

## Primer İmmün Yetmezlikli Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi

Mehmet KILIÇ<sup>a1</sup>, Erdal TAŞKIN<sup>2</sup>, Ahmet SELMANOĞLU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji-İmmunoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>3</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, kliniğimizde primer immün yetmezlik tanısıyla izlenen hastaların klinik ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Şubat 2008-Mart 2014 tarihleri arasında pediatrik allerji ve immünoloji bölümünde primer immün yetmezlik tanısı konulan toplam 78 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Hastalarımızın %61.5'i (n=48) erkek, %38.5'i (n=30) kız idi. Hastaların tanı yaşları  $5.4 \pm 4.0$  (0.4-19) yıl ve şikayetlerinin başladığı yaş ise  $3.0 \pm 2.9$  (0.1-15) yıl olarak tespit edildi. Başvuru sebepleri sırasıyla; tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu %65.4 (n=51), üst solunum yolu enfeksiyonu %55.1 (n=43), gastroenterit %16.7 (n=13), oral kandidiyazis %9 (n=7), tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu %6.4 (n=5) ve egzema %6.4 (n=5) oranında kaydedildi. Hastalarımızın %71.8'ini (n=56) antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler içermekteydi. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları %10.3 (n=8), ağır kombine immün yetmezlikler %7.7 (n=6), diğer immün yetmezlikler %3.8 (n=3), kompleman eksiklikleri %3.8 (n=3) ve fagositik sistem bozuklukları ise %1.3 (n= 1) oranında idi.

**Sonuç:** Ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olmasından dolayı, primer immün yetmezlik hastalıkları sık görülmektedir. İmmün yetmezliklere bağlı komplikasyonların azaltılabilmesi için hekimlerin erken tanı ve tedavi açısından dikkatli olması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuklar, İmmün yetmezlik, Antikor eksikliği.

### ABSTRACT

#### The Retrospective Evaluation of Children with Primary Immunodeficiency Disease

**Objective:** In this study, we aimed to investigate of clinical and demographic characteristics in children with the diagnosis of primary immunodeficiency our clinic.

**Material and Method:** The medical records of 78 patients with primary immunodeficiency who are followed by department of pediatric immunology and allergy between February 2008 and March 2014 were evaluated retrospectively.

**Results:** 61.5% (n=48) of the patients were boys and 38.5% (n=30) were girls. The mean age at the diagnosis was  $5.4 \pm 4.0$  (0.4-19) years, the mean age at the beginning of symptoms was  $3.0 \pm 2.9$  (0.1-15) years. The clinical presentations were lower respiratory tract infections 65.4% (n=51), upper respiratory tract infections 55.1% (n=43), gastroenteritis 16.7% (n=13), oral candidiasis 9% (n=7), recurrent urinary tract infections 6.4% (n=5), and eczema 6.4% (n=5), respectively. 71.8% of patients (n=56) had immunodeficiency due to antibody deficiency. The ratios of the other immunodeficiencies were other well-defined immunodeficiency syndromes 10.3% (n=8), severe combined immunodeficiency 7.7% (n=6), other immune deficiencies 3.8% (n=3), complement deficiency 3.8% (n=3), and defects of phagocytic system 1.3% (n=1).

**Conclusion:** The incidence of primary immunodeficiency is high in our country, due to the high rate of consanguineous marriages. We thought that physician must be careful in terms of early diagnosis and treatment is necessary for reducing the complications due to immune deficiency.

**Key Words:** Children, Immunodeficiency, Antibody deficiency.

**P**rimier immün yetmezlikler, kalıtsal gen defektlerine bağlı olarak, immün sistemin işleyişinde bozukluklar ile ortaya çıkan, enfeksiyonlara hassasiyetin arttığı, otoimmün hastalık ve malignite oluşumuna yakınlıkla karakterize hastalıklardır (1). Primer immün yetmezliklerin gelişmiş ülkelerde toplumda görülme oranı 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir. Tüm primer immün yetmezlikler göz önüne alındığında bu hastalıkların insidansı 1/2000-10.000 canlı doğum

olarak bildirilmektedir (2-3). Genel olarak immün yetmezliklerin sınıflandırılması immünolojik fenotipe, yani ön planda tutulan immün sistem komponentine (T hücre, B hücre, fagositer sistem, kompleman) göre yapılmaktadır. Primer immün yetmezliklerin %50-60'ını B hücre, %15-29'unu kombine immün yetmezlikler, %10-15'ini T hücre defektleri, , %10-15'i fagositer sistem defektleri ve %1-3'ü kompleman sistem bozuklukları oluşturmaktadır. Ancak son yıllarda immün

