

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARDA TANIMLAYICI ÖYKÜ  
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. FADİME CEYDA ELDENİZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2021**



**KONYA, 2021**

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARDA TANIMLAYICI ÖYKÜ  
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. FADİME CEYDA ELDENİZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF. DR. İSMAİL REİSLİ**

**KONYA, 2021**

## TEŞEKKÜR

Bilgisinden her zaman yararlandığım, uzmanlık eğitimim ve tezimi yazma süresince yaptığı katkı ve desteklerden dolayı Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. İsmail Reisli'ye,

YetiŐmemde emeği olan Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Asistanlık dönemimde beraber çalıştığım yan dal asistanı, asistan, hemŐire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecinde ve tez yapım aşamasında büyük yardımları olan aileme teşekkür ederim.

Haziran, 2021

DR. FADİME CEYDA ELDENİZ

## ÖZET

### PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARDA TANIMLAYICI ÖYKÜ ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. FADİME CEYDA ELDENİZ

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2021

**Amaç:** Çalışmanın amacı; primer immün yetmezlik (PİY) tanısında kullanılan 10 uyarıcı işaretin tanıda yeterli olup olmadığını belirlemek, PİY erken tanısı için uyarıcı olabilecek bu 10 uyarıcı işarete eklenebilecek başka işaretlerin olma olasılığını araştırmak ve literatüre katkı sağlamaktır.

**Yöntem:** Bu çalışma Haziran 2020 ile Aralık 2020 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğinde takipli primer veya sekonder immün yetmezlik tanılı 162 hastanın aileleri alınmıştır. Bu ailelere Jeffrey Model Vakfı'nın geliştirdiği PİY uyarıcı işaretlerini içeren sorularla birlikte özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerini içeren sorulardan oluşan bir anket uygulanmıştır. Aynı anket tanımlanmış bir primer/sekonder immün yetmezliği olmayan (sağlıklı) 200 çocuğun ailesine uygulanmış ve böylece kontrol grubu oluşturulmuştur. İstatistiksel analizler için SPSS programı kullanıldı ve  $p < 0,05$  olması anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Katılımcıların 98'i (%27,1) PİY, 64'ü (%17,7) sekonder immün yetmezlik (SİY) grubunda yer alırken; kontrol grubu 200 (%55,2) katılımcıdan oluşuyordu. PİY grubunun  $(3,36 \pm 1,65)$  ve SİY grubunun JMF puanları  $(3,72 \pm 1,12)$ ; kontrol grubunun JMF puanından  $(0,34 \pm 0,61)$  anlamlı derecede yüksekti, ( $p < 0,05$ ). JMF uyarıcı işaretleri değerlendirildiğinde, literatürden farklı olarak, intravenöz antibiyotik gereksinimi (%82,7) ve yılda ikiden fazla alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsünden (%64,3) sonra üçüncü uyarıcı işaret olarak etkisiz veya iki aydan daha uzun süreli oral antibiyotik kullanımı bulunmuştur (%45,9). JMF'in 10 uyarıcı işaretine ilave olarak bizim PİY grubumuzda, SİY ve kontrol gruplarına göre ebeveyn akrabalığı, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısı sonra lenfadenopati ve ailede tüberküloz öyküsünü istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

**Sonuç:** PİY'lerin erken tanısında JMF uyarıcı işaretleri önemlidir. Ancak değişik toplumlarda ek uyarıcı işaretlerine gereksinim olduğu kanaatindeyiz. Çalışmamıza göre PİY

ile ilgili JMF işaretlerine ek olarak ebeveyn akrabalığı, BCG aşısı sonra lenfadenopati ve ailede tüberküloz öyküsünün de uyarıcı işaret olabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Primer İmmün Yetmezlik, 10 Uyarıcı İşaret, Çocuk



## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF DESCRIPTIVE HISTORY CHARACTERISTICS IN CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

DR. FADİME CEYDA ELDENİZ  
SPECIALITY THESIS, KONYA, 2021

**Objective:** Objectives of this study are to determine whether 10 warning signs used for diagnosis of primary immunodeficiency (PID) are sufficient for diagnosis, to investigate possibility of additional signs to add to these 10 warning signs which may be alarming for early diagnosis of PID, and to make contribution to the literature.

**Method:** This prospective study was conducted between June 2020 ve December 2020. Parents of 162 children who were being followed-up in Necmettin Erbakan University Pediatric Allergy ve Immunology Outpatient Clinic ve diagnosed with primary or secondary immunodeficiency were included in this study. In addition to questions concerning warning signs for PID which were developed by Jeffrey Modell Foundation, these parents were asked to fill a survey comprised of questions concerning personal and family histories. Same survey was applied to parents of 200 children with no described primary/secondary immunodeficiency (healthy), and the control group was thus constituted. SPSS program was used for statistical analyses and a  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** Of the participants; 98 (27.1%) were in the PID group and 64 (17.7%) in the secondary immunodeficiency (SID) group, whereas the control group was comprised of 200 (55.2%) participants. JMF scores of the PID group ( $3.36 \pm 1.65$ ) and SID group ( $3.72 \pm 1.12$ ) were significantly higher compared to JMF score of the control group ( $p < 0.05$ ). Considering the JMF warning signs, unlike reported in the literature, the third most common warning following need for intravenous antibiotics (82.7%) and history of two or more lower respiratory tract infections within 1 year (64.3%) was found to be being two or more months on oral antibiotics (45.9%). In addition to the 10 warning signs of JMF, we found consanguinity, lymphadenopathy following Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination and family history of tuberculosis to be statistically significant in our PID group, compared to the SID and control groups.

**Conclusion:** JMF warning signs are important for early diagnosis of PIDs. However, we are in thought of that additional warning signs are needed in different societies. According to our study, we hypothesize that, in addition to JMF signs for PID, consanguinity,

lymphadenopathy following BCG vaccination and family history of tuberculosis may also be warning signs.

**Keywords:** Primary Immunodeficiency, 10 Warning Signs, Child



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iv
TABLOLAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 İmmün Sisteme Giriş.....	2
2.2 Primer İmmün Yetmezlikler .....	3
2.2.1 Epidemiyoloji .....	4
2.2.2 PİY Sınıflaması .....	5
2.2.3 PİY Hastalıklarının Klinik Bulguları .....	13
2.2.4 PİY Hastalıklarında Laboratuvar Bulguları .....	18
2.2.5 PİY Tanı .....	19
2.2.6 PİY Tanısında Yol Gösterici Ve Uyarıcı İşaretler .....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
3.1 İstatistiksel Analiz .....	22
4. BULGULAR .....	24
4.1 Grupların JMF Puanlarının Karşılaştırılması .....	27
4.2 Grupların Diğer Klinik Bulgu Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	35
4.3 Grupların Özgeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	38
4.4 Grupların Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	43
4.5 PİY ve SİY Gruplarının Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	45
4.6 PİY Grubunun Tanısal Özelliklerinin Değerlendirilmesi .....	48
4.7 Bulguların Özeti. ....	49
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR.....	65
7. KAYNAKLAR.....	66

## TABLULAR

<b>Tablo 2.1.</b> PİY Hastalıklarının Sınıflandırılması .....	5
<b>Tablo 2.2.</b> Selüler ve Hümorale İmmüniteyi Etkileyen İmmün Yetmezlikler .....	6
<b>Tablo 2.3.</b> Sendromik Özelliklerle İlişkili Kombine İmmün Yetmezlikler .....	7
<b>Tablo 2.4.</b> Antikor Eksiklikleri .....	8
<b>Tablo 2.5.</b> İmmün Disregülasyon Hastalıkları .....	9
<b>Tablo 2.6.</b> Konjenital Fagosit Defektleri .....	10
<b>Tablo 2.7.</b> İntrinsik ve Doğal İmmünitede Defektler.....	10
<b>Tablo 2.8.</b> Otoinflamatuar Hastalıklar .....	11
<b>Tablo 2.9.</b> Kompleman Eksiklikleri.....	12
<b>Tablo 2.10.</b> Kemik İliği Yetmezliği.....	12
<b>Tablo 2.11.</b> Primer İmmün Yetmezliklerin Fenokopileri .....	13
<b>Tablo 4.1.</b> PİY, SİY ve Kontrol Grubunun JMF Puanı Dağılımları .....	28
<b>Tablo 4.2.</b> Jeffrey Modell Foundation'a Göre Grupların Uyarıcı İşaret Dağılımı .....	31
<b>Tablo 4.3.</b> PİY Grubunda En Yol Gösterici Bulgular.....	33
<b>Tablo 4.4.</b> JMF'nin 10 uyarıcı işaret bulgularının OR, sensitivite ve spesifiteleri .....	34
<b>Tablo 4.5.</b> Grupların Diğer Klinik Bulgu Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 4.6.</b> Grupların Akrabalık Derecesi Oranları .....	44
<b>Tablo 4.7.</b> Grupların Soy Geçmiş Özelliklerine Göre Dağılımı .....	45
<b>Tablo 4.8.</b> PİY ve SİY Takibi İle İlgili Parametreler.....	46
<b>Tablo 4.9.</b> PİY ve SİY Grubunun IgG Dağılımı.....	46
<b>Tablo 4.10.</b> PİY ve SİY Grubunun IgA Dağılımı.....	47
<b>Tablo 4.11.</b> PİY ve SİY Grubunun IgM Dağılımı .....	47
<b>Tablo 4.12.</b> PİY ve SİY Grubunun IgE Dağılımı .....	48
<b>Tablo 4.13.</b> Klasik PİY ve SİY Sınıflaması.....	48
<b>Tablo 4.14.</b> IUIS'a göre PİY Sınıflaması (2020) ve sınıfların JMF puanları .....	49

## ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Katılımcıların cinsiyet dağılım oranı .....	24
Şekil 4.2. Katılımcıların PİY, SİY ve kontrol grubuna göre dağılım sayısı.....	25
Şekil 4.3. Katılımcıların PİY, SİY ve kontrol grubuna göre yaş ortalamaları .....	25
Şekil 4.4. Katılımcıların PİY ve SİY grubuna göre yaş ortalamaları .....	26
Şekil 4.5. Katılımcıların PİY, SİY ve kontrol grubuna göre cinsiyet dağılım sayısı .....	27
Şekil 4.6. PİY, SİY ve Kontrol Grubunun JMF Puanı Dağılımları .....	28
Şekil 4.7. PİY ile SİY grubunda JMF puanı için ROC eğrisi .....	35
Şekil 4.8. PİY, SİY ve kontrol grubuna göre doğum şekli dağılımı .....	39
Şekil 4.9. PİY, SİY ve kontrol grubuna göre doğum ağırlığı dağılımı .....	40
Şekil 4.10. PİY, SİY ve kontrol grubuna göre doğum haftası dağılımı .....	40
Şekil 4.11. PİY, SİY ve kontrol grubuna göre anne sütü alım süresi dağılımı .....	41
Şekil 4.12. PİY, SİY ve kontrol grubuna göre hastaneye yatış oranlarının dağılımı .....	42
Şekil 4.13. PİY, SİY ve kontrol grubuna göre hastaneye ilk yatış zamanının (aya göre) ortalaması .....	43

