



T.C

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**HUMORAL İMMÜN YETMEZLİK TANISI İLE TAKİP
EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İMMÜNOLOJİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. TÜRKAN PATIROĞLU

KAYSERİ - 2010



T.C

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**HUMORAL İMMÜN YETMEZLİK TANISI İLE TAKİP
EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İMMÜNOLOJİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. TÜRKAN PATIROĞLU

Danışman

Prof. Dr. AHMET GÖDEKMERDAN

KAYSERİ - 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
İMMÜN SİSTEM.....	3
İMMÜN YETMEZLİKLER.....	5
PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER.....	9
HASTALAR VE YÖNTEM.....	41
BULGULAR.....	46
TARTIŞMA.....	60
SONUÇLAR.....	67
KAYNAKLAR.....	68
TEZ ONAY SAYFASI.....	76

KISALTMALAR

AD	: Otozomal Dominant
AID	: Deaminazla Uyarılan Aktivasyon
AR	: Otozomal Resesif
BLNK	: B-Hücre Bağlayıcı Protein
BTK	: Bruton Tyrosine Kinase
CD	: Cluster of Differentiation
CVID	: Common Variable Immun Deficiency
EBV	: Epstein Barr Virus
ESID	: European Society for Immunodeficiencies
GİS	: Gastrointestinal sistem
HIV	: Human Immundeficiency Virus
HLA	: Human Leucocyte Antigen
ICOS	: İndüklenebilir Ortak Uyarıcı
IGF-I	: Insulin Like Growth Factor
Ig	: İmmünglobülin
IgA	: İmmünglobülin A
IgG	: İmmünglobülin G
IgE	: İmmünglobülin E
IgM	: İmmünglobülin M
IL	: İnterleukin
IUIS	: International Union of Immunological Society
IVIG	: İntravanöz İmmünglobülin
LAGID	: Latin American Group for Immunodeficiencies
MHC	: Majör Histokompatibility Complex
µl	: Mikro Litre
NK	: Natural Killer
PİY	: Primer immun yetmezlik
PML	: Polimorfonükleer Lökosit
THI	: Süt çocukluğunun geçici hipogammaglobulinemi
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
UNG	: Urasil-DNA Glikosilaz

ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
XL	: X-linked
XLA	: X'e bağlı Agammaglobulinemia
XLP	: X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. İmmün Yetmezlik Düşünülmesi Gereken Durumlar	5
Tablo 2. Antikor yetmezlikleri (Dünya Sağlık Örgütü ve “International Union of Immunological Societies” sınıflaması)	9, 10
Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri	46
Tablo 4. Hastaların başvuru yakınmalarının dağılımı	47
Tablo 5. Hastaların kan parametreleri ve Ig değerleri	48
Tablo 6. Hastaların humoral immün yetmezliklere göre dağılımı	49
Tablo 7. THI’li hastaların kan parametreleri ve Ig değerleri	50
Tablo 8. Ig A eksikliği olan hastaların kan sayımı ve Ig özellikleri	51
Tablo 9. Hipogamaglobulinemili hastaların kan sayımı ve Ig özellikleri	52
Tablo 10 Ig A ve M eksikliği olan hastaların kan sayımı ve Ig özellikleri	54
Tablo 11. Ig M eksikliği saptanan hastaların kan sayımı ve Ig özellikleri	55
Tablo 12. Ig G subgrup eksiklik hastaların kan sayımı ve Ig özellikleri	56
Tablo 13. CVID hastaların kan sayımı ve Ig özellikleri	57
Tablo 14. Bruton hastaların kan sayımı ve Ig özellikleri	59

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1. Primer immün yetmezlik hastalıklarının rölatif sıklığı

8

ÖZET

Amaç: Hümorale immün yetmezlik nedeni ile takip edilen hastaların erken tanı ve tedavilerine katkı sağlaması amacı ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Bilim dalında son 10 yıl içinde takip edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi.

Hastalar ve Metod: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalında takip edilen 412 hümorale immün yetmezlikli hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanı ve yakınmaların başladığı zamandaki yaşı, cinsiyeti, anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik veya benzer hastalık öyküsü incelendi. Ayrıca hastaların başvuru anındaki boy ve ağırlıkları kaydedildi. Kan sayımı, mutlak lenfosit, mutlak nötrofil, eozinofil sayıları, serum immünglobülin düzeyleri, periferik kan lenfosit alt grupları, tüberkülin deri testi sonuçları ile radyolojik tetkik ve mikrobiyolojik kültür sonuçları kaydedildi. Hastalara ait bilgiler, hastane dosyası ve Pediatrik İmmünoloji takip kartlarındaki kayıtlar kullanılarak yapıldı.

Bulgular: PİY nedeni ile takip edilen 536 hastanın 412'si (%76.8) hümorale immün yetmezlik idi. Hastaların 237'si (%57.5) erkek, 175'i kız idi ve erkeklerin kızlara oranı 1.35 olarak saptandı. Hastaların tanı yaşı ortalama 48.9+4.6 ay olmasına rağmen yakınmaların başlama yaşı 28.6 + 33. 4 ay idi. Yakınmaların başlamasını takiben tanı için 20 aylık gecikme olduğu saptandı. Hastaların başvuru yakınmalarının başında %24.8 ile pnömoni, %19.9 ile otit gelmekte olup menenjit, ensefalit, sepsis gibi ağır enfeksiyonlar %1 oranında görüldü. Başvuru sırasında %1.9 hastada hiçbir semptom yoktu. Hastalarda en sık THI olduğu (%50.5) saptandı.

Daha sonra IgA eksikliği (%28.4), hipogammaglobulinemi (%6.8), IgA +IgM eksikliği (%3.6), IgG subgrup eksikliği (%3.2), CVID (%2.4), Bruton hastalığı (% 1.2) ve hiper IgM sendromu (%0.5) gözlemlendi. Hastaların anne babaları arasında akrabalık oranı %29.9 idi ve %4.6'sında birinci, %9.2'sinde ikinci, %16'sında ise üçüncü dereceden akrabalık vardı. Hastaların %6.1'inde kardeş ölüm hikayesi, %3.4'ünün ailesinde ise PİY hikayesi vardı. Hastaların %8.3'ünün vücut ağırlığı, %6.6'sının da boyu üç persentilin altında idi. Takip sürecinde yalnızca altı hastada (%1.5) bronşiektazi gelişti ve bu sürede mortaliteye rastlanmadı. Hipogammaglobulinemi, CVID, Bruton hastalığı ve hiper IgM tanılı hastalar düzenli olarak IVIG replasmanı aldı.

Sonuç: Tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda mutlaka immün yetmezlik hastalıklarının akla gelmesi ve bu hastalıkların çoğunun göreceli olarak tanı ve tedavi imkanı olan hümorale yetmezlikler olacağına bilinmesi ile bu hastalıkların sıklığının azalmasında akraba evliliklerinin rolü hatırlanarak halkın bu konuda bilinçlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Hümorale immün yetmezlik, Akraba evliliği, Tekrarlayan enfeksiyonlar

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH HUMORAL IMMUNE DEFICIENCY

ABSTRACT

Objectives: To retrospectively evaluate patients, who were being followed up for the last 10 years by Pediatric Immunology unit of the Faculty of Medicine at Erciyes University, in order to contribute toward the early diagnosis and the treatment of patients with humoral immune deficiency.

Patients and Methods: 412 patients with humoral immune deficiency, who were being followed up for the last 10 years by Pediatric Immunology unit of the Faculty of Medicine at Erciyes University, were evaluated retrospectively. Patients' age, gender, kindred of their parents, family history of immune deficiency or similar diseases were studied at the time of complaints and diagnosis. In addition, patients' weights and heights were recorded at the time of their first admission in the hospital. Blood counts, absolute lymphocyte, absolute neutrophil, eosinophilia counts, serum immunoglobulin levels, peripheral blood lymphocyte subclasses, tuberculin skin test results, radiological analysis and microbiological culture results were also recorded. Patients' data were obtained from records in the hospital files and from follow-up cards kept in Pediatric Immunology unit.

Results: Humoral immune deficiency was found among 412 out of 536 (76.8%) patients, who were being followed up because of primary immune deficiency. The ratio of male patients (237 out of 412) to female patients (135 out of 412) was 1.35. Although the average age of patients at the time of diagnosis was 48.9 ± 4.6 months, the average age was 28.6 ± 33.4 months at the start of complaints. It was concluded that there was a delay of approximately 20 months between the start of complaints and the diagnosis.

At the time of admission in the hospital, pneumonia was observed among 24.8 percent of complaining patients, otitis was observed among 19.9 percent of complaining patients, and the other acute infections such as meningitis, encephalitis, and sepsis were observed among 1 percent of complaining patients. However, no symptom was observed among 1.9 percent of patients at the time of admission in the hospital. THI was observed the most among patients (50.5%), followed by IgA deficiency (28.4%), hypogammaglobulinemia (6.8%), IgA +IgM deficiency (3.6%), IgG subclass deficiency (3.2%), CVID (2.4%), Bruton disease (1.2%), and hyper IgM syndrome (0.5%) respectively. 29.9 percent of patients had consanguineous parents, of whom 4.6 percent had first degree of consanguinity, 9.2 percent had second degree of consanguinity, and 16 percent had third degree of consanguinity. Among these patients, 6.1 percent had sibling's death while 3.4 percent had primary immune deficiency in the family history. Body weights of 8.3% of patients and heights of 6.6% of patients were below 3 percentile. During the follow-up period, bronchiectasy had developed only in 6 patients. Moreover, there was no mortality among patients. IVIG replacements were given regularly to patients who were diagnosed with either hypogammaglobulinemia, CVID, Bruton disease or hyper IgM.

Conclusions: In patients with recurrent infections, we need to certainly consider immune deficiency diseases first. Also, we need to be aware of the fact that humoral immune deficiency would relatively be diagnosable and treatable in most of these diseases. Finally, we need to educate the public about the role of marriages among relatives in order to decrease the frequency of these diseases.

Key Words: Humoral immune deficiency, Marriage among relatives, Recurrent infections

GİRİŞ VE AMAÇ

Vücutun korunması öncelikle derinin bütünlüğü, müköz membranlar, silier epitel 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, infeksiyonlar geçirme sıklığının arttığı, otoimmün hastalık ve malignite oluşumuna yatkınlıkla karakterize hastalıklardır. Bu gün 130'dan fazla primer immün yetmezlik tanımlanmıştır. Moleküler ve hücresele tekniklerin gelişimine bağlı olarak primer immün yetmezlik tiplerinin tanınması imkanı artmış olmasına karşın, klinisyenler immün yetmezliklerin önemi, başvuru şekilleri, tedavi yaklaşımı hakkında yeterli bilgiye sahip değildir. İmmün yetmezliklerin sıklık oranları dünyada ve ülkemizde değişik bölgeleri arasında büyük farklılıklar sergilemektedir.

Primer immün yetmezlikler içinde en sık karşılaşılan durumlardan biri B hücrelerinin azlığı ya da yokluğu ile birlikte tüm serum immünglobulinlerinin ciddi düşüklüğü ile karakterize humoral immün yetmezliklerdir. Hastalar tipik olarak anneden transplasental olarak geçen Ig G seviyesinin düşmesi ile paralel olarak erken başlangıçlı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ile prezente olurlar.

Humoral immün yetmezlik hastalarında klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi bu hastalık grubunun erken tanı ve tedavisine katkı sağlayacaktır. Bu amaçla Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İmmünoloji Bilim Dalında son 10 yılda tanı ve tedavi alan humoral immün yetmezlikli hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

İMMÜN SİSTEM

İmmünite organizmanın yabancı maddere karşı kendisini korumak amacı ile kullandığı tüm mekanizmalar olarak bilinir. Organizmanın kendisine yabancı molekülleri tanıyıp tepki verme yeteneğine immün cevap; immün cevabı oluşturma ile görevli organ ve hücrelerden oluşmuş yapıların tamamına ise immün sistem adı verilir. İmmün sistem, doğal ve kazanılmış olarak iki grupta incelenir (1).

Doğal immün sistem

Doğal immün sistem doğumda kazanılan ve organizmayı yabancı maddelere karşı korumada ilk rolü oynayan sistemdir.

Doğal immüntenin yapı taşları:

- a-** Fiziksel bariyerler; Vücut yüzeyi-deri, mukoz membranlar, hücrelerin silier epiteli, öksürük refleksi
- b-** Kimyasal bariyerler; PH, yağ asitleri, enzim-lizozimler
- c-** Solübl elemanlar; Serum proteinleri, interferon, kompleman proteinleri

d- Doğal öldürücü hücreler ve polimorfonükleer lökositler (PML), monosit-makrofaj sistemi hücreleri gibi fagositer hücrelerdir.

Vücuda giren yabancı antijenler doğal immünite sayesinde etkisiz hale getirilerek hastalık oluşumu engellenir. Bu şekilde korunma sağlanamaz ve hastalık oluşursa kazanılmış immün sistem aktive olur **(1-5)**.

Kazanılmış immün sistem

Kazanılmış immün sistem her enfeksiyon ajanlarına karşı spesifik cevap oluşturarak organizmayı bu ajanlara karşı korur ve antijene karşı spesifik bir bellek gelişir. Daha sonra bu antijenle tekrar karşılaşıldığında üretilen sitokinlerin aracılığı ile antijenler yok edilir.

Deri, müköz membran gibi doğal immüniteyi oluşturan yapıları geçip vücuda giren yabancı antijen, makrofajlar ve B lenfositler tarafından işleminden geçirilip T lenfositlerin tanıyabileceği bir duruma getirildikten sonra T hücrelerine sunulur. T lenfositleri tarafından tanınan yabancı antijen, PML ve sitotoksik hücreler sayesinde yok edilir. Lenfositlerin antijenleri tekrar karşılaştıklarında hatırlamalarını sağlayan özgüllük ve bellek yeteneği, kazanılmış hücresel immün yanıtın temel taşlarıdır.

Kazanılmış immün yanıtın bir diğer elemanı ise antikor aktivitesi olan serum globulinleridir. Belli bir antijene karşı cevap olarak B lenfositler antikor üreterek plazma hücrelerine farklılaşırlar. Antijene özgül olan bu globülinler kazanılmış immün cevabın hümmoral kolunu oluştururlar **(1-5)**.

İMMÜN YETMEZLİKLER

Doktorlar, tekrarlayan enfeksiyona sahip çocuklarla sıkça karşılaşır. Bu çocuklarda immün yetmezlik mutlaka akla gelir ama birçoğunda immün yetmezlik yoktur. Bu tekrarlayan enfeksiyonların nedeni genellikle ev dışında bakılan çocukların enfeksiyon etkenlerine fazla maruz kalmasıdır. Yaygın antibiyotik kullanımı immün sistemdeki bozuklukları maskeleyebilir.

Spesifik bir immün bozukluğa ait bulgusu olan veya olağan dışı, kronik veya tekrarlayan enfeksiyon gözlenenlerde immün fonksiyonların değerlendirilmesi gerekir (6). İmmün sistem hastalıklarında enfeksiyona yatkınlık dışında otoimmün hastalıklara ve maligniteye yatkınlık da olur (Tablo 1) (5).

TABLO 1. İmmün Yetmezlik Düşünülmesi Gereken Durumlar

- 1- Yılda iki veya daha fazla sistemik veya ciddi bakteriyel enfeksiyon olması
 - 2- Bir yıl içerisinde üç veya daha fazla bakteriyel solunum veya yumuşak doku enfeksiyonu geçirmesi
 - 3- Olağan dışı bölgelerde görülen enfeksiyonların olması
 - 4- Alışılmamış etkenlerle enfeksiyon görülmesi
 - 5- Yaygın görülen patojenlerle şiddetli enfeksiyon olması
 - 6-Yılda sekizden fazla viral üst solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesi
 - 7-Yılda ikiden fazla ciddi sinüs enfeksiyonu geçirilmesi
 - 8-Genellikle oral antibiyotikle tedavi edilen enfeksiyonlarda intravenöz antibiyotiğe ihtiyaç olması
-

İmmün yetmezlikler, immün sistemin bir veya daha fazla bileşenindeki anormallikler sonucunda ortaya çıkan ve genellikle enfeksiyonlara karşı duyarlılıkla karakterize heterojen bozukluklardır. Bunlar iki grupta incelenebilir.

Primer immün yetmezlikler: İmmün sistem hücrelerinin gelişim ve olgunlaşma anormalliklerine bağlı olan kalıtsal hastalıklardır. Bu hastalıkların çoğu tek gen bozukluğu ile seyrederken, diğer kısmı genetik olarak belirlenmiş özelliklerin çevresel veya enfeksiyöz streslerle etkileşimi ile ilişkilidir.

Sekonder veya kazanılmış immün yetmezlikler: Malnütrisyon, kanserler, kemoterapi, radyasyona maruz kalma veya immünkompetan hücrelerin enfeksiyonları sonucunda gelişen immün yetmezliklerdir (7-12).

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER

Primer immün yetmezlik hastalıkları immün sistemin bir veya daha fazla komponentinin herediter bozukluğu ile giden heterojen bir grup hastalıktır. Bu hastalıkların klinik veya laboratuvar bulguları geniş bir spektruma sahiptir. Hastaların çoğunda enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır. Otoimmün hastalıklar ve maliniteler de sıktır. Bugüne kadar 150'den fazla primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmıştır. Bu hastalıkların bazıları göreceli olarak artmış, diğerleri ise oldukça nadirdir. Primer immün yetmezlik hastalıklarının toplumdaki görülme sıklığı tam olarak bilinmez. Asemptomatik immünglobulin A eksikliği dışlanırsa sıklığın on binde bir olduğu tahmin edilmektedir. Görülme sıklığı etnik gruplara ve ülkelere göre farklılık göstermektedir. Primer immün yetmezlik hastalıklarının sayısı artarken halen çoğu hekimin, bu hastalıklar hakkındaki bilgisi kısıtlıdır. Bu nedenle tanıda gecikmeler olmaktadır. Hastaların çoğunda kronik enfeksiyonlar, organ hasarları vardır hatta tanı konulmadan ölüm de gerçekleşebilir. Bu nedenle zamanında tanı ve uygun tedavi önemlidir (1,13,14).