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Mehmet KILIÇ, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji-İmmunoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
Tel: 0 424 2333555

Geliş Tarihi/Received: 05.09.2014

e-mail: drmkilic@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 08.10.2014

yetmezlik hastalıkları Uluslararası İmmün Yetmezlik Dernekleri Birliği (International Union of Immunodeficiency Societies, IUIS) tarafından kombine T ve B hücre immün yetmezlikleri, antikor eksiklikleri, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları, immün regülasyon bozuklukları, fagositer sistem hastalıkları, innate (doğal) immün sistem hastalıkları, otoinflamatuar hastalıklar ve kompleman eksiklikleri olmak üzere 8 grup altında sınıflandırılmaktadır. Primer antikor eksiklikleri en sık görülen primer immün yetmezlik grubudur. Selektif immünglobulin (Ig) A eksikliği ise en sık görülen immün yetmezlik olup 1/333-1/700 oranında görülmektedir (4-6).

Klasik primer immün yetmezlik hastalarının ortak klinik bulgusu enfeksiyonlara artmış hassasiyettir. Tekrarlayan, tedaviye iyi cevap vermeyen, komplikasyonlu enfeksiyonu olan, fırsatçı mikroorganizmalarla (kandida, aspergillus, nocardia, *Serratia marcescens*, *Pneumocystis jirovecii* gibi) enfeksiyonlara hassasiyeti olan, canlı aşılarda fatal veya yaygın enfeksiyon gelişen hastalarda immün yetmezliklerin araştırılması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca primer immün yetmezlik hastaları enfeksiyonlara hassasiyet yanında, allerjik hastalıklar, otoimmünite, otoinflamatuar veya hemofagositoz sendromları ile ortaya çıkabildiği de gösterilmiştir (5-7).

Bu çalışmada kliniğimizde primer immün yetmezlik tanısı almış olan çocukların anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulgularının ve immün yetmezlik tanılarının alt gruplara göre dağılımlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, çocuk allerji ve immünoloji bilim dalında Şubat 2008-Mart 2014 tarihleri arasında izlenen ve primer immün yetmezlik tanısı konulan hastalar dahil edildi. Hastaların anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bilgileri dosyalarından retrospektif olarak değerlendirildi. İmmün yetmezlik tanısı ile kliniğimizde izlenen hastaların ağırlık, boy, baş çevresi, yaş, cinsiyet, şikayetleri ve şikayetlerin başlama zamanı, daha önce geçirilen ciddi enfeksiyonlar, yıllık geçirilen enfeksiyon sayıları, ailede immün yetmezlik öyküsü, kardeşlerde immün yetmezlik öyküsü, anne-baba arasında akrabalık gibi anamnez bilgileri ayrıntılı olarak dosyalarına kaydedilmektedir. Birinci basamak immün yetmezlik tarama tetkikleri olarak; hemoglobin, hematokrit, mutlak lenfosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, trombosit sayısı, periferik eozinofil sayısı; serum IgA, IgM, IgG, IgE, anti HBs IgG, anti-tetanoz IgG, C3, C4, CH50, kan grubu, Anti-A, Anti-B, ASO düzeyleri ölçülmekte, deri prick testi ve ter testi yapılmaktadır. Endikasyon olması halinde reflü sintigrafisi, IgG subgrup düzeyleri, candidin deri testi, PPD testi, anti pnömokok IgG, CD düzeyleri (CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD16+56, CD45 RA, CD45 RO, HLA DR) değerlendirilmektedir. Kontrolde patolojik saptanan laboratuvar tetkikler tekrar

ölçülerek hastaların tanıları doğrulanmaktadır. Kliniğimizde immün yetmezlik düşünülen hastaların, tanı ve sınıflaması IUIS ve Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği (European Society for Immuno Deficiencies, ESID) kriterlerine göre yapılmaktadır (8, 9). Ailevi akdeniz ateşi (Familial Mediterranean Fever, FMF) hastalığının tanısı ise tel-haşomer tanı kriterlerinin değerlendirilmesi ve mutasyon analizi sonucuna göre konuldu.