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**ADA:** Adenozin Deaminaz

**$\alpha$ :** Alfa

**AID:** Activation Induced Cytidine Deaminase

**AKİY:** Ağır kombine immün yetmezlik

**ALPS:** Autoimmune Lenfoproliferatif Sendrom

**APECED:** Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy

**APLAID:** Otoenflamasyon PLCy2-ilişkili antikor eksikliği ve immün disregülasyon

**ASYE:** Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu

**AT:** Ataksi-Telenjektazi

**BAFF:** B-Cell Activating Factor

**BCG:** Bacillus Calmette-Guérin

**BCL:** B-cell lymphoma 2

**BLNK:** B cell linker protein

**$\beta$ :** Beta

**CARD 11:** Caspase associated recruitment domain 11

**CD:** Yüzeysel farklılaşma antijeni

**CHARGE:** Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness, Extremity abnormalities

**CTLA4:** Sitotoksik T lenfosit protein 4

**CVID:** Common Variable Immune Deficiency

**DCLRE1C:** DNA Cross Link Repair 1C

**DNA:** Deoksiribo Nükleik Asit

**DNA-PKcs:** DNA-bağımlı proteinkinaz katalitik alt ünitesi

**DSAI:** Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte

**DOCK:** Deducator of cytokinesis

**EBV:** Epstein-Barr virüsü

**ESID:** European Society for Immunodeficiencies

**EDA-ID:** Anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency

**$\gamma$ :** Gamma

**Fox:** Forkhead box

**G-CSF:** Granulocyte-colony stimulating factor

**GİS:** Gastrointestinal Sistem  
**GOF:** Gain of function  
**HAX-1:** HCLS1-associated protein X1  
**HİES:** Hiper IgE sendromu  
**HOIL-1:** İmmün yetmezlik, otoenflamasyon ve amilopektinozis  
**ICF:** The immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies  
**ICOS:** Inducible T-cell Costimulator  
**ICOSL:** Inducible T-cell costimulator ligand  
**IFN:** İnterferon  
**Ig:** İmmünoglobulin  
**IKBKB:** Inhibitor Of Nuclear Factor Kappa B Kinase Subunit Beta  
**IL:** İnterlökin  
**IL-7R $\alpha$ :** İnterlökin-7 reseptör alfa  
**IPEX:** Immunodysregulation poliendokrinopati enteropati X'e bağlı  
**IRAK 4:** Interleukin-1 receptor-associated kinase 4  
**ISG15:** İnterferon ile uyarılmış protein 15  
**ITK:** Interleukin-2-inducible T-cell kinase  
**IUIS:** International Association of Immunology Societies  
**IV:** İntravenöz  
**İBH:** İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı  
**JAK:** Janus family kinase  
**JMF:** Jeffrey Modell Foundation  
**KİY:** Kombine immün yetmezlik  
**KREC:** Kappa rekombinasyon eksizyon çemberleri  
**LAD:** Lökosit adezyon defekti  
**LAP:** Lenfadenopati  
**LAT:** Linker for Activation of T Cells (T Hücre Aktivasyonu İçin Bağlantı Proteini)  
**LOF:** Loss-of-Function  
**LRBA:** Lipopolysaccharide- responsive and beige-like anchor protein  
**MALT1:** Mucosa associated lymphoid tissue 1  
**MCM:** Minichromosome maintenance complex component  
**MHC:** Majör histokompatibilite kompleksi

**MIRAGE:** Myelodysplasia, infection, restriction of growth, adrenal hypoplasia, genital phenotypes, enteropathy

**MyD88:** Myeloid differentiation primary response gene 88

**NEMO:** NFKB essential modulator

**NFKB:** Nükleer faktör kapa beta

**NK:** Natural Killer

**NPV:** Negatif tahmin değeri

**OR:** Odds ratio

**OR:** Otozomal resesif

**PAPA:** Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, and Acne

**PGM3:** Fosfoglukomutaz 3

**PIY:** Primer İmmün Yetmezlik

**PPV:** Pozitif tahmin değeri

**Rac2:** Ras-related C3 botulinum toxin substrate 2

**RAG:** Recombination activating gene

**RALD:** RAS-ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalığı

**RNA:** Ribonükleik asit

**SD:** Standart deviasyon

**SIY:** Sekonder İmmün Yetmezlik

**STAT:** Sinyal Aktarım ve Transkripsiyon Aktivasyonu-protein

**STK4:** Serin Treonin Kinaz 4

**TACI:** Transmembrane activator and CAML interactor

**TCR:** T cell receptor

**TREC:** T hücre reseptör eksizyon çemberi

**TÜİK:** Türkiye İstatistik Kurumu

**TRAPS:** Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome

**TyK 2:** Tyrosine-protein kinase 2

**UNG:** Uracil (DNA) Glycosylase

**WAS:** Wiskott-Aldrich sendromu

**WASP:** Wiskott Aldrich Syndrome Protein

**WIP:** WASP-interacting protein

**WBC:** Beyaz Kan Hücresi

**WHIM:** Warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome

**XLF:** XRCC4-like factor

**XRCC4:** X-ray repair cross-complementing protein

**XLP:** X'e bağlı Lenfoproliferatif Hastalık

**ZAP:** zeta zincir ilişkili protein kinaz



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer immün yetmezlikler (PİY) konusunda kampanyalar düzenleyen ve bu konuda farkındalığı artırmaya çalışan 1993 yılında ortak uzman görüşlerinin onayı ile Jeffrey Modell Foundation (JMF) isimli bir vakıf kurulmuştur. Amerika merkezli bu vakfın geliştirdiği PİY yönünden uyarıcı bulgulara göre, aşağıdaki durumlardan en az ikisinin olması, bir çocuk hastanın PİY hastalıkları açısından değerlendirilmesini gerektirir:

1. 1 yıl içinde  $\geq 4$  yeni kulak enfeksiyonu
2. 1 yıl içinde  $\geq 2$  ciddi sinüs enfeksiyonu
3. Etkisi az olan ya da  $\geq 2$  aydan uzun süreli oral antibiyotik tedavisi alması
4. 1 yıl içinde  $\geq 2$  pnömoni atağı
5. Bebeğin kilo alamaması veya normal büyümemesi
6. Tekrarlayan, derin deri ve organ apseleri
7. Ağız içinde persistan pamukçuk veya deride fungal enfeksiyon
8. Enfeksiyonun temizlenmesi için intravenöz antibiyotik gereksinimi
9. Septisemi dâhil olmak üzere  $\geq 2$  derin yerleşimli enfeksiyonlar
10. Ailede PİY öyküsü

Kliniklere sık hastalanma yakınması ile başvuran çocuklardan iyi bir öykü alınmalı, klinik özellikleri iyi araştırılmalı, ayrıntılı fizik muayeneye ek olarak Jeffrey Modell Vakfı tarafından tanımlanan PİY'in 10 uyarıcı işareti değerlendirilmelidir. Bu yaklaşım PİY hastalarının erken tanısı mümkün kılacak ve böylece hastalarımıza organ hasarı oluşmadan önce, erken ve etkin tedavi olanağı sunulmuş olacaktır.

Bu çalışmanın amacı; PİY tanısında kullanılan 10 uyarıcı işaretin tanıda ne denli önem taşıdığını ve yeterli olup olmadığını belirlemek ve PİY erken tanısı için uyarıcı olabilecek ve bu 10 uyarıcı işarete eklenebilecek başka işaretlerin olma olasılığını araştırmak ve bu konuda literatüre katkı sağlamaktır.

Uzmanlık tez çalışması hakkında Fakültemiz İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulunun 19 Haziran 2020 tarihinde aldığı karar sayısı:2020/2599'dur.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 İmmun Sisteme Giriş

Vücudumuzda bağışıklık sistemi (immün sistem); enfeksiyon etkenlerine ve yabancı antijenlere karşı savunmayı sağlayan hücreler, hücre reseptörleri, bağcıkları, dokular, serumda bulunan eriyik proteinler, sitokinler ve moleküllerden oluşur. Bu hücrelerin ve moleküllerin enfeksiyona yol açan mikroorganizmalara, yabancı olarak algıladıkları antijenlere karşı düzenli olarak verdikleri tepki ‘immün yanıt’ olarak adlandırılır. İmmünoloji, immün sistemi ve vücuda giren yabancı antijenlere ve hatta bazen kendi öz antijenlerimizi yok ederek onlara karşı verdiği immün yanıtları inceleyen bir bilim dalıdır (Camcıoğlu, 2020).

Vücuda giren enfeksiyöz veya toksik etkenlere karşı, bağışıklık sistemi üç savunma katmanı ile savunmayı sağlar. Bunlar özgül olmayan bağışıklık, doğal bağışıklık ve edinsel bağışıklık olarak adlandırılır (Camcıoğlu, 2020).

Savunmanın ilk basamağı özgül olmayan bağışıklıktır. Belirli bir enfeksiyon ajanına yönelik olmayan koruyucu mekanizmalar özgül olmayan bağışıklık (non-spesifik immünite) olarak adlandırılır. Bu bağışıklığın temeli dış ortamla temasta olan vücut yüzeylerinin mekanik, kimyasal ve biyolojik engellemeleridir (Camcıoğlu, 2020).

Savunmanın ilk basamağındaki engellerin aşılması durumunda, dokulara ya da dolaşıma giren antijenler, ‘doğal bağışıklık’ sistemi ile karşılaşır. Fagositler, doğal öldürücü (natural killer-NK) hücreler ve kompleman sisteminin proteinlerini de içeren bazı plazma proteinleri bu aşamada yer alırlar. Doğal bağışıklık sisteminin tüm mekanizmaları, mikropları yabancı olarak tanır ve tepki verirler. İmmün yanıt, önce doğal bağışıklık ve daha sonra edinsel bağışıklık sistemi tarafından ardışık olarak yönetilir. Doğal ve edinsel bağışıklık sistemleri çok çeşitli molekül ve hücreleri barındırır (Camcıoğlu, 2020).

Doğuştan gelen sistem, patojene özgü kalıpların ve doku hasarıyla ilgili moleküllerin tanınması yoluyla ilk karşılaşmada patojenleri hedef alır. Doğuştan gelen bağışıklık, deri ve mukoza gibi anatomik bariyerleri ve ortamı sürekli olarak örnekleyen dendritik hücreler gibi sentinel (gözcü) hücreleri içerir. Patojenlerle karşılaşıldığında, örüntü tanıma reseptörleri aktive edilerek sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına yol açar. Bunlar bağışıklık sistemini tetikleyerek nötrofiller ve makrofajlar gibi hücreleri

bölgeye çeker. Kompleman dizisi, üç farklı mekanizmadan biri aracılığıyla aktive edilebilir:

1. Antijen-antikor kompleksleri (klasik yol),
2. Patojen membran üzerinde kompleman protein 3'ün aktivasyonu (alternatif yol),
3. Bakteriyel patojenleri karakterize eden mannoz kalıntıları (lektin yolu).

Bu hücre ve salgısal nitelikteki doğuştan gelen bağışıklık mekanizmaları, patojenleri yakalamayı ve ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır (O'Keefe ve ark., 2016).

Uyarlanabilir (adaptif, edinsel) bağışıklık sistemi, patojenlere karşı yönlendirilmiş spesifik (özgül) bir yanıt oluşturmak için birkaç gün gerektirir ve immünolojik bellek ile sonuçlanır. Böylece sonraki karşılaşmalarda immün yanıtın, daha önce karşılaştığı patojenlere hızla ve güçlü bir şekilde oluşması sağlanmış olur. Edinsel bağışıklığın birincil bileşenleri T ve B lenfositleridir. B lenfositleri antikor üretir ve bunu T hücrelerinin uyarısı ve yönlendirmesi ile gerçekleştirir (O'Keefe ve ark., 2016).

PİY hastalıkları, doğuştan ve özgül immün yanıtların farklı bileşenlerini etkileyen birçok genetik bozukluğu ifade etmektedir (Amaya-Urbe ve ark., 2019).

## **2.2 Primer İmmun Yetmezlikler**

PİY hastalıkları, 400'den fazla doğuştan gelen bağışıklık hatalarından oluşan ve sayısı her geçen gün artan bir hastalık grubudur (Tangye ve ark., 2020). Bu hastalıklar, bebeklik döneminde ortaya çıkan ölümcül bozukluklardan, yetişkin yaşlarda teşhis edilen daha az şiddetli bozukluklara kadar değişkenlik gösterir. PİY tanılı hastaların çoğu, tekrarlayan veya kronik enfeksiyonlar, antibiyotik tedavisine genellikle zayıf yanıt veren, enfeksiyonlarla başvurur. Etkilenen hastaların büyük bir yüzdesi çocuklardır ve hastaların ancak %40'ı 18 yaşın altında PİY tanısı almıştır (Patel, 2018).

