduğunu bildirmişlerdir (126). Metin A ise T-B- fenotipinin %41 ve T-B+ fenotipinin ise %20 oranında olduğunu belirtmiştir (183). Biz çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak T-B+ fenotipini %56 ve T-B- fenotipini ise %30 oranında saptadık.

KİY'lerde akraba evliliği oranının diğer immün yetmezlik formlarına göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Nitekim akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkelerde KİY'lerin görülme sıklığı daha fazladır. Kuzeybatı İran Türklerinde ve Mısır'da yapılan çalışmalarda KİY'lerin daha sık olduğu bildirilmiştir (125,132). Kuveyt'te bildirilen çalışmada KİY'li hastaların hepsinde akraba evliliği olduğu belirtilmiştir (118). Avrupa ve Amerika'dan bildirilen diğer serilerde o bölgelerde akraba evliliği oranı çok düşük olduğu için akrabalık ilişkisi üzerinde durulmamıştır (44). Ülkemizde yapılan çalışmalarda KİY'lerde akraba evliliği oranını Azarsız ve ark. %73.9, Yorulmaz ve ark. %84 ve Metin A. %68 bildirmişlerdir (126,133,183). Biz de çalışmamızda bu oranı %66.7 olarak saptadık.

KİY hastalıkları çoğunlukla genetik geçişli hastalıklar olduğu için tanıda ailede kardeş ölüm hikayesi ve immün yetmezlik olması önemli bir ipucudur (1,20). Mısır'da bildirilen çalışmada aile hikayesi %75, İran'da %55.6 ve Kuzeybatı İran Türklerinde %32 olarak bulunmuştur (125,132,138). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %16-%48 arasında değişmektedir (126,133,183). Biz çalışmamızda hastalarımızın %28.6'sında kardeş ölüm hikayesinin olduğunu ve beş hastanın kardeşinde de immün yetmezlik olduğunu (dört hastada KİY) saptadık. Ailesinde akrabalık olup, infant döneminde enfeksiyonlarla kaybedilmiş kardeş ve/veya kuzen hikayesi olan yenidoğanların KİY açısından değerlendirilmeleri erken tanı açısından önem kazanmaktadır. Bu hastalıklar hakkında klinisyenlerin dikkatlerinin artması ile erken tanı konulması ve akraba evliliğinin önlenmesi için yapılacak eğitim programları önem taşımaktadır.

KİY'li hastaların karakteristik laboratuvar bulguları lenfopeni ve hipogammaglobulinemidir (20,40,41). Bir çok çalışmada SCID'li hastalarda lenfopeninin sıklıkla saptanan bir bulgu olduğu belirtilmiştir (43,44). Metin A. 44 KİY'li hasta ve benzer enfeksiyonu olan ancak immün yetmezliği olmayan 43 kontrol hasta grubu ile yaptığı çalışmada, lenfopeninin KİY'li hastaların %95'inde ve kontrol grubundaki hastaların birinde saptadığını, bu nedenle mutlak lenfosit sayısının en faydalı tarama testi olduğunu ve enfeksiyon ile başvuran, lenfopenisi tespit edilen hastalarda immün yetmezliğin araştırılmasının uygun olacağını

vurgulamıştır (183). Yorulmaz ve ark. çalışmalarında KİY'li hastalarda lenfopeninin %76 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir (126). Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak lenfopeni sıklığını %76 olarak saptadık. Hipogammaglobulinemi de KİY'li hastalarda sık saptanan bir laboratuvar bulgusudur (40,44). Ancak anneden geçen IgG'ye ve/veya verilen IVIG'e bağlı olarak her hastada düşük bulunmayabilir (20,41). Çalışmamızda 13 hastada hipogammaglobulinemi saptandı.

KİY'li hasta serilerinde yapılan incelemelerde hastalarda en sık saptanan enfeksiyon etkenleri *Candida*, *Pseudomonas*, *P. jirovecii*, gram negatif bakteriler gibi fırsatçı ajanlar olup yapılan bir çalışmada 117 hastanın 33'ünde *C. Albicans*, 21'inde *Pseudomonas*, 19'unda gram negatif bakteriler, 19'unda *P. jirovecii*, 17'sinde *Staphylococcus*, 17'sinde *E. Coli*, 15'inde *Streptococcus*, 10'unda tüberküloz basili ve 5'inde CMV enfeksiyonu saptanmıştır (44). Stephan ve ark. 117 KİY'li hastayı retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında BCG aşısı olan 28 hastanın 10'unda (%35.7) tüberküloz enfeksiyonu olduğunu bildirmişlerdir (44). Yorulmaz ve ark. 2 (%8) hastalarında aşı sonrası tüberküloz enfeksiyonu tesbit edildiğini bildirmişlerdir (126). Çalışmamızda saptanan enfeksiyon ajanları literatür ile uyumlu idi. Omenn sendromlu bir hastada *P. Jirovecii* saptandı. Bir hastada ise aşı sonrası tüberküloz enfeksiyonu saptandı. Erken yaşta enfeksiyon ile kaybedilmiş ve kesin tanısı olmayan kardeş ölüm öyküsü olan vakalara, hastanın immün yetmezlik sendromlarından biri olmadığı gösterilene kadar kızamık, BCG gibi canlı viral aşuların yapılmasından kaçınılmalıdır.

HKHT yapılmayan KİY'li hastalar fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle erken dönemde kaybedilirler (43,44). Yorulmaz ve ark. çalışmalarında hastalarının %84.2'sinin erken dönemde enfeksiyon nedeniyle kaybedildiğini bildirmişlerdir (126). Çalışmamızda bir hastanın sepsis ve bir hastanın da aspirasyon pnömonisi nedeni ile kaybedildiği belirlendi.

KİY'li hastalara erken tanı konarak enfeksiyonlar başlamadan yapılacak olan HKHT çok daha başarılı olacaktır. Hastalarda, HKHT yapılma yaşı küçüldükçe yaşam süresi artmaktadır. Erken postnatal dönemde HLA uygun donörden yapılmak koşulu ile

KİY'li hastalarda HKHT sonrası sağ kalım oranı %85-97 olarak bildirilmiştir (**144,184,185**). Hacettepe Üniversitesinde 50 KİY'li hastaya HKHT yapıldığı, 1 ile 110 ay izlendiği ve izlem süresinde sağ kalım oranının %74 olduğu bildirilmiştir (**186**). Dört hastamıza farklı merkezlerde HKHT yapıldığı saptandı.

Bulgular ülkemizde KİY'li hastaların tanı almakta geciktiğine işaret etmektedir. Yaşamın ilk yılında periferik kanda 3000/mm<sup>3</sup>'ün altında lenfosit sayısı ile birlikte çeşitli enfeksiyonlar ve özellikle fırsatçı ajanların neden olduğu enfeksiyonları olan hastalar KİY yönünden mutlaka değerlendirilmelidir.

İyi tanımlanmış immün yetmezlikler, Avrupa, Latin Amerika, Avustralya ve İran immün yetmezlik birliğinin verilerine dayanarak tüm immün yetmezlikler içerisinde 2. sıklıkta (%18.3) görüldüğü belirtilmektedir (**1,117,138,143,151**). Yorulmaz ve ark. çalışmalarında tüm immün yetmezlikler içerisinde %1.7 sıklığında olduğunu bildirmiştir (**126**). Çalışmamızda 2. sıklıkta görüldüğü saptandı.

Ataksi-Telenjiektazi (A-T) ilerleyici serebellar ataksi, okülokütanöz telenjiektaziler, immün yetmezlik, iyonize radyasyona aşırı duyarlılık ve artmış malignite riski ile karakterize, OR geçişli multisistemik bir hastalıktır (**49,50**). Görülme sıklığının ABD'de 40,000 doğumda 1 olduğu hesaplanmıştır (**55**). Tüm immün yetmezlikler içerisinde görülme sıklığı %0.8-%10.1 arasında bildirilmektedir (**117,138,143,151**). Ülkemizde görülme sıklığı ile ilgili bir çalışma olmamakla birlikte Yorulmaz ve ark. çalışmalarında polikliniğe başvuran hastalar arasında 1660'da 1 sıklığında görüldüğünü bildirmişlerdir (**126**). Biz çalışmamızda tüm immün yetmezlikler içerisinde %3.7 oranında görüldüğünü saptadık. Bölgemizde akraba evliliği oranının yüksek olması, A-T hastalığının oranının literatürden daha sık olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızın tek merkezli olması ve/veya serebellar ataksin ön planda olması nedeni ile hekimlerimizin A-T hastalığını ayırıcı tanıda sıklıkla düşünmemesi, beklenilenden daha az saptanmasına neden olmuş olabilir.