Serum Ig düzeyleri ve IgG alt grupları, nefelometrik yöntemle (Date Behring Marburg GmbH, Germany) çalışıldı. Periferik lenfosit alt gruplarının analizi dört renkli akış sitometri (BD Facs Calibur, BD Calibur, BD Biosciences, San Jose, California, ABD) yöntemiyle yapıldı. Mutlak lenfosit sayısı bir yaşın altında  $3000/\text{mm}^3$ 'ten ve bir yaşın üzerinde  $1500/\text{mm}^3$ 'ten düşük ise lenfopeni, nötrofil sayısı  $1500/\text{mm}^3$ 'ten düşük ise nötropeni, periferik kanda  $450/\mu\text{L}$  ve üzerindeki değerler eozinofili olarak değerlendirildi. Serum Ig düzeyleri ve IgG alt grupları değerleri yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırıldı (10). Ayrıca prick test için Stallergenes SA (Antony, Fransa) firmasının standart aktivite ve konsantrasyondaki allerjen çözeltileri kullanıldı, negatif kontrole göre 3 mm veya daha fazla endürasyon varlığı pozitif kabul edilmiştir. Çalışma etik kurul komitesi tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel analiz: Tüm veriler bilgisayar ortamında "Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows 21.0) Chicago, USA" programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için; sayı (%), ortalama  $\pm$  standart sapma (minimum-maksimum) değer olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel analizde yüzde, ki-kare testi ve t-test kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya primer immün yetmezlik tanılı 78 çocuk hasta alındı. Hastalarımızın %61.5'i erkek (n=48), %38.5'i kız (n=30) idi. Araştırmaya alınan vakaların şimdiki yaşları  $8.5 \pm 5.3$  (0.7-23) yıl, şikayetlerinin başladığı yaş  $3.0 \pm 2.9$  (0.1-15) yıl, tanı yaşı  $5.4 \pm 4.0$  (0.4-19) yıl ve şikayetler ile tanı yaşı arasındaki geçen süre  $28.9 \pm 27.3$  (0.2-108) ay olarak saptandı. Primer immün yetmezlik tanısı konulan vakalarımızdan altısı  $\geq 18$  yaş idi. Hastalarda %30.8'inde (n=24) anne-baba arasında akraba evliliği ve %12.8'inde (n=10) ailede immün yetmezlik öyküsü olduğu tespit edildi. Çalışmaya alınan vakaların tam kan sayımları değerlendirildiğinde; %12.8'inde (n=10) eozinofili, %6.4'ünde (n=5) lenfopeni %6.4'ünde (n=5) nötropeni ve %2.6'ında (n=2) trombositopeni saptandı. Ayrıca hastalara uygulanan deri prick testi ve/veya alerjen spesifik IgE düzeyine göre %20.5'inde (n=16) inhalen ve/veya besin allerjenlerine karşı duyarlanma tepiti edildi (Tablo 1).

**Tablo 1. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri**

Özellik	
Cinsiyet n (%)	
Erkek	48 (61.5)
Kız	30 (38.5)
Hastaların şimdiki yaşı (yıl)*	8.5±5.3 (0.7-23)
Hastaların şikayetlerinin başladığı yaş (yıl)*	3.0±2.9 (0.1-15)
Hastaların tanı yaşı (yıl)*	5.4±4.0 (0.4-19)
Şikayetler ile tanı yaşı arasında geçen süre (ay)*	28.9±27.3 (0.2-108)
Ebeveynler arasında akraba evliliği n (%)	24 (30.8)
Ailede immün yetmezlik öyküsü n (%)	10 (12.8)
Deri prick testi sonucu n (%)	
Pozitif	16 (20.5)
Besin	5 (6.4)
Polenler	4 (5.1)
Akarlar	3 (3.8)
Kedi epiteli	2 (2.6)
Küf mantarları	2 (2.6)
Negatif	62 (79.5)
Tam kan sayımı n (%)	
Lenfopeni	5 (6.4)
Nötropeni	5 (6.4)
Eozinofili	10 (12.8)
Troboositopeni	2 (2.6)

\*Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)