PİY'in erken tanınması ve teşhisi, hasta prognozu ve yaşam kalitesi için önemlidir. Bununla birlikte, PİY genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar geçirene kadar tespit edilmez. Çocukluk çağında semptomların başlaması ile yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) tanısı arasında geçen süre ortalama 4,5 yıldır (Yorulmaz, 2007). Yetişkin çalışmasında (CVID) tanısındaki gecikme  $107 \pm 95,6$  ay olarak tespit edilmiş (Çalışkaner ve ark., 2016). Tanıda gecikme süresinde tekrarlayan enfeksiyonlar ve yanlış yönetilen hastalık, organ hasarlarına, komplikasyonlara, morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bu nedenle asıl olan, mümkün olduğu kadar erken yaşta ve hatta klinik semptomlar

başlamadan önce PİY tanısını koymaktır (Orange ve ark., 2016). Erken tanı ve etkin tedavi, kabul edilebilir uzun vadeli sonuçlar için çok önemlidir. Bunları ömür boyu süren hastalıklar olarak değerlendirdiğimizde mali yük çok fazladır ve uzun dönem takibin önemi de ortaya çıkar (Gupta, 2019).

### **2.2.1 Epidemiyoloji**

PİY hastalıkları, teşhis edilmedikleri ve tedavi edilmedikleri takdirde kronik, ciddi ve sıklıkla yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarla sonuçlanan bağışıklık sisteminin genetik kusurlarıdır. Son araştırmalar, PİY'in daha önce tahmin edilenden daha yaygın olabileceğini ve tüm türler ve çeşitler göz önüne alındığında nüfusun %1 kadarının PİY'den etkilenebileceğini göstermiştir (Modell ve ark., 2018).

PİY'in kesin prevalansı, yeni doğanlarda tarama programları, ulusal kayıtlar veya birçok ülkede resmi sağlık verilerinin eksikliği nedeniyle belirsizdir. Bununla birlikte Avustralya, Kuzey Amerika ve Avrupa popülasyonlarında PİY sıklığı yaklaşık on binde bir olarak rapor edilmiştir. Yüksek akrabalık oranlarının ve akraba evliliğinin daha çok olduğu yerlerde prevalansın daha çok olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde ve Orta Doğu bölgesinde PİY prevalansına ilişkin veri yetersizdir (Galal ve ark., 2019).

Bir zamanlar PİY hastalıklarının nadir olduğuna inanılıyordu ve 1989'da birincil antikör eksikliği için 50.000'de bir ile iki gibi bildirilen insidans oranı vardı. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 10.000 hanede yapılan bir telefon araştırmasına göre, PİY prevalansının 1200 hastada bir olduğu tahmin ediliyor (O'Keefe ve ark., 2016). ABD'deki sağlık hizmetleri veri tabanlarından (MarketScan veri tabanları) elde edilen verilere göre, 2001 ve 2007 arasında, herhangi bir PİY teşhisinin yaygınlığı özel sigortalılar arasında 100.000'de 38,9'dan 50,5'e ve kamu sigortalılar arasında 100.000'de 29,1'den 41,1'e yükseldi (Kobrynski ve ark., 2014). Günümüzde ABD'nde PİY prevalansının her 1200-2000 kişide bir olduğu tahmin edilmektedir ve ABD'de yaklaşık 250.000 PİY hastası vardır (Patel, 2018).

Kayıt verilerinin ve epidemiyolojik araştırmaların analizi, dünya çapında altı milyon kadar insanın PİY ile yaşadığını ve çoğunluğunun teşhis edilmediğini tahmin etmektedir. Rastgele seçilen telefon numaraları ile yapılan bir araştırma ABD'de 150.000-360.000 kadar kişiye PİY teşhisi konduğunu göstermiştir. Bu veriler, PİY prevalansının muhtemelen hafife alındığını ortaya koymaktadır, bu da çoğu doktorun, pratisyenlik

kariyerleri süresince PİY'li hastalarla karşılaşma olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir (Orange ve ark., 2016).

Ülkemizde PİY hastalıklarının sıklığına yönelik yapılan çalışmalar kısıtlı olduğu için, PİY hastalıklarının insidansı net olarak bilinmemektedir. Akriba evliliği oranının ülkemizde fazla olması nedeniyle tüm dünyadaki insidans rakamlarına oranla ülkemizdeki PİY hastalıkları oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ülkemizde bulunan iki merkezin yaptığı bir çalışmada, PİY hastalıklarının sıklığı 30,5/100000 olarak tespit edilmiştir (Kilic ve ark., 2013). Ülkemizde Baştürk ve arkadaşlarının yaptığı, okul çağında bulunan 20331 sağlıklı çocuk üzerindeki çalışmada, selektif IgA eksikliği prevalansı 1/188 olarak bildirilmiştir (Baştürk ve ark., 2011). Yapılan bir çalışmada Konya ilinde yaklaşık 1/10000 oranında ağır kombine immün yetmezlikli (AKİY) bebek doğduğu söylenmiştir (Yorulmaz, 2007).

### 2.2.2 PİY Sınıflaması

PİY hastalıklarının güncel sınıflaması, Tablo 2.1-2.11'de gösterilmiştir (Bousfiha ve ark., 2020).

**Tablo 2.1.** PİY Hastalıklarının Sınıflandırılması

- 
- Hücresel (selüler) ve humoral immüniteyi etkileyen immün yetmezlikler
    - Ağır kombine immün yetmezlikler, CD(Yüzey farklılaşma antijeni)3 T hücre lenfopeni ile
    - Kombine immün yetmezlikler
  - Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler
  - Antikor eksiklikleri
    - Hipogamaglobulinemi
    - Diğer antikor eksiklikleri
  - İmmün disregülasyon hastalıkları
    - Hemofagositik lenfohistiyositoz ve Epstein-Barr virüsü (EBV) duyarlılığı
    - Otoimmünite sendromları ve diğerleri
  - Konjenital fagosit bozuklukları
    - Nötropeni
    - Fonksiyonel defektler
  - İntinsik ve doğal immünite bozuklukları
-

- Bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlar
- Mikobakteriyel hastalığa mendelyen duyarlılık ve viral enfeksiyon
- Otoinflamatuvar hastalıklar
- Kompleman eksiklikleri
- Kemik iliği yetmezliği
- Primer immün yetmezlik hastalıklarının fenokopileri

**Tablo 2.2.** Selüler ve Hümorale İmmüniteyi Etkileyen İmmün Yetmezlikler

• $\gamma$ c eksikliği	• STK4 eksikliği
• JAK-3(Janus family kinase) eksikliği	• IL21 eksikliği
• IL7R $\alpha$ eksikliği	• NIK eksikliği
• CD3 $\delta$ , CD3 $\epsilon$ , CD3 $\zeta$ eksiklikleri	• Moesin eksikliği
• CD45 eksikliği	• C-REL eksikliği
• LAT eksikliği	• ICOSL eksikliği
• Coronin-1A eksikliği	• IKAROS eksikliği
• Wingedhelix eksikliği	• CD3 $\gamma$ eksikliği
• ADA eksikliği	• RHOH eksikliği
• Retiküler disgenezis	• TCR $\alpha$ eksikliği
• Aktive Rac2 defekti	• OX40 eksikliği
• DNA ligaz 4 eksikliği	• FCHO1 eksikliği
• CERNUNNOS/XLF eksikliği	• RelA haplo yetmezliği
• DNA-PKcs eksikliği	• ITK eksikliği
• RAG 1/2 eksikliği	• DOCK2 eksikliği
• DCLRE1C eksikliği	• CARD11 eksikliği
• MHC-2 eksikliği	• BCL10 eksikliği
• LCK eksikliği	• IKBKB eksikliği
• Polimeraz $\delta$ eksikliği	• ICOS eksikliği
• UNC119 eksikliği	• TFRC eksikliği
• CD8 eksikliği	• CD40 ligand eksikliği
• ZAP-70 eksikliği	• CD40 eksikliği
• Kombine hipomorfik ve aktive edici mutasyonlar	• IL21R eksikliği
	• MALT1 eksikliği

---

• MHC-1 eksikliği	• RelB eksikliği
• Omenn Sendromu	
• Deducator of cytokinesis (DOCK) 8 eksikliği	

---

**Tablo 2.3.** Sendromik Özelliklerle İlişkili Kombine İmmün Yetmezlikler

---

• WiskottAldrich sendromu	• CADINS
• WIP eksikliği	• ERBIN eksikliği
• Defektif Arp2/3 ilişkili filaman dallanması	• IL6R eksikliği
• Ataksi telenjektazi	• IL6ST eksikliği
• Nijmegen breakage sendromu	• Loes-Dietz Sendromu
• Bloom Sendromu	• Transkobalamin 2 eksikliği
• PMS2 eksikliği	• Hereditör folat malabsorpsiyonuna bağlı eksiklik
• Sentromerik instabilite ve fasiyal anomalilerle olan immün yetmezlik (ICF1-2-3-4)	• Metilen-tetrahidrofolat dehidrogenaz 1 eksikliği
• MCM4 eksikliği	• NEMO eksikliği
• RNF168 eksikliği	• IKBA GOF mutasyonuna bağlı EDA-ID
• POLE1 eksikliği	• IKBK GOF mutasyonuna bağlı EDA-ID
• POLE2 eksikliği	• Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği
• NSMCE3 eksikliği	• ORAI-1 eksikliği
• Ligaz 1 eksikliği	• STIM1 eksikliği
• BMFS2	• Multiple intestinal atrezilerle olan immün yetmezlik
• Kıkırdak saç hipoplazisi	• VODI
• Schimke sendromu	• STAT5b eksikliği
• MOPD1 eksikliği	• BCL11B eksikliği
• Nörogelişimsel özelliklerle olan immünoskeletal displazi	• Hennekam-lenfanjektazi-
• MYSM1 eksikliği	
• Di George Sendromu	
• TBX1 eksikliği	

---

- Kromozom 10p13-p14 delesyon lenfödem sendromu
- CHARGE sendromu
- Jacobsen sendromu
- FOXP1 haplo yetmezliği
- Job sendromu
- ZNF341 eksikliği
- Comel Netherton Sendromu
- PGM3 eksikliği
- HOIL1 eksikliği
- HOIP eksikliği
- Vici Sendromu
- Kabuki Sendromu
- Wiedemann-Steiner Sendromu
- IMDDHH
- Triko-Hepato-Enterik Sendrom

**Tablo 2.4.** Antikor Eksiklikleri

- |                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| • X'e bağlı Agammaglobulinemi         | • AID eksikliği   |
| • $\mu$ ağır zincir eksikliği         | • UNG eksikliği   |
| • Ig $\alpha$ eksikliği               | • INO80 eksikliği   |
| • Ig $\beta$ eksikliği                | • MSH6  |
| • BLNK eksikliği                      | • Selektif IgA eksikliği  |
| • $\lambda$ 5 eksikliği               | • İnfant döneminin geçici hipogammaglobulinemisi                                    |
| • E47 transkripsiyon faktör eksikliği | • IgA eksikliği ile birlikte IgG alt grup eksikliği                                 |
| • p85 eksikliği                       | • İzole IgG alt grup eksikliği  |
| • p110 $\delta$ eksikliği             | • Normal Ig seviyeleri ve normal B hücreler ile birlikte spesifik antikor eksikliği |
| • ZIP7 eksikliği                      | • Ig ağır zincir mutasyonları ve delesyonları                                       |
| • Hoffman Sendromu                    | • Kappa zincir eksikliği  |
| • Gen defekti tanımlanmayan CVID      | • Selektif IgM eksikliği  |
| • Aktive p110 $\delta$ Sendromu       | • CARD11 GOF  |
| • PTEN eksikliği                      | • NF $\kappa$ B1 eksikliği  |
| • ARHGEF1 eksikliği                   | • NF $\kappa$ B2 eksikliği  |
| • SH3KBP1 eksikliği                   | • IKAROS haplo yetmezliği   |
| • SEC61A1 eksikliği                   |   |
| • RAC2 eksikliği                      |   |
| • CD20 eksikliği                      |   |
| • TACI eksikliği                      |   |
| • BAFF reseptör eksikliği             |   |