A-T'li hastaların kliniğinde ilk bulgu, çocuğun yürümeye başlamasıyla fark edilen serebellar ataksidir. Telenjiektazi 2. major klinik bulgu olup öncelikle bulber

konjunktivada ortaya çıkar. Hümorale ve hücresele immün yetmezliğe bağılı olarak hastalarda sık tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve sonuçta bronşektazi gelişebilmektedir (49,50). Çalışmamızda hastalarımızın tümünde ilk klinik bulgu ataksi idi. Bulber telenjiektazi %85, mental retardasyon %20 ve bronşektazi %15 sıklığında saptandı. Ayrıca hastalarımızın yarıya yakın kısmında büyüme geriliğı mevcuttu.

OR geçiş gösteren A-T hastalığında akraba evliliğı önemli bir risk faktörüdür. İran'da hastaların %82.9'unda akraba evliliğı ve %50'sinde aile öyküsü olduğı, Mısır'da akraba evliliğinin %100 ve aile öyküsünün %50 olduğı bildirilmiştir (125,138). Yorulmaz ve ark. hastalarında akraba evliliğinin %77.7 ve ailede kardeş ölüm hikayesinin %55.5 olduğunu bildirmişlerdir (126). Çalışmamızda literatürde bildirilen oranlar ile benzerlik göstermekte idi. Bundan farklı olarak 9 hastanın (%45) kardeşinde de aynı hastalık olduğunu saptadık.

A-T, hümorale ve hücresele immünitede değışik derecelerde bozukluklar ile seyrederek. Yaş ilerledikçe immünolojik bozukluklarda artış izlenir. A-T'de izlenen Ig değışiklikleri azalmış B hücre sayısı ile ilişkili olmayıp B hücre diferansiyasyonundaki defekte bağılıdır. B hücrelerin IgA ve IgE sentez eden plazma hücrelerine maturasyonunda intrensek bir defekt veya yardımcı T aktivitesinde azalma sorumlu tutulmaktadır (49,55-57). Ersoy ve ark. 160 A-T olgusunun klinik ve immünolojik özelliklerini değılendirdikleri çalışmalarında, olguların %51.3'ünde IgA eksikliği, %26.6'sında IgM düzeylerinde artış saptamışlardır (58). Yorulmaz ve ark. A-T'li hastaların 7'sinde (%77.8) IgA eksikliği saptandığını bildirmişlerdir (126). Çalışmamızda %50 IgA, %40 IgG<sub>2</sub>, %20 IgM ve %5 IgG, IgM ve IgG<sub>2</sub> eksikliği saptandı. Altı hastada (%30) CD4 lenfosit sayısında azalma tespit edildi.

$\alpha$ -FP düzeyleri hastaların % 95'inden fazlasında yüksek olmasına karşın normal  $\alpha$ -FP düzeylerine sahip hastalar da gösterilmiştir. İki yaş altındaki hastalarda güvenilir bir tanı kriteri olmayan  $\alpha$ -FP, bazı tümörler tarafından da salınabilir (50,55-57). Yorulmaz ve ark. çalışmalarında hastaların tümünde  $\alpha$ -FP düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (126). Bizim çalışmamızda da tüm hastalarımızda  $\alpha$ -FP



düzeyi yüksek saptandı. Sonuç olarak 2 yaşından sonra  $\alpha$ -FP düzeyi yüksekliği, aile öyküsü olan ve klinik bulguları henüz ortaya çıkmamış bireylerde hastalığın erken bir göstergesi olabilir.

A-T'de, normal popülasyona göre artmış malignite oranı iyi bilinmektedir. Özellikle lenfoma, lösemi ve GİS tümörleri normal popülasyona oranla artmıştır (55,57). Çalışmamızda bir hastamızda non-hodgkin lenfoma geliştiği ve kemoterapi alırken fungal sepsis nedeni ile kaybedildiği saptandı.

HIES klasik triadı serum IgE düzeyinde yükseklik ( $>2000$ IU/ml), tekrarlayan stafilokokal cilt abseleri ve pnömatosel formasyonu gösteren pnömoni ile karakterize nadir görülen bir immün yetmezlik hastalığıdır. Hastalarda klasik triada ek olarak iskelet ve bağ dokusu, beyin, kalp, diş, vasküler ve göz ile ilgili anormallikler görülebilir. Çoğunlukla sporadik görülür ancak OD ve OR geçiş de tanımlanmıştır (187-188). Pek çok hastada tipik yüz görünümü mevcuttur (49,65-68,189,190). Tüm immün yetmezlikler içerisinde görülme sıklığı %0.8-%4.0 arasında bildirilmiştir (117,138,143,151). Ülkemizde Yorulmaz ve ark. tüm immün yetmezlikler içerisinde görülme sıklığını %0.4 ve hastaneye başvuran hastalar arasında 37,500'de bir bildirmişlerdir (126). Çalışmamızda literatürde bildirilen sıklıkta görüldüğü saptandı (%1.9).

HIES'da cinsiyet farkı olmadığı belirtilmektedir (49,50,55-58,65, 66). Ancak İran, Mısır, Kuveyt, Brezilya ve Avustralya'da yapılan çalışmalarda erkeklerde, Güney Afrika'da ise kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (117, 118, 123,125,134,138). Yorulmaz ve ark. ise 4 hastanın 3'ünün kız olduğunu belirtmiştir (126). Çalışmamızda da hastalarımızın %70'i erkekti. Literatürde bildirilen çalışmalara ve çalışmamıza dayanarak HIES'nun erkeklerde daha sık görüldüğü söylenebilir.

HIES'da serum IgE düzeyleri sıklıkla 2000IU/ml üzerindedir. Ancak infant döneminde bu değer altunda olabilir (49,65-68). Bununla birlikte erişkin düzeyindeki IgE değerleri infantlar için patolojiktir (65). Çalışmamızda bir hasta hariç tüm hastalarda serum IgE düzeyleri 2000IU/ml üzerinde, ortalama 2970IU/ml

(1470-23100) olduğu saptandı. Bir hastamız ise çok yüksek düzeyde IgE değerine sahipti (23100IU/ml). Üç hastamızda eozinofili saptandı.

HIES'un OD ve OR resesif geçişli formlarında klinik bulgular arasında bazı farklılıklar olduğu belirtilmiştir (65-68). Aralarında akrabalık olan Türk ve Meksikalı 13 ailede OR-HIES bildirilmiştir. Bu çalışmada OR-HIES'da pnömatosel formasyonun olmadığı, sinopulmoner enfeksiyonların daha yaygın ve otoimmün bozuklukların eşlik edebileceği belirtilmiştir (188). Çalışmamızda bir hastanın pnömatosel formasyonu gösteren pnömoni, iki hastanın tekrarlayan sinüzit ve bir hastanın cilt enfeksiyonu nedeni ile başvurduğu saptandı. Hastaların takibinde Hashimoto tiroiditi, psöriasis, fungal menenjit ve akciğer tüberkülozu geliştiği belirlendi. Bu klinik bulgular ile akraba evliliği yüksek olan yöremizde hastalarımızın OR-HIES olduğu düşünülebilir. Literatürde bildirilen klinik bulgulardan farklı olarak iki hastamızın lenfadenomegali ile başvurduğu ve iki hastamızın da fizik muayenesinde lenfadenomegali tespit edildiği saptandı.

KMK deri, muköz membran ve tırnakların *Candida* türleri ile kronik ve tedaviye dirençli enfeksiyonları ile karakterize heterojen bir bozukluktur. Cinsiyet ve ırk ayrımı olmadığı belirtilmektedir. Sporadik, OR ve OD geçişli formları bildirilmiştir (49,69). Toplumda görülme sıklığı bilinmemektedir. Tüm immün yetmezlikler içerisinde görülme sıklığı %0.35-%2.7 arasında bildirilmektedir (117,138,143,151). Ülkemizde bununla ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda tüm immün yetmezlikler içerisinde %1.5 (n:8) sıklığında görüldüğü ve erkek cinsiyet üstünlüğü olduğu saptandı (%62.5).

KMK, Kirkpatrick tarafından 8 alt grupta sınıflandırılmıştır (70). Bu sınıflandırmada yer alan APECED sendromu otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis ve ektodermal displazi ile karakterize olup, AIRE gen mutasyonuna bağlı geliştiği ve İran yahudilerinde sık görüldüğü (1/8,000) bildirilmektedir (49,69,191,192). Çalışmamızda başlangıçta sadece kandidiyazis ve ektodermal displazisi olan bir kız hastanın takibinde geç dönemde hipoparatroidi ve adrenal yetmezlik geliştiği ve bu bulgularla APECED sendromu tanısı aldığı saptandı. Bir hastamız fungal pnömoni

nedeni ile kaybedilmişti. KMK'li hastalara profilaktik antifungal tedavi verilmeli ve endokrin komplikasyonlar açısından takip edilmelidir.