Araştırmamızda en sık tanı konulan immün yetmezlikler sırasıyla; %71.8'inde antikor eksiklikleri, %10.3'ünde diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler, %7.7'inde ağır kombine immün yetmezlikler, %5.12'inde kompleman eksiklikleri, %3.8'inde diğer immün yetmezlikler, ve % 1.3'ünde fagositer işlev bozuklukları idi (Tablo 2). Çalışmaya alınan hastaların ikisi hariç, diğerlerine kliniğimizde tanı konuldu. Parsiyel Di George sendromu ve IL-12 ve IFN-gamma reseptör defekti olan hastalarımızın tanıları başka bir sağlık kuruluşunda konulmuştu, ancak izlemeleri kliniğimizde yapıldı. Hastaların polikliniğe başvurma nedenleri genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar idi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde en sık saptanan başvuru şikayetleri olarak; %65.4'ünde tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, %55.1'inde tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve %16.7'sinde persistant gastroenterit saptandı. Hastaların başvuru semptomlarının dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

Primer immün yetmezlik tanısı konulan hastalarda en sık eşlik eden patolojiler olarak; %29.5'inde allerjik hastalıklar, %23.1'inde kronik akciğer hastalığı (bronşektazi, bronşiolitis obliterans) ve %6.4'ünde kronik nötropeni tanısı konuldu. Primer immün yetmezlikli hasalarımızda eşlik eden diğer patolojiler ve prognoz Tablo 4'de verilmiştir. Araştırmaya alınan 78 hastanın, %93.6'sı yaşıyor, %6.4'ü öldü. Ölen hastalarımızın; üçü ağır kombine immün yetmezlik, biri Wiscott Aldrich sendromu idi. Ayrıca hastalarımızın %6.4'üne diğer sağlık kuruluşlarında kemik iliği transplantasyonu (üç ağır kombine immün yetmezlik, bir Wiscott Aldrich sendromu, bir Hiper IgE sendromu) yapıldı. Hiper IgE sendromu (DOCK-8 eksikliği) tanısı alan bir hastamızda izlem sırasında akut miyeloblastik lösemi gelişti.

**Tablo 2. Primer immün yetmezlik hastalıklarının dağılımı**

	n (%)
<b>Antikor eksiklikleri</b>	<b>56 (71.8)</b>
Yaygın değişken immün yetmezlik	11 (14.1)
IgA eksikliği	13 (16.7)
Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemi	15 (19.2)
IgM eksikliği	6 (7.7)
IgG alt grup eksiklikleri	7 (9.0)
X'e bağlı agamaglobulinemi	3 (3.8)
Polisakkarid antijenlerine yanıtızlık	1 (1.3)
<b>Ağır kombine immün yetmezlikler</b>	<b>6 (7.7)</b>
T-B+NK-	3 (3.8)
T-B-NK+	2 (2.6)
T-B+NK+	1 (1.3)
<b>Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler</b>	<b>8 (10.3)</b>
Ataksi telenjektazi sendromu	4 (5.1)
Kronik mukokutanöz kandidiyazis	2 (2.6)
Wiscott Aldrich sendromu	1 (1.3)
DiGeorge sendromu	1 (1.3)
<b>Diğer immün yetmezlikler</b>	<b>3 (3.8)</b>
Hiper IgE sendromu	2 (2.6)
Natural killer eksikliği	1 (1.3)
<b>Komplemaneksiklikleri</b>	<b>4 (5.1)</b>
Herediter anjiyoödem	3 (3.8)
Spesifik kompleman eksikliği	1 (1.3)
<b>Fagositer işlev bozuklukları</b>	<b>1 (1.3)</b>
IL-12 ve IFN-gama reseptör defekti	1 (1.3)

**Tablo 3. Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı**

Başvuru şikayeti	n (%)
Alt solunum yolu enfeksiyonları	51 (65.4)
Üst solunum yolu enfeksiyonları	43 (55.1)
Gastroenterit	13 (16.7)
Oral kandidiyazis	7 (9.0)
İdrar yolu enfeksiyonu	5 (6.4)
Egzema	5 (6.4)
Anjiyoödem	4 (5.1)
Sepsis	3 (3.8)
Menenjit	2 (2.6)
Tekrarlayan deri enfeksiyonları	2 (2.6)
Anal abse	2 (2.6)
Ürtiker	2 (2.6)
Beyin absesi	1 (1.3)