- TWEAK eksikliği
- IRF2BP2 eksikliği
- CD19 eksikliği
- CD81 eksikliği
- CD21 eksikliği
- ATP6AP1 eksikliği
- MOGS
- TRNT1 eksikliği

**Tablo 2.5.** İmmün disregülasyon Hastalıkları

• Chediak higashi sendromu	• BACH2 eksikliği
• Griscelli sendromu tip 2	• CD122 eksikliği
• Hermansky Pudlak sendromu tip 2	• DEF6 eksikliği
• Hermansky Pudlak sendromu tip 10	• FERMT1 eksikliği
• Perforin eksikliği	• IL-10 eksikliği
• UNC13D/Munc 13-4 eksikliği	• IL-10R eksikliği
• Syntaxin 11 eksikliği	• NFATS haplo yetmezliği
• STXBP2/Munc 18-2 eksikliği	• TGFB1 eksikliği
• FAAP24 eksikliği	• RIPK1 eksikliği
• SLC7A7 eksikliği	• ITCH eksikliği
• RASGRP1 eksikliği	• Tripeptil-Peptidaz 2 eksikliği
• CD70 eksikliği	• JAK1 GOF
• CTPS1 eksikliği	• Prolidaz eksikliği
• CD137 eksikliği	• Immunodysregulation poliendokrinopati enteropati X'e bağlı (IPEX)
• RLTPR (CARMIL2) eksikliği	• CD25 eksikliği
• XL magnezyum EBV ve neoplazi (XMEN)	• CTLA4 eksikliği
• PRKCD eksikliği	• LRBA eksikliği
• X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık (XLP) 1	• STAT3 GOF mutasyonu
• XLP2	• FADD eksikliği
• CD27 eksikliği eksikliği	• Otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis ve ektodermal distrofi ile birlikte
• Autoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS)-FAS	
• ALPS-FASLG	

- ALPS-Caspase 10
- ALPS-Caspase 8

**Tablo 2.6.** Konjenital Fagosit Defektleri

• Shwachman-Diamond Sendromu	• X'e bağlı n6tropeni/ myelodisplazi WAS GOF
• SRP54 eksikliği	• G-CSF resept6r eksikliği
• G6PC3 eksikliği	• Kombine imm6n yetmezlik ile birlikte n6tropeni
• Glikojen depo hastalığı tip 1b	• Kistik fibrozis
• Cohen Sendromu	• Papillon-Lef6vre
• 3-Methylglutaconic asid6ri	• Lokalize j6venil periodontit
• Barth Sendromu	• $\beta$ -Aktin
• Clericuzio Sendromu	• LADI
• VPS45 eksikliği	• LADII
• JAGN1 eksikliği	• LADIII
• WDR1 eksikliği	• GATA2 eksikliği
• SMARCD2 eksikliği	• Pulmoner alveolar proteinozis
• Spesifik gran6l eksikliği	• CGD
• HYOU1 eksikliği	• Rac 2 eksikliği
• P14/LAMTOR2 eksikliği	• G6PD eksikliği Sımf 1
• Elastaz eksikliği	
• HAX1 eksikliği (Kostmann Hastalığı)	
• GFI 1 eksikliği	

**Tablo 2.7.** İntrensik ve Doğal İmm6nitede Defektler

• IRAK4 eksikliği	• Parsiyel IFN $\gamma$ R1
• MyD88 eksikliği	• Parsiyel IFN $\gamma$ R2
• IRAK-1 eksikliği	• AD IFNGR1
• TIRAP eksikliği	• SPPL2a eksikliği
• İzole konjenital aspleni	• Tyk2 eksikliği
• STAT1 GOF	• Makrofaj gp91 phox eksikliği
• IL-17F eksikliği	• IRF8 eksikliği
• IL-17RA eksikliği	• ISG15 eksikliği

- IL-17RC eksikliği
- ACT1 eksikliği
- CARD9 eksikliği
- Tripanozomiazis
- Osteopetrozis
- Hidradenitis süpürativa
- NBAS eksikliğinden dolayı akut karaciğer yetmezliği
- Akut nekrotizan ensefalopati
- IRF4 haplo yetmezliği
- Komplet IFNGR1 eksikliği ve IFNGR2 eksikliği
- IL-12 ve IL-23 reseptör b1 zincir eksikliği
- IL-12p40 eksikliği
- IL-12Rb2 eksikliği
- IL-23R eksikliği
- STAT1 LOF
- Herpes simplex ensefaliti
- ROR  $\gamma$ t eksikliği
- JAK1 (LOF)
- EVER1 eksikliği
- EVER2 eksikliği
- CIB1 eksikliği
- WHIM Sendromu
- STAT1 eksikliği
- STAT2 eksikliği
- IRF7 eksikliği
- IRF9 eksikliği
- IFNAR1 eksikliği
- IFNAR2 eksikliği
- CD16 eksikliği
- MDA5 eksikliği
- RNA polimeraz 3 eksikliği
- IL-18BP eksikliği

**Tablo 2.8.** Otoinflamatuvar Hastalıklar

- |  |   |
|--|---|
| • Ailesel Akdeniz Ateşi  | • Kronik rekürren multifokal osteomyelit ve konjenital diseritropoietik anemi |
| • Mevalonat kinaz eksikliği  |   |
| • TRAPS  | • DIRA  |
| • Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom  | • Otulipenia/ORAS   |
| • Muckle Wells Sendromu  | • AP1S3 eksikliği   |
| • Yenidoğanda multisistem inflamatuvar hastalık veya kronik infantil nörolojik, kutanöz ve artiküler sendrom | • Aicardi-Goutieres Sendromu  |
| • NLRP1 eksikliği  | • İmmün disregülasyon ile birlikte spondiloenkondro-displazi                  |
| • CANDLE sendromu  |   |
| • A20 haplo yetmezliği   | • İnfant dönemi başlangıçlı   |

- PLAID veya APLAID
- COPA defekti
- NLRC4-MAS
- NLRP1 GOF
- ALP1 eksikliği
- TRIM22 eksikliği
- TIM3 eksikliği
- Çerubizm
- Blau Sendromu
- CAMPS
- DITRA
- SLC29A3 mutasyonu
- STING ilişkili vaskülopati
- ADA2 eksikliği
- XL retiküle pigmente hastalık
- USP18 eksikliği
- Pediatrik sistemik lupus eritematozus
- OAS1 eksikliği
- PAPA sendromu, çinko yüksekliği, hiperkalprotektinemi
- ADAM17 eksikliği

**Tablo 2.9.** Kompleman Eksiklikleri

- |  |   |
|--|---|
| • Properdin eksikliği                    | • CD55 eksikliği                            |
| • Faktör D eksikliği                     | • Periodontal Ehlers Danlos                 |
| • C5 eksikliği                           | • C1q eksikliği                             |
| • C6 eksikliği                           | • C1r eksikliği                             |
| • C7 eksikliği                           | • C1s eksikliği                             |
| • C8 eksikliği                           | • C2 eksikliği                              |
| • C9 eksikliği                           | • Komplet C4 eksikliği                      |
| • C3 LOF                                 | • C3 GOF                                    |
| • MASP2 eksikliği                        | • Faktör I eksikliği                        |
| • Ficolin 3 eksikliği                    | • Trombomodülin eksikliği                   |
| • Faktör B                               | • Membran Kofaktör Protein eksikliği        |
| • Faktör B GOF                           | • C1 inhibitör                              |
| • Faktör H eksikliği                     | • Membran Atak Kompleks İnhibitör eksikliği |
| • Faktör H ilişkili protein eksiklikleri |   |

**Tablo 2.10.** Kemik İliği Yetmezliği

- |                           |                   |
|---------------------------|-------------------|
| • Fankoni anemisi Tip A-W | • SRP72 eksikliği |
|---------------------------|-------------------|

- Diskeratozis konjenita
- Ataksi pansitopeni sendromu
- COATS plus sendromu
- BMFS5
- MIRAGE sendromu

**Tablo 2.11.** Primer İmmün Yetmezliklerin Fenokopileri

- ALPS-SFAS
- RALD
- Kriyoprinopati
- Rekürren cilt enfeksiyonu
- Pulmoner alveolar proteinozis
- STAT5b'deki somatik mutasyonlardan dolayı gelişen hiper eozinofilik sendrom
- Kronik mukokütanöz kandidiyazis
- Mikobakteriye yatkınlık ile giden erişkin başlangıçlı immün yetmezlik
- Hipogammaglobülinemi ile birlikte timoma
- Kazanılmış anjiyoödem
- Atipik hemolitik üremik sendrom

### 2.2.3. PİY Hastalıklarının Klinik Bulguları

İmmün yetmezlikler hem doğuştan gelen, hem de adaptif immün yanıtta yer alan farklı mekanizmalardaki nicel ve veya fonksiyonel değişikliklerin neden olduğu bir grup hastalıktır. Genetik geçişli olanlar primer immün yetmezlik hastalıkları (PIY'ler) ve sonradan edinilmiş olanlar ise sekonder immün yetmezlik (SIY'ler) olarak sınıflandırılırlar. Her iki grup da hastalar hekimlere tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar, lenfoproliferasyonla birlikte immün düzensizlik, inflamatuvar bozukluklar, lenfomalar ve kanserler ile başvurabilirler (Sánchez-Ramón ve ark., 2019).

Tedaviye zayıf yanıt veren sık, tekrarlayan ve uzun süreli enfeksiyonlar en sık karşılaşılan problemlerdir. PİY hastalarında enfeksiyonlar çoğunlukla sino-pulmoner ve intestinal yolları ve cildi etkiler. PİYler ayrıca sıklıkla otoimmün ve inflamatuvar bozukluklarla ilişkilendirilir. Kutanöz belirtiler, PİY teşhisi konulan hastaların %40 ila %70'ini etkiler. Derinin bakteri ve mantar enfeksiyonları, tekrarlayan piyojen apseleri sık görülen komplikasyonlardır. Erken çocukluk döneminde ortaya çıkan şiddetli atopi, egzama ve eritrodermi, PİY konusunda farkındalık yaratmalıdır. Kutanöz granülomlar,

tırnaklarda pigment değişiklikleri ve saç displazisi de sıklıkla görülebilmektedir (Bojtor ve ark., 2018).

PİY için en prediktif faktör, bir veya daha fazla aile üyesinde erken ölüm öyküsü veya aile bireylerinden birinde doğrulanmış veya şüphelenilen immün yetmezlik öyküsüdür (Stiehm ve ark., 2018). Bu konuda bazı örnekler şöyle sıralanabilir:

- Ailede immün yetmezlik veya erken ölüm, akrabalık, yüksek PİY insidansı olan etnik köken (örn. Navajos kızılderiilerinde ağır kombine immün yetmezlik, Amish'te ataksi-telenjiektazi ve Aşkenazi Yahudilerinde Bloom sendromu)
- Maternal enfeksiyon (kronik, akut, perinatal), hipertansiyon, otoimmün hastalık, immün yetmezlik, immün süpresif ilaçlar (örn. Antimetabolitler)
- Preterm doğumla veya gestasyonel yaşa göre küçük bebekle sonuçlanan diğer faktörler
- Genetik anormallikler (örneğin, sendromik hastalıklar) (Stiehm ve ark., 2018).