DGS hipoparatroidiye bağlı hipokalsemi, kardiyak anomaliler ve timus hipoplazisi/aplazisi ile karakterize en sık görülen genetik sendromlardan biridir **(49,60-62)**. Görülme sıklığının 3000 canlı doğumda 1 olduğu bildirilmektedir **(62)**. Tüm immün yetmezlikler içerisinde görülme sıklığı ESID veri tabanında %3.32, LAGID raporunda %3.5, Avustralya'da %1.7 ve İran'da %0.5 olarak bildirilmiştir **(117,138,143,151)**. Yorulmaz ve ark. çalışmalarında %0.47 oranında DGS saptandığını ve polikliniğe başvuran hastalar arasında görülme sıklığını 1:20,000 olarak bulduklarını bildirmişlerdir **(126)**. Çalışmamızda ESID ve LAGID oranlarından daha düşük ancak İran ve ülkemizde bildirilen oranlarla benzer sonuçlar saptandı (%0.6). En sık görülen genetik hastalıklardan biri olan DGS'nun az sıklıkta saptanması, bu hastaların büyük bir kısmının tanı almadığını düşündürmektedir.

DGS'nun klinik bulguları değişkendir. Fomin ve ark. 14 hastalık serilerinde 12 hastada kardiyak malformasyon, 5 hastada hipokalsemi ve lenfopeni, 11 hastada dismorfik yüz görünümü ve 4 hastada hipoparatroidi görüldüğünü rapor etmişlerdir **(63)**. Tobias ve ark. 67 vakalık serilerinde 51 hastada kardiyak malformasyon, 58 hastada dismorfik yüz görünümü, 41 hastada palatal anomali, 43 hastada öğrenme ve gelişme geriliği, 34'ünde timus ve 39'unda paratroid bez anomalisi olduğunu, konotrunkal kardiyak anomalisi olan (Fallot tetralojisi, interrupted aortik ark vb.) hastalarda 22q11 delesyonunun araştırılmasının gerekliliğini vurgulamışlardır **(193)**. Bale ve ark. 24 DGS'li hastanın 22'sinde mediastinal timus dokusu bulunmadığını bildirmişlerdir **(194)**. Bizim çalışmamızda üç hastamızda dismorfik yüz görünümü, iki hastada hipoparatroidi, hipokalsemi, seboreik egzema ve lenfopeni, iki hastada kardiyak malformasyon ve bir hastada timus aplazisi saptandı. İki hastamızda FISH yöntemi ile 22q11 delesyonu saptandı. Hastalarımızdaki klinik bulgular literatürde bildirilen bulgular ile aynı idi.

DGS'da T hücre immünitesinde bozukluk sık görülmektedir. Mitojenlere proliferatif yanıt olmayabilir **(49,60,61,64)**. Junker ve ark. çalışmalarında hastaların ortalama

CD3 sayılarını 500/mm<sup>3</sup> ve CD4 sayılarını 350/mm<sup>3</sup> bulmuşlardır (195). Markert ve ark. ise mitojenlere proliferatif yanıtının olmadığını rapor etmişlerdir (196). Çalışmamızda hastalarımızın T hücre serisinde düşüklük ve bir hastamızda mitojenlere proliferatif yanıtın olmadığı saptandı. Mitojen ve antijenlere iyi yanıt veren hastalarda, düşük T hücre sayılarının yaşam kalitesini etkilemediği gözlenmiştir (60,196). Çalışmamızda mitojenlere yanıtı olmayan hastamızın dört aylıkken öldüğü öğrenildi.

Wiskott – Aldrich sendromu (WAS) sıklıkla doğumdan itibaren gelişen peteşi, ekimozlar ve kanlı ishal ile karakterizedir. Egzema ve tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar da sıklıkla gözlenir (49-52). Görülme sıklığının 100,000-1,000,000 canlı doğumda 1 olduğu belirtilmektedir (51). Girad ve ark. 55 hastalık serilerinde %40 sıklığında otoimmün bozuklukların görüldüğünü bildirmişlerdir (53). Sullivan ve ark. yaptıkları geniş bir seride %13 sıklığında özellikle lenforetiküler malignite gelişiminin olduğunu rapor etmişlerdir (54). Prognozu kötüdür, ortalama yaşam süresinin 11 yıl olduğu belirtilmektedir (54). Tüm immün yetmezlikler içerisinde görülme sıklığı ESID veri tabanında %3.89, LAGID raporunda %3.3, Avustralya’da %1.1 ve İran’da %1.3 bildirilmiştir (117,138,143,151). Çalışmamızda literatürde bildirilen oranlardan daha az sıklıkta WAS olduğu (%0.4) saptandı. Bir hastamızın sepsis nedeni ile kaybedildiği belirlendi. Hastalarımızın geç dönemde tanı alması, erken dönemde klinik bulgu veren hastaların tanı alamadan kaybedildiğini göstermektedir. Konjenital veya erken başlangıçlı mikrotrombositopeninin görüldüğü her erkek hastada WAS düşünülmelidir.

Griscelli Sendromu (GS) parsiyel albinizm ile immün yetmezliğin birlikte görüldüğü OR kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır. Gümüş-gri rengi saç, ciltte yaygın hipopigmentasyon, hemofagositoz, pansitopeni, sık enfeksiyon, değişken hücreli immün yetmezlik ve immün yetmezlik bulguları gözlenmeden nörolojik tutulumla giden bu hastalık erken dönemde HKHT yapılmazsa ölümcül olabilmektedir (71-75). Çalışmamızda üç hastada gümüş-gri rengi saç ve saç mikroskopisinde saç gövdesi boyunca pigment kümeleri saptandı. Kardeş olan iki hastamız erken dönemde hemofagositoz tablosunda olup, karaciğer yetmezliği ve splenektomi sonrası

enfeksiyon nedeni ile kaybedilmişti. Bir hastamız halen takip edilmekte olup, inflamatuvar barsak hastalığı ve Q ateşi geliştiği saptandı. Ölen iki hastanın immünolojik değerlendirmesinde patolojik bir bulgu saptanmamış, 3. hastada ise IgM yüksekliği saptanmıştı. Kliniği tipik olan ve ışık mikroskopisinde saç telinin incelenmesi ile kesin tanı konulabilen bu hastalıkta, HKHT yapılabildiği takdirde sonuçlar yüz güldürücü olabilir.

İlk kez 1967'de Canale ve Smith tarafından bildirilen ALPS insanda tanımlanan ilk genetik geçişli apoptoz eksikliğidir (76-79). Son 30 yıl içerisinde yapılan çalışmalar ile hastalığa neden olan lenfosit apoptozundan sorumlu Fas-FasL genindeki mutasyonlar gösterilmiştir. Lenfoproliferasyon en sık gözlenen bulgudur (77-81). Hastaların %80'inde lenfadenopati, %85'inde splenomegali ve %45'inde hepatomegali bulunur. Otoimmün bozukluklar 2. sıklıkta gözlenir. En sık otoimmün sitopeni şeklinde görülür. Maliğnite riski artmıştır. Sıklıkla lenfoma görülür ancak lösemi ve solid tümörler de rapor edilmiştir (79,80,84). Semptomlar ortalama 24 ay civarında başlamaktadır (77,79). ALPS tanısı ile takip edilen iki hastamızda lenfoproliferasyon, direk Coombs testinin pozitifliği ve otoimmün sitopeninin olduğu saptandı. Hastalarda disgammaglobulineminin görülebileceği bildirilmektedir (77,83). Hastalarımızda hipogammaglobulinemi ve serum IgG düzeyinde yükseklik saptandı. Özellikle infant döneminde lenfadenopati, hepatosplenomegali ve otoimmün sitopeni saptanan hastalarda ayırıcı tanıda ALPS düşünülmesi, kesin tanı için gen analizi yapılarak komplikasyonlar açısından yakın takip edilmelidir.

LAD deri, muköz membranlar ve akciğerlerin çeşitli bakteriyel ve fungal ajanlar ile hayatı tehdit edici, sık tekrarlayan enfeksiyonları, yara iyileşmesinde bozukluk ve göbek kordonunun düşmesinde gecikme ile karakterize, OR geçişli bir immün yetmezlik hastalığıdır. Toplumda görülme sıklığı nadir olup 1,000,000 canlıda 1 görüldüğü bildirilmektedir (86,87,92). Tüm immün yetmezlikler içerisinde görülme sıklığı %0.3-%4.7 arasında bildirilmiştir (125,138,143,151). Çalışmamızda %2.6 sıklığında görüldüğü belirlendi. Literatürde batı toplumunda görülme sıklığının daha az olması hatta bazı gelişmiş ülkelerde bildirilmemesi genetik geçiş ve akraba evliliğine bağlanabilir. Nitekim İran ve Mısır'da yapılan çalışmalarda LAD'li

hastalarda akraba evliliği oranı %73.3 ve %100 bildirilmiştir (125,138). Biz de çalışmamızda hastalarımızın %57.8'inde akraba evliliği ve %14.3'ünde ailede kardeş ölüm hikayesi saptadık. İran'da yapılan çalışmaya benzer olarak (E/K=24/13) hastalarımızda erkek cinsiyet üstünlüğü saptandı (E/K=10/4) (138). Bu sonuçlar ile LAD'nin erkek cinsiyette, akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumlarda ve aile hikayesi olan bireylerde daha sık görüldüğü söylenebilir.