**Tablo 4. Primer immün yetmezlikli hasalara eşlik eden diğer patolojiler ve prognoz**

	n (%)
<b>Alerjik Hastalıklar</b>	<b>23 (29.5)</b>
Astım	9 (11.5)
Rinit	6 (7.7)
Besin allerjisi	4 (5.1)
Kronik ürtiker	2 (2.6)
Ürtiker anjiyoödem	2 (2.6)
<b>Kronik akciğer hastalığı</b>	<b>18 (23.1)</b>
Bronşektazi	15 (19.2)
Bronşiolitis obliterans	3 (3.8)
<b>Kollajen Doku Hastalıkları</b>	<b>3 (3.8)</b>
Ailevi Akdeniz Ateşi	2 (2.6)
Ailevi Akdeniz Ateşi+Juvenil Romatoid Artrit	1 (1.3)
<b>Down sendromu</b>	<b>3 (3.8)</b>
Hipotiroidi	2 (2.6)
Hemanjiyom	1 (1.3)
Epilepsi	2 (2.6)
Aort koarktasyonu	1 (1.3)
West sendromu	1 (1.3)
<b>Malignite</b>	<b>1 (1.3)</b>
Akut Miyelositer lösemi	1 (1.3)
<b>Kronik nötropeni</b>	<b>5 (6.4)</b>
Molluskum contagiosum	1 (1.3)
Kemik iliği taransplantasyonu uygulaması	5 (6.4)
<b>Prognoz</b>	<b>73 (93.6)</b>
Yaşıyor	73 (93.6)
Eksitus	5 (6.4)

## TARTIŞMA

Primer immün yetmezlik tanılı hastalıkların gelişmiş ülkelerde görülme oranı 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir. Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde bu hastalıkların tam insidansı bilinmemekle birlikte, özellikle otozomal resesif geçiş gösterenlerin daha sık görülmesi beklenmektedir (5, 6). Yorulmaz ve ark. (11) Konya'da yapmış oldukları bir çalışmada çocuk immünoloji ve allerji polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık %25'inde ve çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların ise yaklaşık %1'inde primer immün yetmezlik olduğunu bildirmişlerdir. Doğu Anadolu Bölgesinde bir prevalans çalışması yapılmamasına karşın primer immün yetmezliklerin sanıldığından daha sık olduğu düşünülebilir. Çocuklarda görülen primer immün yetmezliklerin dağılımını araştıran çalışmalarda antikor eksikliğinin en sık görülen alt grup olarak rapor edilmiştir (12-16). ESID araştırmasında toplam 35 merkezden toplanan 2386 immün yetmezlik vakasının %67'sinde antikor eksikliği olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada antikor eksikliği grubunun dağılımı incelendiğinde en sık %31.6 yaygın değişken immün yetmezlik, %11 oranında X'e bağlı agamaglobülinemi ve %9.2 oranında IgA eksikliği olduğu bildirilmiştir (17). Antikor eksikliği İran verilerine göre %32.3 (15), Latin Amerika'da %53.2 olarak saptanmıştır (18). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Yorulmaz ve ark. (11) primer immün yetmezlikli hastaların %92.8'de antikor eksikliği ve bunlarında içinde ise en sık % 51.2 oranında süt çocukluğunun geçici hipogamaglobülinemisi, %22.1 oranında selektif IgA eksikliği ve %14.5 oranında selektif IgM eksikliği; Kılıç ve ark. (16) ise primer immün yetmezlikler içinde birinci sırada %73.5 oranında antikor eksikliğini ve bu grup içinde de sırasıyla en sık %22.9 süt çocukluğunun geçici hipogamaglobülinemisi, %18.4 selektif IgA eksikliği ve %15.1 oranında IgG subgrup eksikliği olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise ülkemiz verilerine benzer şekilde primer immün yetmezlik vakalarımızda %71.8 oranında antikor eksikliği ve bu grubun içinde ise birinci sırada süt çocukluğunun geçici hipogamaglobülinemisi ve ikinci sırada selektif IgA eksikliği ve üçüncü sırada ise yaygın değişken immün yetmezlik tanısını tespit ettik. ESID verilerinde antikor eksikliği alt grubu dağılımının ülkemizdeki çocukluk yaş grubu verilerinden farklı olması ESID kayıt sistemine genetik tanısı doğrulanmış ve tüm yaş gruplarındaki hastaların (çocuk + erişkin) dâhil edilmesine bağlı olabilir.