Yukarıda ayrıntıları verilen risk faktörlerine ek olarak, doğumda veya yaşamın ilk aylarında bir yeni doğan, immün yetmezliği düşündüren belirti ve semptomlar gösterebilir. Bunlar şunları içerir:

- Herhangi bir bölgede enfeksiyon
- Gelişememe
- Kronik ishal
- Canlı aşılara bağlı semptomatik enfeksiyon (örn. Rotavirüs, Bacille Calmette-Guérin [BCG], oral çocuk felci)
- Kalp veya akciğer hastalığı (düşük oksijen saturasyonu bu sorunlardan birini gösterir)
- Konjenital aspleni
- Pamukçuk, ağız yaraları ve ülserler gibi mukozal anormallikler
- Deri döküntüleri, pigment anormallikleri
- Bazı yüz veya kraniyo fasiyal anomaliler
- Peteşi, melena, kanama

- Lenfadenopati ve veya hepatosplenomegali
- Sendromik görünüm (anormal yüzler veya habitus)
- Karın şişkinliği
- Otoimmünite
- Yenidoğan cerrahisi
- Gecikmiş göbek kordonu ayrılması

Yukarıda listelenen özelliklerden herhangi birinin varlığı, primer veya sekonder immün yetmezlik şüphesine yol açmalıdır. Bu özelliklerden biri veya daha fazlası mevcut olduğunda daha fazla maruz kalmayı ya da enfeksiyonu önlemek için, PİY açısından tarama testleri yapılmalıdır (Stiehm ve ark., 2018). Yeni doğan döneminde ortaya çıkan en yaygın bilinen PİY bozukluğu ağır kombine immün yetmezliktir; genellikle bu hastalarda büyüme geriliği, kronik ishal, ağızda kalıcı nitelikte mantar enfeksiyonu (pamukçuk), deri döküntüsü, pnömoni, sepsis, BCG aşısı sonrası enfeksiyonu ilk belirtiler olabilir. PİY hastalıklarından antikor eksiklikleri hariç, diğerleri de neonatal dönemde klinik bulgular verebilir, ancak farkındalık eksikliğinden dolayı çoğunlukla gözden kaçarlar (Galal ve ark., 2019).

PİY hastalarda nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Bu bulgular hastalığın erken dönemlerinde veya daha sonraki aşamalarında görülebilir. Nörolojik semptomlar, hafif bilişsel bozukluklardan ciddi sakatlıklara kadar değişebilir. Fizik muayene, hekime nörolojik belirtilerin altında yatan PİY'lerin nedeni hakkında değerli ipuçları verebilir. Bazı nörolojik anormallikler bir PİY anlamına gelebilir. Bu nedenle hekimler immün yetmezliklere eşlik eden nörolojik özelliklerin farkında olmalıdır. Ataksi ile ortaya çıkan nöromusküler anormallik, ataksi-telanjiektazinin ilk göstergesi olabilir. Canlı poliovirüs aşılamasından sonra felç, kombine bağışıklık yetersizliği veya antikor kusurlarını gösterebilir. Pernisiyöz anemi daha sonra tedavi edilmeyen yaygın değişken immün yetmezlik hastalarında nörolojik bulgulara neden olabilir. Bilişsel bozukluk, nistagmus ve serebellar, spinal ve periferik nöropatiler Chediak-Higashi sendromunda görülen nörolojik özelliklerdir. Griscelli sendromlu hastalar nöbetler, ataksi ve okülomotor ve refleks anormalliklerle gelebilir. Erken teşhis ve tedavi, gelecekteki geri dönüşü olmayan nörolojik sekelleri önleyebilir veya azaltabilir (Chavoshzadeh ve ark., 2018).

İmmün yetmezliği olan hastalarda kemik ve eklem anormallikleri nadir değildir. Artritin en yaygın olduğu eklem belirtileri, esas olarak antikor eksikliklerinde (X'e bağlı agamaglobulinemi, yaygın değişken immün yetmezlik ve IgA eksikliği) ve bazen fagosit sistemi kusurlarında (kronik granüloamatöz hastalık, glikojen depo hastalıkları) ortaya çıkar. Monoartrit veya oligoartrit, Mycoplasma, Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus veya Haemophilus türlerinin neden olduğu enfeksiyonlardır. Bu bakteriler sadece sinovyal enfeksiyonları değil, aynı zamanda aseptik artritogenik enflamatuvar tepkileri de tetikleyebilir. Enfeksiyöz artrit veya osteomyelit erken teşhis edilmeli ve antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilmelidir. Kemik lezyonları çok daha az yaygındır ve genellikle antikor eksikliklerinde enfeksiyöz komplikasyonlar geliştikten sonra tanı konur. Daha büyük kemik belirtileri hiper-IgE sendromu ve spondilo epifizeal displazide ortaya çıkar. Boy kısalığı retiküler disgenезде, otoimmün poliendokrinopatide, ektodermal displazide ve DNA onarım bozukluklarına eşlik edebilir. Çocuklarda ve bazen yetişkinlerde, kemik ve veya eklem bulgularıyla birlikte hipogammaglobulinemi PİY'in ilk belirtisi olabilir (Szabó, 2018).

PİY hastalıklarında ağız boşluğunun karakteristik lezyonları genellikle periodontal hastalık, diş çürüğü ve oral mukoza bozukluklarıdır. Humoral immün yetmezlikler diş çürümesine neden olabilirken, fagositik eksikliklerde plak kaynaklı şiddetli periodontal hastalık formları yaygındır. Dişlerin yapısal anormallikleri, apoptoz kusuruyla ilişkili immün yetmezliklerde ortaya çıkabilir. Oral skuamöz hücreli karsinom, DNA onarım kusurlarıyla ilişkili immün yetmezliklerin olası bir komplikasyonudur (Szegeci ve ark., 2018).

Farklı PİY tiplerinin tipik gastrointestinal bulguları arasında inatçı diyare, malabsorpsiyon, gelişme geriliği veya inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) yer alır (Agarwal ve Mayer, 2013). Bazı klinik sunumlar, altta yatan bir PİY'in varlığını oldukça düşündürür:

- Barsak komplikasyonlarının erken başlangıcı, özellikle İBH ve pernisiyöz anemi
- Tekrarlayan, şiddetli, geleneksel antimikrobiyal ajanlara az yanıt veren veya fırsatçı organizmaların neden olduğu gastrointestinal sistemdeki (GİS) (veya başka yerlerdeki) enfeksiyonlar.
- Geleneksel tedavilere iyi yanıt vermeyen İBH'ı ve Çölyak hastalığı gibi bulaşıcı olmayan gastrointestinal sistem bozuklukları.

- Yeterli doz ve sürede standart tedavi alınmasına rağmen, enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan GİS hastalıklarının iyileşmemesi veya tekrarı
- Benzer klinik bulgulara sahip klasik hastalıklarda beklenenden farklı histopatolojik bulgular (Agarwal ve Mayer, 2013).

Enfeksiyöz diyare, birçok PİY tipinde en sık görülen GİS bulgusudur. Enfeksiyöz ishale neden olan organizma türü bazen altta yatan immün yetmezlik tipi hakkında ipuçları sağlar:

- Hem B hem de T lenfosit kusurlu hastalar, bakteriyel, viral ve fungal organizmaların neden olduğu enfeksiyonlara duyarlıdır.
- Bakteriyel enfeksiyonlar yaygın olarak B lenfosit kusurlarında görülür.
- Viral ve fungal enfeksiyonlar, daha az şiddetli T lenfosit kusurlarının karakteristiğidir.
- Bozulmuş fagositoz, hem bakteriyel hem de mantar enfeksiyonlarına neden olur (Kobrynski ve Mayer, 2011).

Bazı PİY hastalıkları, sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmış kanser riskine sahiptir. Bu artan risk, yetişkin hastalarda olduğu kadar çocuklar için de söz konusudur. Malignite türü, altta yatan genetik bozukluğa bağlı olmakla birlikte, hematopoietik kanserler, PİY'in hemen hemen her alt tipinde en sık görülenidir. Bazı hastalarda, bir malignite, altta yatan bir genetik bozukluğun ilk veya tek semptomu olabilir. Altta yatan bir PİY olasılığı, pediatrik hemato-onkolog için önemlidir, çünkü kanserli bir hastada saptanan PİY durumu, hastanın tedavisini doğrudan etkileyebilir. Ayrıca bilinen bir PİY'i olan hastalar kanser oluşumu açısından aralıklı olarak taranmalıdır (ten Bosch ve van den Akker, 2016).

Deneysel ve klinik veriler, endokrin ve bağışıklık sistemleri arasında karmaşık bir etkileşim olduğunu göstermektedir. PİY hastalıkları ile otoimmün bozuklukların gelişimi arasında yakın bir ilişki söz konusudur. Endokrin işlev bozukluklarının çoğu, APECED (otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis, ektodermal distrofi) ve IPEX (immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı) sendromlarında olduğu gibi, esas olarak immün düzensizlik ve otoimmüniteden kaynaklanır. Bu bozukluklarda, otoreaktif T lenfositlerinin immünolojik olarak aracılık ettiği yıkıcı bir süreç, tiroid, paratiroid, adrenal korteks ve pankreas gibi çok sayıda endokrin organa zarar verir. Di George sendromu gibi

diğer bazı immün yetmezlik formlarında, endokrin bozukluklar esas olarak altta yatan genetik bozukluklardan kaynaklanır, ancak otoimmünite de süreçte yer alabilir (Nozaki ve ark., 2012).

#### 2.2.4 PİY Hastalıklarında Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımında:

- Lökopeni, beyaz kan hücresi (WBC) sayımı <4000 hücre/mikroL olarak tanımlanır. Bazen lökositoz (WBC> 12.000 hücre/mikroL) not edilir: Hem lökopeni hem de lökositoz enfeksiyon varlığını gösterebilir.
- Lenfopeni, bebeklerde mutlak lenfosit sayısı <2500 hücre/mikroL olarak tanımlanır ve bir T ve / veya B lenfosit kusurunu gösterir. Periferik yaymada toplam lenfosit sayısı normalde doğumda 5000 hücre/mikroL'yi aşar.
- Hafif nütropeni, nütrofil sayısı 1000 ile 1500 hücre/mikroL, orta derecede nütropeni 500 ile 1000 hücre/mikroL ve şiddetli nütropeni <500 hücre/mikroL olarak tanımlanır. Nütropeni <100 hücre/mikroL yaşamı tehdit edicidir. Yeni doğanda nütropeniye sepsis, nekrotizan enterokolit, maternal otoimmün bozukluklar veya ilaçlar veya primer fagosit bozuklukları neden olabilir. Bununla birlikte, enfeksiyon veya diğer hastalıklarla ilişkili olmayan iyi huylu nütropeni, yenidoğan döneminde yaygındır (örn. Neonatal izoimmün nütropeni). Bu nütropeni genellikle birkaç gün içinde geçer.
- Eozinofili, alerji veya bağışıklık bozukluğuna işaret edebilir.
- Trombositopeni doğrudan PİY'ye bağlı olabilir (örn., Wiskott-Aldrich sendromunda [WAS]) veya enfeksiyonla (örn., mantar veya sitomegalovirüs enfeksiyonu) bağlantılı olabilir. Trombositoz, kronik inflamasyonu düşündürür (Stiehm ve ark., 2018).

Yenidoğan taramasının birincil amacı, etkili tedavinin mümkün olduğu ve erken teşhis ve müdahalenin ciddi sekelleri önlediği bir dizi ciddi hastalığı olan asemptomatik bebeklerin erken teşhis edilmesidir. Ağır kombine immün yetmezlik, erken, kesin tedavi olmazsa ölümcül olan bir PİY formudur ve bebeklere yaşamın ilk birkaç ayında teşhis ve tedavi edilirse sonuçlar önemli ölçüde iyileşir. T hücre reseptör eksizyon çemberi (TREC) analizi kullanılarak AKİY taraması, dünya çapında birçok ülkede tanıtılmıştır. Kappa rekombinasyon eksizyon çemberleri (KREC) ile ek taramanın faydası da tarif edilmiştir, T

ve B hücre lenfopeni ile kendini gösteren şiddetli PİY formlarına sahip bebeklerin tanımlanmasını sağlar (King ve Hammarström, 2018).