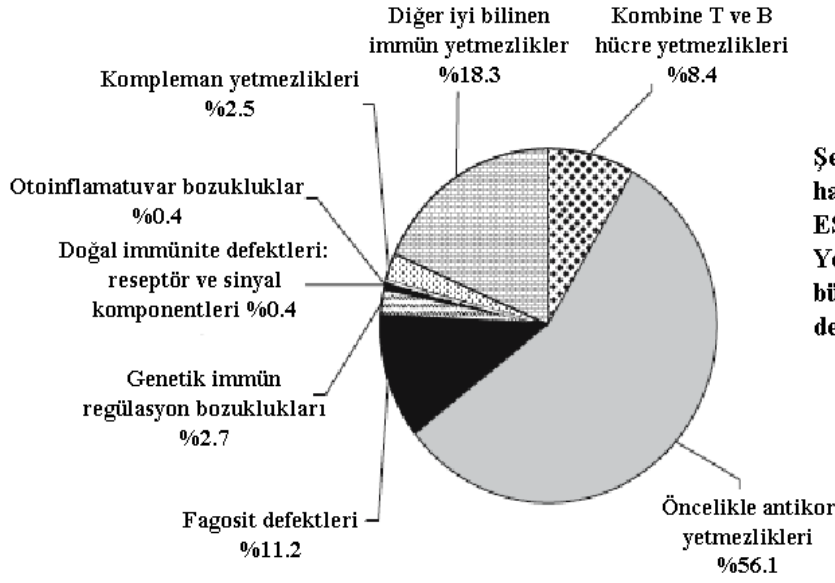
Tarihçe

Primer immün yetmezlik hastalıklarının doğuşu, O. Bruton'un 1952 yılında bir erkek çocukta erken başlayan sinopulmoner enfeksiyon ve serum elektroforezinde gamaglobulin pikinin olmadığını rapor etmesi ve hastanın immünglobulin tedavisine çok iyi cevap vermesi ile başlamıştır. Daha sonra bu durum X'e bağlı agamaglobulinemi veya Bruton tirozin kinaz eksikliği olarak tanımlanmıştır. Bin dokuz yüz elliden önce de karakteristik primer bulgularına sahip birkaç hasta rapor edilmiştir. Bin dokuz yüz yirmi altı'da ilk ataksi telanjiektazi, 1929'da kronik mükokutanöz kandidiazis, 1937'de Wiskott-Aldrich sendromu tanımlanmıştır. Hücrel immün yetmezliği olan ilk hasta 1950'lerin başında, fagositik bozukluk ilk kez 1956'da, ilk kompleman eksikliği de 1960 yılında tanımlanmıştır. Primer immün yetmezlik hastalıklarının belirlenmesi ve özellikleri immün sistemin organizasyonunun ve moleküler biyolojisinin anlaşılmasına bağlıdır. Primer immün yetmezlik hastalıklarının tanınabilmesi immünolojik ve moleküler tanısal tekniklerdeki ilerlemeler ile kolaylaşacaktır (1).

Sınıflama

Bu hastalıklar veya sendromlar temel klinik ve labotuar bulgularından sorumlu immünolojik mekanizmalara göre gruplandırılır. Antikor veya spesifik humoral immün bozukluk, spesifik hücrel immün bozukluk, hem spesifik humoral hem de spesifik hücrel bozukluğun birlikte olduğu kombine immün yetmezlikler, fagositik bozukluklar ve doğal immünitinin diğer bozuklukları şeklinde gruplandırılır (15-18).

ESID ve LAGID gibi kayıt sistemlerine göre en alışılmış immün yetmezlik hastalığı antikor eksiklikleridir. Diğer iyi bilinenler fagositik bozukluklar, kombine B ve T hücre yetmezlikleridir. Bunlar arasında en sık olanı %20 görülme sıklığı ile yaygın değişken tip agamaglobulinemidir. Takiben selektif immünoglobulin A eksikliği, immünoglobulin G alt grup eksiklikleri, B hücre agamaglobulinemisi, ataksi-telanjiektazi, kronik granülomatöz hastalık ve ağır kombine immün yetmezlik gelir (Şekil 1) (1).



Şekil 1. Primer immünyetmezlik hastalıklarının nisbi sıklığı; ESID, LAGID, Avustralya ve Yeni Zelanda ile İran'ın dört büyük kaynağından derlenmiştir.

ANTİKOR EKSİKLİĞİNE BAĞLI İMMÜN YETERSİZLİKLER

Antikor yapım bozukluğu en sık görülen primer immün yetmezlik grubudur. Primer immün yetmezliklerin yaklaşık yarısını oluşturur. Bu grubun hastalık tablosu geniştir. Tüm immünglobulinlerin düşük olduğu agammaglobulinemi gibi ağır hastalık tablosundan daha hafif klinik seyirli immünglobulin seviyelerinin hafif düşük olduğu hastaları da içerebilmektedir.

B hücre yokluğu ve fonksiyonunun anormallikleri azalmış immünoglobulin üretimi ve antikor eksikliği ile sonuçlanır. Bu eksiklikler tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara, özellikle de otit, sinüzit, gastroenterit ve pnömoniye neden olur. Hayatın ilk altı ayından sonra anneden geçen antikorların azalmasından dolayı tekrarlayan enfeksiyonlar ortaya çıkmaya başlar. Genellikle solunum yollarının enfeksiyonları görülmekle beraber deri ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına da rastlanabilir. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Uluslar arası birleşik Immunoloji Derneği (IUIS) sınıflaması **Tablo2'de** gösterilmiştir (1,19-22).

Tablo 2. Antikor yetmezlikleri (WHO ve IUIS sınıflaması) (21)

Hastalık	Serum immünoglobulin	Birlikte bulgular	Geçiş	Genetik defekt/tahmini patogeneze	PID arasında tahmini sıklık
1. Bütün serum immünoglobulin izotiplerinde ciddi azalma ile birlikte B hücrelerinde derin azalma veya yokluk					
a) Btk yetmezliği	Bütün izotiplerde azalma	Ciddi bakteriyel infeksiyon, normal pro-B hücre sayısı	XL	BTK mutasyonu	Seyrek
b) μ ağır zincir yetmezliği	Bütün izotiplerde azalma	Ciddi bakteriyel infeksiyon, normal pro-B hücre sayısı	AR	μ ağır zincir mutasyonu	Çok seyrek
c) $\lambda 5$ yetmezliği	Bütün izotiplerde azalma	Ciddi bakteriyel infeksiyon, normal pro-B hücre sayısı	AR	IGLLI ($\lambda 5$) mutasyonu	Son derece seyrek
d) Ig α yetmezliği	Bütün izotiplerde azalma	Ciddi bakteriyel infeksiyon, normal pro-B hücre sayısı	AR	Ig α mutasyonu	Son derece seyrek
e) Ig β yetmezliği	Bütün izotiplerde azalma	Ciddi bakteriyel infeksiyon, normal pro-B hücre sayısı	AR	Ig β mutasyonu	Son derece seyrek
f) BLNK yetmezliği	Bütün izotiplerde azalma	Ciddi bakteriyel infeksiyon, normal pro-B hücre sayısı	AR	BLNK mutasyonu	Son derece seyrek
g) İmmün yetmezlikli timoma	Bütün izotiplerde azalma	Bakteriyel ve fırsatçı infeksiyonlar, otoimmünite	Yok	Bilinmiyor	Seyrek
2. En az iki serum immünoglobulin izotipinde ciddi azalma ile birlikte normal veya düşük sayıda B hücresi					
Yaygın değişken immün yetmezlik bozuklukları (CVIDs)	Düşük IgG ve IgA ve/veya IgM	Değişik klinik fenotipler: en sık tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlar, bazen otoimmün, lenfoproliferatif ve/veya granülomatöz hastalıklar	Değişken	Bilinmiyor	Nisbeten sık
b) ICOS yetmezliği	Düşük IgG ve IgA ve/veya IgM	-	AR	ICOS mutasyonu	Son derece seyrek
c) CD19 yetmezliği	Düşük IgG ve IgA ve/veya IgM	-	AR	CD19 mutasyonu	Son derece seyrek
d) TACI yetmezliği	Düşük IgG ve IgA ve/veya IgM	-	AD veya AR veya kompleks AR	TNFRSF13B (TACI) mutasyonu	Çok sık
e) BAFF reseptör yetmezliği	Düşük IgG ve IgM	Değişik klinik anlatımlar		TNFRSF13C (BAFF-R) mutasyonu	Son derece seyrek

(Tablonun devamı arka sayfadadır.)

3. Serum IgG ve IgA'da ciddi azalma ile birlikte normal/yüksek IgM ve normal B hücre sayısı

a) CD40L yetmezliği	IgG ve IgA azalması, IgM normal veya artmış, B hücre sayısı normal veya artmış	Fırsatçı infeksiyonlar, nötropeni, otoimmün hastalıklar	XL	CD40L (TNFSF5 veya CD154 de denir) mutasyonu	Seyrek
b) CD40 yetmezliği	Düşük IgG ve IgA, normal veya yüksek IgM	Fırsatçı infeksiyonlar, nötropeni, otoimmün hastalıklar	AR	CD40 (TNFRSF5 de denir) mutasyonu	Son derece seyrek
c) AID yetmezliği	IgG ve IgA azalması, IgM yüksek	Büyümüş lenf nodülü ve germinal merkez	AR	AICDA geninde mutasyon	Çok seyrek
d) UNG yetmezliği	IgG ve IgA azalması, IgM yüksek	Büyümüş lenf nodülü ve germinal merkez	AR	UNG mutasyonu	Son derece seyrek

4. İzotip veya hafif zincir yetmezliği ile normal B hücre sayısı

a) Ig ağır zincir mutasyonu ve silinmesi	Bir veya daha fazla IgG ve/veya IgA ve IgE alt grupları olmayabilir	Asemptomatik olabilir	AR	14q32 mutasyonu veya kromozom silinmesi	Nisbeten sık
b) κ zincir yetmezliği	Bütün immünooglobulinler lambda hafif zincir içerir	Asemptomatik	AR	κ sabit geninde mutasyon	Son derece seyrek
c) İzole IgG alt grup yetmezliği	Bir veya daha fazla IgG alt grubunda azalma	Genellikle asemptomatik, tekrarlayan viral/bakteriyel hastalıklar olabilir	Değişken	Bilinmiyor	Nisbeten sık
d) IgG alt grup yetmezliği ile IgA	Bir veya daha fazla IgG alt grubunda azalma ile IgA azalması	Çoğunda tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlar	Değişken	Bilinmiyor	Nisbeten sık
e) Selektif IgA yetmezliği	IgA azalması/yok	Genellikle asemptomatik, karbonhidrat antijenlere kötü antikor cevabı ile tekrarlayan infeksiyonlar, alerji ve otoimmün hastalıklar. Birkaç vaka COVID'ye ilerleyebilir veya aynı ailede COVID ile birlikte olabilir	Değişken	Bilinmiyor	En sık

5. Normal Ig konsantrasyonu ve normal B hücre sayısı ile spesifik antikor yetmezliği

Normal	Spesifik antijene antikor yapımında yetersizlik	Değişken	Bilinmiyor	Nisbeten sık
--------	---	----------	------------	--------------

6. Normal B hücre sayısı ile infantın geçici hipogammaglobulinemisi

IgG ve IgA azalması	Tekrarlayan orta bakteriyel infeksiyonlar	Değişken	Bilinmiyor	Sık
---------------------	---	----------	------------	-----

B HÜCRE YOKLUĞU İLE BİRLİKTE TÜM SERUM IMMÜNGLOBULİNLERİNDE CİDDİ DÜŞÜKLÜK

Dolaşımdaki B hücrelerinin azlığı ya da yokluğu ile birlikte tüm serum immünglobulinlerinin ciddi düşüklüğü ile karakterize nadir görülen primer immün yetersizlik hastalığıdır. X'e bağlı ve OR formları tanımlanmıştır. Hastalar tipik olarak erken başlangıçlı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ile başvururlar (1-5, 8,9, 16-21).

A. Bruton Tirozin Kinaz (BTK) EKSİKLİĞİ

Bruton hastalığı, X'e bağlı agamaglobulinemi olarak da bilinen bu hastalık ilk kez Ogden C. Bruton (23) tarafından 1952 yılında tanımlanmış ilk primer immün yetersizlik hastalığıdır.

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. İnsidansı 100.000 ile 200.000'inde 1, prevalansı 10.000 de 1 dir (16-21).

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 hücresi reseptör sinyalleşmesini bozar ve B lenfositin gelişmesinde duraklamaya neden olur ve dolaşıma olgun B lenfositler çıkamaz.

Anneden transplasental olarak çocuğa geçen IgG nedeniyle doğumda yenidoğanın IgG düzeyi normaldir. IgG 3-4 haftada bir katabolize edilerek yarılanır, bu nedenle enfeksiyonlara eğilim 4-12 ayda başlar. Birçok hasta ilk bir yıl semptomsuz kalabilir. Seyrek de olsa kronik enfeksiyonların dikkat çekici hale gelmesi erişkin yaşa kayabilir ve yanlışlıkla sık görülen değişken immün yetmezlik tanısı alabilir.

Hastayı hekime getiren en sık neden tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlardır. Enfeksiyonlar genellikle üst ve alt solunum yolları ile gastrointestinal sistemi etkiler. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus ve Pseudomonas türleri ile sepsis, menenjit ve septik artrit türü enfeksiyonlar görülür. Etken olan diğer bakteriler Salmonella ve Campylobacter'dir. Enfeksiyonlar üst ve alt solunum yolunu tutar. Gastrointestinal enfeksiyonlar da sıktır. Giardia lamblia kronikleşir ve kronik enfeksiyona dönüşür. Rotavirus, Campylobacter ve diğer organizmalar da gastroenterit etyolojisinde rol oynar. Echo virus, coxackie virus ve polio virus gibi enteroviruslar kan yoluyla santral sinir sistemine (SSS) yayılır. Canlı polio aşısı (sabin) poliomyelitte neden olur. Kronik meningoensefalit ve yüksek mortalite dikkat çekicidir (1-5).

Fizik muayenede tonsiller, adenoidler ve lenf bezleri hipoplastiktir veya gelişmemiştir. Diğer fizik bulgular spesifik enfeksiyonlara sekonderdir. Kronik otit, sinüzit, mastoidit veya bronşektazi en sık görülen klinik bulgulardır. Büyüme geriliği ve çomak parmak oldukça sık görülür.

X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA)'da serum immünoglobulinlerinin tümü azalmıştır. IgG 100 mg/dl'nin altındadır. Nadiren bazı hastalarda IgG 200-300 mg/dl olabilir. IgA, IgM ve IgE'nin serum düzeyleri çok azalmıştır, bazen ölçülemez. Antikor titreleri (izohemaglutininler, antistreptolizin) çok düşük düzeyde veya ölçülemeyecek düzeydedir. Daha önce yapılan aşılarla da antikor yanıtı (Difteri, tetanoz, boğmaca, H. influenza gibi) oluşmamıştır.

Birçok XLA'lı hastada B-lenfositlerin sayısı %2'nin altındadır. Maternal IgG nin var olduğu, IgA ve IgM'nin fizyolojik olarak düşük bulunduğu yenidoğan döneminde düşük B hücre saptanması tanıyı koydurur. T lenfosit sayısı ve işlevi normaldir. Gecikmiş aşırı duyarlılık deri testlerinin (PPD, candida) sonuçları da normaldir. Hastaların %10-25'inde nötropeni görülmektedir. Nötropeni akut hastalık esnasında %90, sepsiste %50 oranında saptanır. Antibiyotik tedavisi ile düzelir (1-5).

Tanı ESID ve LAGID ölçütlerine göre konur.

Kesin tanı ölçütleri; erkek hasta, CD19+ lenfositlerin %2'nin altında olması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile olur. BTK geninde mutasyon, nötrofil ya da monositlerde BTK mRNA'nın yokluğu; monosit ve trombositlerde BTK proteinin yokluğu; anne tarafından kuzen, dayı ya da erkek yeğenlerden birinin %2'den az CD19+ lenfositlerinin olması (21,24).

Olası tanı ölçütleri; erkek hasta, CD19+ lenfositlerin %2'nin altında olması ve aşağıdakilerden en az biri; ilk 5 yaşta tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, serum IgG, IgM ve IgA düzeylerinin yaş için normal değerlerin 2 SD'nin altında olması, izohemaglutinin yokluğu, aşılara bozuk antikor yanıtı ve hipogamaglobülinemi yapan diğer nedenlerin ekarte edilmesi (21,24).

Tedavi

Tedavinin amacı immünglobulinlerin düzenli bir şekilde uygulanmasıdır. Bu uygulamalar X'e bağlı agammaglobulinemisi olan hastalarda IgG'nin serum düzeyini normal veya normale yakın düzeye getirmektedir. Farklı dozlar uygulanarak sonuçlar değerlendirildiğinde; 400 mg/ kg'ın üzerinde her 3 haftada bir IVIG verildiğinde IgG, 500 mg/dl üzerinde tutulmaktadır. Bu şekilde enfeksiyonlar ve hastane yatış ihtiyacı azalmaktadır.

Akut bakteriyel enfeksiyonlar hemen tedavi edilmelidir. Kronik sinüzit veya kronik akciğer hastalığı olan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotikler ve gereksinim olduğunda topikal steroidler, bronkodilatatör, postural drenaj ve hatta cerrahi gibi tedavi seçenekleri de uygulanır.

Dissemine enteroviral enfeksiyonlarda antipicornaviral ajanlar kullanılır, yüksek doz IgG'nin üzerinde tutulur. Canlı viral aşılar kontrendikedir. Mortalite her türlü tedaviye karşın yüksektir, %30'u bulabilir (1-5, 24).

B. Otosomal Resesif Agammaglobulinemi

Otosomal resesif geçiş gösteren ağır bir antikor yetersizliğidir. B-hücreleri yoktur veya çok düşüktür. Karakteristik Btk anormalliği yoktur. Her iki cinsi tutar. Farklı genetik defektler söz konusudur. Hastaların %50'sinden fazlasında spesifik genetik tanımlanamamıştır. Bu tabloya μ -ağır zinciri, λ 5 hafif zinciri, Ig α (CD79a), BLNK genlerindeki mutasyonların neden olduğu gösterilmiştir.

Klinik belirtiler ve laboratuvar X'e bağlı agammaglobulinemiye benzer, ancak klinik çok daha şiddetli seyrederek. Deri enfeksiyonları, nötropeni, pseudomonas ve stafilokok sepsisleri ile seyreden bir klinik tablo dikkat çekicidir.

Erkek hastalarda ayırıcı tanıda Btk mutasyonunun olmadığının gösterilmesi önemlidir. Tedavide önemli olan immünglobulin eksikliğinin düzeltilmesidir. Yirmi bir gün arayla 400mg/kg IVIG verilir. Koruyucu antibiyotik kullanımı tartışmalıdır (1-5,16-22).

NORMAL VEYA DÜŞÜK B HÜCRE SAYILARI İLE BİRLİKTE EN AZ İKİ IMMUNGLOBULİN İZOTİPİNDE CİDDİ DÜŞÜKLÜK

A- Ortak değişken immün yetmezlik (Common Variable Immunodeficiency, CVID)

TANIM

Yaygın değişken immün yetmezlik kliniği heterojen olan, her yaşıta ortaya çıkabilen, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, hipogammaglobulinemi, B hücrelerinin varlığına rağmen bozulmuş antikor yanıtları ve normal ya da normale yakın T hücre immünitesiyle karakterizedir. CVID en sık görülen antikor yetmezliklerinden biridir.

Yaygın değişken immün yetmezlik insidansı 1:25 000 ila 1:66 000 arasında değişmektedir (1-5, 13). Bir çok vakada semptomlar puberteden önce ortaya çıkar; ve tanı genelde 2. veya 3. dekattan sonra konur. Bununla birlikte 1-5 yaş arası erken bir pik yaptığı da saptanmıştır.