Yapılan çalışmalarda genel olarak primer immün yetmezlikli vakalar içinde ikinci sırada diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler veya kombine immün yetmezliklerin olduğu bildirilmiştir (11, 16, 17). Araştırmamızda ise primer immün yetmezlikler içinde diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler ikinci en sık rastlanan alt grup idi ve bu grupta ise en sık ataksi telenjektazi sendromu teşhis edildi. Otozomal resesif bir hastalık olan ataksi telenjektazi yaklaşık 40.000-

100.000 doğumda bir görülmektedir. Klinik bulgular arasında ilerleyici serebellar ataksi, okülo-motor apraksi, telenjektazi, kas güçsüzlüğü, endokrin disfonksiyon ve immün yetersizlik yer alır. Ataksi telenjektazi, humoral ve hücrel immünitede değişik derecelerde bozukluklar ile seyredir. Yaş ilerledikçe immünolojik bozukluklarda artış izlenir. En sık izlenen humoral immün yetersizlik IgA eksikliği olup %80 oranında görülür. IgE eksikliği de benzer sıklıkta görülürken daha düşük oranda IgG eksikliği ve özellikle IgG2 eksikliği eşlik eder. Hücrel immünitede de bozukluklar değişken olup timusta gelişimsel defekt izlenebilmektedir (19, 20). Ataksi telenjektazi tanılı hastalarımızın %75'inde IgA, %100'ünde IgE ve %50'sinde IgG2 düşüklüğü saptandı. Ülkemizde geniş vaka serileri ile yapılan çalışmalarda; Yorulmaz ve ark. (11) primer immün yetmezlikli hastalar içinde ataksi telenjektazi sendromu sıklığını %0.8, Kılıç ve ark. (16) %1.5 oranında rapor etmişlerdir. Çalışmamızda ise primer immün yetmezlikli hastalar içinde ataksi telenjektazi sendromu sıklığının %5.1 gibi yüksek oranın olmasının nedeni olarak bölgemizde sık akraba evliliği ve/veya vaka sayısının diğer çalışmalara göre az olması düşünülebilir.

Primer immün yetmezliklerde sıklığı artmış enfeksiyonlar ilk başvuru semptomu olarak bildirilmiştir. İmmün yetmezlikli hastalarda genellikle süresi uzun, beklenenden ağır geçirilen, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ya da alışılmışın dışında ajanlarla oluşan enfeksiyonlar görülmektedir. Literatürdeki çalışmalarda primer immün yetmezlikli hastalarda genel olarak ilk başvuru semptomları olarak sırasıyla; tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, kronik diyare, persistan oral kandidiyazis olarak rapor edilmiştir (11, 21). Çalışmamızda ise ilk başvuru şikayeti olarak; en sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, ikinci sırada üst solunum yolu enfeksiyonları, üçüncü sırada kronik ishal ve dördüncü sırada persistan oral kandidiyazis saptadık. Primer immün yetmezlikli hastalarda otoimmün, hematolojik ve malign hastalıkların yanı sıra allerjik hastalıklara da eğilim olduğu bilinmektedir. Bazı olgularda allerjik semptomlar ilk başvuru nedeni olabilmektedir. İmmün yetmezlikli hastalarda solunum yolu allerjileri ve astım başta olmak üzere allerjik hastalıkların varlığına dikkati çeken pek çok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalarda IgA eksikliği ve IgG subgrup eksikliği sıklığı ön planda görünse de humoral yetmezlikler başta olmak üzere diğer immün yetmezlik durumlarında allerjik hastalıklara eğilim olduğu bildirilmektedir (22-25). Genel ve ark. (26) antikor eksikliği olan çocuklarda eşlik eden allerjik hastalıkları araştırdıkları çalışmada %44.1'inde deri testinde pozitifliği, %53.8'inde astım, 12.9'unda rinit, %7.5'inde allerjik deri hastalıklarını bildirmişlerdir. Kütükçüler ve ark. (27) IgA ve IgG subgrup eksikliği olan hastalarda atopi oranını %24 oranında bulunmuştur. Antikor eksiklerinin çoğunlukta olduğu çalışmamızda ise hastaların %20.5'inde deri testi pozitifliği, %29.5'inde

alerjik hastalıkların eşlik ettiğini tespit ettik. Bu veriler allerjik hastalığı olan olgularda rutin tetkikler ile birlikte immünolojik değerlendirmenin de yapılarak immün yetmezlikli olgularda tanı gecikmesine bağlı komplikasyonların önlenmesi yönünden büyük önem taşıdığını göstermektedir.