### **2.2.5 PİY Tanı**

Çoğu PİY hastalığında iyi bir klinik geçmiş (anamnez), ayrıntılı fizik muayene, tam kan sayımı ve serum immünoglobulin (Ig) seviyelerinin belirlenmesi dâhil olmak üzere standart laboratuvar testleri ile tanı konulabilir. Klinik geçmiş, ailede PİY öyküsü, akrabalık veya erken yaşta bebek ölümü öyküsünü içermelidir. Fizik muayene; beslenme durumunun, önceki enfeksiyonlardan sekellerin, lenf nodlarının, tonsillerin, hepatosplenomegalinin, vb. değerlendirmesini içermelidir. Tam kan sayımı ve kan yayması, sitopeni veya hücre anormalliklerini ortaya koyacaktır. Serum Ig'nin belirlenmesi (IgG, IgM, IgA ve IgE), humoral bağışıklığın değerlendirilmesinde ilk adımdır ve konjenital agamaglobulinemi, yaygın değişken immün yetmezlik veya IgA eksikliği ve diğer antikor anormallikleri gibi kantitatif Ig eksikliklerinin teşhisine yardımcı olacaktır. Hiper-IgE ve hiper-IgM sendromu gibi hastalıklar için de yol gösterici olacaktır. Temel laboratuvar testleri ayrıca karaciğer ve böbrek fonksiyonunu, toplam protein ve albümini içermelidir (Sánchez-Ramón ve ark., 2019).

Klinik şüphe ve temel laboratuvar araştırmaları, PİY hastalıklarının çoğuna tanısal yaklaşım sağlar. Bununla birlikte, PİY'lerin yelpazesi geniş olduğundan, tanı için klinik ve temel laboratuvar testlerinin yanında akış sitometrisinin de rolü çok önemlidir. Bu testlere ilave olarak ileri fonksiyonel ve genetik analizler de kesin tanıyı koymamızı sağlayacaktır. Akış sitometrisi, temel laboratuvar testleri ve genetik tanı arasında bir köprü görevi görür. Genetik testler kesin tanıyı koymamızı sağlar, ancak pahalıdır, kolay yapılamaz ve sonuçlanması uzun bir süre gerektirir (Gupta, 2019)

### **2.2.6. PİY Tanısında Yol Gösterici ve Uyarıcı İşaretler**

Hekimlerin farkındalığını artırmak ve PİY tanısını en erken dönemde koyabilmek için çeşitli uyarıcı işaretler belirlenmeye çalışılmıştır. Bu konudaki örnekleri şöyle sıralayabiliriz:

1. Çocuklar için PİY ile ilişkili on uyarıcı işaret: İlk olarak Jeffrey Modell Foundation (JMF) tarafından 1993 yılında yayınlandı. Belirlenen on belirtiden iki veya daha fazlası bir yıl gibi bir süre içinde bir çocukta saptanırsa, o çocuk hastaya PİY

şüphesi ile yaklaşılması ve PİY yönünden ayrıntılı tanı çalışması yapılması önerildi.

2. Alman Hastalar PİY Örgütü'nün (Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte V, DSAI) 12 uyarı işareti: JMF'nin 10 uyarıcı işaretinin dört tanesi kısmen değiştirilmiş ve iki tane daha uyarıcı işaret eklenmiştir. Bu işaretlerden herhangi biri saptanırsa, PİY'den şüphelenilebilir ve ayrıntılı tanı çalışması gerekir.
3. Almanya Bilimsel Tıp Dernekleri Birliği'nin (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Gesellschaften e. V., AWMF) uyarı işaretleri 2011'de revize edildi. Burada da, sadece bir işaretin varlığı PİY şüphesi uyandırmalı ve daha fazla tanılmal çalışması gerekmektedir (Lankisch ve ark., 2015).

PİY konusunda kampanyalar düzenleyen ve farkındalığı artırmaya çalışan JMF isimli bir kuruluş vardır. ABD'de kurulmuş olan bu vakfın geliştirdiği PİY yönünden uyarıcı bulgulara göre aşağıdaki durumlardan en az ikisinin olması hastanın PİY hastalıkları açısından değerlendirilmesini gerektirir (<http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>):

1. Bir yıl içinde  $\geq 4$  yeni kulak enfeksiyonu
2. Bir yıl içinde  $\geq 2$  ciddi sinüs enfeksiyonu
3. Etkisi az olan ya da  $\geq 2$  aydan uzun süreli oral antibiyotik tedavisi alması
4. Bir yıl içinde  $\geq 2$  pnömoni atağı
5. Bebeğin kilo alamaması veya normal büyümemesi
6. Tekrarlayan, derin deri ve organ apseleri
7. Ağız içinde persistan pamukçuk veya deride fungal enfeksiyon
8. Enfeksiyonun temizlenmesi için intravenöz antibiyotik gereksinimi
9. Septisemi dâhil olmak üzere  $\geq 2$  derin yerleşimli enfeksiyonlar ve
10. Ailede PİY öyküsü

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 2020 ile Aralık 2020 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğinde takipli primer veya sekonder immün yetmezlik tanılı 162 hastanın aileleri alınmıştır. Bu ailelere Jeffrey Model Vakfı'nın geliştirdiği PİY uyarıcı işaretlerini içeren sorularla birlikte özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerini içeren sorulardan oluşan bir anket uygulanmıştır. Aynı anket tanımlanmış bir primer/sekonder immün yetmezliği olmayan (sağlıklı) 200 çocuğun ailesine uygulanmış ve böylece kontrol grubu oluşturulmuştur.

Bu anket soruları, çalışma ve kontrol grubundaki ailelere aynı kişi tarafından ve anlaşılır şekilde soruldu ve cevapları aynı kişi tarafından kaydedildi. Uygulanan anketteki sorular aşağıda sıralanmıştır:

- 1 yıl içinde  $\geq 4$  kulak enfeksiyonu geçirdi mi?
- 1 yıl içinde  $\geq 2$  sinüs enfeksiyonu geçirdi mi?
- Etkisiz veya  $\geq 2$  ay oral antibiyotik tedavisi kullanımı oldu mu?
- 1 yıl içinde  $\geq 2$  pnömoni atağı geçirdi mi?
- Bebeğin kilo alamaması veya normal büyümemesi durumu var mı?
- Tekrarlayan, derin deri ve organ apseleri oldu mu?
- Ağız içinde persistan pamukçuk veya deride fungal enfeksiyon oldu mu?
- Enfeksiyonun temizlenmesi için intravenöz antibiyotik gereksinimi oldu mu?
- Septisemi dahil olmak üzere  $\geq 2$  derin yerleşimli enfeksiyonlar geçirdi mi?
- Ailede PİY öyküsü var mı?
- Cinsiyet, yaş, doğum şekli, doğum kilosu, doğum haftası nedir?
- Anne sütü alma süresi ne kadardır?
- Hastanede yatışı oldu mu, olduysa yatış sebebi ve yatış zamanı nedir?
- Bilinen kronik hastalıkları nelerdir?
- Sık uçuk çıkar mı?
- Herhangi bir aşı sonrası problem oldu mu?
- Verem aşısı yerinde uzun süreli akıntı oldu mu?
- Verem aşısı sonrası sol koltuk altında beze oldu mu?
- Tekrarlayan cilt problemleri oldu mu?
- Göbek kaç günde düştü?

- Süt dişleri erken döküldü mü?
- Yaralar zor iyileşir mi?
- Havale oldu mu?
- Kalp hastalığı var mı?
- Sık sık ishal veya uzun süreli ishal olur mu?
- Yoğun bakıma yatış oldu mu?
- Farklı bir yüz veya saç görünümü var mı?
- Cilt, burun veya barsak kanamaları olur mu?
- Tekrarlayan ağız içi yaralar var mı?
- Öğrenme güçlüğü veya hiperaktivite var mı?
- Dengesiz yürüme var mı?
- Eşiniz ile akrabalığınız var mı?
- Ailede bir yaş altında ölen bebek var mı?
- Ailede verem hastalığı var mı?
- Ailede doğumsal kalp hastalığı var mı?
- Ailede romatizmal hastalık var mı?
- Ailede alerjik hastalık var mı?
- Ailede lösemi/lenfoma/kanser olan var mı?

Ailelere uygulanan ankette yer alan 10 adet PİY uyarıcı işaret ile ilgili sorulara verilen evet cevapları üzerinden bir JMF puanı oluşturuldu.

Bu sorulara ilave olarak hastaların poliklinik dosya kayıtları incelendi. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre çalışma grubu; Primer İmmün Yetmezlik (PİY) ve Sekonder İmmün Yetmezlik (SİY) olmak üzere ikiye ayrıldı. Ayrıca hastaların dosya kayıtlarından başvuru şikayeti, şikayetin başlangıç zamanı, immün yetmezlik tanı ve tedavi yaşı, tanıdaki gecikme süresi, hastaların tedavi ve takip süreleride kaydedildi.

### 3.1 İstatistiksel Analiz

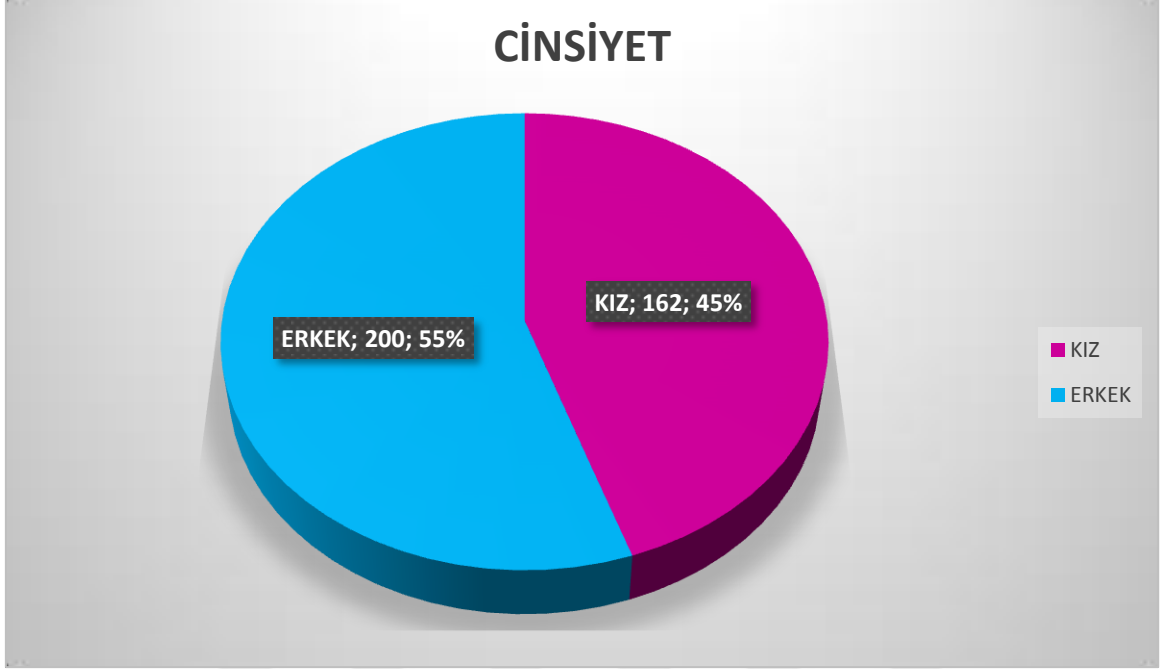
Çalışma gruplarımız olan PİY, SİY ve kontrol gruplarının verileri karşılaştırılmıştır. Gruplarda yer alan bireylerin farklı değişkenlerinin sıklıkları, oranları, ortalama ve standart sapmaları betimsel istatistikler ile irdelenmiştir. İkili karşılaştırmalarda Bağımsız Gruplar için t-Testi, üçlü karşılaştırmalarda ise Tek Yönlü ANOVA yürütülmüştür ve gruplara ait ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri rapor edilmiştir. Ayrıca farklı değişkenlerin gruplara

göre dağılım oranlarını incelemek için Ki-kare analizi ve çapraz tablolar yapılmıştır. Çapraz tablolar içinde sayı ve oranlar rapor edilmiştir. Üçlü gruplar için yapılan Ki-kare analizlerinde anlamlı çıkan değişkenler için farkın kaynağını bulabilmek amacıyla ayrıca ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada verilerin analizleri SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017.IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir.