LAD'i kliniği CD18 eksikliğinin derecesine bağlıdır. CD18 düzeyi %1'in altında olanlarda hastalık erken başlar ve ağır seyrederken, CD18 düzeyi %2.5-30 arasında olanlarda orta-hafif klinik semptomlar görülür. Hastalarımızda CD18 düzeyinin ortalama %5 olduğu saptandı. Hastalarımızın yarısında göbek kordonu düşmesinde gecikme hikayesi vardı. Hastalarımızın %92.8'inde başlangıç bulgusu perianal yerleşimli abse idi. Hastaların ortalama lökosit sayısı 18630/mm<sup>3</sup> (8920-47820) ve 11 hastada lökositoz saptandı. LAD'li hastalarda enfeksiyon ajanlarının sıklıkla *S. Aureus* ve gram (-) mikroorganizmalar olduğu belirtilmektedir (86,87,92). Hastalarımızda benzer enfeksiyon ajanları saptandı. Bir hastamızın sepsis ve bir hastamızın *H. Influenzae* menenjitisi ile kaybedildiği belirlendi. Yenidoğan döneminden itibaren göbek kordonunun geç düşmesi, perianal abse gibi ciddi enfeksiyonlar ve lökositoz varlığında LAD düşünülmelidir. Adezyon moleküllerindeki eksiklik sonucu nötrofillerin dokulardaki enfeksiyon ve inflamasyon bölgelerine göçü olmamakta ve inflamasyon yanıtı meydana gelmemektedir (86,87). Böylece enfeksiyonlar ciddi ve hayatı tehdit edici olabilmektedir. Bu nedenle LAD'li hastalarda enfeksiyon durumunda agresif antibiyotik tedavisi verilmelidir.

KGH, nadir görülen genetik geçişli bir hastalık olup erken sütçocukluğu döneminde başlayan yineleyen katalaz-pozitif bakteri ve mantar enfeksiyonları ile tanınır (86,93,94). Toplumda görülme sıklığı ABD'de 200,000'de 1, İsviçre'de 450,000'de 1, İsrail'de 218,000'de 1, İsrail Araplarında 111,000'de 1 ve Japonya'da 287,709 canlı doğumda 1 olduğu belirtilmektedir (96,197-199). Ülkemizde görülme sıklığı ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Tüm immün yetmezlikler içerisinde görülme sıklığı %3.3-%17.8 arasında bildirilmiştir (117,125,138,143,151). Yorulmaz ve ark.

çalışmalarında tüm immün yetmezlikler arasında %0.18 ve hastaneye başvuranlar arasında 75,000'de 1 sıklığında görüldüğünü rapor etmişlerdir (126). Çalışmamızda tüm immün yetmezlikler içerisinde %1.3 sıklığında görüldüğü saptandı. Çalışmamızdaki sonucun literatürde bildirilen oranlardan daha az olması çalışmamızın tek merkezli olmasına bağlı olabilir.

KGH, NADPH oksidaz bileşimini oluşturan proteinlerden birinin eksikliği sonucunda oluşmaktadır. Hastaların %65'inde gp91<sup>phox</sup> mutasyonu görülmekte olup geçiş X'e bağlıdır. Diğerlerinde ise kalıtım OR'dir (86,93-96). Literatürde %25 sıklığında görüldüğü bildirilen p47<sup>phox</sup> gen mutasyonu biri erkek diğeri kız, iki kardeşte ve %5 sıklığında görüldüğü belirtilen p67<sup>phox</sup> gen mutasyonu iki erkek hastada saptandı (93,95). Diğer hastalarımıza mutasyon analizi yapılmadığı belirlendi ancak, hastaların erkek olması X'e bağlı geçiş gösteren formun olduğunu düşündürmektedir. Üç hastamızda akraba evliliği ve dört hastamızda ailede immün yetmezlik öyküsünün olduğu belirlendi. KGH saptanan hastaların kardeşlerinde her ne kadar klinik bulgular ortaya çıkmamış olsa bile, mutasyon analizi yapılarak asemptomatik hastaların saptanması, morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği gibi, hastaların yaşam kalitesini de yükseltecektir.

Yenidoğan döneminden adölesan döneminin sonuna kadar klinik belirtiler çok değişkendir. Akciğer, cilt, lenf nodları ve karaciğer en sık tutulan enfeksiyon bölgeleridir (86,93,94,96). Hastaların çoğunda sorumlu enfeksiyon ajanları *S. Aureus*, gram-negatif enterik basiller (*B. Cepacia*, *S. Marcescens*, *Salmonella spp*) ve *Aspergillus* türleridir (93,199). Winkelstein ve ark.'nın 368 hastalık serisinde en sık pnömoni (%79) ve abse (%68) görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada enfeksiyonlardan 5 mikroorganizmanın (*S. Aureus*, *B. Cepacia*, *S. Marcescens*, *Nocardia* ve *Aspergillus*) sorumlu olduğu bildirilmiştir (96). Soler-Palacin ve ark. 25 yıllık deneyimlerini bildirdikleri çalışmalarında en sık klinik bulgunun abse ve en sık enfeksiyon ajanının *Aspergillus* olduğu belirtilmiştir (200). Japonya, İngiltere, İsviçre, İran ve İtalya'dan bildirilen çalışmalarda en sık klinik bulguların pnömoni, abse ve lenfadenit olduğu belirtilmektedir (95,197,201-203). Tüberküloz görülme sıklığının da arttığı bildirilmektedir (93,94). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak

en sık başvuru yakınmasının abse olduğu saptandı. Bir hastamızda *A. fumigatus*'un etken olduğu beyin absesi saptandı. Hastalarımızda sorumlu enfeksiyon ajanları *C. Albicans*, *Aspergillus*, *S. Pneumoniae*, *S. Aureus* ve *P. Aeruginosa* idi. KGH'nda gastrointestinal ve genitoüriner sistemde sıklıkla inflamatuvar komplikasyonlar görülmektedir (93,204). Literatürde bildirilen çalışmalarda KGH'nda GİS tutulumunun sık olduğu, hatta hastaların yarısında mide çıkış obstrüksiyonu geliştiği ve bu durumun hastalığın başlangıç bulgusu olabileceği belirtilmektedir (93,96,204). Çalışmamızda bu iki sisteme ait komplikasyon gözlenmedi.

İlk olarak 1957'de "çocukluk çağının fatal granülomatöz hastalığı" olarak 92 hastada tanımlanan ve 45 hastanın öldüğü bildirilen KGH'da son yıllarda tanı ve tedavideki gelişmeler ile hastaların yaşam süreleri artmıştır (93,205). Antibiyotik ve antifungal profilaksi, IFN- $\gamma$  ve enfeksiyon tedavisi KGH'da temel tedavi şeklidir (86,93-96). IFN- $\gamma$  immünomodülatör bir sitokin olup, NADPH oksidaz aktivesini arttırarak enfeksiyon sıklığını azaltır (93,206). Uluslararası çok merkezli plasebo kontrollü büyük bir çalışmada IFN- $\gamma$  tedavisinin, enfeksiyonların sayı ve şiddetini plaseboya göre %70 azalttığı gösterilmiştir (207). Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalarda da IFN- $\gamma$  tedavisinin etkili ve güvenli olduğu belirtilmiştir (208,209). Bu hastalarda *Aspergillus* ve *B. Cepacia*'ya bağlı pnömoni ve sepsisin en önemli ölüm nedeni olduğu belirtilmektedir (86,93-96). Mortalite hızı yılda %2-5 olduğu bildirilmiştir (96). Çalışmamızda tüm hastalarımıza antibiyotik ve antifungal profilaksi verildiği, bir hastanın sepsis nedeni ile kaybedildiği belirlendi.

Siklik nötropeni 21 günde bir gelişip 3-6 gün devam eden nötropeni ile karakterize nadir görülen bir klinik durumdur. Hastaların çoğu asemptomatik olmakla birlikte nötropeni dönemlerinde ateş, aftöz stomatit, periodontit, abse ve çok şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar görülebilir (15,86,88,91). Toplumda görülme sıklığının milyonda birden daha az olduğu belirtilmektedir (91,210). Tüm immün yetmezlikler içerisinde görülme sıklığının LAGID raporunda %2.4 ve İran'da %3.2 olduğu bildirilmiştir (138,151). Çalışmamızda literatür ile benzer sıklıkta görüldüğü saptandı (%3). Hastalarımızda en sık başvuru yakınmalarının ÜSYE ve ASYE olduğu ve iki hastada sepsis geliştiği saptandı. Bazı hastalarda nekrotizan enterokolit



gelişebildiğine dikkat çekilmiştir **(86,210)**. Çalışmamızda hastalarımızda bu klinik tablonun gelişmediği belirlendi. Enfeksiyonlara bağlı nötropeni gelişebilir. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü ve nötropenisi olan hastalarda bu hastalık düşünülmeli, tanı için düzenli aralıklarla tam kan sayımı yapılmalıdır. Bu hastalarda ciddi klinik tabloların gelişebileceği akılda tutularak, enfeksiyon durumunda uygun tedavi verilmeli ve yakın takip edilmelidir.