Ağır kombine immün yetmezlikli çocuklarda bakteriyel, viral, protozoal ve fungal ajanlarla ağır enfeksiyonlar sık görülmekte ve hastalar, immünolojik konsültasyon yapılmadığı takdirde genellikle hayatın ilk yılı içinde kaybedilmektedir. Aghamohammadi ve ark. (15) primer immün yetmezlik tanısı konulan vakalar içinde kombine immün yetmezlik oranını %22.3, Kirkpatrick ve Riminton (21) % 6.3, Leiva ve ark. (18) %9.5, ESID çalışmasında ise ağır kombine immün yetmezlik %1.2 oranında olduğu bildirilmiştir (17). Ülkemizde ise primer immün yetmezlikler arasında kombine immün yetmezlik oranı %2.3 ve %2 olarak rapor edilmiştir (11, 16). Çalışmamızda ise hastaların %8.9 da ağır kombine immün yetmezlik saptadık. Ek olarak Yorulmaz ve ark. (11) kombine immün yetmezlikli çocukların %84'de akraba evliliği öyküsü, %84 persistan ishal, %80'inde alt solunum yolu enfeksiyonu ve %80 tedaviye dirençli oral kandidiyazis tespit etmişlerdir. Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarımızın tümünde lenfopeni ve oral kandidiyazis, %83.3 alt solunum yolu enfeksiyonu, %66.6'da ebeveynler arasında akrabalık öyküsü vardı. Bu bulgulardan özellikle oral kandidiyazis ailelerin dikkatini çekmesi ve hekimler tarafından kolay saptanması nedeni ile uyarıcı bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Süt çocukluğu döneminde tedaviye dirençli ve tekrarlayan oral kandidiyazis ve lenfopenisi olan çocuklar T-hücre ve kombine immün yetmezlik açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

İmmün yetmezlik ile otoimmün hastalıklar birbirlerine zıt iki farklı tablo gibi görülmesine rağmen, gerçekte bu iki hastalık durumu aynı hastada bir arada görülebilmektedir. İmmün yetmezlikli hastalarda patojenlere yetersiz bir immün yanıt olmasına karşın, otoimmün hastalıklarda ise abartılı bir immün yanıt oluşmaktadır. İmmün yetmezlik ve otoimmünitenin birlikteliğinin nedeni multifaktöriyeldir. Otoimmün hastalıkların patogeneğinde; self toleransın bozulması, bakteriyel ve viral patojenleri eradike edecek etkin immün yanıtın olmaması nedeniyle oluşan kronik inflamasyonun sürekli disfonksiyonel T hücreleri ve innate immün yanıtı aktive etmesi, süperantijenlerin B

hücrelerinden otoantikor yapımını uyarması, apoptotik hücrelerin veya immün komplekslerin temizlenmesindeki yetersizlik, Fas-Fas ligand etkileşiminin bozulması sonucu lenfosit hemostazisinin'deki bozuklukların rol oynadığı bildirilmiştir. İmmün yetmezlik ile otoimmünite ve otoantikor birlikteliği daha çok humoral immün yetmezliklilerde görülmesine rağmen, T hücre bozukluklarında, kompleman eksikliklerinde ve fagositik sistem disfonksiyonunda da görülebilir. Bazen otoimmün bulgular immün yetmezliğin ilk belirtisi olabilir. Trombositopeni ve/veya hemolitik anemi gibi hematolojik bulgular sık görülen bulgular olmasına rağmen diğer otoimmün hastalıklarda görülebilmektedir (28, 29). Araştırmamızda X'e bağlı agamaglobulinemi hastalığı tanısı konulan bir vakada homozigot FMF ve juvenil romatoid artrit, yaygın değişken immün yetmezlikli bir hastada homozigot FMF ve herediter anjiyoödemli bir hastada ise FMF birlikteliği saptandı.

Primer immün yetmezliklerde tanının konulmasındaki gecikme komplikasyonların gelişmesine neden olabilmektedir. Özellikle yaygın değişken immün yetmezlikli hastalarda tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, kronik akciğer hastalığı ve bronşektazi gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (30). Çalışmamızda vakaların %23.1'de kronik akciğer hastalığı tespit ettik. Ayrıca yaygın değişken immün yetmezlikli hastaların tümünde komplikasyon olarak kronik akciğer hastalığı vardı. Primer immün yetmezliklerde erken tanı ile birlikte, düzenli intravenöz immunoglobulin replasmanının yanı sıra antibiyotik tedavisi, bronkodilatörler, lokal antiinflamatuvar ajanlar ve fizyoterapinin akciğer hasarının ilerlemesini önlemede rol oynadığı bildirilmiştir.