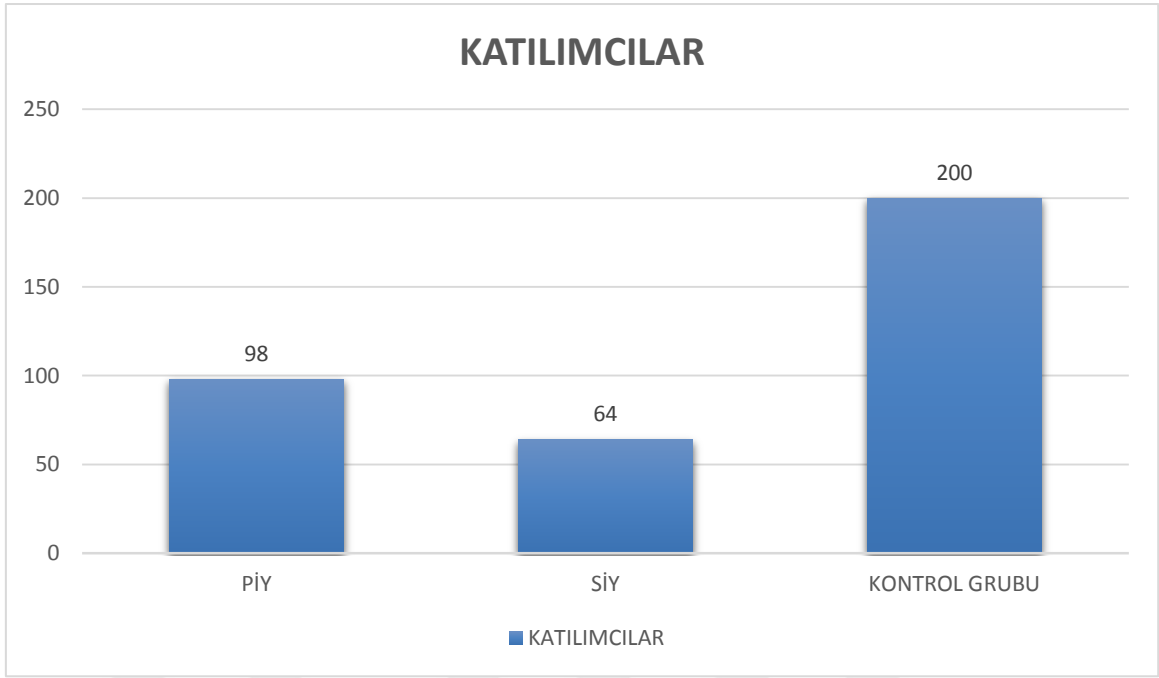
#### 4. BULGULAR

Bu araştırmanın örneklemini yaşları 1 ay ile 216 ay (Ort±SD: 74,93±62,59) arasında değişen 162'si (%44,8) kız, 200'ü (%55,2) erkek olmak üzere 362 katılımcı oluşturmaktadır.



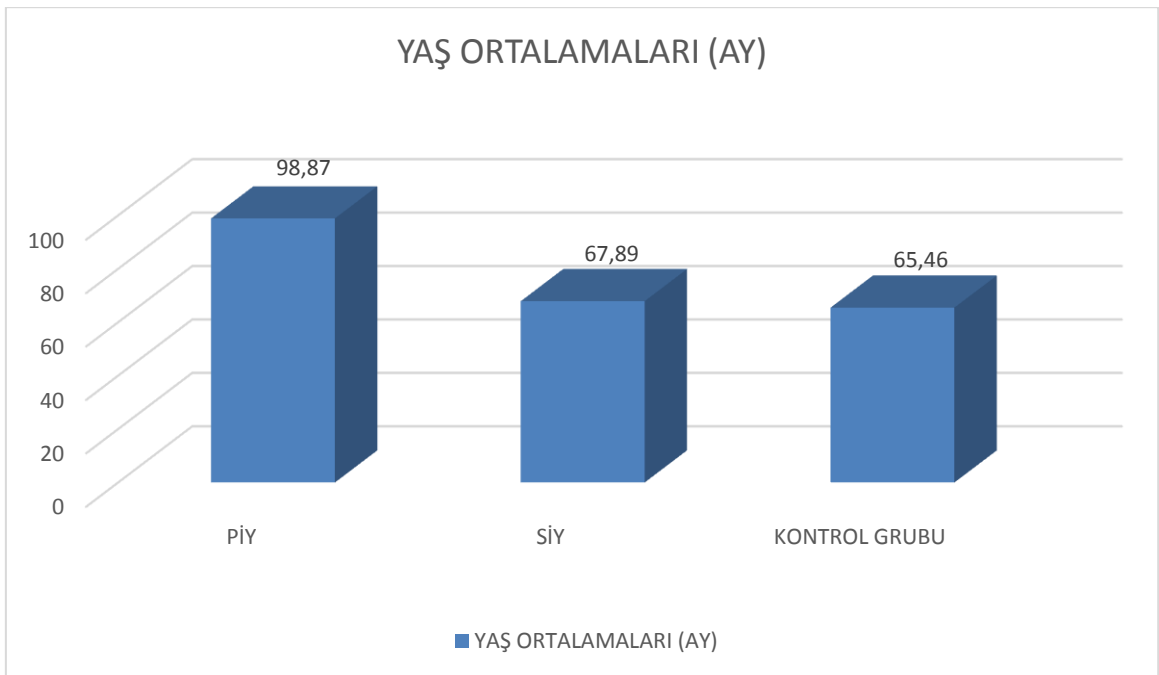
Şekil 4.1. Katılımcıların cinsiyet dağılım oranı

Katılımcıların 98'i (%27,1) PİY, 64'ü (%17,7) SİY grubunda yer alırken; kontrol grubu 200 (%55,2) katılımcıdan oluşuyordu.



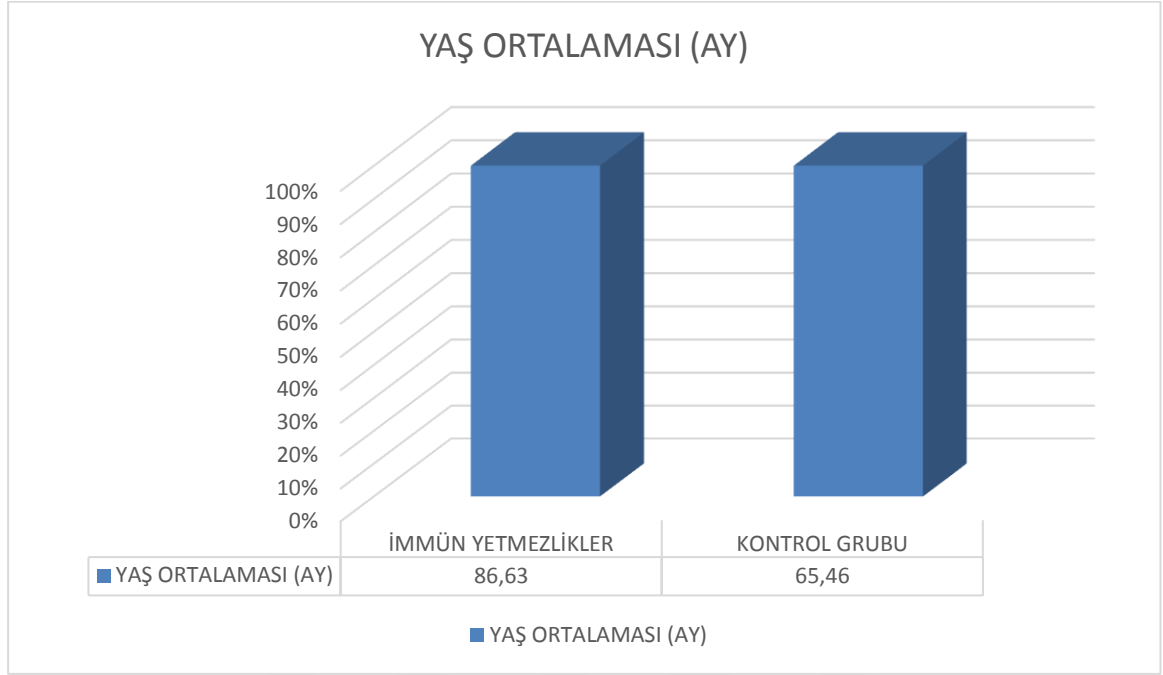
**Şekil 4.2.** Katılımcıların PİY, SİY ve kontrol grubuna göre dağılım sayısı

Grupların yaş ortalamaları değerlendirildiğinde; PİY grubundaki çocukların yaşları  $98,87 \pm 66,37$  ay, SİY grubundaki çocukların yaşları  $67,89 \pm 40,19$  ay ve kontrol grubundaki çocukların yaşları  $65,46 \pm 63,71$  aydır. PİY grubunun yaş ortalaması, hem kontrol grubu ve hem de SİY grubundan istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulunmuştur, ( $p < 0,001$ ). Kontrol grubu ile SİY grubu yaşları arasında ise istatistiksel olarak fark yoktur, ( $p > 0,05$ ).



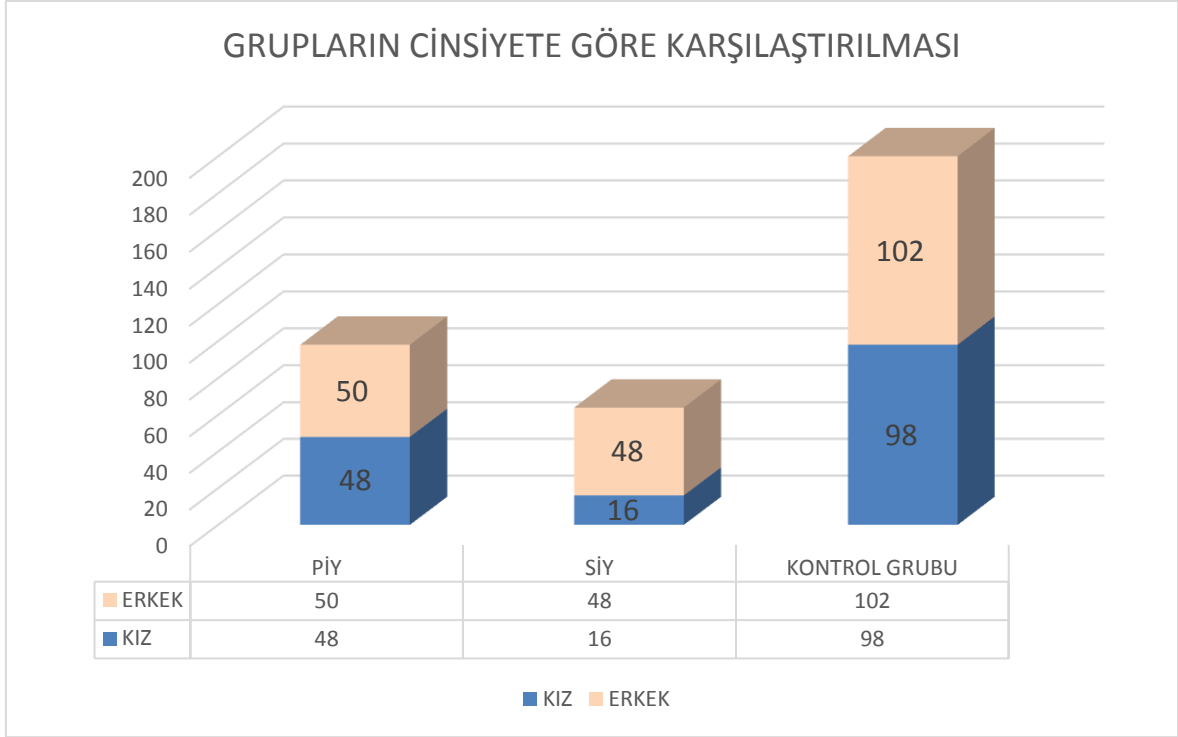
**Şekil 4.3.** Katılımcıların PİY, SİY ve kontrol grubuna göre yaş ortalamaları

Kontrol grubunun yaş ortalaması ( $65,46 \pm 63,71$ ), immün yetmezlik (PİY+SİY) tanısı alan hastaların yaş ortalamasından ( $86,63 \pm 59,30$ ) daha düşük olup; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, ( $p < 0,001$ ).