Yaygın değişken immün yetmezlik genellikle sporadiktir, ancak %20 hastada ailesel geçiş rapor edilmiştir. Birden fazla olgunun olduğu ailelerde CVID, genellikle bir ebeveynde vardır ve bu torundaki IgA eksikliğine eşlik eder. Bu birliktelik CVID IgA eksikliğinden yaşamın daha ileriki döneminde gelişebilir hipotezini ortaya koyar. Gerçekten de bazı IgA eksikliği olan vakaların CVID'e ilerlediği rapor edilmiştir. (13).

PATOGENEZ

Başlangıç yaşı, klinik ve laboratuvar anormalliklerindeki değişkenlik ve bilinmeyen genetik bileşenler nedeniyle, CVID muhtemelen tek defekt nedeniyle oluşmamıştır. Yoğun araştırmalara rağmen birçok CVID vakasında (%80) gösterilebilecek bir moleküler defekt bulunamamıştır.

T ve B lenfositlerinin CVID'li hasta çalışmalarında bazı anormallikler saptanmıştır. Çoğu CVID'lide periferik kandaki ve lenfoid dokulardaki B lenfositlerinin sayısı normaldir. Buna rağmen immünoglobulin salgılayan plazma hücrelerinin farklılaşmasında bazı defektler bulunmaktadır. Aydınlatılmış defektler aşağıda özetlenmiştir.

B hücre defektleri

Yaygın değişken immün yetmezlikteki ana fenotip immünoglobulin ve antikor eksikliğiyle karakterize B hücrelerinin farklılaşmasındaki değişken sonlanmadır. B hücrelerinin sayısı çoğu CVID'lide normal olmasına rağmen bir kısım hastada azalmıştır.

Bazı erkek COVID'lilerde atipik X'e bağılı agamaglobulinemi (XLA) ile karışabilmektedir. Bu nedenle hastalar Btk gen mutasyonu yönünden incelenmelidir. CD 27 ve CD 134 ligandı gibi B hücre koreseptörlerinin ekspresyonundaki defektler gösterilmiştir. Bu moleküller plazma hücresine farklılaşmada önemlidir.

Normalde insanlarda gözlenen matür bellek (memory) B hücrelerinin aksine COVID'lilerde B hücreleri fenotipik olarak immatür B lenfositleriyle karakterizedir. Son yapılan çalışmalarda bellek B hücrelerinin sayısında ve aktivasyonunda azalmalar ve ayrıca "switched" bellek B hücrelerin ciddi eksikliği gösterilmiştir (22,24).

T hücre defektleri

T hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyonunda azalma, TCR tarafından erken sinyal oluşumunda bozukluk, T hücrelerinin baskılayıcı fonksiyonlarında, Th2 sitokinlerinde (IL-4, IL-5, IL-10) artış, antijene özgü bellek T hücre üretiminde azalma, apoptozda artış, bozuk CD28 sinyali, TNF sisteminin süregen aktivasyonu, sitokin üretiminde anormallik (IFN- γ) ve yüzey moleküllerinin gösteriminde azalma (CD40L, L-selektin, atraktin) bildirilen T hücre bozukluklarıdır.

Monosit/makrofaj defektleri

Yaygın değışken immün yetmezlikte monosit makrofaj defektleri de tespit edilmiştir. Kanda ve kültür süpernatantlarında artan IL-6 konsantrasyonu genelde monosit orijinelidir. Ayrıca daha fazla sayıda lipopolisakkarid ile stimüle edilmiş CD14 + monositler IL-12'yi intrasellüler olarak eksprese ederler. Bu dengesizlik immün cevabı antikor üretiminden uzaklaştırır ve bu da COVID'deki T hücrelerinin antijen spesifik bellek hücreleri oluşturamamasını açıklayabilir. Monosit aktivasyonu kronik inflamasyon ve granümatöz reaksiyonlarda rol oynar. (13,22,24)

Genetik anormallikler

Yaygın değişken immün yetmezlik günümüzde intrinsik B hücre defektinin olduğu ya da B hücre disfonksiyonunun T ve B hücre ilişkisiyle oluştuğu heterojen bir hastalık grubu olarak görölmektedir. Vakaların çoğunda aile öyküsünde benzer defektler yoktur. Fakat ailelerin %10-20'sinde ailenin diğer bir üyesinde selektif IgA eksikliği, IgG eksikliği ve çok daha nadiren de CVID olabilir.

Hastalık bulunan 101 ailenin incelendiği bir çalışmada MHC klas II ve MHC klas III'de bir hassasiyet bölgesi gösterilmiştir (25). Fakat bu konu farklı MHC haplotiplerinin değişik etkiler göstermesi nedeniyle net değildir. Bir polimorfizm geni olan TNF alfa geni, özellikle granüloamatöz değişikliklerle giden bir CVID formuyla ilişkilendirilmiştir.

Son yıllarda primer immün yetmezliklere neden olan birçok mutasyon tanımlanmaktadır. CVID'li hastaların bir kısmında gösterilen ICOS, TACI, CD19, BAFFR gen defektleri bunlardandır (1-5, 19).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Yaygın değişken immün yetmezliklerde en sık görölen enfeksiyonlar tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve en sık da bakteriyel pnömonidir. Semptomlar ilk olarak çocukluk çağında ya da daha sık olarak puberteden sonra başlar. Fizik muayenede otit, sinüzit, akut ya da kronik akciğer hastalığının bulguları ve büyüme geriliği görölebilir. omak parmak uzun süren akciğer hastalığını düşündürür. Bazı hastalarda lenfadenopati ve hepatosplenomegali görölebilir. Hastalarda hemolitik anemi, trombositopeni, artrit, malabsorbsiyon gibi otoimmün hastalıklar oldukça sık gelişebilmektedir.

Enfeksiyonlar

Bir çalışmada 240 hastanın 151'inde (%63) teşhisten önce bir ya da daha fazla pnömoninin olduğu, 86'sında (%36) sinüzit, otit ya da mastoiditin olduğu bulunmuştur (26). Bronşektazi teşhis gecikmesinde ya da optimal tedavi geciktiğinde gelişebilir. Güncel bir seride CVID olan hastaların % 85–93 arasında yapısal akciğer hastalığı saptanırken orta ve ciddi bronşektazi %5 oranında (27). Farkedilmeyen CVID'lı hastalara göğüs hastalıkları kliniğinde rastlanabilir. Bu bulgular tüm bronşektazili hastaların immün yetmezlik açısından araştırılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Sinopulmoner enfeksiyonlarda en sık bulunan bakteriler H. influenza, S. Pnömonie ve stafilokoklardır. Daha nadir durumlarda enfeksiyonlar, fırsatçı mikroorganizmalar: P. carinii, Mikobakteri türleri ve mantarları içerebilir. Uzun süren Mikoplazma pnömoni enfeksiyonları da nadir değildir. Yaygın değişken immün yetmezlik hastaların yaklaşık %5'inde üriner sistem ve eklemlerde mikoplazma enfeksiyonu gelişir. Nadiren sistemik yayılım ve derin apse oluşabilir. Viral enfeksiyonlar genellikle iyi tolere edilir; bununla birlikte SSS'nin enteroviral enfeksiyonu, ekovirus 11'e bağlı nadir bir komplikasyondur. Bu özellikle IVIG tedavisi alan hastalarda önlenebilir (1-5,19, 22,24)

Gastrointestinal sorunlar

Bazı CVID'lı hastalarda inflamatuvar barsak hastalığı bulgularıyla başvurulabilir ve hastalığın patolojik olarak karakteristik özellikleri olmayabilir. Sonuçta diyare, malabsorbsiyon ve kilo kaybı görülür.

Cunningham-Rundles serisinde (19) 248 hastanın 53'ünde (%21) GİS hastalığı bulunmuştur. Steatore, folat ve vitamin B12 eksikliği, laktoz intoleransı, generalize disakkaridaz eksikliği, protein kaybettiren enteropati ve villöz dizilim bozulmasıyla kendisini gösteren kronik malabsorbsiyon CVID'li hastalarda sık görülür. Giardia Lamblia ya da Campylobacter türleri bazı hastalarda tespit edilebilir (19,22,24).

Yaygın değişken immün yetmezlik hastalarının GİS patolojilerinin değerlendirildiği bir çalışmada 40 hasta incelenmiştir. Onundan bir ya da daha fazla biopsi alınmış ve mikroskopik inceleme hafiften ağıra doğru seyreden villöz atrofi, granülomatöz inflamasyon ya da graft versus host hastalığına benzer bulgular şeklinde tarif edilmiştir. Giardia türleri üç vakada tespit edilmiş ve iki hastada da ince barsak lenfoması bulunmuştur (28). CVID'li hastalarda diğer önemli bir ajan Helicobacter pylori'dir. Otuz dört dispeptik şikayeti olan CVID'li hastanın incelendiği bir çalışmada biopsilerde %41 oranında H. pylori'nin görüldüğü rapor edilmiştir (29). Yaygın değişken immün yetmezlik hastalarının ince barsaklarında nodüler lenfoid hiperplazi görülebilir. Endoskopik incelemeler, lamina propriada germinal merkezleriyle geniş lenfoid follikülleri göstermektedir. Bu da etrafı saran mukozanın protrüzyonuna ve nodüler ya da polipoid görünüme neden olmaktadır. Lamina propriadaki plazma hücreleri genelde yoktur ya da ciddi anlamda azalmıştır (28).

Nodüler lenfoid hiperplazili birçok hasta G. lamblia ile enfekte olmadıkça asemptomatikler ve parazitlerin eradikasyonu semptomları düzeltir. Ancak nodüler lenfoid hiperplazi boyutlarını değiştirmemektedir. Ayrıca CVID'li hastalar G. lamblia enfeksiyonundan başka enteropatojenlerle de enfeksiyonlara özellikle de Salmonella, Shigella ve Campylobacter ile enfeksiyonlara açıktır (1-5, 22,28,29,)

Otoimmünite

Otoimmün hastalıklar CVID'li hastalarda sık görülürler. Hastaların %20-25'i tanı sırasında ya da sonrasında bir ya da daha fazla otoimmün hastalık geliştirebilmektedirler. Erişkin CVID'lilerde romatoid artrit, dermatomyozit, skleroderma, sistemik lupus eritematosise benzeyen durumlar tarif edilmiştir. Otoimmün hemolitik anemi, idiopatik trombositopenik purpura, otoimmün nötropeni, pernisiyöz anemi, kronik aktif hepatit, alopesi, parotitis, primer bilier siroz gözlenmiştir. Mannoza bağlayan lektinin polimorfizmleri otoimmünite ile ilişkilendirilmiştir (30).

Granülomlar

Hem erişkin hem de pediatrik CVID'li hastalarda akciğer, dalak, karaciğer, deri ve diğer dokuların kazeifiye olamayan granülomları gelişebilir. Bu durum sarkoidoza benzer ve kesin nedeni bilinmemektedir. T hücre defekti, splenomegali ve otoimmün hastalıkları belirgin olan hastalarda granülomlar daha sık görülür. Yurdumuzdan yapılan bir çalışmada TNF polimorfizminin bu durumla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (31).

Malignite

Lenforetiküler ve gastrointestinal maligniteler adolesan ve erişkin CVID 'li hastalarda yüksek sıklıkta görülür. Normal populasyonla karşılaştırıldığında CVID'liler 8-13 kat daha fazla kanser insidansı gösterirler. Kadınlarda lenfoma sıklığı 438 kat yüksek olarak bulunmuştur (32). Diğer konjenital immün yetmezliklerde olduğu gibi lenfomalar CVID'lilerde ektranodal ve B hücre kökenli olma eğilimindedirler. Nodüler lenfoid hiperplazi diğer immün yetmezliklerde görüldüğünde genelde iyi diferansiye olmadığı halde CVID'lilerde iyi diferansiye olma eğilimindedir, immünoglobulin salgırlar ve çoğunlukla Epstein-Barr virus (EBV) negatiftirler.

Bir çalışmada 248 CVID'li hastanın 19'unda (%7.6) lenfoma görülmüştür. Bunların 14'ü kadındır. Bir başka grupta düşük dereceli B hücreli lenfoma olan mukoza ilişkili lenfoid doku tespit edilmiştir. Bu hasta grubunda üç mide kanseri vakası görülmüştür (19). Artan malignansi riskinin nedenleri açık değildir ancak temelde birkaç hipotez vardır; bunlardan en önemlisi immün regülasyon bozukluğudur. İkincisi de tekrarlayan ya da kronik antijenik stimülasyondur. Yaygın değişken immün yetmezlik hastalarındaki lenfomalar, lenfositlerin kronik stimülasyonuna ve proliferasyonuna bağlanabilir. Lenfoma gelişen CVID'li hastalarda EBV daima izole edilememektedir. Fakat lenfoma patogenezinde EBV'den şüphelenilmektedir. Başka bir hipotez; sekreteruar IgA'nın yokluğu nedeniyle Helicobacter pylori'ye karşı savunmanın yetersiz kalması ve böylece mide kanserinin oluşmasıdır.

Yaygın değişken immün yetmezlikli hastalarda mide kanseri insidansının artmasının bir nedeni bu hastalıkta aklorhidri sıklığının artması olabilir. Çünkü benzer şekilde aklorhidri sıklığının arttığı pernisiyöz anemide de mide kanseri sıklığı artmıştır.

Mitojenlere intrinsik kromozomal hassasiyet ve artmış kromozomal radyosensitivite kanser patogeneğinde önemli bir diğer mekanizmadır (1-5,19)

LABORATUVAR BULGULARI

Hastalarda serum Ig seviyeleri ısrarlı olarak düşüktür, fakat XLA hastalarına göre yüksektir. IgG seviyeleri nadiren 300 mg/dl'i geçer, çok ender olarak 500 mg/dl'e kadar ulaşabilir. IgM ve IgA seviyeleri düşüktür. Ig seviyelerinde farklılıklar görülebilir, bazı IgA eksikliği ve IgG alt grup eksikliği vakaları ileride CVID geliştirebilirler.

İzohemaglutinin titreleri negatif veya düşük ve spesifik antikor cevabı yoktur. IgG seviyesi daha yüksek olan hastalar için (>450 mg/dl) antikor eksikliğinin ispatı Ig tedavisi başlamadan önce gösterilmelidir.

Periferik kanda lenfosit alt grupları genelde normaldir. Fakat düşük CD4/CD8 oranı (<1) sık görülür. Bunun nedeni de artmış CD8+ T lenfositleri ve/veya azalmış CD4+ T hücreleridir. CD8+ T hücreleri özellikle splenomegali ve bronşektazisi olan hastalarda artmış olarak bulunmaktadır.

T hücre fonksiyonunu ölçmekte kullanılan testler CVID'li hastaların %50'sinde normalin altındadır. Hastaların küçük bir grubunda T hücre cevapları çok düşük bulunabilir. Ayrıca bazı araştırmacıların gösterdiği gibi bir kısım CVID'li hastada lenfokinlerin azalmış üretimi ve T lenfosit aktivasyon belirleyicilerinin düşük ekspresyonu mevcuttur (28-32).

TANI VE AYIRICI TANI

European Society of Immunodeficiency (ESID) kriterlerine göre konur (1-5, 14, 22,24). Bunlar; serum immunoglobulin (IgG, A ve M) düzeylerinden en az bir veya ikisinin yaşa göre normal değerlerin 2 SD'nun altında olması, izohemaglutinin titresinin yokluğu ve/veya pnömokok antikor yanıtının düşüklüğü ile diğer hipogammaglobulinemi nedenlerinin ekarte edilmesidir (1).

Yaygın değişken immün yetmezlik tanısı diğer bilinen immün yetmezlik sendromlarının ayırıcı tanısıyla mümkündür. Birçok hastada IgG seviyesi 400 mg/dl veya daha azdır ve %70 hastada IgA seviyesi çok düşük ya da sıfırdır. XLA'nın aksine B lenfositleri genelde vardır.

İki yaşından önce süt çocukluğunun geçici hipogammaglobulinemisi ile çok benzediğinden CVID tanısı konurken çok dikkatli davranılmalı ve hastalar yakın takibe alınmalıdır. Beş yaşından önce CVID tanısı konulacak olursa, daha sonra mutlaka tanısal testler yenilenmelidir. Yaygın değişken immün yetmezlik teşhisi konulan ve hipogammaglobulinemi geliştikten sonra 2 yıl içinde lenfoma oluşmuş hastalarda, lenfoma ve tedavisi Ig seviyelerinin düşmesine ve zayıf antikor cevabına neden olabileceği için yakından takip edilmelidir.

Hiper IgM sendromları XLA ve X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom (XLP) gibi diğer genetik immün yetmezlikler moleküler yöntemlerle mutlaka ekarte edilmelidir. Bu hastalıklar normal genleri göstererek ya da CD40 ligandının varlığını göstererek, BTK ya da sinyal proteini, SLAM ilişkili proteini göstermekle ekarte edilir. Çok nadiren CVID fenotipindeki hastada adenzin deaminaz eksikliği de bulunabilmektedir (33).

TEDAVİ

İmmünglobülin replasmanı: 3-4 haftada bir 400 mg/kg dozda verilen IVIG replasmanı ile enfeksiyonlar kontrol altına alınabilir ve normal yaşamlarını sürdürebilirler. Yaygın değişken immün yetmezlik hastalarında enfeksiyon sıklıklarının azaltılabilmesi için serum IgG düzeylerinin 500 mg/dl üzerinde tutulması tavsiye edilmektedir (1-5).

Kronik akciğer hastalığı olan hastalar 600-800 mg/kg/ay IVIG tedavisine ihtiyaç duyarlar. İnce kesitli tomografide standart dozlarda IVIG tedavisi alan COVID-19 hastalarında bronşektazi alanları görülebilmektedir. Bu durumlarda yüksek IVIG dozları gereklidir.

İmmün yetmezliği ve romatoid artrit benzeri hastalığı olan hastalarda IVIG tedavisinden sonra eklem sorunları kaybolabilmektedir. Enfeksiyon riski nedeniyle COVID-19'lilerde idrar sondalarından kaçınılması gerekir. SSS enteroviral enfeksiyonları COVID-19'lilerde de görülebilmektedir. Bu durumda yüksek doz ve intratekal IVIG tedavisi tavsiye edilmektedir (1-5, 19,22)

Antibiyotikler: İmmünoglobulin tedavisi daima kronik enfeksiyonu geri döndüremeyeceğinden geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi de gerekebilir. Bronşektazinin varlığında fizik tedavi de uygulanmalıdır.

Gastrointestinal sistem (GİS) semptomları ve malabsorbsiyon, *G. lamblia* yönünden araştırmayı gerektirir. Genelde dışkı incelemesi güvenilir olmadığından negatif sonuçlardan sonra *Giardia*'ya özgü ELISA testi ya da *Giardia* trofozoidleri yönünden ince barsak biyopsisi yapılmalıdır. Metronidazol tedavisi sıklıkla GİS şikayetlerinde düzelmeye sağlar. Diğer vakalarda intestinal bakteriyel aşırı çoğalmayı (overgrowth) kontrol altına almak için antibiyotik tedavisi verilmesi diareyi ve malabsorbsiyonu azaltabilir. İyi sonuç alınamayan hastalarda inflamatuvar barsak hastalıklarında kullanılan ajanlar (mesalamin) denenebilir. Ciddi malabsorbsiyon geliştiğinde parenteral beslenme gerekebilir veya kısa dönem kortikosteroid tedavisi denenebilir (1-5,14, 22,24)

Diğer tedaviler: Otoimmün hastalığı olan CVID'liler için steroid tedavisi gerekebilir. Otoimmün hastalıkların en sık görüleni, otoimmün hemolitik anemi ve idiopatik trombositopenik purpuradır. Bunlar da sıklıkla tedaviye resistandır. CVID'de immüsupresif tedaviden kaçınılmalıdır, fakat kısa dönemli steroid tedavisi iyi tolere edilebilmektedir. Nadiren splenomegalinin, hipersplenizmle beraber olduğu durumlarda splenektomi gerekebilir. Bu durumda da septisemi riski artar ve profilaktik antibiyotik mutlaka verilmelidir.