Sonuç olarak, akraba evliliği oranının yüksek olduğu bölgemizde; primer immün yetmezlikler içinde en sık antikor eksikliklerini ve en sık başvuru şikâyeti olarak da tekrarlayan alt ve üst solunum enfeksiyonlarını tespit ettik. Primer immün yetmezliklerin erken tanı ve tedavisi ölüm ve komplikasyon riskinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu açıdan immün yetmezlik hastalarının klinisyenler tarafından erken dönemde tanınması, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı komplikasyonların azaltılması ve uygun tedavi ile mortalitenin önlenmesi açısından önemli olduğunu bir kez daha vurgulanması amaçlandı.

## KAYNAKLAR

1. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS scientific committee. International Union of Immunological Societies. ClinExpImmunol 1999; 118: 1-28.
2. Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. JAMA 1997; 278: 1835-41.
3. Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: An experimental model for molecular medicine. Lancet 2001; 357: 1863-9.
4. Buckley RB. Primary immunodeficiency diseases. In: Adkinson NF, Holgate ST, Bochner BS, Lemanske RF, Buse W, Simons FE (eds). Middleton's Allergy Principles and Practice. 7th ed. China, Elsevier, 2009; 801-29.

5. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 776-94.
6. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 1-63.
7. de Vries E. Clinical Working Party of the European Society for Immuno deficiencies (ESID) Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol* 2006; 204-14.
8. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2014; 5: 1-33.
9. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93: 190-7.
10. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidimetrik yöntemle bakılan serum immunoglobulin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996; 39: 649-56.
11. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Reisli İ. Primer immune yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *AstımAlerji İmmünoloji* 2008; 6: 127-34.
12. Luzi G, Pesce AM, Rinaldi S. Primary immunodeficiencies in Italy. Data revised from the Italian Register of Immunodeficiencies-IRID (1977-88). *Allergol Immunopathol (Madr)* 1991; 19: 53-7.
13. Matamoros Flori N, Mila Llambi J, Español 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: 333-9.
14. Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, French M, Robertson D. The spectrum of primary immunodeficiency disorders in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 415-23.
15. Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, et al. Primary immunodeficiency disorders in Iran: update and new insights from the third report of the national registry. *J Clin Immunol* 2014; 34: 478-90.
16. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey-two centers study. *J Clin Immunol* 2013; 33: 74-83.
17. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, et al. ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research data base for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 306-12.
18. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, et al. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007; 27: 101-8.
19. Forte WC, Menezes MC, Dionigi PC, Bastos CL. Different clinical and laboratory evolutions in ataxia-telangiectasia syndrome: report off our cases. *Allergol Immunopathol* 2005; 33: 199-203.
20. Meyts I, Weemaes C, De Wolf-Peters C, et al. Unusual and severe disease course in a child with ataxia-telangiactasia. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 330-3.
21. Kirkpatrick P, Riminton S. Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand. *J Clin Immunol* 2007; 27: 517-24.
22. Chen CF, Wu KG, Hsu MC, Tang RB. Prevalence and relationship between allergic diseases and infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 2001; 34: 57-62.
23. de Moraes Lui C, Oliveira LC, Diogo CL, Kirschfink M, Grumach AS. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 195-202.
24. Costa Carvalho BT, Nagao AT, Arslanian C, et al. Immunological evaluation of allergic respiratory children with recurrent sinusitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 534-8.
25. Mısırlıoğlu ED, Giniş T, Doğru M, ve ark. Allerji kliniğinde izlenen hastalarda primer antikor eksiklikleri. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2010; 4: 219-3.
26. Genel F, Can D, Yılmaz N, ve ark. Antikor eksikliği olan çocuklarda allerji sıklığı. *Asthma Allergy Immunol* 2009; 7: 174-9.
27. Kutukculer N, Karaca NE, Demircioglu O, Aksu G. Increases in serum immunoglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 167-73.
28. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR. Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases. *Scand J Immunol* 2010; 71: 317-28.
29. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Tolerance and autoimmunity: lessons at the bedside of primary immunodeficiencies. *Adv Immunol* 2007; 95: 51-82.
30. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin the rapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immuno pharmacol* 2004; 4: 745-53.