Kostmann Hastalığı erken başlangıçlı şiddetli enfeksiyon ve persistan ağır nötropeni ile karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. Son yıllarda hastalığa neden olan 5 gen tanımlanmıştır. Bununla birlikte gen mutasyonu gösterilemeyen hastalar da mevcuttur **(15,86,88-90)**. İki hastamızda gen analizi yapılmış ancak literatürde bildirilen mutasyonlar saptanmamıştır. Bir hastamız sepsis nedeni ile kaybedilmiştir. Enfeksiyon döneminde antibiyotik ve G-CSF kullanımı başlıca tedavi yöntemidir. G-CSF desteği ile hastaların nötrofil sayıları yükseltilebilmekte, enfeksiyon sayısı ve hastaneye yatışta azalma sağlanmaktadır **(90,211)**. HKHT ile başarılı sonuçlar alınmaktadır **(212)**.

Anhidrotik ektodermal displazi (AED) X kromozomunda bulunan IKK-gamma (NEMO) genindeki mutasyonlar sonucu gelişmektedir. Hastalar yüzde dismorfik bulgular, seyrek saç, dişlerin geç çıkması, konik dişler ve ter bezlerinde anormallikle başvururlar. Bu hastalarda sık enfeksiyon ve immün yetmezlik olabilir **(97-99)**. X'e bağlı AED 250,000 canlı erkek doğumda 1 görülür **(99)**. İki hastamızın AED tanısı ile takip edildiği belirlendi. Hastalarımızda belirtilen bulgulara bir hastada hipogamaglobulinemi, CD19 sayısında azalma diğer hastada ise IgM düzeyinde düşüklük eşlik etmekte idi. Takipte bir hastamızda Hashimoto tiroiditi geliştiği saptandı. Ektodermal dokularda displazi saptanan hastalarda immün yetmezliğin eşlik edebileceği akılda tutulmalı ve bu hastalar immün yetmezlik açısından incelenmelidir.

Kompleman sistemi konağın savunmasında ve inflamatuvar olayların düzenlenmesinde önemli rolleri olan plazma proteinlerinden oluşur. Primer (konjenital) eksiklikleri genel popülasyonda nadir (%0.03) görülür **(103-104)**. Tüm

immün yetmezlikler içerisinde görülme sıklığı %1.3-%2.8 arasında bildirilmiştir (117,138,143,151). Klinik tablo eksik kompleman komponentine bağlı olarak değişir. Genel olarak enfeksiyonlara, otoimmün ve immün kompleks hastalıklarına artmış bir yatkınlık vardır. En sık görülen klinik bulgusu romatizmal hastalıklardır. En sık C2 eksikliği görülmektedir (103-107). Çalışmamızda bir hastamızda C3 ve iki hastamızda C4 eksikliği saptandığı, C4 eksikliği olan hastanın takibinde SLE geliştiği gözlemlendi. Çalışmamızda görülme sıklığı literatürdeki oranlardan daha az (%0.6) olarak saptandı. Bu çalışmamızın tek merkezli olması ile ilgili olabilir.

Sonuç olarak, sık enfeksiyon geçiren ve aile öyküsü olan hastalarda PİY hastalıkları düşünülmeli, bu hastalıkların yarısından fazlasının daha kolay tanı ve tedavi imkanı olan hümorale yetmezlikler olacağına bilinmesi, hekimlerin bu konuda bilgilerinin artırılması, erken tanı ve tedavinin önemli olduğu, ayrıca büyük bir kısmı OR geçiş gösteren bu hastalıkların sıklığının artmasında akraba evliliklerinin rolü hatırlanarak, toplumun bu konuda bilinçlendirilmesi gerektiği vurgulanabilir.

## 6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Pediatrik İmmunoloji Bilim Dalında Ocak 1990 – Ocak 2010 tarihleri arasında primer immün yetmezlik tanısı ile takip ve tedavi edilen 538 hasta değerlendirildi.
2. Hastaların 310'u (%57.6) erkek, 228'i (%42.4) kız idi ve erkek/kız oranı 1.36 olarak saptandı.
3. Hastaların yakınmalarının başlama yaşının ortalama 15 ay (1-192), tanı konulma yaşının ortalama 30 ay (1-210) ve tanıda gecikme süresinin ortalama 20.9 ay (1-168) olduğu saptandı.
4. Hastaların en sık başvuru nedeni tekrarlayan ÜSYE ve ASYE idi. Sepsis ve SSS enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyonların daha az sıklıkta görüldüğü belirlendi. Yirmi bir (%3.7) hastanın tanısının tarama esnasında konulduğu saptandı.
5. En sık, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler (%77.8) saptandı. Daha sonra diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları (%8.9), fagositer sistem bozuklukları (%7.6), kombine T ve B hücre immün yetmezlikleri (%4.3), immün sistemin regülasyon bozuklukları (%0.9), kompleman eksiklikleri (%0.5) ve doğal immün sistemde eksiklikle seyreden hastalıklar (%0.3) saptandı. THI serimizde en sık görülen immün yetmezlik olduğu saptandı.

6. Hastalarımızın %34.1'inde akraba evliliği, %7.4'ünde ailede immün yetmezlik öyküsü ve %8'inde kardeş ölüm öyküsünün olduğu saptandı.
7. En sık izole edilen enfeksiyon etkenleri *H. Influenzae*, *S. Pneumoniae*, *C. Albicans* ve *E. Coli* idi.
8. Hastaların fizik muayenesinde hastalığa özgü bulguların yanında %10.2'sinde hepatomegali, %3.1'inde splenomegali, %11.2'sinde lenfadenopati ve %11.2'sinde büyüme geriliği saptandı.
9. Otuz sekiz hastaya (%7.1) antibiyotik profilaksisi, 30 hastaya (%5.6) antifungal profilaksi ve 59 hastaya (%11.2) IVIG verildiği saptandı.
10. Çalışmamızda mortalite oranı %3.3 idi ve en sık ölüm nedeni sepsis olarak (%77.7) saptandı.

## KAYNAKLAR

1. Rezaei N, Bonilla FA, Sullivan KE, Vries E, Orange SJ. An Introduction to Primary Immunodeficiency Diseases. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds), Primary Immunodeficiency Diseases (1st ed) Springer Pres.Verlag, Berlin 2008, pp.1-38.
2. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein J. Immundeficiency Disorders; General Consideration. In: Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein J (eds), Immunologic Disorders in Infants and Children (5th ed) Elsevier Saunders Company, Pennsylvania 2004, pp.654-684.
3. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:1161–1178.
4. Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. J Allergy Clin Immunol 2003;111:571-581.
5. Notarangelo LN. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125: 182-194.
6. Aghamohammadi A, Lougaris V, Plebani A, Miyawaki T, Durandy A, Hammarstrom L. Predominantly Antibody Deficiencies. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds), Primary Immunodeficiency Diseases (1st ed) Springer Pres.Verlag, Berlin 2008, pp.97-130.
7. Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA. Antibody deficiency. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, (eds). Immunologic Disorders in Infants and Children (5th ed) Elsevier Saunders Company, Pennsylvania 2004, pp.357-373.
8. Stewart DM, Lian L, Nelson DL. The clinical spectrum of Bruton's agammaglobulinemia. Curr Allergy Asthma Rep. 2001;1:558-565.
9. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-Linked agammaglobulinemia. J Pediatr 2002;141:566-571.

10. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine* 2006;85:193-202.
11. Cunningham-Rundles C. Common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1:421-429.
12. Salman N. Değişken İmmün Yetersizlik. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1(5):12-14.
13. Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000;120:225-231.
14. Spickett GP. Current perspectives on common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Allergy* 2001;31:536-542.
15. Di Renzo M, Pasqui AL, Auteri A. Common variable immunodeficiency: a review. *Clin Exp Med* 2004;3:211-217.
16. Conley ME, Park L, Douglas SD. Childhood common variable immunodeficiency with autoimmune disease. *J Pediatr* 1986;108:915-922.
17. Mullighan CG, Marshall SE, Welsh KI. Mannose binding lectin polymorphisms are associated with early age of disease onset and autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol* 2000;51:111-122.
18. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, Lieberman P. Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1987;7:294-249.
19. Espanol T, Catala M, Hernandez M, Caragol I, Bertran JM. Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;80:333-335.
20. Le Deist F, Moshous D, Howe SJ, et al. Combined T and B Cell Immunodeficiencies. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds), *Primary Immunodeficiency Diseases* (1st ed) Springer Pres.Verlag, Berlin 2008, pp.39-95.
21. Barlan I, Bahçeciler NN. Antikor Eksikliğine Bağlı Primer İmmün Yetersizlikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:15-26.
22. Lee WI, Torgerson TR, Schumacher MJ, Yel L, Zhu Q, Ochs HD. Molecular analysis of a large cohort of patients with the hyper immunoglobulin M (IgM) syndrome. *Blood* 2005;105:1881-1890.

23. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fischer A, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997;131:47–54.
24. Herrod HG. Management of the patient with IgG subclass deficiency and/or selective antibody deficiency. *Ann Allergy* 1993;70:3-7.
25. Yel L. Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol* 2010; 30:10–16.
26. Al-Attas RA, Rahi AH. Primary antibody deficiency in Arabs: first report from eastern Saudi Arabia. *J Clin Immunol*. 1998;18:368–371.
27. Kanoh T, Mizumoto T, Yasuda N, et al. Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis. *Vox Sang*. 1986;50:81–86.
28. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2001;21:303–309.
29. Shkalim V, Monselize Y, Segal N, et al. Selective IgA Deficiency in Children in Israel. *J Clin Immunol* 2010;30:761-765.
30. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, et al. IgA Deficiency: Correlation Between Clinical and Immunological Phenotypes. *J Clin Immunol* 2009;29:130–136.
31. Jacob CMA, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA Deficiency: Revisiting the Role of IgA as a Silent Housekeeper. *J Clin Immunol* 2008; 28 (Suppl 1):56–61.
32. Gitlin D, Janeway CA: Agammaglobulinemia: Congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol* 1956;1:318.
33. McGeady SJ: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Need to reconsider name and definition. *J Pediatr* 1987;110:47-53.
34. Dressler F, Peter HH, Muller W, et al: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Five new cases, review of the literature and redefinition. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:767-773.
35. Tiller TL, Buckley RH: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. *J Pediatr* 1978;92:347-353.
36. World Health Organization: Primary immunodeficiency diseases: Report of a WHO scientific group. *Immunodeficiency Rev* 1992;3:195.
37. International Union of Immunological Societies. Primary immunodeficiency diseases: Report of an IUIS Scientific Committee. *Clin Exp Immunol* 1999;118:1-28.

38. 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.
39. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, et al: Features of hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child* 1994;70:183-186.
40. Turul T, Özden S. İmmün Yetersizlikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:27-31.
41. Fischer A, Notarengelo L. Combined Immunodeficiencies. In: Stiehm RE, Ochs HD, Wilkelstein VA (eds). *Immunologic Disorders in Infants and Children* (5th ed) Elsevier Saunders Company, Pennsylvania 2004, pp. 447-480.
42. Businco L, Di Fazio A, Ziruolo MG, et al. Clinical and immunological findings in four infants with Omenn's syndrome: a form of severe combined immunodeficiency with phenotypically normal T cells, elevated IgE and eosinophilia. *Clin Immunol Immunopathol* 1987;44:123-133.
43. 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.
44. 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;123:564-572.
45. Macchi P, Villa A, Giliani S, et al. Mutations of JAK-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID). *Natura* 1995;377:65-68.
46. Puel A, Ziegler SF, Buckley RH, et al. Defective IL7R expression in T(-) B(+)NK(+) severe combined immunodeficiency. *Nat Genet* 1998;20:394-397.
47. Schwarz K, Gaus GH, Ludwig L, et al. RAG mutations in human B cell-negative SCID. *Science* 1996;274:97-99.
48. Gibleti ER, Anderson J.E, Cohen F, Pollara B, Meuwissen H.J. Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 1972;2:1067-1069.
49. Yeganeh M, Gambineri E, Abolmaali K, Tamizifar B, Espanol T. Other Well-Defined Immunodeficiencies. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD



- (eds), Primary Immunodeficiency Diseases (1st ed) Springer Pres.Verlag, Berlin 2008, pp.251-314.
50. Doğu F, İkincioğulları A. Diğer İyi Tanımlanmış İmmün Yetersizlik Sendromları. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005;1:32-44.
  51. Yapıcı Ş, Kılıç SŞ. Wiskott Aldrich Sendromu. Güncel Pediatri 2008;6:119-123.
  52. Orange JS, Stone KD, Turvey SE, Krzewski K. The Wiskott Aldrich Syndrome. Cell Mol Life Sci 2004;61:2361-2385.
  53. Girad S, Mediani J, et al. Autoimmunity in Wiskott Aldrich Syndrome: Risk factors, Clinical features and Outcome in a Single-center cohort of 55 patients. Pediatrics 2003;111: 622-627.
  54. Sullivan KE, Mullen CA, Bleese RM. A multiinstitutional survey of the Wiskott Aldrich Syndrome. J Pediatr 1994;125: 876-885.
  55. Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. DNA Repair 2004;3:1187-1119.
  56. Rgueiro JR, Porras O, Lavin M, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia:A primary immunodeficiency revisited. Immunol Allergy Clin North Am 2000;20:177-206.
  57. Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment. Semin Pediatr Neurol 2003;10:173-182.
  58. Ersoy F, Berkel AI, Sanal Ö, Oktay H. Twenty-year follow-up of 160 patients with ataxia-telangiectasia. Turk J Pediatr 1991;33:205-215.
  59. Heil JA, Weemaes CM, Van den Heuvel BG, et al. (International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group). Nijmegen breakage syndrome. Arch Dis Child 2000; 81:400-406.
  60. Kılıç SŞ, Aydoğdu H. DiGeorge Sendromu. Güncel Pediatri 2004;2:98-100.
  61. Perez E, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (Di George and velocardiofacial syndromes). Curr Opin Pediatr 2002;14:678-683.
  62. Goodship J, Cross L, Liling J, Wren C. A population study of chromosome 21q11 deletions in infancy. Arch Dis Child. 1998;79:348-351.
  63. Fomin ABF, Pastorino AC, Kim CE, et al. DiGeorge Syndrome: a not so rare disease. Clinics 2010;65:865-869.

64. Sullivan KE. The clinical, immunological and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and Di George syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:505-512.
65. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes *Immunol Rev* 2005;203:244–250.
66. Kılıç SŞ. Hiperimmünglobulin E Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:78-82.
67. Freeman AF, Holland SM. Clinical Manifestations, Etiology, and Pathogenesis of the Hyper IgE Syndromes *Pediatr Res.* 2009; 65:32–37.
68. Freeman AF, Holland SM. The Hyper IgE Syndromes *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28: 277-290.
69. Kılıç SŞ. Kronik Mukokütanöz Kandidiyazis. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:83-87.
70. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:197–206.
71. Speckmann C, Rohr J, Ehl S. Genetic Disorders of Immune Regulation. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds), *Primary Immunodeficiency Diseases* (1st ed) Springer Pres.Verlag, Berlin 2008, pp.167-194.
72. Kütükçüler N, Aksu G. İmmün Sistemin Regülasyon Bozukluğuna Bağlı Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:45-51.
73. Klein C, Philippe N, Le Deist F, Fraitag S, Prost C, Durandy A et al . Partial albinism with immunodeficiency (Griscelli syndrome). *J Pediatr* 1994;125:886-895.
74. Patıroğlu T, Özdemir MA, Patıroğlu TE. Griscelli's Syndrome: Clinical and Immunological Features of Two Siblings. *Turk J Haematol* 2000;17:85-87.
75. Schneider LC, Berman RS, Shea CR, Perez- Atayde AR, Weinstein H, Geha RS. Bone marrow transplantation (BMT) for the syndrome of pigmentary dilution and lymphohistiocytosis (Griscelli's syndrome). *J Clin Immunol* 1990;10:146-153.
76. Canale VC, Smith CH. Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma. *J Pediatr* 1967;70:891-899.
77. van der Werff ten Bosch J. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: etiology, diagnosis and management. *Paediatric Drugs* 2003;5:185–193.

78. Hale Ören. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Turk J Hematol* 2006; 23: 125-135.
79. Sneller MC, Dale JK, Straus SE. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:417-421.
80. Sneller MC, Wang J, Dale JK, et al. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood* 1997;89:1341–1348.
81. Worth A, Thrasher AJ, Gaspar HB. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: molecular basis of disease and clinical phenotype. *British Journal of Haematology* 2006;133:124–140.
82. Straus SE, Sneller M, Lenardo MJ, Puck JM, Strober W. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1999;130:591–601.
83. Turbyville JC, Rao VK. The autoimmune lymphoproliferative syndrome: A rare disorder providing clues about normal tolerance. *Autoimmunity Reviews* 2010;9: 488–493.
84. Teachey DT, Seif AE, Grupp SA. Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol.* 2010;148: 205–216.
85. Kılıç SŞ. IPEX Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:88-90.
86. Windergerst U, Rosenzweig SD, Abinun M, Malech HL, Holland SM, Rezaei N. Phagocytes Defects. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds), *Primary Immunodeficiency Diseases* (1st ed) Springer Pres.Verlag, Berlin 2008, pp.131-166.
87. Reisli İ. Fagositer İşlev Bozukluğu: Diğer Eksiklikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:57-62.
88. Kılıçbay F, Kılıç SŞ. Siklik Nötropeni ve Konjenital Nötropeni (Kostmann Hastalığı). *Güncel Pediatri* 2004;2:64-68.
89. Welte K, Zeidler C, Dale DC. Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 2006;43:189–195.
90. Zeidler C, Welte K. Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 2002;39:82–88.

91. Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol* 2002;39:89–94.
92. Aytekin C, İkinciogulları A. Lökosit Adezyonu ve Lökosit Adezyon Defekti Sendromları. *Astım Allerji İmmünoloji* 2004;2:157-166.
93. Holland SM. Chronic Granulomatous Disease Clinic Rev Allerg Immunol 2010;38:3–10.
94. Camcıoğlu Y. Kronik Granulomatoz Hastalık. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:52-56.
95. Stasia MJ, Jun Li X. Genetics and immunopathology of chronic granulomatous disease. *Semin Immunopathol* 2008;30:209–235.
96. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000;79:155–169
97. Parvaneh N, Roesler J, Holland SM, Niehues T. Defects in Innate Immunity: Receptors and Signaling Components. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds), *Primary Immunodeficiency Diseases* (1st ed) Springer Pres.Verlag, Berlin 2008, pp.195-214.
98. Yeğin O, Uğuz A. Doğal İmmün Sistemde Eksiklik İle Seyreden Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:75-77.
99. Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:725–733.
100. Berg S, Fasth A. Autoinflammatory Disorders. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds), *Primary Immunodeficiency Diseases* (1st ed) Springer Pres.Verlag, Berlin 2008, pp.215-235.
101. Özen S, Ersoy F. Otoinflamatuvar Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3:23-26.
102. Yılmaz E, Özen S, Balcı B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-555.
103. Yılmaz M. Kompleman Eksiklikleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:67-74.

104. Mahmoudi M, Mollnes TE, Kuijpers TW, Roos D. Complement Deficiencies. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds), Primary Immunodeficiency Diseases (1st ed) Springer Pres.Verlag, Berlin 2008, pp.235-249.
105. Wen L, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:585–593.
106. Sjöholm AG, Jonsson G, Braconier JH, Sturfelt G, Truedsson L. Complement deficiency and disease: an update. *Mol Immunol* 2006;43:78–85.
107. Barilla-LaBarca ML, Atkinson JP. Rheumatic syndromes associated with complement deficiency. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:55–60.
108. Bundak R, Darendeliler F, Neyzi O. Büyüme-gelişme. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediatri*, (3. baskı) Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2002, ss:79-119.
109. Boxer LA. Leukopenia. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2007, pp. 909-915.
110. Boxer LA. Eosinophils. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed), Elsevier Saunders, Philadelphia 2007, pp. 902-903.
111. Kılıç SS, Tezcan I, Sanal Y, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000;42:647-650.
112. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA and Shamir K. Pediatric Selective IgM Immunodeficiency. *Clin Dev Immunol* 2008;1;1-10.
113. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190-197.
114. Clark JA, Callicot PA, Brenner NA. Selective IgA deficiency in blood donors. *Am J Clin Pathol* 1983;80:210–213.
115. Tangsinmankong N, Bahna SL and Good RA: Immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:362-370.
116. Boyle JM, Buckley RH. Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007;27:497–502.

117. Kirkpatrick P, Riminton S. Primary Immunodeficiency Diseases in Australia and New Zealand. *J Clin Immunol* 2007;27:517–524.
118. Waleed Al-Herz. Primary Immunodeficiency Disorders in Kuwait: First Report from Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry (2004–2006). *J Clin Immunol* 2008;28:186–193.
119. Farhoudi A, Aghamohammadi A, Moin M, et al. Distribution of primary immunodeficiency disorders diagnosed in the Children’s Medical Center in Iran. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:177-182.
120. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000;20:477–485.
121. Lim DL, Thong BY, Ho SY, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Singapore – the Last 11 Years. *Singapore Med J* 2003;44:579-586.
122. Golan H, Dalal I, Garty BZ. The Incidence of Primary Immunodeficiency Syndromes in Israel. *IMAJ* 2002;4:868-871.
123. Grumach AS, Duarte AJS, Bellinati-Pires R, et al. Brazilian Report on Primary Immunodeficiencies in Children: 166 Cases Studied Over a Follow-up Time of 15 Years. *J Clin Immunol* 1997;17:340-345.
124. Benjasupattananan P, Simasathein T, Vichyanond P, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Primary Immunodeficiencies in Thai Children: An 18-year Experience from a Tertiary Care Center. *J Clin Immunol* 2008;29:357-364.
125. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary Immunodeficiency Diseases in Egyptian Children: A Single-Center Study. *J Clin Immunol* 2008;29:343-351.
126. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keles S, Reisli İ. Primer İmmün Yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008;6:127–134.
127. Ergüven M, Anıl M, İşcen M, Usta M, Yıldız E, Özçay S. Primer İmmün Yetersizlik Sendromlarının Değerlendirilmesi. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2000;11:877-879.
128. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, Sauver JLS, Boyce TG. Incidence and Temporal Trends of Primary Immunodeficiency: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:16-22.

129. Kutukculer N, Aksu G. Frequency of primary immunodeficiencies diagnosed in 10 years in a pediatric immunology department in Turkey (480 cases). XIIth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). 4-7 october 2006, Budapest, Hungary. p:229.
130. Bittles A: Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet* 2001;60:89–98.
131. Rezaei N, Pourpak Z, Aghamohammadi A, Farhoudi A, et al. Consanguinity in primary immunodeficiency disorders; the report from Iranian primary immunodeficiency registry. *Am J Reprod Immunol* 2006;56:145-51.
132. Shabestari MS, Maljaei SH, Baradaran R, et al. Distribution of Primary Immunodeficiency in the Turk Ethnic Group, Living in the Northwestern Iran. *J Clin Immunol* 2007;27:510-516.
133. Azarsiz E, Gulez N, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. Consanguinity Rate and Delay in Diagnosis in Turkish Patients with Combined Immunodeficiencies: a Single-Center Study *J Clin Immunol* Published online: 6 October 2010 Available from: URL: <http://www.springerlink.com/content/9q04780233264135/fulltext.pdf>
134. Naidoo R, Ungerer L, Cooper M, Pienaar S, Eley BS. Primary Immunodeficiencies: A 27-Year Review at a Tertiary Paediatric Hospital in Cape Town, South Africa *J Clin Immunol* Published online: 22 September 2010 Available from: URL: <http://www.springerlink.com/content/k12100506178542m/fulltext.pdf>
135. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Reviews* 2002;16:61-64.
136. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias. *Hematology* 2009;1:139-143.
137. Bejaoui BM, Barbouche MR, Sassi A, et al. Primary immunodeficiency in Tunisia: study of 152 cases. *Arch Pediatr.* 1997;4:827–831.
138. Rezaei N, Aghamohammadi A, Moim M, et al. Frequency and Clinical Manifestations of Patients with Primary Immunodeficiency Disorders in Iran: Update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *J Clin Immunol* 2006;26:519-532.
139. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *J Clin Immunol.* 1999;92:34–48.

140. Yel L. Primer İmmün Yetmezliklere Yaklaşım. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3:5-8.
141. Jeffrey Modell diagnostic and referral centers. Ten warning signs of primary immunodeficiencies. Available from: URL: <http://www.info4pi.org>
142. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:525-553.
143. Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006–2008. *Clin Exp Immunol* 2009;157(Suppl 1): 3–11.
144. Yarmohammadi H, Cunnigham-Rundles C. Treatment of Primary Immunodeficiency Disease. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds), *Primary Immunodeficiency Diseases* (1st ed) Springer Pres.Verlag, Berlin 2008, pp.315-334.
145. Özgür TT, Sanal Ö. Enfeksiyonlar ve İmmün Yetmezlikler: Primer İmmün Yetmezliklere Klinik ve Laboratuvar Yaklaşım. *Çocuk Enf Derg* 2008;2:19-24.
146. Chang SH, Yang YH, Chiang BL. Infectious pathogens in pediatric patients with primary immunodeficiencies. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:503-515.
147. Doğu F, İkinciogulları A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr* 2004;46:120-124.
148. Ji-hong Q, Jian-xing Z, Xiao-dong Z, Tong-xin C. Clinical features and follow-up of Chinese patients with symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy *Chinese Medical Journal* 2009;122:1877-1887.
149. Fineman SM, Rosen FS, Geha RS: Transient hypogammaglobulinemia, elevated immunoglobulin E levels and food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:216-221.
150. Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, Mcgeady SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. *J Clin Immunol* 2006;26:7-11.
151. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID Registry. *J Clin Immunol* 2007;1:101-108.
152. Patiroğlu T, Aydın K, Kurtoğlu S, Poyrazoğlu H. Growth retardation in children with IgA deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:1035-1038.