Akciğerlerin lenfoid interstisyel infiltrasyonu çok ciddi olabilir. Steroid tedavisi gerekebilir. Siklosporin de başarıyla kullanılmıştır. Granülomatöz hastalık akciğer dokusunda skar dokusu oluşturup, organ disfonksiyonuyla sonuçlanabilir. Steroid tedavisi bu hastalarda da denenebilir. Hidroksiklorokin ve monoklonal anti-TNF antikorunu kullanımı tedavide kullanılan diğer ajanlardır.

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

T hücre fonksiyonları normal veya normale yakın olan CVID'li hastalarda immüsupresyon riski olduğundan ve hastaların çoğunda IVIG tedavisiyle iyi sonuç alındığından hematopoetik kök hücre nakli uygulanmamaktadır. Hastalıkta kendiliğinden iyileşme olmaz. Fakat önceden de belirtildiği gibi HIV enfeksiyonu gelişmiş az sayıdaki CVID'li hastada immünoglobulin seviyelerinin normale dönmesi ve antikor yanıtlarının düzelmesi görülmektedir. Bu deneyim diğer daha az virulan stimulusun antikor sistemini aktive etmede etkili olabileceğini düşündürmektedir (1-5, 14,19)

PROGNOZ

Yüksek doz IVIG ve akut enfeksiyonlarda antibiyotik tedavisi CVID'li hastaların prognozunu büyük ölçüde değiştirmiştir. Yine de birçok hastada geç tanı konmasına bağlı olarak kronik sinopulmoner enfeksiyonlara ikincil kronik akciğer hastalığı ve bronşektazi gelişmektedir.

Yaygın değişken immün yetmezlik olan 248 hastalık bir grupta yedi yıllık takip boyunca mortalite %23-%27 olarak hesaplanmıştır. Kadınların ortalama ölüm yaşı (45.5 yaş) erkeklerden (40 yaş) daha ileri olarak bulunmuştur. Ölümün en sık nedeni lenfomadır. İkinci ölüm nedeni kronik pulmoner enfeksiyonlar ve buna bağlı kalp yetmezliğidir. Bu grupta, erkeklerin CVID tanısı aldıktan sonra 20 yıl yaşama ihtimali %64 olarak hesaplanmıştır. Bu oran aynı yaştaki normal erkekler için %92'dir. Benzer şekilde, CVID tanısı alan kadın hastalar için tanıdan sonra 20 yıl yaşama ihtimali %67'dir, bu aynı yaştaki kadınlar için %94'dür (19).

NORMAL B HÜCRE SAYISI, NORMAL/YÜKSEK IgM İLE BİRLİKTE IgG VE IgA DÜZEYLERİNDE CİDDİ DÜŞÜKLÜK

Bu sendrom benzer klinik prezentasyon gösteren farklı antiteleri kapsamaktadır. Hiper IgM sendromu olarak da bilinir. X'e bağlı ve otozomal resesif geçiş gösteren formları vardır. X'e bağlı formda CD40 ligandının eksikliği veya bozukluğu, otozomal resesif formlarda CD40'la aktive olmuş sistidin deaminazın (AID) ya da urasil-DNA glikozilazın (UNG) defektleri söz konusudur. Böylece B lenfositlerin immünoglobulin üretiminde IgM'den IgA ve IgG geçişinde sorun olur. En sık olarak tekrarlayan bakteriyel ve fırsatçı ajanlarla solunum yolu enfeksiyonları, P. carini pnömonisi ve Cryptosporidium enfeksiyonları görülür.

Serumda artan veya normal IgM ile azalmış IgA, IgG, IgE seviyeleri tipiktir. B ve T lenfosit sayıları genelde normaldir. Hastaların %50'sinde nütropeni tespit edilmiştir. X'e bağlı formda tanı aktive CD4+ T hücrelerindeki CD40 ligandının azalmış veya olmayan ekspresyonunun gösterilmesiyle doğrulanır. Kesin tanı mutasyon analizi ile mümkündür. Tedavi olarak düzenli IVIG infüzyonları ve profilaktik antibiyotik kullanımı enfeksiyon sıklığını azaltmada oldukça başarılıdır. Kök hücre nakli de başka bir seçenektir (1-5,22,24)

NORMAL B HÜCRE SAYISI İLE BİRLİKTE İZOTİP VEYA HAFİF ZİNCİR EKSİKLİKLERİ

A. İmmünglobülin ağır zincir delesyonları

IgG ağır zincirini kodlayan kromozom 14q32 bölgesindeki genlerin delesyon ya da mutasyonu sonucu ortaya çıkan ve OR geçişli immün yetersizlik hastalığıdır. Hastalar asemptomatik olabilir.

B. κ zincir eksikliği

Ig kappa sabit bölgesinin mutasyonu sonucu oluşan OR geçişli immün yetersizlik olup ilgili gen kromozom 2p11'de lokalizedir. Hastalar asemptomatik olabilir.

C. İzole İmmünglobülin G subgrub eksikliği

İzole IgG alt grup eksikliği, bir veya birkaç alt grubun eksikliği ile birlikte total IgG düzeyinin normal veya normale yakın olması şeklinde tanımlanmaktadır. IgG alt grup düzeyinin yaşa göre olması gereken değer 2 SD altında olması gerekmektedir. Normal düzeyler yaşa ve topluma göre farklılık gösterdiğinden, o toplum için yaşa uygun referans değerler kullanılmalıdır.

Normal popülasyonun %20'sinde bir veya iki IgG alt grup düzeyi düşük bulunmaktadır. Birçok IgG alt grup eksikliği olgusu özellikle IgG4 eksikliği (ölçüme bağlı olarak normal popülasyonun %10-20'inde IgG4 eksiktir) asemptomatiktir. Bu nedenle bu tanım bir hastalığı tanımlamaktan çok bir laboratuvar bulgusudur.

IgG alt grup eksikliği tekrarlayan enfeksiyon ve antikor yanıtında defekt ile birlikte ise klinik olarak önem taşır. IgG1 alt grup eksikliklerinin çoğu panhipogamaglobulinemi ile birlikte dir. Bunun nedeni IgG'nin %70'ini IgG1'in oluşturmasıdır. Dolayısıyla IgG alt grup eksikliği olguları selektif IgG alt grup eksikliği tanımını karşılamazlar.

IgG alt grup eksikliği genellikle tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu veya astım, bronşit, bronşiektazi gibi akciğer problemi olan olgularda tanımlanır. IgG grup eksikliği diğer primer immün yetersizliklerin (selektif IgA eksikliği, polisakkaridlere bozulmuş yanıt, ataksi telenjiektazi, yaygın değişken immün yetersizlik (CVID), Wiskott-Aldrich Sendromu gibi) bir parçası ya da sekonder antikor eksikliğinin (HIV enfeksiyonu, siroz) bir parçası olabilir. Bir kısım otoimmün hastalıkta (ITP,SLE) ve çeşitli mukokütanöz sendromların parçası olarak da bildirilmiştir.

IgG2 eksikliği çocuklarda en yaygın olan alt grup eksikliğidir. Erkeklerde kızlardan daha sıktır. Normal kan vericilerinin %4'ünde subnormal IgG2 seviyesi bildirilmektedir. IgG2 eksikliği çocuklarda tekrarlayan enfeksiyonlarla en sık birlikte olan alt grup eksikliğidir. Semptomatik pek çok hastada sıklıkla H. influenzae veya pnömokok olmak üzere tekrarlayan veya kronik solunum yolu enfeksiyonu vardır. Diğerlerinde allerji veya astım olabilir. Nadiren menenjit gibi daha ciddi enfeksiyonlar görülür. Polisakkarid antijenlere karşı gelişen antikorların çoğu IgG2 içerdiğinden, IgG2 eksikliği bozulmuş polisakkarid yanıtıyla birlikte dir. Bu hastaların bazılarında kalıcı, sıklıkla geçici olmak üzere polisakkarid antijenlere yanıt verme yeteneğinde defektler söz konusudur (1-5).

IgG4 eksikliği olan pek çok olgu asemptomatik olmasına rağmen, özellikle pulmoner olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonu olan IgG4 eksiklikli olgular da bildirilmiştir. Birçok viral ve bakteriyel antijene karşı antikor yanıtlarında IgG alt grupları arasında farklılıklar vardır. Pnömonok polisakkaridlerine karşı antikor titreleri en iyi serum IgG2 konsantrasyonu ile uyum gösterir. Diğer taraftan tetanoz antikorları IgG1 tipindedir. Kronik şistozomiazisli ve filariazisli hastalardaki yüksek antikor titreleri ise IgG4 ile sınırlıdır. Antijen maruziyetini takiben IgG alt gruplarının ortaya çıkışlarının karakteristik bir paterni vardır. Başlangıçtaki IgM yanıtından sonra, önce IgG1 ve IgG3 belirir. Daha sonra sekonder immun yanıt sırasında IgG2 ve IgG4 oluşur.

IgG alt grup eksikliklerinin moleküler mekanizmaları bilinmemektedir. Fakat DNA defektlerini, transkripsiyonel defektleri, mRNA translasyonel defektleri, immunglobülin molekülünün post-translasyonel modifikasyonunu veya post-transkripsiyonel anormallikleri içerir (1-5).

Polisakkarid yanıtı bozuk olan veya selektif IgA eksikliği olan olgularda olduğu gibi tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan hastalarda, alt grup eksikliğinden şüphelenilmelidir. Genellikle kronik otit, sinüzit veya bronşit, ara sıra da mastoidit, pnömoni, bronşiektazi gibi daha ciddi enfeksiyonlar görülür. Sorumlu bakteriler sıklıkla pnömonok, H. influenza, meningokok ve grup B streptokok gibi polisakkarid kapsülü olanlardır. Bazı hastalar da solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenen inatçı astım ataklarıyla prezente olur.

Bazı hastalar zayıf polisakkarid yanıtı dahil olmak üzere antikor fonksiyonlarında azalmayı gösteren laboratuvar testlerinden sonra tanınır. Bazı alt grup eksiklikleri ise selektif IgA eksikliği veya subnormal IgG seviyeleri olan hastalarda tanımlanır. Bronşiektazinin de selektif IgG4 ile birlikteliği söz konusudur.

IgG alt gruplarının saptanması, tekrarlayan enfeksiyonu olan olguların ilk değerlendirilmesinde önerilmemektedir. Çünkü bu tip testleri gerektiren hastalarda fonksiyonel antikor çalışmaları önceliklidir. Alt grupların değerlendirilmesi selektif IgA eksikliği olan hastalarda, saptanabilir immunglobülini olan fakat selektif antikor eksikliği olan hastalarda ve COVID'in erken döneminde olmasından şüphelenilen hastalarda önerilmektedir.

Bir ya da daha fazla alt grup eksikliği olan ve normal antikor yanıtı gösteren asemptomatik bireylere tedavi gerekmez. Çünkü bu hastaların çok az bir yüzdesinde (özellikle G1, G2, G3 eksikliklerinde) CVID gelişebilir. Bunlar periyodik olarak tekrarlayan ölçümlerle izlenmelidir. Antibiyotik, inhale steroid, bronkodilatör ve obstrüktif lezyonlar için cerrahi uygulamalar gibi alternatif tedavi yöntemleri gerekli olabilir.

IgG alt grup eksikliği olup normal antikor fonksiyonu gösteren ve solunum yolu enfeksiyonu geçiren bireylere IVIG vermeye gerek yoktur. Tekrarlayan ciddi solunum yolu enfeksiyonu ve alt grup eksikliği olan hastalar IVIG tedavisinden yarar görürler (1-5,22,24)

D. İmmünglobülin G alt grup eksikliği ile birlikte IgA eksikliği

IgG alt grup eksikliği IgA eksikliği ile birlikte olabilir. Bu durum ataksi telenjiektazi, Wiscott–Aldrich sendromu gibi primer immün yetersizlik hastalıklarında tanımlandığı gibi HIV enseksiyonu ve hematopoetik kök hücre transplantasyonuna bağlı sekonder immün yetersizlik hastalıklarında da tanımlanmıştır (1-5).

E. Selektif İmmünglobülin A Eksikliği

En sık görülen primer antikor eksikliğidir. Dört yaşın üzerindeki hastalarda serum Ig A düzeyi 0.07 g/dl'nin altında ve Ig G, IgM düzeyleri normal ise selektif immünoglobulin A eksikliği tanısı konur.

Kısmi Ig A eksikliği ise Ig A düzeyinin yaşa göre normal değer iki standart deviasyon altında olmasıdır. İlk kez 1961 yılında ataksi telanjiektazili hastalarda tanımlanmıştır. Selektif immünoglobulin A eksikliği hem erkek hem de dişi cinsiyeti eşit olarak tutar. Farklı etnik gruplara göre selektif immünoglobulin A eksikliğinin sıklığı 1/142 ile 1/ 15000 arasında değişir. Bozukluk IgA'ya "switching'den" veya IgA üreten lenfositlerin matürasyon yetersizliğinden kaynaklanabilir ama kesin nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Çoğunlukla asemptomatiktir ama semptomatik olanlarda tekrarlayan enfeksiyon, allerji ve otoimmün hastalıklar sıktır (22).

Etyoloji

Selektif immünoglobulin A eksikliği ve yaygın değişken immün yetmezlik sıklıkla aynı ailedeki bireylerde görülür. Bazen başlangıçta selektif immünoglobulin A eksikliği vardır sonra yaygın değişken immün yetmezlik gelişir.

Bu bulgular olayın herediter olduğunu gösterir. Selektif immünoglobulin A eksikliği ve yaygın değişken immün yetmezlikli ailelerin genetik "linkage" analizi 6. kromozomdaki MHC klas-I, klas-II ve klas-III lokuslarına yakın bölgede predispozan bir lokusun varlığını göstermiştir. DR/DQ lokusunun kuvvetli predispozan lokus olduğu rapor edilmektedir. Selektif immünoglobulin A eksikliği ve yaygın değişken immün yetmezlikli çok sayıdaki aile çalışması, 6.p21'deki MHC'nin proksimal bölgesindeki artmış alel paylaşımını göstermektedir. Çoklu hastalık ve tekli hastalık aile analizlerinde HLA-DQ ve HLA-DR lokusları için bozukluk olduğu gösterilmiştir (1,4,14).

Selektif immüoglobulin A eksikliğıindeki bozukluğun IgA temelli B lenfositlerin IgA salan plazma hücrelerine olgunlaşmasında yetersizlik olduğu halde, bu bozukluğun nedeni anlaşılamamıştır.

İzotip değişimi ve transforming growth faktör (TGF)-beta etkisi ile antijen ile uyarılmış B lenfositlerin IgA salan plazma hücrelerine farklılaşması bu olayda sitokinlerin anahtar rolünü gösterir. TACI denilen tümör nekrozis faktör (TNF) reseptör aile üyelerinin genetik bozukluğu muhtemelen izotip değişimine neden olan selektif immüoglobulin A eksikliğı ve yaygın değişken immün yetmezlikli birkaç hastada gösterildi. Selektif immüoglobulin A eksikliğıne sahip ataksi-telanjiyektazi, mukokutanöz kandidiazis ve IgG2 alt grup eksikliğı diğer primer immün yetmezliklerin komponenti de olabilir. Geçici veya kalıcı IgA eksikliğı; fenitoin, karbamazepin, valporik asit, zonisamid, sulfasalazin, altın, penisilamin, hidrosiklorokin ve nonsteroid antienflamatuar ilaçların kullanımı sonrası da gelişebilir. IgA eksikliğı konstitüsyonel kromozom 18 anomalili hastalarda da rapor edilmiştir. Konjenital rubella ve EBV enfeksiyonları akkiz IgA eksikliğı olan birkaç hastada gösterilmiştir (16,17,22).

Klinik Bulgular

Selektif immüoglobulin A eksikliğı olan hastaların yaklaşık 2/3'ü asemptomatiktir. Bu hastalar IgG alt grup eksikliğı, protein ve polisakkarid antijenlere karşı spesifik antikor üretimi bozukluğu, mannoz bağlayan lektin yolundaki bozukluklara bağlı olarak tekrarlayan enfeksiyonlara yatkındırlar. Semptomtomatik hastalardaki enfeksiyonlar;tekrarlayan viral enfeksiyonlar, otitis media, sinopulmoner enfeksiyonlar ve gastrointestinal enfeksiyonlardır. Sepsis, menenjit gibi invaziv enfeksiyonlar genellikle olmaz.

Otoimmün ve malign hastalıklara yatkındırlar. Ciddi enfeksiyonların yokluğu kompensatuar olarak sekretuar IgA'nın artması ile açıklanabilir (22).

Sinopulmoner Enfeksiyonlar

Selektif immünoglobulin A eksikliği ile birlikte en sık olarak tekrarlayan enfeksiyon tipidir. Genellikle H. İnfluenza ve S. Pneumonia gibi ekstrasellüler enkasüle bakteriler etkendir.

Bir veya birden çok IgG alt grup eksikliği, protein ve polisakkarid antijenlere karşı spesifik antikor üretimi bozukluğu gibi durumlar bozuk akciğer fonksiyonu ve bronşiektazi gibi komplikasyonlar kronik akciğer hastalığı için risktir. İran'da yapılan bir çalışmada etiyojisi bilinmeyen bronşiektazili hastalarda %7.5 IgG alt grup eksikliği ve protein- polisakkarid antijenlere karşı spesifik antikor üretimi bozukluğu ile birlikte IgA eksikliği bulunmuştur. Bronşiektazili hastalar arasında selektif immünoglobulin A eksikliği oranı önceki çalışmalarda da benzer olarak bulunmuştur (%5.3–14). Nedeni bilinmeyen bronşiektazili hastalarda polisakkarid antijenlere cevabın iyi olmadığı gösterilmiştir. Muhtemelen bu hastalarda IgA ve/veya IgG2 alt grup eksikliği vardır.

Selektif immünoglobulin A eksikliği olan hastalar giardiazis, benign nodüler hiperplazi, çöliak hastalığı, enflamatuar barsak hastalıkları gibi gastrointestinal hastalıklara da yatkındırlar. IgA eksikliği olan hastaların yarısında inek sütü proteinlerine karşı antikor, çoğunda da süt içilmesinden 15–60 dk. sonra serumlarında dolaşan immünkompleksler bulunur.

Selektif immünoglobulin A eksikliği ile birlikte otoimmün trombositopeni, hemolitik anemi, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, tiroidit ve vitiligo gibi otoimmün hastalıklar da olabilir. Muhtemelen serumda IgA'nın yokluğu, kros reaktif antijenlerin dolaşıma girmesine ve otoimmün reaksiyonlara izin vermektedir. Tiroglobulin, eritrosit, tiroid mikrozomal antijeni, bazal membran, düz kas hücresi, pankreas hücresi, çekirdek proteinleri, kardiyolipin, insan kollajen ve adrenal hücrelerine karşı otoantikor vardır. Selektif immünoglobulin A eksikliği olan hastaların çoğunda anti IgA antikorları vardır ve transfüzyon reaksiyonlarına yol açar. Bazen IgA düzeyi çok düşük olan kişilerde de iki IgA tipinden birinde noksanlık olmasına bağlı olarak anti-IgA olabilir.

Selektif immüoglobulin A eksikliği olan hastalarda kan ürünleri veya immüoglobulin verilmesi sakıncalı olabilir. Bu nedenle aileler bilgilendirilmelidir. Astım, alerjik rinit, konjuktivit, ürtiker, ekzema ve gıda alerjisi de olabilir. Bu hastalarda gastrointestinal sistem ve lenfoid malignite riski daha sıktır (14-16,22).

Tanı

Selektif immüoglobulin A eksikliği, dört yaşın üzerindeki hastaların serumunda IgA düzeyinin 7mg/dl'nin altında olmasıdır. Daha küçük yaştaki (6 ay-4 yıl) hastalarda tanı doğrulanmalıdır. Özellikle sekretuar IgA'nın yokluğu IgG alt grup eksiklikleri ile birlikte olabilir. Bu durumda polisakkarid cevabı bozuktur ve sinopulmoner enfeksiyonlar, gastrointestinal sistem enfeksiyonları sık görülür. IgG alt grupları ve salgısal IgA da ölçülmelidir. Selektif immüoglobulin A eksikliğine sahip hastalar bazen yaygın değişken tip immün yetmezliğe ilerler. Bunun için uzun süreli takip ve aralıklı olarak immüoglobulin ölçümü gerekir. Otoantikörlerin varlığının da araştırılması gerekir. Gıda intoleransı ve malabsorbsiyon varsa IgG sınıfından olan süt antikörleri, antiglütten antikörlerin de araştırılması gerekir (22).

Takip ve Tedavi

Asemptomatik hastalar için tedavi tavsiye edilmez. Hafif enfeksiyon öyküsü olanlarda proflaktik antibiyotik kullanımı düşünülebilir. Enfeksiyon sırasında ise güçlü antibiyotik tedavisi gerekir. Rutin aşılama kontrendike değildir. Spesifik antikor oluşum bozukluğu yoksa immüoglobulin replasman tedavisi gerekmez. Antimikrobiyal tedaviye yetersiz cevap varsa, hastada spesifik antikor cevap bozukluğu vardır ve immüoglobulin verilmelidir. Fakat IgA'sı düşük ürünler tercih edilmeli ve premedikasyon yapılmalıdır. Selektif immüoglobulin A eksikliğine neden olduğu bilinen bir ilaç varsa kesilmeli veya değiştirilmelidir. Hastaların prognozu, birlikte olan spesifik antikor eksikliği, alerji veya otoimmün hastalıklara bağlıdır (4-6,22).

SPEŞİFİK ANTİKOR EKSİKLİĞİ

Bozulmuş polisakkarid yanıtı, iki yaşından büyük şahıslarda tekrarlayan bakteriyel solunum yolları enfeksiyonları, polisakkarid antijenlerin çoğuna karşı yanıtızsızlık veya subnormal yanıt, normal ya da yüksek immunoglobülin ve IgG alt grup düzeyleri ve protein antijenlere karşı korunmuş antikor yanıtıyla karakterizedir. Bu durum normal immünoglobülinli antikor eksikliği ile karıştırılmamalıdır.

Bozulmuş polisakkarid yanıtında sık görülen solunum yolu enfeksiyonları kronik otit, sinüzit ve bronşittir. Ancak ara sıra mastoidit veya pnömoni gibi daha ciddi enfeksiyonlar da görülebilir. Sorumlu bakteriler pnömokok, H. influenzae, meningokok ve grup B streptokok gibi polisakkarid kapsül içerenlerdir (1-5).

Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi (Transient hypogammaglobulinemia of infancy: THI)

Geçici hipogammaglobülinemi terimi ilk kez 1956 Gitlin ve Janeway (34) tarafından kullanılmıştır. THI uzun yıllardır tanımlanmasına ve diğer humoral immün yetmezliklerin patogeneğinde rol oynayan genler saptanmasına rağmen bu özel durum hakkında az şey bilinmektedir.

İmmun sistemin ana şekilli elemanları olan B lenfositlere gestasyonel 15. haftada rastlanır. Bununla birlikte 18-20. gestasyonel haftalara kadar serum Ig düzeyleri çok düşüktür. (100 mg/dl nin altındadır) Yenidoğanların serum Ig düzeyleri 3. trimesterde plasenta yoluyla anneden geçen IgG'den oluşur. IgG1 ve IgG3 ün geçişi aktif transportladır, çünkü bu Ig alt grublarının trofoblastlardaki Fc reseptörlerine karşı yüksek afiniteleri vardır (1-5,14,22,24)

Doğumda serum IgG düzeyleri maternal serum IgG düzeyine eşit veya hafif yüksektir. Prematür infantlar düşük IgG düzeyine sahiptir. 30-34 haftalık prematür infantların kord kanında IgG düzeyi yaklaşık olarak 400 mg/dl dir. İntrauterin gelişme geriliği (small for gestational age: SGA) olan bebeklerde IgG düzeyleri, term bebeklerden daha düşük olabilir, bu bozulmuş plasental transportu yansıtır.

Doğum sonrasında maternal kaynaklı IgG düzeyleri hızlı bir şekilde azalmaya başlar. En düşük düzeyleri olan 400 mg/dl ye yaklaşık olarak 3-6 aylarda ulaşır. Bu dönemde infant kendi immunglobulinlerini üretmeye tamamen başlamamıştır. Bu birbirini takip eden olaylar dizisi fizyolojik hipogammaglobulinemi olarak kabul edilir. Bu fenomen daha çok prematür infantlarda bildirilmiştir. Çünkü onlar doğumda daha düşük IgG düzeyine sahiptirler ve 3 ay sonunda ulaşılacak IgG düzeyi de daha düşüktür. Ballow ve arkadaşları (35) 25-28 ve 29-30 haftalık doğan prematüre bebeklerde 3 aylıkken 60 mg/dl ve 100mg/dl IgG konsantrasyonları rapor ettiler. İlginç olarak bu infantların çoğunda çok düşük IgG konsantrasyonlarına rağmen enfeksiyon insidansında yükseklik yoktu. Bir yaşına gelince toplam IgG konsantrasyonu yetişkinin yaklaşık %60'ı kadardır. Doğumdan sonra IgG alt gruplarının sentez aşamalarında farklı paternler görülür. Sekiz ve 10-12 yaşlarda IgG1-G3 düzeyi IgG2 -G4 ten daha erken yetişkin düzeye ulaşır.

IgA, IgM, IgD, IgE 'nin normal şartlarda plasental geçişi yoktur. Kord kanında IgM ya da IgA düzeyinin yükselmesi intrauterin enfeksiyon varlığını düşündürür. Normal infantta doğumdan sonraki ilk bir ay içerisinde yeni çevrenin yoğun antijenik stimülasyonuna cevap olarak IgM düzeyi hızla artar. 1 yaş sonunda erişkin düzeyin %60 'ına ulaşılmıştır. IgA düzeyinin artışı daha yavaştır. 1 yaş sonunda erişkin dönemin %20 düzeyine ulaşılmıştır. Bu artış adölesan döneme kadar devam eder (35).

TANIM

Yaşamın ilk 3-6 ayları arasında normal olarak görülen fizyolojik hipogammaglobulinemi döneminin uzaması transient hipogammaglobulinemi (THI) olarak tanımlanır. Bununla birlikte tanı için gerekli kriterler standardize edilebilmiş değildir. Dünya Sağlık Örgütü 1992 yılında IgG ve IgA düzeylerinin birlikte azalmasını kriter olarak kabul etmiştir. Son yayınlarda bir ya da daha fazla Ig'nin immun yetmezlik sınırında düşük olması, hücresel ve diğer immun yetmezliklerin klinik ve laboratuvar olarak olmadığı gösterilmesi kriter olarak kabul edilmiştir. Raporların çoğunda IgG düzeyi zorunlu kriter olarak kullanırken diğerlerinde diğer Ig'lerin düşük olması kullanılmıştır. En çok kullanılan tanı kriteri ise IgG düzeyine dayanır. Diğer Ig düzeylerinde azalma olsun yada olmasın IgG nin yaşa göre belirlenen düzeyin 2 standart sapma altında olması önemlidir (1-5,22,24)

SIKLIK

Geçici hipogammaglobülineminin tam olarak sıklığı tanımlanamamıştır. Çeşitli merkezler arasındaki çalışmalarda insidanslar farklı olarak bulunmuştur. Hastaların çoğunun asemptomatik olması veya ciddi enfeksiyon tablolarının nadir görülmesi nedeniyle gerçek insidans bilinmemektedir. Tiller ve Buckley (36) 10 bin hastanın 11'inde tespit etmişlerdir. Literatürdeki benzer çalışmalar bu insidansın 1.000.000 canlı doğumda 21-61 olduğunu gösterir ancak geçici hipogammaglobülinemi insidansının çeşitli merkezler arasında farklılığı en iyi bu bozukluğun tanısı için kesin kriterlerin olmayışı ile açıklanabilir (1-5).

Patogenez

Bir takım patolojik mekanizmalar ileri sürülmesine rağmen THI nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Bu mekanizmalar arasında, B hücrelerinin matürasyonunda gecikme, yardımcı T hücre (CD4+) matürasyon defekti, sitokinler arasındaki düzensizlikler yer almaktadır. Hatta THI'nin diğer immün yetmezlik durumlarının klinik olarak heterozigot bir tipi olduğu ileri sürülmüştür.

1981 yılında Siegel ve arkadaşları (37) THI'nin nedeninin yardımcı T lenfositlerin matürasyon defektine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu teori B hücresi sayı ve fonksiyonlarının normal olmasına rağmen CD4+ T hücre sayı ve fonksiyonlarında defekt tespit edilmesiyle desteklenmiştir. Araştırmacılar bu defektin geçici olduğunu da kanıtlamışlardır.

Son zamanlardaki çalışmalar THI patogenezinde sitokinlerin de önemli bir yeri olduğunu göstermiştir. Kowalczyk ve arkadaşları (38) THI'li hastalarda TNF- α , TNF- β , IL-10 üretiminin arttığını, diğer sitokinlerin salınımında (IL-1, IL-4, IL-6 gibi) önemli bir değişiklik olmadığını saptamışlardır. Aynı zamanda kültür ortamına eklenen TNF- α ve TNF- β 'nin IgG ve IgA sekresyonunu baskıladığını da gösterdiler. Serum IgG düzeyleri normal olan THI'li hastalarda TNF- α ve TNF- β üretiminin azaldığı, ama IL-10 üretiminde değişiklik olmadığı gösterildi. Buradan B hücrelerinden IgG salınımında TNF üretimi ve IL-10 arasındaki dengenin önemli olduğu anlaşıldı.

Geçici hipogammaglobülinemili hastalarda protein yapıdaki antijenlere karşı oluşan immün yanıt hızlıken bakteriyel polisakkarit yapıdaki antijenlere karşı oluşan yanıt az olarak bulunmuştur. Bundan dolayı B lenfositlerden Ig sentezlenmesindeki matürasyon defektinin hastalıktan sorumlu olduğunu bildiren yayınlar da vardır.

Geçici hipogammaglobülinemi'nin ailevi geçiş şekli bilinmemekte olup, kız ve erkek çocuklarda eşit sıklıkta görülmektedir. Ülkemizdeki Geçici hipogammaglobülinemi ile ilgili olarak 2004 yılında yapılan bir çalışmada 30 hastanın 21'i normal Ig düzeylerine ulaşmasına rağmen 9 olgunun immunglobulin değerlerinin 27 aylık takiplerde yükselme saptanmadığı bildirilmiştir (39).

KLİNİK

Belirti ve bulgular çeşitlidir. Geçici hipogammaglobülinemi tanı şekline dayanarak 2 farklı grupta tanımlanmıştır. Birinci gruptakiler iyi tanımlanmış diğer immun yetmezlikli hastaların yakınlarından oluşur. Çoğunun sağlığı iyidir ve tekrarlayan enfeksiyon hikayesi yoktur. Tanı sadece Ig düzeyinin taranması sebebiyle konulmuştur. Bu hastaların Ig düzeyleri normale döner ve klinik olarak asemptomatik kalırlar.

Diğer bir grup hasta ise yaşamın erken dönemlerinden itibaren başlayan tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle saptanan hastalardır. Hastalık spektrumu geniştir. En sık başvuru sebebi tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (%50-93). Tekrarlayan pnömoniler, tekrarlayan otit ve sinüs enfeksiyonları, tekrarlayan gastroenterit atakları, astım ve diğer allerjik hastalıklar (atopik dermatit, allerjik rinit), bakteriyel menenjit, sepsis görülebilir.

Serum IgG düzeyleri yaşa göre belirlenmiş olan normal düzeylerin 2 standart sapmasının (SDS) altındadır. Sıklıkla IgA düzeyi ve bazen IgM düzeyinde de düşüklükler görülebilir. Bazı hastalarda her 3 ana Ig tipinde düşüş görülebilmektedir. Flow-sitometrik olarak T, B, NK hücrelerinin ölçümleri normal persentil aralığındadır. CD3+ ve CD4+ T lenfositlerinin oranı biraz azalmış olabilir ama T hücre sayısı ve fonksiyonları normaldir. Tetanoz toksini, difteri toksini, polio, H. influenzaya karşı oluşan antikor yanıtı immunizasyonu sağlayacak düzeydedir. İzohemaglutinin titreleri (Anti-A ve Anti-B) normal düzeyler aralığındadır.?

AYIRICI TANI

Geçici hipogammaglobülinemi kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak bu tanı laboratuvar ve klinik iyileşme sağlanana kadar güven vermez. Bu süre içerisinde diğer primer immün yetmezlik durumlarıyla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu nedenle 3-6 aylık aralıklarla Ig düzeyleri takip edilmelidir.

Bruton hastalığı (XLA), kolaylıkla THI'den ayrılabilir, XLA'da tüm Ig türlerinde eksiklik vardır. Erkek çocukların hastalığıdır, Btk mutasyonu vardır. Antikor üretimi hemen hemen yok gibidir. Periferik lenfoid doku azalmıştır. Dolaşımında B lenfositler ya çok azalmış ya da yoktur. Pek çok piyogenik enfeksiyon yaşamın ilk ya da ikinci yılında başlar.

Yaygın değişken immün yetmezlikde sık görülen bir hipogamaglobulinemi tipidir. Sıklıkla yaşamın 2-3. dekadında tanı alır. Tipik olarak bu hastalar değişik Ig konsantrasyonları ile koruyucu spesifik antikor düzeyi üretimi yapamazlar. Çoğunda bazı hücrel immünite bozukluklarında vardır, tersine THI de humoral ve hücrel immünite sağlamdır ve antikor yanıtı vardır(1-5).

PROGNOZ

Geçici hipogammaglobulinemi 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. Bununla birlikte sınırlı sayıda hastada düşük Ig düzeylerinin 5 yaşa kadar devam ettiği gösterilmiştir. Dalal ve ark.'nın (40) bir çalışmasında 35 hastanın 32'si (%90) 6-100 ayda normale dönerken 3 hastanın Ig düzeylerinde düzelme olmamıştır.

Yapılan çalışmalarda 3 farklı değerlendirme paterni ortaya çıkarılmıştır. Birinci ve en yaygın patern yaş büyüdükçe az enfeksiyon geçiren ve normal serum Ig düzeyi, IgG subgrupları ve spesifik antikor üretimine sahip hastalardır. Bunların bazılarında başlangıçta spesifik antikor yanıtı düşük, ancak aşılarla cevap normaldi. Bu durum 10 yıl kadar sürebilir ve geçici bir fazdır. (1-5)

İkinci grup tekrarlayan enfeksiyonlardan yakınan ve IgG düzeyleri düşük kalan ve aşılama rağmen yeterli antikor yanıtı veremeyenlerden oluşur. Bu hastalar IVIG replasmanı gerektirir. İnfant döneminde ortaya çıkması alışılmadık olmasına rağmen bu hastalar CVID olarak kabul edilirler. Üçüncü grup normal serum IgG düzeyine rağmen ciddi enfeksiyon geçirmeye devam eden gruptu. Aşılama rağmen yeterli ancak kısa süreli cevap veriyorlardı, normal IgG'ye rağmen bu gruptakiler bundan dolayı disgammaglobulinemia olarak sınıflandırıldı(1-5).

TEDAVİ

Geçici hipogammaglobülinemide tedavi konservatiftir. Enfeksiyonların çeşitliliği ve hastaların tedaviye verdiği cevaba bağlıdır. Çoğu hastada bakteriyal enfeksiyonlarda sadece antibiyotik tedavisi yeterlidir. Sık tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda proflaktik amaçlı antibiyotik tedavisi verilebilir. THI'lı çocuklarda rutin immunizasyona devam edilir. Yeterli antikor yanıtının olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Konjuge heptavalent pnömokok aşuları ile büyük oranda otit ve pnömoniden korunulur. IVIG nadir olarak kullanılır. Aşılar karşısında immun yanıtı yetersiz olan, büyüme geriliğine sebep olacak tekrarlayan enfeksiyonlar geçiren, hayatı tehdit edecek enfeksiyonlar geçirenlerde (sepsis) IVIG kullanılabilir (1-5).

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Bilim dalında Mart 2000-Mart 2010 tarihleri arasında hümorale immün yetmezlik tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi

Hastaların tanı ve yakınmaların başladığı zamandaki yaşı, cinsiyeti, daha önce geçirdiği hastalıklarını da içeren özgeçmişi, anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik öyküsü, ailede benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk öyküsünü içeren soygeçmiş özellikleri incelendi. Ayrıca hastaların başvuru anındaki boy ve vücut ağırlığını da içeren fizik muayene bulguları kaydedildi. Laboratuvar testlerinden kan sayımı, mutlak lenfosit, mutlak nötrofil, eozinofil sayıları, serum immünglobülin düzeyleri, periferik kan lenfosit alt grupları, tüberkülin der testi sonuçları ile radyolojik tetkik ve mikrobiyolojik kültür sonuçları kaydedildi. Hastalara uygulanan tedavi ve takip yöntemleri, düzenli kontrollere gelip gelmedikleri, takipleri esnasında gelişen komplikasyonlar, eğer varsa ölüm nedenleri kaydedildi. Hastalara ait bilgiler, hastane dosyası ve Pediatrik İmmünoloji takip kartlarındaki kayıtlar kullanılarak toplandı.

Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda geçici hipogammaglobülinemi için şu ölçütler arandı.

1- Başvuruda yaşı ≤ 5 yaş olan hastalar

2- Bir veya daha fazla majör Ig'nin (IgG,A,M) serum düzeyinin yaşa göre olması gereken değerlerin 2 SD'nin altında olması.