153. Keleş S, Artaç H, Kara R, Göktürk B, Özen A, Reisli İ. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: ‘Similarities and differences’ *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:843–851.
154. Özen A, Baris S, Karakoc-Aydiner E, Özdemir C, Bahçeciler NN, Barlan İİ. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: Immunoglobulin levels as predictors. *Clinical Immunology* 2010;137:374–383.
155. Kütükçüler N, Gülez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009;2: 693–698.
156. Tekkeşin F, İskender D, Gürkaş E, Devrim İ, Tezcan İ, Kara A. Selektif IgM eksikliği olan adolesan kız hastada ağır (komplike) suççeği enfeksiyonu: Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:213-215.
157. Hobbs JR, Milner RD, Watt PJ. Gamma-M deficiency predisposing to meningococcal septicaemia. *Br Med J* 1967;4:583–586.
158. Guill MF, Brown DA, Ochs HD, Pyun KH, Moffitt JE. IgM deficiency: clinical spectrum and immunologic assessment. *Annals of Allergy* 1989;62:547-552.
159. Thong YH, Maxwell GM. Primary selective deficiency of immunoglobulin M. *Aust N Z J Med.* 1978;8:436-438.
160. Yel L, Ramanuja S, Gupta S. Clinical and Immunological Features in IgM Deficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:291–298.
161. Belgemen T, Suskan E, Doğu F, İkinçioğulları A. Selective Immunoglobulin M Deficiency Presenting with Recurrent Impetigo: A Case Report and Review of the Literature. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:283–288.
162. Shackelford PG, Granoff DM, Madassery JV, Scott MG, Nahm MH. Clinical and immunologic characteristics of healthy children with subnormal serum concentrations of IgG2. *Pediatr Res* 1990;27:16-21.
163. Schroeder HW, Jr. Zhu ZB, March RE, et al. Susceptibility locus for IgA deficiency and common variable immunodeficiency in the HLA-DR3, -B8, -A1 haplotypes. *Mol Med* 1998;4:72-86.
164. Kralovicova J, Hammerström L, Plebani A. et al. Finescale mapping at IGAD 1 and genomwide genetic linkage analysis implicate HLA-DQ/DR as major susceptibility

locus in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2003;170:2765-2775.

165. Hermans PE, Diez-Buxo JA, Stobo JD. Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency: clinical observations in 50 patients. *Am J Med* 1976;61:221–237.
166. Geha RS, Scheneberger E, Merler E, Rosen FS. Heterogeneity of “acquired” or common variable agammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1974;291:1–6.
167. Hausser C, Virelizier JL, Buriot D, Griscelli C. Common variable hypogammaglobulinemia in children. *Am J Dis Child* 1983;137:833–837.
168. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
169. Urschel S, Kayıkcı L, Wintergerst U, Notheis G, Jansson A, Belohradsky HB. Common Variable Immunodeficiency Disorders in Children: Delayed Diagnosis Despite Typical Clinical Presentation. *J Pediatr* 2009;154:888-894.
170. Blore J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *BMJ* 1989;289:516-517.
171. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analysis of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989;9:22–33.
172. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008;112:277-286.
173. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Moazzami K, Parvaneh N, Rezaei N. Correlation Between Common Variable Immunodeficiency Clinical Phenotypes and Parental Consanguinity in Children and Adults. *Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:372-379.
174. Aydoğan M, Eifan AO, Göçmen I, Özdemir C, Bahçeciler NN, Barlan IB. Clinical and Immunologic Features of Pediatric Patients With Common Variable Immunodeficiency and Respiratory Complications. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:260-265.
175. Köker MY, Metin A. Sık değişken immün yetmezliği olan 34 hastanın laboratuvar ve klinik olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2008;2:35-39.

176. De Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745-753.
177. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2005;1:825-832.
178. Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46:1547–1554.
179. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine* 1985;64:145-156.
180. Chun JK, Lee TJ, Song JW, Linton JA, Kim DS. Analysis of Clinical Presentations of Bruton Disease: A Review of 20 Years of Accumulated Data from Pediatric Patients at Severance Hospital. *Yonsei Med J* 2008;49:28-36.
181. Moin M, Aghamohammadi A, Farhoudi A, et al. X-linked agammaglobulinemia a survey of 33 Iranian patients. *Immunol Invest* 2004;33:81-93.
182. JMF (2008) Primary immunodeficiency resource center. Global survey results, Jeffrey Modell diagnostic and referral centers. <http://www.info4pi.org>
183. Metin A. Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde İmmünolojik Fenotipler (7 Yıllık Deneyimlerimiz). *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2007;1(2):11-17.
184. Fischer A, Landais P, Friedrich W, et al. European experience of bone-marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet* 1990;336:850-854.
185. Buckley RH, Schiff S.E, Schiff RI, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*, 1999;340:508-516.
186. Tezcan I, Turul T, Uçkan D, et al. Allogenic bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(supp:1):52-56.
187. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999;340:692–702.
188. Renner ED, Puck JM, Holland SM, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004;144:93–99.

189. Ling JC, Freeman AF, Gharib AM, et al. Coronary artery aneurysms in patients with hyper IgE recurrent infection syndrome. *Clin Immunol* 2007;122:255–258.
190. Borges WG, Hensley T, Carey JC, Petrak BA, Hill HR. The face of Job. *J Pediatr* 1998;133:303–305.
191. Aaltonen J, Komulainen J, Vikman A, et al. Autoimmune polyglandular disease type I. Exclusion map using amplifiable multiallelic markers in a microtiter well format. *Eur J Hum Genet* 1993;1:164–171.
192. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997;17:393–398.
193. Tobias E, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child* 1999;81:513-514.
194. Bale PM, Soelo-Avila C. Maldevelopment of the thymus: Thirty four necropsy and 10 surgical cases, including seven thymuses medial to the mandible. *Pediatr Pathol* 1993;13:181-190.
195. Junker AK, Driscoll DA. Humoral immunity in DiGeorge syndrome: *J Pediatr* 1995;127:231-237.
196. Markert ML, Hummel DS, Rosenblatt HM, et al. Complete Di George syndrome: persistence of profound immunodeficiency, *J Pediatr* 1998;132:15-21.
197. Ahlin A, De Boer M, Roos D, et al. Prevalence, genetics and clinical presentation of chronic granulomatous disease in Sweden. *Paediatrica* 1995;84:1386-1394.
198. Wolach B, Gavrieli R, De Boer M, et al. Chronic granulomatous disease in Israel: clinical, functional and molecular studies of 38 patients. *Clin Immunol* 2008;129:103–114.
199. Kobayashi S, Murayama S, Takanashi S, et al. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Pediatr* 2008;167:1389–1394.
200. Soler-Palacin P, Margareto C, Liobet P, et al. Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience. *Allergol et Immunopathol* 2007;35:83-89.
201. Martire B, Rondelli R, Soresina A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2008;126:155–164.

202. Jones LBKR, McGrogan P, Flood TJ, et al. Chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol* 2008;152:211-218.
203. Movahedi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, et al. Chronic granulomatous disease: a clinical survey of 41 patients from the Iranian primary immunodeficiency registry. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134:253–259.
204. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 2004;114:462–468.
205. Berendes H, Bridges RA, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood: the clinical study of a new syndrome. *Minn Med* 1957;40:309-312.
206. Rex JH, Bennett JE, Gallin JI, Malech HL, DeCarlo ES, Melnick DA. In vivo interferon-gamma therapy augments the in vitro ability of chronic granulomatous disease neutrophils to damage *Aspergillus hyphae*. *J Infect Dis* 1991;163:849–852.
207. International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991;324:509–516.
208. Weening RS, Leitz GJ, Seger RA. Recombinant human interferon-gamma in patients with chronic granulomatous disease European follow up study. *Eur J Pediatr* 1995;154:295–298.
209. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, et al. Longterm interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:692–699.
210. Rezaei N, Farhoudi A, Pourpak Z, et al. Clinical and laboratory findings in Iranian children with cyclic neutropenia. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2004;3:37–40.
211. Zeidler C, Boxer L, Dale DC, Freedman MH, Kinsey S, Welte K. Management of Kostmann syndrome in the G-CSF era. *Br J Haematol* 2000;109:490–495.
212. Zeidler C, Welte K, Barak Y, et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood* 2000;95:1195–1198.

**TC.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Hüseyin BAZ'a ait "1990 – 2010 YILLARI ARASINDA PRİMER İMMÜN YETMEZLİK TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 02.05.2011

İmza

Başkan: Prof. Dr. Mustafa K. ÖZTÜRK.....

Üye: Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU (Danışman).....

Üye: Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ.....

Üye: Prof. Dr. Zübeyde GÜNDÜZ.....

Üye: Prof. Dr. Duran ARSLAN.....