3- Hücresel immüitenin sağlam olması, klinik ve laboratuvar tetkikleri ile diğer immün yetmezlik sendromlarının olmaması

Bu kriterlere uymayan hastalar ise hipogammaglobülinemi olarak değerlendirildi. Bruton hastalığı tanısı ESID kriterlerine göre konuldu (1). Erkek hastalarda CD19+ lenfositlerin %2'nin altında olması ve aşağıdakilerden kriterlerden en az biri varsa; ilk 5 yaşta tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, serum IgG, IgM ve IgA düzeylerinin yaş için normal değerlerin 2 SD'nin altında olması, izohemaglutininin yokluğu; aşılara bozuk antikor yanıtı ve hipogammaglobülinemi yapan diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile konuldu. 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.

IgA eksikliği tanısı, serum IgM ve IgG değerleri normal iken IgA düzeyinin yaşa göre belirlenmiş referans değerlerin 2 SD'nin altında olması ile tanımlandı. Serum IgA düzeyi <7 mg/dl olan hastalar selektif IgA eksikliği olarak kabul edildi.

IgM eksikliği tanısı, serum IgA ve IgG değerlerinin normal iken IgM düzeyinin yaşa göre belirlenmiş referans değerlerin 2 SD'nin altında olması ile tanımlandı. Serum IgM düzeyi <5 mg/dl olan hastalar selektif IgM eksikliği olarak kabul edilirken CVID tanısı ESID kriterlerine göre konuldu (1).

Dört yaşın üzerindeki hastalarda serum immunoglobulin (IgG, A ve M) düzeylerinden en az bir veya ikisinin yaşa göre normal değerlerin 2 SD'un altında olması, pnömokok antikor yanıtının düşüklüğü ve periferik kanda B lenfositlerin varlığı ile birlikte diğer hipogammaglobulinemi nedenlerinin ekarte edilmesi tanıda esas alındı.

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

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik laboratuvarında çalışılmaması nedeni ile hastaların mutasyon analizleri yapılamadı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme "SPSS for Windows, 16.0, SPSS inc, U.S.A" paket programı kullanılarak yapıldı. Hastaların zellikleri ve bulguları için deskriptif istatistiksel değerlendirme yapıldı. Sonuçları ortalama \pm standart deviasyon Şeklinde verildi.

BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji Bilim dalı tarafından Mart 2000-Mart 2010 tarihleri arasında

10 yıllık dönemde primer immün yetmezlik (PİY) tanısı ile takip ve tedavi edilen toplam 536 hastanın dosya bilgilerine ulaşıldı. Bu hastaların 412 (%76.8)'sine humoral immün yetmezlik tanısı konulduğu saptandı.

Hastaların 237'si (%57.5) erkek, 175'i (%42.5) kız idi. Erkek/Kız oranı 1.35 olarak bulundu. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 3**'de gösterilmiştir. Hastaların tanı yaşı ortalama 48.9 ± 44.6 ay olup 2 ay ile 210 ay arasında değişiyordu. Hastaların yakınmalarının başlama yaşı ortalama 28.6 ± 33.4 ay olup 1 ay ile 180 ay arasında değişiyordu.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

N = 412	
Tanı yaşı , ay ort \pm SD, (min-maks)	48.9 \pm 44.6, (2-210)
Yakınmaların başlama yaşı, ay ort \pm SD, (min-maks)	28.6 \pm 33.4, (1-180)
Cins , n (%)	
Erkek	237 (% 57.5)
Kız	175 (% 42.5)

Hastaların polikliniğe başvurma yakınmaları genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar idi. Hastaların başvuru semptomlarının dağılımı **Tablo 4**'de gösterilmiştir. Hastalarda tekrarlayan pnömoni %24.8, tekrarlayan otitis media %19.9, sinüzit %17, astım bulguları %13.6, kronik ishal %3.2, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) %2.9, allerjik ve enfeksiyöz deri bulguları %2.9, lenfadenopati %2.2, monilyazis %2.4, oral aft %2.2, bronşiektazi %1.5, hepatomegali %1 ve diğer ağır enfeksiyonlar (menenjit, ensefalit, sepsis, septik artrit, osteomyelit sepsis) %1 oranında saptandı.

Tablo 4. Hastaların başvuru yakınmalarının dağılımı

Başvuru yakınması	n	(%)
Pnömoni	102	24.8
Otitis media	82	19.9
Sinüzit	70	17
Astım/Bronsit/Bronşiolit	56	13.6
Kronik ishal	13	3.2
Büyüme geriliği	12	2.9
İdrar yolu enfeksiyonu	12	2.9
Deri yakınmaları (atopi, egzema, cilt enfeksiyonu)	12	2.9
Lenfadenomegali	11	2.7
Monoliasis	10	2.4
Oral aft	9	2.2
Bronşiektazi	6	1.5
Hepatomegali	4	1
Diğer (menenjit, ensefalit, sepsis, septik artrit, osteomyelit)	5	1
Yakınma yok	8	1.9

Hastaların kan sayımı ve immünglobulin değerleri **Tablo 5**'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların kan parametreleri ve Ig değerleri

Hemoglobin , gr/dl ort \pm SD, (min-maks)	12.6 \pm 1.4 (6.0-16.6)
Lökosit , /mm ³ ort \pm SD, (min-maks)	9847 \pm 3972 (2510–34000)
Mutlak lenfosit sayısı , /mm ³ ort \pm SD, (min-maks)	3897 \pm 2778 (300–38550)
Mutlak nötrofil sayısı , /mm ³ ort \pm SD, (min-maks)	5011 \pm 3360 (500-22150)
Ig G , mg/dl ort \pm SD, (min-maks)	729 \pm 481 (265-3850)
Ig A , mg/dl ort \pm SD, (min-maks)	32 \pm 47 (0-716)
Ig M , mg/dl ort \pm SD, (min-maks)	85 \pm 58 (3.75-511)
Ig E , IU/ml ort \pm SD, (min-maks)	47 \pm 143 (0-1870)
Ig G₁ , mg/l ort \pm SD, (min-maks)	603 \pm 323 (24-1980)
Ig G₂ , mg/l ort \pm SD, (min-maks)	162 \pm 137 (5,7-767)
Ig G₃ , mg/l ort \pm SD, (min-maks)	62 \pm 85 (6,6-951)
Ig G₄ , mg/l ort \pm SD, (min-maks)	20 \pm 34 (0.1-240)

Hastaların %29.9'unda (n:123) anne-baba arasında akraba evliliği olduğu tespit edildi. Eşlerin % 4.6'sı (n:19) 1.derece, %9.2'si (n:38) 2.derece, %16'sı ise (n:66) 3. derece akraba idi.

Yirmi beş (%6.1) hastada kardeş ölüm öyküsü vardı. On dört (%3.4) hastanın ailesinde immün yetmezlik olduğu tespit edildi.

Otuz dört (%8.3) hastada vücut ağırlığının <3 persentil olduğu, 27 (%6.6) hastada boy ölçümünün <3 persentil olduğu saptandı.

Hastaların humoral immün yetmezliklere göre dağılımı **Tablo 6**'da gösterilmiştir. Hastalarda süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi %50.5, Ig A eksikliği %28.4, hipogamaglobulinemi %6.8, Ig A+Ig M eksikliği %3.6, Ig M eksikliği %3.4, Ig G subgrup eksikliği %3.2, CVID %2.4, Bruton %1.2, Hiper Ig M sendromu %0.5 oranında saptandı.

Tablo 6. Hastaların humoral immün yetmezliklere göre dağılımı

Tanı	n	%	Kız (n)	Erkek (n)
Geçici hipogamaglobulinemi	208	50.5	82	126
Ig A Eksikliği	117	28.4	60	57
Hipogamaglobulinemi	28	6.8	14	14
Ig A +Ig M eksikliği	15	3.6	8	7
Ig M eksikliği	14	3.4	3	11
Ig G subgrup eksikliği	13	3.2	6	7
Ortak değişken immün yetmezlik (CVID)	10	2.4	2	8
Bruton Hastalığı	5	1.2	-	5
Hiper Ig M sendromu	2	0.5	-	2

Tanı gruplarına göre hastaların özellikleri

1- Geçici hipogammaglobulinemili hastaların bulguları

En sık görülen humoral immün yetmezlik olan süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi (THI) hastalarının 126'sı (%60.6) erkek, 82'si (%39.4) kız idi ve E/K oranı 1.5 idi. Tanı yaşı 6 ay ile 48 ay arasında değişmekte olup ortalama 25.8 ± 18.0 ay idi. Hastaların başlıca başvuru şikayetleri tekrarlayan otit %27.9 (n:58), pnömoni %26.9 (n:56), astım bulguları %11.5 (n:24) ve sinüzit %9.1 (n:19), idi. Sadece %1.9 (n:4) hastada herhangi bir yakınma saptanmadı.

Geçici Hipogamaglobulinemi saptanan hastaların kan sayımı ve immünglobulin değerleri **Tablo 7'** de gösterilmiştir.

Tablo 7. THI'li hastaların kan parametreleri ve Ig değerleri

Hemoglobin , gr/dl ort±SD, (min-maks)	12.1 ± 1.2 (6.0-16.3)
Lökosit , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	10268 ± 3697 (4020-31570)
Mutlak lenfosit sayısı , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	4305 ± 2414 (500–22150)
Mutlak nötrofil sayısı , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	54863 ± 3354 (500-22150)
Ig G , mg/dl ort±SD, (min-maks)	506 ± 242 (177-2660)
Ig A , mg/dl ort±SD, (min-maks)	32 ± 22 (4-149)
Ig M , mg/dl ort±SD, (min-maks)	77 ± 42 (4-393)
Ig E , IU/ml ort±SD, (min-maks)	27 ± 59 (0-513)
Ig G₁ , mg/l ort±SD, (min-maks)	502 ± 243 (122-1600)
Ig G₂ , mg/l ort±SD, (min-maks)	135 ± 127 (7-767)
Ig G₃ , mg/l ort±SD, (min-maks)	51 ± 22 (10-422)
Ig G₄ , mg/l ort±SD, (min-maks)	18 ± 11(0-207)

THI'li hastalarda akraba evliliği oranı % 26.4 idi. Birinci derece %23.4 ikinci derece %8.7, üçüncü derece %14.4 idi. On bir hastada (%5.3) kardeş ölüm öyküsü mevcut olup 3 (%4.8) ailede immün yetmezlik belirlenmedi. Vücut ağırlığı ve/veya boy persentili ölçümlerinden birinin 3'ün altında olması olarak tanımlanan büyüme geriliği 8 hastada (%3.8) tespit edildi. THI'li 40 (%19.2) hastadan uygun şartlar altında alınan kan, idrar, boğaz, dışkı kültüründe üreme görüldü. Üreyen başlıca mikroorganizmalar *E.coli* %10.6 (n:20), *Proteus* %2.4 (n:5), *S.pneumonia* %1.0 (n:2), *H.influenza* %1.0 (n:2), *K.pneumonia* %1.0 (n:2), *Giardia* %1.0 (n:2), *Enterokok* %1.0 (n:2) idi.

2- İmmunglobulin A eksikliği olan hastaların bulguları

İkinci sıklıkta görülen hümorale immün yetmezlik olan İmmunglobulin A eksikliği olan hastaların 126'sı (%60.6) erkek, 82'si (%39.4) kız idi ve E/K oranı 1.5 idi. Tanı yaşı 6 ay ile 48 ay arasında değişmekte olup ortalama 25.8±18.0 ay idi. Hastaların başlıca başvuru şikayetleri tekrarlayan otit %27.9 (n:58), pnömoni %26.9 (n:56), astım %11.5 (n:24) ve sinüzit %9.1 (n:19), idi. Sadece %1.9 (n:4) hastada herhangi bir yakınma saptanmadı.

Tablo 8. İmmunglobulin A eksikliği olan hastaların kan sayımı ve Ig özellikleri

Hemoglobin , gr/dl ort±SD, (min-maks)	12.2 ± 1.4 (7.6-16.6)
Lökosit , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	9520 ± 3578 (2510-25000)
Mutlak lenfosit sayısı , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	3402 ± 1514 (710-8500)
Mutlak nötrofil sayısı , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	5302 ± 3106 (800-15650)
Ig G , mg/dl ort±SD, (min-maks)	1191 ± 531 (32-3850)
Ig A , mg/dl ort±SD, (min-maks)	14 ± 12 (0-53)
Ig M , mg/dl ort±SD, (min-maks)	111 ± 56 (22-493)
Ig E , IU/ml ort±SD, (min-maks)	78 ± 205 (0-1870)
Ig G₁ , mg/l ort±SD, (min-maks)	829 ± 306 (118-1410)
Ig G₂ , mg/l ort±SD, (min-maks)	224 ± 149 (10-627)
Ig G₃ , mg/l ort±SD, (min-maks)	74 ± 119 (13-951)
Ig G₄ , mg/l ort±SD, (min-maks)	21 ± 29 (0-174)

İmmunglobulin A eksikliği olan hastalarında akraba evliliği oranı % 27.4 (n:55) idi. Birinci derece %4.3 ikinci derece %10.3, üçüncü derece %12.8 idi. Altı hastada (%5.1) kardeş ölüm öyküsü mevcut olup 3 (%2.6) ailede immün yetmezlik belirlendi. Büyüme geriliği 14 hastada (%12) tespit edildi. Toplam 18 hastanın kültüründe üreme saptandı. Üreyen başlıca mikroorganizmalar *Giardia* %6 (n:7), *E.coli* %3.4 (n:4), *P.aureginozai* %1.7 (n:2) idi.

3- Hipogamaglobulinemi saptanan hastaların bulguları

Üçüncü sıklıkta görülen hümorale immun yetmezlik olan hipogamaglobulinemi olan toplam 28 hastanın 14'ü (%50) kız, 14'ü (%50) erkek idi. K/E oranı 1 idi. Tanı yaşı 6 ay ile 210 ay arasında değişmekte olup ortalama 83.4 ± 66.8 ay idi. Hastaların başlıca başvuru şikayetleri tekrarlayan pnömoni %39,3 (n:11), otit %14,3 (n:4) sinüzit %10,7 (n:3) idi. Sadece %7,1 (n:2) hastada herhangi bir yakınma saptanmadı.

Hipogamaglobulinemi saptanan hastaların kan sayımı ve immünglobulin değerleri **tablo 9** da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hipogamaglobulinemi saptanan hastaların kan sayımı ve Ig özellikleri

	Hastaların sonuçları
Hemoglobin , gr/dl ort \pm SD, (min-maks)	11.7 \pm 2.1 (7.0-15.9)
Lökosit , /mm ³ ort \pm SD, (min-maks)	10102 \pm 6917 (4240-34000)
Mutlak lenfosit sayısı , /mm ³ ort \pm SD, (min-maks)	3461 \pm 2662 (300–10660)
Mutlak nötrofil sayısı , /mm ³ ort \pm SD, (min-maks)	5466 \pm 4734 (1640-22150)
Ig G , mg/dl ort \pm SD, (min-maks)	445 \pm 215 (26-1040)
Ig A , mg/dl ort \pm SD, (min-maks)	42 \pm 45 (6-222)
Ig M , mg/dl ort \pm SD, (min-maks)	63 \pm 49 (5-183)
Ig E , IU/ml ort \pm SD, (min-maks)	41 \pm 54 (4-213)
Ig G₁ , mg/l ort \pm SD, (min-maks)	368 \pm 80 (58-790)
Ig G₂ , mg/l ort \pm SD, (min-maks)	141 \pm 107 (30-355)
Ig G₃ , mg/l ort \pm SD, (min-maks)	40 \pm 27 (9-94)
Ig G₄ , mg/l ort \pm SD, (min-maks)	14 \pm 20 (1-85)

Hipogamaglobulinemi saptanan hastalarda diğ er humoral immun yetmezliklerden farklı olarak akraba evliliğ i oranı % 75 (n:21) idi. Birinci derece %21.4 ikinci derece %28.4, üçüncü derece %14.3 idi. Beş hastada (%17.9) kardeş ölüm öyküsü mevcut olup 1 (%3.6) ailede immün yetmezlik belirlendi. Büyüme geriliğ i 5 hastada (%17.9) tespit edildi. Hipogamaglobulinemi saptanan %39.3 hastadan uygun şartlar altında alınan kan, idrar, boğ az, dışkı kültüründe üreme görüldü. Toplam 11 hastanın kültüründe üreme saptandı. Üreyen başlıca mikroorganizmalar *E.coli* %7.1 (n:2), *S.aureus* %7.1 (n:2), *C. Albicans* %7.1 (n:2) idi.

4- Immunglobulin A ve M eksikliğ i olan hastaların bulguları

Immunglobulin A ve M eksikliğ i tüm hü moral immun yetmezlikler arasında 4. sırada olup toplam 15 hastanın 8'i (%53.3) kız, 7'si (%46.7) erkek idi. K/E oranı 1.1 idi. Tanı yaşı 8 ay ile 168 ay arasında değ işmekte olup ortalama 66±48.4 ay idi. Hastaların başlıca başvuru şikayetleri tekrarlayan pnömoni %33,3 (n:5), sinüzit %20 (n:3), otit %13.3 (n:2) olup sadece %6.7 (n:1) hastada herhangi bir yakınma saptanmadı.

Immunglobulin A ve M eksikliğ i olan hastaların kan sayımı ve immünglobulin değ erleri **Tablo 10** da gösterilmiştir.

Tablo 10 Immunglobulin A ve M eksikliği olan hastaların kan sayımı ve Ig özellikleri

	Hastaların sonuçları
Hemoglobin , gr/dl ort±SD, (min-maks)	12.5 ± 1.8 (8.6-14.5)
Lökosit , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	7683 ± 3269 (2900-14750)
Mutlak lenfosit sayısı , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	3490 ± 1928 (1250–8800)
Mutlak nötrofil sayısı , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	3428 ± 1755 (580-8150)
Ig G , mg/dl ort±SD, (min-maks)	861 ± 304 (341-1440)
Ig A , mg/dl ort±SD, (min-maks)	23 ± 22 (6.4-83.5)
Ig M , mg/dl ort±SD, (min-maks)	44 ± 15 (22-74)
Ig E , IU/ml ort±SD, (min-maks)	31 ± 45 (0-175)
Ig G₁ , mg/l ort±SD, (min-maks)	717 ± 205 (356-953)
Ig G₂ , mg/l ort±SD, (min-maks)	123 ± 45 (60-205)
Ig G₃ , mg/l ort±SD, (min-maks)	66 ± 28 (28-97)
Ig G₄ , mg/l ort±SD, (min-maks)	14 ± 10 (7-33)

Immunglobulin A ve M eksikliği saptanan hastalarda akraba evliliği oranı % 60 (n:9) idi. Birinci derece %6.7 ikinci derece %13.3, üçüncü derece %40 idi. Bir hastada (%6.7) kardeş ölüm öyküsü mevcut olup hiçbir hastanın ailesinde immün yetmezlik belirlenmedi. Immunglobulin A ve M eksikliği saptanan hastalarda büyüme geriliği saptanmadı. Ancak bir hastanın (%6.7) boy persentili 3-10 arasında idi. Immunglobulin A ve M eksikliği saptanan bir hastadan (%6.7) uygun şartlar altında alınan idrar kültüründe *E.coli* üremesi saptandı.

5- Immunglobulin M eksikliği saptanan hastaların bulguları

Hümmoral immün yetmezlik olan hastalardan 5.sırada olan Ig M eksikliği saptanan 14 hastaların hastanın 11'i (%78.6) erkek, 3'ü (%21.4) kız idi. E/K oranı 3.6 idi. Tanı yaşı 12 ay ile 122 ay arasında değişmekte olup ortalama 54.5 ± 30.5 ay idi. Hastaların başlıca başvuru şikayetleri tekrarlayan pnömoni %28.6 (n:4), otit %28.6 (n:4), sinüzit %14.3 (n:2) idi. Başvuru yakınması olmayan herhangi bir hasta saptanmadı.

Ig M eksikliği saptanan hastaların kan sayımı ve immünglobulin değerleri **Tablo 11** de gösterilmiştir.

Tablo 11. Ig M eksikliği saptanan hastaların kan sayımı ve Ig özellikleri

	Hastaların sonuçları
Hemoglobin , gr/dl ort \pm SD, (min-maks)	12.2 \pm 0.8 (10.8-13.5)
Lökosit , /mm ³ ort \pm SD, (min-maks)	7990 \pm 2500 (4270-11930)
Mutlak lenfosit sayısı , /mm ³ ort \pm SD, (min-maks)	3110 \pm 1190 (1050-5140)
Mutlak nötrofil sayısı , /mm ³ ort \pm SD, (min-maks)	3885 \pm 1900 (1500-7150)
Ig G , mg/dl ort \pm SD, (min-maks)	811 \pm 182 (537-1230)
Ig A , mg/dl ort \pm SD, (min-maks)	74 \pm 34 (30-144)
Ig M , mg/dl ort \pm SD, (min-maks)	46 \pm 12 (20-65)
Ig E , IU/ml ort \pm SD, (min-maks)	43 \pm 47 (0-165)
Ig G₁ , mg/l ort \pm SD, (min-maks)	744 \pm 262 (410-984)
Ig G₂ , mg/l ort \pm SD, (min-maks)	251 \pm 24 (226-284)
Ig G₃ , mg/l ort \pm SD, (min-maks)	65 \pm 32 (36-99)
Ig G₄ , mg/l ort \pm SD, (min-maks)	7.2 \pm 3.5 (2.6-10.5)

Ig M eksikliği saptanan hastalarında akraba evliliği oranı % 14.3 (n:2) idi. Akraba evliliği saptanan hastaların hepsi üçüncü derece idi. Ig M eksikliği saptanan hastaların hiçbirinde kardeş ölüm öyküsü veya ailede immun yetmezlik belirlenmedi. Büyüme geriliği hiçbir hastada saptanmadı. Ig M eksikliği saptanan sadece bir hastadan uygun şartlar altında alınan idrar kültüründe *E.coli* üremesi saptandı.

6- Ig G subgrup eksikliği saptanan hastaların bulguları

Hümmoral immun yetmezlik olan hastalardan 6.sırada olan Ig G subgrup eksikliği saptanan 13 hastaların hastanın 7'si (%53.8) erkek, 6'sı (%46.2) kız idi. E/K oranı 1.1 idi. Tanı yaşı 6 ay ile 144 ay arasında değişmekte olup ortalama 46.6±40.5 ay idi. Hastaların başlıca başvuru şikayetleri tekrarlayan pnömoni %46.2 (n:6), sinüzit %38.5 (n:5), bronşektazi %15.4 (n:2) idi. Başvuru yakınması olmayan herhangi bir hasta saptanmadı. Ig G subgrup eksikliği saptanan hastaların kan sayımı ve immünglobulin değerleri **tablo 12** da gösterilmiştir.

Tablo 12. Ig G subgrup eksikliği saptanan hastaların kan sayımı ve Ig özellikleri

	Hastaların sonuçları
Hemoglobin , gr/dl ort±SD, (min-maks)	12 ± 1.4 (8.8-14.4)
Lökosit , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	9950 ± 4700 (5800-22900)
Mutlak lenfosit sayısı , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	6040 ± 10060 (300–38550)
Mutlak nötrofil sayısı , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	5370 ± 4560 (1630-18150)
Ig G , mg/dl ort±SD, (min-maks)	1128 ± 488 (561-2070)
Ig A , mg/dl ort±SD, (min-maks)	165 ± 183 (6-716)
Ig M , mg/dl ort±SD, (min-maks)	140 ± 68 (28-267)
Ig E , IU/ml ort±SD, (min-maks)	171 ± 437 (0-1590)
Ig G₁ , mg/l ort±SD, (min-maks)	694 ± 470 (213-1980)
Ig G₂ , mg/l ort±SD, (min-maks)	103 ± 159 (5-556)
Ig G₃ , mg/l ort±SD, (min-maks)	82 ± 78 (6-290)
Ig G₄ , mg/l ort±SD, (min-maks)	45 ± 73 (1.4-240)

Ig G subgrup eksikliği saptanan hastalarında akraba evliliği oranı % 39.8 (n:4) idi. Akraba evliliği saptanan hastaların 1'i birincidereceden akraba iken, diğer 3'ü üçüncü derece idi. Ig G subgrup eksikliği saptanan hastaların birinde kardeş ölüm öyküsü saptanırken hiçbir ailede immun yetmezlik belirlenmedi. Büyüme geriliği iki hastada (%15.4) bulundu. Ig G subgrup eksikliği saptanan üç hastadan uygun şartlar altında alınan kan ve boğaz kültüründe sırası *S.Pneumonia* ve *H.influenza* üremesi saptandı.

7- Ortak değişken immun yetmezlik hastaların bulguları

Hümorale immun yetmezlik olan hastalardan 7.sırada olan CVID 10 hastaların hastanın 8'si (%80) erkek, 2'si (%20) kız idi. E/K oranı 4 idi. Tanı yaşı 2 ay ile 180 ay arasında değişmekte olup ortalama 129±63 ay idi. Hastaların başlıca başvuru yakınmaları tekrarlayan pnömoni %40 (n:4), bronşiektazi %20 (n:2), ve birer hastada (%10) sinüzit, otit ve büyüme geriliğidir.

CVID hastaların kan sayımı ve immünglobulin değerleri **tablo 13** da gösterilmiştir.

Tablo 13. Ortak değişken immun yetmezlik hastaların kan sayımı ve Ig özellikleri

	Hastaların sonuçları
Hemoglobin , gr/dl ort±SD, (min-maks)	11.5 ± 2 (8.4-14.9)
Lökosit , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	10622 ± 3370 (4430-17710)
Mutlak lenfosit sayısı , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	2100 ± 1590 (750-5900)
Mutlak nötrofil sayısı , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	7380 ± 2890 (2200-10500)
Ig G , mg/dl ort±SD, (min-maks)	246 ± 124 (67-503)
Ig A , mg/dl ort±SD, (min-maks)	13 ± 8 (6-44)
Ig M , mg/dl ort±SD, (min-maks)	24 ± 24 (3-65)
Ig E , IU/ml ort±SD, (min-maks)	7.6 ± 7.5 (0-24)
Ig G₁ , mg/l ort±SD, (min-maks)	373 ± 282 (119-890)
Ig G₂ , mg/l ort±SD, (min-maks)	161 ± 118 (35-360)
Ig G₃ , mg/l ort±SD, (min-maks)	83 ± 156 (13-403)
Ig G₄ , mg/l ort±SD, (min-maks)	20 ± 25 (1,37-71)

Ortak değişken immun yetmezlik hastalarında akraba evliliği oranı % 60 (n:6) idi. Akraba evliliği saptanan hastaların 1'i (%10) birinci dereceden, 1'i (%10) ikinci dereceden akraba iken, diğer 4'ü üçüncü derece idi. CVID saptanan hastaların birinde kardeş ölüm öyküsü saptanırken hiçbir ailede immun yetmezlik belirlenmedi. Büyüme geriliği 4 hastada (%40) bulundu. Ortak değişken immun yetmezlik saptanan üç hastadan uygun şartlar altında alınan kan, idrar, dışkı ve boğaz kültüründe 3 hastada (%30) *H.influenza*, 2 hastada (%20) *C.albicans*, 2 hastada *Giardia intestinalis*, 1 hastada ise *S.aureus* üremesi saptandı.

8- Bruton hastaların bulguları

Hümorale immun yetmezlik olan hastalardan 8.sırada olan Bruton hastalığı saptanan 5 hastanın hepsinde erkek idi. Tanı yaşı 21 ay ile 36 ay arasında değişmekte olup ortalama 26.6±6 ay idi. Hastaların başlıca başvuru şikayetleri tekrarlayan pnömoni %40 (n:2), otit %40 (n:2), ve bir hastada bronşial astım yakınmaları idi. Bruton hastaların kan sayımı ve immünglobulin değerleri **tablo 14** da gösterilmiştir.

Tablo 14. Bruton hastaların kan sayımı ve Ig özellikleri

	Hastaların sonuçları
Hemoglobin , gr/dl ort±SD, (min-maks)	11.8 ± 1.3 (9.8-13)
Lökosit , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	8270 ± 4110 (3200-12900)
Mutlak lenfosit sayısı , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	3340 ± 1800 (950–5800)
Mutlak nötrofil sayısı , /mm ³ ort±SD, (min-maks)	4280 ± 2850 (2010-8800)
Ig G , mg/dl ort±SD, (min-maks)	266 ± 210 (60-488)
Ig A , mg/dl ort±SD, (min-maks)	8 ± 4,3 (5.85-16)
Ig M , mg/dl ort±SD, (min-maks)	14 ± 10 (7-30)
Ig E , IU/ml ort±SD, (min-maks)	11.3 ± 12.7 (0-31)
Ig G₁ , mg/l ort±SD, (min-maks)	510 ± 448 (197-1170)
Ig G₂ , mg/l ort±SD, (min-maks)	228 ± 115 (127-369)
Ig G₃ , mg/l ort±SD, (min-maks)	132 ± 222 (12-466)
Ig G₄ , mg/l ort±SD, (min-maks)	30 ± 32 (2-71)

Bruton hastalarında akraba evliliği oranı % 60 (n:6) idi. Akraba evliliği saptanan hastaların 1'i (%20) birinci dereceden, 2'si (%40) ikinci dereceden akraba iken, 1'i üçüncü derece akraba idi. Bruton hastaların hiç birinde kardeş ölüm öyküsü ve ailede immun yetmezlik belirlenmedi. Büyüme geriliği 2 hastada (%40) bulundu. Bruton hastalarından 2 hastadan uygun şartlar altında alınan kültürlerde 1 hastada (%20) *H.influenza*, 1 hastada (%20) *E.coli* üremesi saptandı.

9- Hiperimmunglobulin M hastaların bulguları

Hümorale immun yetmezlik olan hastalardan en az görüleni olan Hiperimmunglobulin M sendromu 2 hastada saptandı, bu hastaların ikisinde erkek idi. Tanı yaşı 5 ay ile 36 ay arasında değişmekteydi. Bir hasta tekrarlayan pnömoni ile başvurduken diğer hasta cilt enfeksiyonları yakınmaları ile başvurdu. Hastalarda Ig M değerleri sırası ile 381 ve 511 mg/dl olarak saptandı. Hiper Ig M eksikliği saptanan hastaların hiçbirinde kardeş ölüm öyküsü veya ailede immun yetmezlikli birey belirlenmedi. Büyüme geriliği 1 hastada (%50) bulundu. Hiper Ig M saptanan üç hastadan uygun şartlar altında alınan kan kültüründe 1 hastada *H.influenza*, bir hastada (%50) *E.coli* üremesi saptandı.

TARTIŞMA

Hayatın ilk altı ayından sonra anneden bebeğe geçen antikorların azalmasına bağlı olarak Primer immünyetmezlik (PİY) hastalıkları içinde en alışılmış olan grup antikor eksiklikleridir. ESID ve LAGID kayıt sistemlerine göre % 56.1 olarak belirtilen bu oran ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda daha yüksek bulunmuştur **(1,41- 43)**. Bizim çalışmamızda ise 10 yıllık dönemde PİY tanısı ile takip ve tedavi edilen 536 hastanın 412'sinin (%76.8) hümorale immün yetmezlik olduğu saptandı. Bu durum, çalışmamızın tek merkezli olması ve hasta sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanabilir. Akraba evlilikleri de özellikle OR geçişli hastalıkların görülme sıklığını artırmaktadır. Sosyokültürel yönden geri kalmış toplumlarda akraba evliliği sıktır. Orta doğu ülkelerinde yapılan çalışmalarda bu oranın %20-70 arasında değiştiği belirlenmiştir. Ülkemizde ise Konya yöresinde yapılan bir çalışmada akraba evliliği %37.5 bulunmuştur **(43,44)**. Bizim çalışmamızda ise bu oran % 29.9 olarak saptandı. Antikor eksikliği ile seyreden immün yetmezlikli hastalarımız içinde en sık görüleni süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi idi (% 50.5). Bu hastalığın sıklığı tam olarak bilinmez. Batı kaynaklı bazı çalışmalarda oldukça düşük sayıda tanı konulduğu görülmektedir **(36)**. Oysa ülkemizde yapılan iki çalışmada %12.5 - %37.9 oranında THI rapor edilmiştir **(39, 42-45,)**. Bizim çalışmamızda bu oranın daha yüksek bulunmasının nedeni hastalığın tanısı ile ilgili kriterlerin kesin belirlenmemiş olması olabilir. Ayrıca tekrarlayan enfeksiyonu olan hastaların değerlendirilmesi için hastanemize refere edilmesi de bu yoğunluğu sağlamış olabilir.

Hastalığın kalıtımı tam olarak bilinmemektedir. Kız ve erkeklerde eşit olarak görüldüğü bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda hastalığın erkeklerde kızlara göre iki kat daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (45). Bizim çalışmamızda ise erkek/kız oranı 1.5 olarak saptandı .

THI hiçbir semptom vermeden görülebileceği gibi tekrarlayan enfeksiyonlara da neden olabilir. Genellikle tekrarlayan ÜSYE, bronşit, pnömoni, sinüzit, otit, gastroenterit ve idrar yolu enfeksiyonları görülmektedir. Bizim hastalarımızda da en sık tekrarlayan enfeksiyonlar otit (%27.9), pnömoni (%26.9), astım (%11.5) ve sinüzit (%9.1) olup hastaların %1.9'unda ise herhangi bir semptoma rastlanmamıştır. Bizim bulgularımızdan farklı olarak Dalal ve ark.'nın (40) çalışmasında bir hastada menenjit olduğu rapor edilmiştir

THI'e sahip hastalarda atopi ve allerjik sorunların normal popülasyondan fazla olduğu bilinmektedir. Yorulmaz A'nın çalışmasında da %35.8 oranında astım, allerjik rinit ve atopik dermatit gibi bulgulara rastlanmıştır (47). Bizim hastalarımızda ise astım ve allerjik sorunlara bölgemizin çevresel özelliklerinden dolayı daha az oranda rastlanmıştır (%11.5).

THI'e sahip hastaların takiplerinde genellikle 30-40. aylarda normal Ig düzeylerine ulaştıkları tespit edilmiştir. Dalal ve ark. (40) hipogammaglobulinemili 35 çocuğu 10 yıl boyunca takip etmişler ve 3 hasta dışında diğer bütün hastaların normal IgG seviyelerine 6-100. ayda ulaştıklarını göstermişlerdir. Bu çalışmada ise iyileşen semptomları azalan hastaların takipten çıkması nedeni ile normal Ig düzeylerine tam olarak ne zaman ulaştıkları saptanamamıştır. THI için destek tedavisi ve enfeksiyonlar için de uygun antibiyotik kullanımı yeterlidir. Tunç A'nın (47) plasebo kontrollü randomize çalışmasında üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda pelargonium sideoides ekstresinin kullanımı ile hastaların burun tıkanıklığı ve öksürük sıklığında belirgin azalma ile iştah artışı olduğu gösterilmiştir. IVIG replasman tedavisine genellikle gerek kalmaz ama şiddetli enfeksiyonlarda antibiyotik tedavisine yeterli cevap alınmaz ise düşünülebilir. IVIG tedavisinin amacı enfeksiyonların sıklığını ve ciddiyetini azaltmaya yardımcı olmaktır (45). Bizim hastalarımızın hiç birinde IVIG replasmanı gerekmemiştir.

PIY hastalıkları içinde en sık görülen IgA eksikliğidir. Bizim çalışmamızda ise antikor eksiklikleri içinde ikinci sıklıkta (%28.4.0) tespit edildi. Literatürde asemptomatik hastalar da dikkate alındığında 1/300-700 oranında IgA eksikliğine rastlandığı bildirilmekle beraber bizim çalışmamız bir prevalans çalışması olmadığı için IgA eksikliğinin bölgemizdeki görülme sıklığı hakkında yorum yapamıyoruz **(48-49)**. Patroğlu ve ark. **(50)** çalışmasında IgA eksikliği olan hastalarda büyüme geriliğinin olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada da büyüme geriliği 14 hastada (%12) tespit edildi. IgA eksikliğinin büyük çoğunluğu asemptomatiktir, fakat çalışmalar bu hastalarda sinüzit ve bronkopnömoni gibi respiratuvar sistem hastalıklarının görüldüğünü göstermiştir **(51)**. Hastalarımızın başlıca başvuru şikayetleri tekrarlayan otit (%27.9), pnömoni (%26.9), astım bulguları (%11.5) ve sinüzit (%9.1) idi. Sadece %1.9 hastada herhangi bir yakınma saptanmadı. Selektif IgA eksikliğinin atopi ile kuvvetli ilişkisi vardır. IgA eksikliğinde blokan IgA antikorların olmaması nedeni ile allerjik reaksiyonların artması ve buna bağlı olarak da astım gibi allerjik hastalıklar rapor edilmiştir **(52-57)**. Bizim serimizde IgA eksikliği olan hastaların %11.5'nda astım bulguları vardı. Bu bulgumuz literatür ile benzerdi.

IgA eksikliği ile CVID arasında yakın ilişki olduğu ve daha önce selektif IgA eksikliği nedeniyle takip edilen hastalarda ilerleyen yaşlarda CVID geliştiği bildirilmektedir. Ayrıca aile bireylerinden birinde selektif IgA eksikliğiolması halinde ailenin diğer üyelerinin CVID yönünden araştırılması gerektiği tavsiye edilir. Bu benzerliğin HLA lokusları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Her iki hastalığın lenfosit farklılaşmasının terminal evresinde bozukluk söz konusudur **(57)**. Bizim çalışmamızda IgA eksikliği nedeni ile takip edilen hiçbir hastada daha sonra CVID gelişmedi ve aile içinde de bu iki hastalığın bir arada görülmesi durumuna rastlanmadı. Fakat hastalarımızın ebeveynlerinin %60'ı akraba idi. Her iki hastalığın ilişkisini net olarak değerlendirebilmek için hastaların daha uzun bir süre takibinin uygun olacağını söyleyebiliriz.

CVID, farklı klinik prezentasyon ve immunolojik bozuklukların çeşitliliği ile kompleks bir immunolojik hastalıktır. CVID'in insidansı 1/25000-66000 arasında değişmektedir. Ülkemiz kayıtlarının çok iyi olmaması nedeniyle sıklık bilinmemektedir. Yorulmaz A'nın primer immün yetmezlikli hastaları araştırdığı tez çalışmasında hastane genel polikliğine başvuran beş yıllık hasta sayısına göre CVID'nin yaklaşık olarak 1/6600 oranında saptandığı görülmüştür. Bu oran toplumdaki sıklığı yansıtmasa da tekrarlayan enfeksiyonları olan çocuklardaki hastalık sıklığı hakkında bilgi vermektedir **(13,43,58-61)**.

Bizim hastalarımızda ortalama tanı yaşı 2 ay ile 180 ay arasında değişmekte olup ortalama 129 ± 63 ay idi. CVID'de tanısının konulmasında gecikmeler olduğu bilinmektedir. Cunningham-Rundles'in (19) çalışmalarında bu süre ortalama 4 ile 6 yıl olarak rapor edilmektedir. Bizim hastalarımızın tanısız gecikmesinin nedeni hekimlerin immün yetmezlik hastalıklarının nadir görüldüğü hipotezine inanmış olması ve gerekli taramaların zamanında yapılmamasıdır.

CVID'li hastalar kapsüllü bakterilerle tekrarlayan enfeksiyonlara yatkındır. Özellikle solunum yolu enfeksiyonları, kronik akciğer hastalığı ve bronşiektazi gelişimi için en önemli nedendir. Düzenli IVIG replasmanı, antibiyotik tedavisi ve solunum fizyoterapisi ile akciğer hasarının ilerlemesi önlenir. Literatüre bakıldığında akciğer komplikasyonlarının %4-46 arasında değiştiği gözlenir. Bizim hastalarımızın da genellikle hastaneye başvuru nedeni %40 ile pnömoni, %20 ile bronşiektazi olarak saptandı. CVID hipogammaglobulinemi ile karakterize bir hastalıktır. CVID'de temel fenotipik defekt B hücre farklılaşmasında yetmezlik ve azalmış Ig sekresyonu olmakla birlikte hastaların %50'sinden fazlasında hücresel immün sistemde de bozukluk saptanmıştır. Bu nedenle bizim hastalarımızda görülmemesine rağmen CVID'li hastalarda herpes, mantar ve mikobakteri enfeksiyonlarına da rastlanabilir.

CVID'li hastalarda tekrarlayan ishal atakları da olabilir. Rekürren veya persistan ishal ve/veya malabsorbsiyon, enfeksiyonile ilişkili olabileceği gibi enflamatuvar barsak hastalığına da bağlı olabilir. Bizim hastalarımızın da hepsinde başvuru anında tekrarlayan ishalleri vardı ancak düzenli IVIG replasmanından sonra ishal yakınmaları kayboldu (58-62).

Bu hastalıkta otoimmün hastalıklara ve kansere yatkınlık da bildirilmektedir. Hastalarımızın hiç birinde günümüze değin otoimmün hastalık veya kansere rastlanmadı.

Cunningham- Rundles ve ark. (19) 13 yıllık sürede %22 oranında mortalite bildirmektedir. CVID tanısı ile takip ve tedavi ettiğimiz hiçbir hasta ölmedi. Erken tanı ve düzenli IVIG replasman tedavisi bu hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır.

İmmünglobulin düzeyleri normal olan fakat sık tekrarlayan enfeksiyonlarla gelen hastalarda mutlaka IgG'nin alt grupları araştırılmalıdır. Bizim hastalarımızın da Ig G değerleri 1128 ± 488 mg/dl olduğu halde 13'ünde IgG subgrup eksikliği olduğu saptandı. IgG2 eksikliği çocuklarda en yaygın olan alt grup eksikliğidir. Erkeklerde kızlardan daha sıktır. Normal kan vericilerinin % 4'ünde IgG2 seviyesi normalin altındadır. Literatürde belirtildiği gibi bizim hastalarımızın da 7'si (%53.8) erkek, 6'sı (%46.2) kız idi ve E/K oranı 1.1 idi. IgG2 eksikliği çocuklarda tekrarlayan enfeksiyonlarla en sık birlikte olan alt grup eksikliğidir. Semptomatik pek çok hastada sıklıkla H. influenzae veya pnömokok olmak üzere tekrarlayan veya kronik solunum yolu enfeksiyonu vardır (1-5). Bu çalışmada da Ig G subgrup eksikliği saptanan üç hastada uygun şartlar altında alınan kan ve boğaz kültüründe *S pneumoniae* ve *H influenzae* üremesi saptandı. IgG2 eksikliği olan bir hastada rekürren akciğer enfeksiyonlarına bağlı olarak bronşiektazi gelişti.

Bruton hastalığı veya kızlarda görülen OR geçişli agammaglobulinemi tedavi edilmediği takdirde ciddi morbidite ve mortalite neden olabilir. Hastalığın ilk tanımlandığı yıllarda bu hastaların çoğu kaybedilmekte idi ancak günümüzde uygun antibiyotik kullanımı ile düzenli yapılan IVIG replasmanı sayesinde hastaların yaşam şansı artmıştır. Çoğu hasta tanı konuluncaya kadar tekrarlayan otit, sinüzit veya pnömoni gibi enfeksiyonlara maruz kalır (62-64). Tüm hipogammaglobulinemili hastalarımızda tekrarlayan pnömoni, otit, tekrarlayan sinüzit enfeksiyon geçirme öyküsü mevcuttu. Bruton hastalarının ikisinde uygun şartlar altında alınan kültürlerde %20 *H influenza* ve %20 *E coli* üremesi saptandı.

Vücut ağırlığı ve/veya boy persentili ölçümlerinden birinin 3 p altında olması büyüme geriliği olarak tanımlanır. Bizim Bruton hastalığı olarak takip ettiğimiz iki hastamızda büyüme geriliği saptandı. Bu hastalardan birinde yapılan ileri testlerle büyüme hormonu eksikliği olduğu gösterildi (64).

Hastaların %10-25'inde nötropeni görülebilmekte ve antibiyotik tedavisi ile düzelmektedir. Hastalarımızın hiç birinde nötropeni saptanmadı.

Tekrarlayan enfeksiyonlar sonucunda akciğer hasarı olabilir. Ledarman ve ark. (61) XLA'lı hastaların %45'inin 10 yaşından sonra pulmoner rahatsızlığa sahip olduklarını bildirmişlerdir. Bizim OR geçişli agammaglobulinemiye sahip olan bir hastamız alveolar proteinozise bağlı olarak üç kez yoğun bakımda tedavi edilmek zorunda kaldı (65).

Hiper IgM sendromu X'e bağlı ve otozomal resesif geçiş gösteren formları olan bir hastalıktır. IgG ve IgA düzeyleri çok düşük iken IgM değeri normal veya normalin çok üstünde olabilir. X'e bağlı formda CD40 ligandının eksikliği veya bozukluğu, otozomal resesif formlarda CD40'la aktive olmuş sistidin deaminazın (AID) ya da urasil-DNA glikozilazın defektleri söz konusudur.

B lenfositlerin immüoglobulin üretiminde IgM'den IgA ve IgG geçişinde sorun olur. B ve T lenfosit sayıları genelde normaldir. Hastaların %50'sinde nötropeni tespit edilmiştir. X'e bağlı formda tanı aktive CD4+ T hücrelerindeki CD40 ligandının azalmış veya olmayan ekspresyonunun gösterilmesiyle doğrulanır. Kesin tanı mutasyon analizi ile mümkündür. Tedavi olarak düzenli IVIG infüzyonları ve proflaktik antibiyotik kullanımı enfeksiyon sıklığını azaltmada oldukça başarılıdır. En sık olarak tekrarlayan bakteriyel ve fırsatçı ajanlarla solunum yolu enfeksiyonları, P. carini pnömonisi ve Cryptosporidium enfeksiyonları görülür (1-5,22,24). Bizim çalışmamızda da iki hastada hiper IgM sendromu saptandı ve her iki hasta da erkek idi. Hastalarımızda mutasyon analizi yapılamadı ancak düzenli IVIG replasmanı ile enfeksiyon sıklığı azaltıldı.

Sonuç olarak, tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda mutlaka immün yetmezlik hastalıklarının akla gelmesi ve bu hastalıkların yarısından fazlasının daha kolay tanı ve tedavi imkanı olan hümorale yetmezlikler olacağının bilinmesi ile bu hastalıkların sıklığının artmasında akraba evliliklerinin rolü hatırlanarak halkın bu konuda bilinçlendirilmesi gerektiğini vurgulayabiliriz.

SONUÇLAR

1. Mart 2000 – Mart 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji bilim dalında takip edilen 536 PİY hastasının %76.8'i hümorale immün yetmezlik idi.
2. Hastaların 237'si (%57.5) erkek, 175'i kız idi ve erkeklerin kızlara oranı 1.35 olarak saptandı.
3. Hastaların tanı yaşı ortalama 48.9+4.6 ay olmasına rağmen yakınmaların başlama yaşı 28.6 + 33. 4 ay idi. Yakınmaların başlamasını takiben tanı için 20 aylık gecikme olduğu saptandı.
4. Hastaların başvuru yakınmalarının başında %24.8 ile pnömoni, %19.9 ile otit gelmekte idi. Menejit, ensefalit, sepsis gibi ağır enfeksiyonlar %1 oranında görüldü. Başvuru sırasında %1.9 hastada semptom yoktu.
5. Hastalarda en sık THI olduğu (%50.5) saptandı. Daha sonra IgA eksikliği (%28.4), hipogammaglobulinemi (%6.8), IgA +IgM eksikliği (%3.6), IgG subgrup eksikliği (%3.2), CVID (%2.4), Bruton hastalığı (% 1.2) ve hiper IGM sendromu (%0.5) oranında bulundu.
6. Hastaların anne babaları arasında akrabalık oranı %29.9 idi ve %4.6'sında birinci, %9.2'sinde ikinci, %16'sında ise üçüncü dereceden akrabalık vardı.
7. Hastaların %6.1'inde kardeş ölüm hikayesi vardı.
8. Hastaların %3.4'ünün ailesinde PİY hikayesi vardı.
9. Hastaların %8.3'ünün vücut ağırlığı, %6.6'sının da boyu üç persentilin altında idi.
10. Takip sürecinde yalnızca altı hastada (%1.5) bronşiektazi gelişti.
11. Takip sürecinde mortalite gözlenmedi.
12. Hipogammaglobulinemi, CVID, Bruton hastalığı ve hiper IgM tanılı hastalar düzenli olarak IVIG replasmanı aldı.

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. Male D, Roitt I. Adoptive and Innate Immunity. In: Roitt I, Brostoff J, Male D (eds), Immunology (2nd ed) Churchill-Livingstone, London 1989 pp.1-10.
3. Male D, Champion B, Cooke A, Owen M. The Immune System. In: Male D, Champion B, Cooke A, Owen M (eds), Advanced Immunology (2nd ed) Gower Med. Publ., London 1991, pp.1-15.
4. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein J. Immunodeficiency Disorders; General Consideration. In: Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein J (eds), Immunologic Disorders in infant and children (5th ed) Elsevier Saunders Company, Pennsylvania 2004, pp.654-84.
5. Buckley RH. Evaluation of the Immune System. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), Nelson Textbook of Pediatrics (18th ed) Elsevier Saunders , Philadelphia 2007 pp. 867-73.
6. Nouri-Aria KT, Lobo-Yeo A, Vergani D, et al. Immunoregulation of immunoglobulin production in normal infants and children. Clin.Exp. Immunol 1985;59:679-86.

7. Shyur SD, Hill HR. Recent advances in the genetics of primary immunodeficiency syndromes. *J Pediatr* 1996;129:8-24.
8. International Union of Immunological Societies Report of an IUIS Scientific Committee. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1999;118:1-28.
9. Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:571-81.
10. Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K. Primary immunodeficiencies. *Am Fam Physician* 2003;68:2001–08.
11. Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:677–87.
12. Kumar A, Teuber SS, Gershwin ME. Current perspectives on primary immunodeficiency diseases. *Clin Dev Immunology* 2006;13:223-59.
13. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:825–32.
14. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 148: 1-13.
15. Tangsinmankong N, Bahna SL , Good RA. Immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:362-70.
16. Geha RS, Notarangelo L, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:776–94.

17. Chapel H, Geha R, Rosen F. IUIS PID (Primary Immunodeficiencies) Classification committee. Primary Immunodeficiency diseases; An update. *Clin Exp Immunol* 2006;132:9-15.
18. Knerr V, Grimbacher B. Primary immunodeficiency registries. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:475-76.
19. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and Immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
20. Francisco A, et al. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:435-41.
21. Notarangelo LD, Fisher A, Geha RS et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124: 1161-78.
22. Aghamohammadi A, Lougaris V, Plebani A et al. Selective IgA deficiency. In: N Rezaei, A Aghamohammadi, LD Notarangelo (eds), *Primary immunodeficiency diseases*, Springer-Verlag, Berlin 2008 pp: 113-15.
23. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722-28.
24. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S182-94.
25. Schäffer AA, Pfannstiel J, Webster AD, et al. Analysis of families with common variable immunodeficiency (CVID) and IgA deficiency suggests linkage of CVID to chromosome 16q. *Hum Genet* 2006;118:725-29.

26. Barton JC, Bertoli LF, Acton RT. Common variable immunodeficiency and IgG subclass deficiency in central Alabama hemochromatosis probands homozygous for HFE C282Y. *Blood Cells Mol Dis* 2003;31:102-11.
27. van de Ven AA, van Montfrans JM, Terheggen-Lagro SW, et al. A CT score for the assessment of lung disease in children with common variable immunodeficiency disorders. *Chest* 2010 Mar 18. [Epub ahead of print]
28. Atarod L, Raissi A, Aghamohammadi A, et al. A review of gastrointestinal disorders in patients with primary antibody immunodeficiencies during a 10-year period (1990-2000), in children hospital medical center. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2003;2:75-79.
29. Zullo A, Romiti A, Rinaldi V, et al. Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Gut* 1999;45:77-81.
30. Torres-Salido M, Cortés-Hernández J, Balada E, et al. Systemic lupus erythematosus as a first presentation of common variable immunodeficiency associated with infrequent mannose-binding lectin gene polymorphisms. *Rheumatol Int* 2009 Oct 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19851769.
31. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2009;133:198-207.
32. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, Lieberman P. Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1987;7:294-99.
33. Fleischman A, Hershfield MS, Toutain S, et al. Adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency in common variable immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5:399-400.

34. Gitlin D, Janeway CA. Agammaglobulinemia, congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol* 1956;1:318-29.
35. Ballou M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res* 1986 Sep;20(9):899-904.
36. Tiller TL Jr, 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;92:347-53.
37. Siegel RL, Issekutz T, Schwaber J, Rosen FS, Geha RS. Deficiency of T helper cells in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *N Engl J Med* 1981 26;305:1307-13.
38. Kowalczyk D, Baran J, Webster AD, Zembala M. Intracellular cytokine production by Th1/Th2 lymphocytes and monocytes of children with symptomatic transient hypogammaglobulinaemia of infancy (THI) and selective IgA deficiency (SIgAD). *Clin Exp Immunol* 2002;127:507-12.
39. Doğu F, İkinciöğulları A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr* 2004;46:120-24.
40. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, Roifman CM. The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr* 1998;133:144-46.
41. Ryser O, Morell A, Hitzig WH: Primary immunodeficiencies in Switzerland: First report of the national registry in adults and children. *J Clin Immunol* 1988;8:479-85.

42. 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.
43. Yorulmaz A. Primer immün yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi 2007, Konya.
44. Aghamohammadi A, Moein M, Farhoudi A. et al. Primary immunodeficiency in Iran: first report of national registry of PID in children and adults. J Clin Immunol 2002;22:375-80.
45. Kılıç SS, Tezcan I, Sanal Y, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases. Pediatr Int 2000;42:647-50.
46. Fineman SM, Rosen FS, Geha RS: Transient hypogammaglobulinemia, elevated immunoglobulin E levels and food allergy. J Allergy Clin Immunol 64:216,1979.
47. Tunç A. Süt çocuğunun geçici hipogammaglobülinemisi olan hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu tedavisinde pelargonium sidoides etkinliğinin değerlendirilmesi . Uzmanlık tezi 2010, Kayseri.
48. Matamoros Flori, Mila Llambi J, Espanol Boren T, Raga Borja S, Fontan Casariego G. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in Children and Adults. J Clin Immunol 1997;17:333-39.
49. Zelazko M, Carneiro-Sampaio M. Et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: first report from eight countries participating in the LAGID. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. J Clin Immunol 1998;18:161-66.

50. Patiroğlu T, Kürşad A, Kurtoğlu S, Poyrazoğlu H. Growth retardation in children with IgA deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:1035-38.
51. Koskinen S. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 1996;16:165-70.
52. Schaffer FM, Monteiro RC, Volanakis JE, Cooper MD. IgA deficiency. *Immunodeficiency Rev* 1991;3:15-44.
53. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21:303-9.
54. Heneghan MA, Stevens FM, Cryan EM, Warner RH, McCarthy CF. Celiac sprue and immunodeficiency states: a 25-year review. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:421-5.
55. Strober W, Sneller MC. IgA deficiency. *Ann Allergy* 1991;66:363-75.
56. 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;170:2765-75.
57. Blore J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *BMJ* 1989; 289: 516-17.
58. Di Renzo M, Pasqui AL, Auteri A. Common variable immunodeficiency: a review. *Clin Exp Med* 2004; 3: 211-217.
59. Castigli E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117: 740-746.
60. De Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, de la Rosa D et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745-53.

- 61.** Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine* 1985;64:145-56.
- 62.** Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-Linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 2002; 141:566-71.
- 63.** Shiroma N, Omi T, Hyakuna N, Ota T, Hasegawa H, Nagashima K. A case of X-linked agammaglobulinemia with progressive encephalitis. *Pediatr Neurol* 2004;31:371-373.
- 64.** Arslan D, Patiroğlu T, Kendirci M, Kurtoğlu S. X-linked agammaglobulinemia and isolated growth hormone deficiency. *Turk. J. Pediatr* 40: 609-612, 1998.
- 65.** Patiroğlu T, Akyıldız BN, Patiroğlu T E, Gulmez IY. Recurrent pulmonary alveolar proteinosis secondary to agammaglobulinemia. *Pediatr Pulmonolog* 2008;43: 710-13.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Türkan PATIROĞLU'na ait Humoral immün yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi” adlı çalışma, jürimiz tarafından Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 15.04.2010

İmza

Başkan: **Prof. Dr. Mustafa Kürşad ÖZTÜRK**

Üye: **Prof. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN**

Üye: **Prof. Dr. Selim KURTOĞLU**

Üye: **Prof. Dr. Hüseyin TUTKAK**

Üye: **Doç. Dr. Fulya TAHAN**

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Türkan PATIROĞLU'na ait Humoral immün yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 15.04.2010

İmza

Başkan: Prof. Dr. Mustafa Kürşad ÖZTÜRK.....

Üye: Prof. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN.....

Üye: Prof. Dr. Selim KURTOĞLU.....

Üye: Prof. Dr. Hüseyin TUTKAK.....

Üye: Doç. Dr. Fulya TAHAN.....