**Şekil 4.4.** Katılımcıların PİY ve SİY grubuna göre yaş ortalamaları

PİY grubundaki hastalardan 48'i (%49) kız, 50'si (%51) erkek iken; SİY grubundaki hastalardan 16'sı (%25) kız, 48'i (%75) erkek; kontrol grubunda ise 98'i (%49) kız, 102'si (%51) erkektir. Grupların cinsiyetlere göre dağılım oranları arasında anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur, ( $p < 0,001$ ). Yapılan ileri analizlere göre SİY grubundaki hastaların erkeklerin dağılım oranları; hem PİY, hem de kontrol grubundaki dağılım oranlarından anlamlı olarak yüksektir. PİY ve kontrol grubundaki dağılım oranları arasında anlamlı bir fark yoktur, ( $p > 0,05$ ).



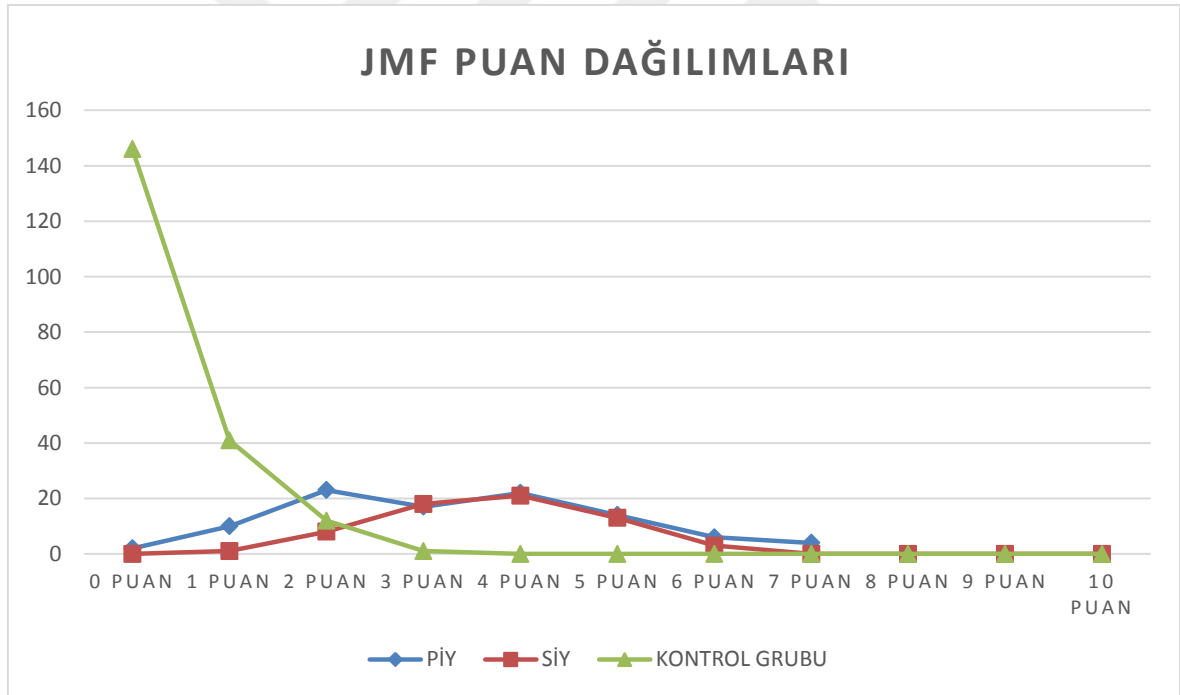
**Şekil 4.5.** Katılımcıların PİY, SİY ve kontrol grubuna göre cinsiyet dağılım sayısı

#### 4.1 Grupların JMF Puanlarının Karşılaştırılması

Ailelere uygulanan ankette yer alan 10 adet PİY uyarıcı işaret ile ilgili sorulara verilen evet cevapları üzerinden bir JMF puanı oluşturuldu. Grupların JMF puanlarının farklı olup olmadığını incelemek için, Tek Yönlü ANOVA testi yapılmıştır. PİY grubunun ( $3,36 \pm 1,65$ ) ve SİY grubunun JMF puanları ( $3,72 \pm 1,12$ ); kontrol grubunun JMF puanından ( $0,34 \pm 0,61$ ) anlamlı derecede yüksekti. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur, ( $p < 0,001$ ). PİY, SİY ve kontrol grubundaki hastaların aldıkları puanların dağılımını Tablo 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** PİY, SİY ve Kontrol Grubunun JMF Puanı Dağılımları

JMF Puanı	PİY Grubu (n/%)	SİY Grubu (n/%)	Kontrol Grubu (n/%)	Toplam (n/%)
0 puan	2 (%2,0)	0	146 (%73,0)	148 (%40,9)
1 puan	10 (%10,2)	1 (%1,6)	41 (%20,5)	52 (%14,4)
2 puan	23 (%23,5)	8 (%12,5)	12 (%6,0)	43 (%11,9)
3 puan	17 (%17,3)	18 (%28,1)	1 (%0,5)	36 (%9,9)
4 puan	22 (%22,4)	21 (%32,8)	0	43 (%11,9)
5 puan	14 (%14,3)	13 (%20,3)	0	27 (%7,5)
6 puan	6 (%6,1)	3 (%4,7)	0	9 (%2,5)
7 puan	4 (%4,1)	0	0	4 (%1,1)
8 puan	0	0	0	0
9 puan	0	0	0	0
10 puan	0	0	0	0



**Şekil 4.6.** PİY, SİY ve Kontrol Grubunun JMF Puanı Dağılımları

Genel JMF puanı değerlendirmesi yapıldıktan sonra, anketteki sorulara verilen cevaplar ayrı ayrı da karşılaştırıldı.

1. Grupların etkisiz veya iki aydan uzun süreli oral antibiyotik kullanım oranı: PİY grubunda 25 hastanın (%45,9), SİY grubunda 31 hastanın (%48,4), kontrol grubunda ise 8

(%4) hastanın etkisiz veya iki aydan uzun süreli oral antibiyotik kullanımı söz konusudur. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); kontrol grubunun oranı, hem PİY ve hem de SİY grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. PİY ve SİY grupları arasında ise fark saptanmadı (Tablo 4.2).

2. Grupların tekrarlayan derin deri veya organ apseleri oranları: PİY grubunda 9 hastanın (%9,2), SİY grubunda 4 hastanın (%6,3) kontrol grubunda ise sadece 1 hastanın (%0,5) tekrarlayan derin deri veya organ apseleri geçirme öyküsü söz konusudur. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); kontrol grubunun oranı, hem PİY ve hem de SİY grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. PİY ve SİY grupları arasında ise fark saptanmadı (Tablo 4.2).

3. Grupların kilo alamama veya normal büyümemesi oranı: PİY grubunda 37 hastanın (%37,8), SİY grubunda 35 hastanın (%54,7), kontrol grubunda ise 3 (%1,5) hastanın kilo alamama veya normal büyümemesi durumu söz konusudur. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); kontrol grubunun oranı, hem PİY ve hem de SİY grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. Ayrıca SİY grubunda kilo alamama veya normal büyümemesi oranı, PİY grubundan daha yüksektir (Tablo 4.2).

4. Grupların ağız içinde persistan pamukçuk veya deride fungal enfeksiyon geçirme oranı: PİY grubunda 43 hastanın (%43,9), SİY grubunda ise 30 hastanın (%46,9), kontrol grubunda ise 12 (%6) hastanın ağız içinde persistan pamukçuk veya deride fungal enfeksiyon geçirme öyküsü söz konusudur. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); kontrol grubunun oranı, hem PİY ve hem de SİY grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. PİY ve SİY grupları arasında ise fark saptanmadı (Tablo 4.2).

5. Grupların enfeksiyonun temizlenmesi için intravenöz antibiyotik gereksinimi oranı: PİY grubunda 81 hastanın (%82,7), SİY grubunun tamamının, kontrol grubunda ise 30 (%15) hastanın enfeksiyonun temizlenmesi için intravenöz antibiyotik gereksinimi olmuştur. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); kontrol grubunun oranı, hem PİY ve hem de SİY grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. Ayrıca SİY grubundaki oran, PİY grubundan daha yüksek saptandı (Tablo 4.2).

6. Grupların septisemi dâhil olmak üzere iki ya da daha fazla derin doku enfeksiyonu geçirme öyküsü oranı: PİY grubunda 10 hastanın (%10,2), SİY grubunda ise 9

hastanın (%14,1) septisemi dâhil olmak üzere iki ya da daha fazla derin doku enfeksiyonu vardır. Kontrol grubunda ise septisemi dâhil olmak üzere iki ya da daha fazla derin doku enfeksiyonu geçiren katılımcı yoktur. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); kontrol grubunun oranı, hem PİY ve hem de SİY grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. PİY ve SİY grupları arasında ise fark saptanmadı (Tablo 4.2).

7. Grupların ailesinde PİY öyküsü oranı: PİY grubunda 25 hastanın (%25,5), SİY grubunda ise 4 hastanın (%6,3), kontrol grubunda da 4 (%2) hastanın ailesinde PİY öyküsü vardır. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); PİY grubunun oranı, hem SİY grubundan hem de kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir (Tablo 4.2).

8. Grupların yılda dört veya daha fazla otit geçirme oranı: PİY grubunda 8 hastanın (%8,2), SİY grubunda 1 hastanın (%1,6) ve benzer şekilde kontrol grubunda da 1 hastanın (%0,5) yılda dört veya daha fazla otit geçirdiği görülmektedir. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); PİY grubunun oranı, hem SİY grubundan hem de kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir (Tablo 4.2).

9. Grupların yılda iki veya daha fazla sinüzit geçirme oranı: PİY grubunda 9 hastanın (%9,2), SİY grubunda ise 1 hastanın (%1,6), kontrol grubunda ise 2 hastanın (%1) yılda iki ve daha fazla sinüzit geçirdiği görülmektedir. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); PİY grubunun oranı, hem SİY grubundan hem de kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir (Tablo 4.2).

10. Grupların yılda iki veya daha fazla alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme oranı: PİY grubunda 63 hastanın (%63,4), SİY grubunda 59 hastanın (%92,2) ve kontrol grubunda ise 7 (%3,5) hastanın yılda 2 veya daha fazla alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği görülmektedir. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); kontrol grubunun oranı, hem PİY ve hem de SİY grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. Ayrıca SİY grubundaki oran, PİY grubundan daha yüksek saptandı, ( $p<0,05$ ). (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Jeffrey Modell Foundation'a Göre Grupların Uyarıcı İşaret Dağılımı

Kriterler		PİY		SİY		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	n	%	
Oral antibiyotik	Etkisiz ya da 2 aydan uzun süreli oral antibiyotik kullanımı yok	53	54,1	33	51,6	192	96	<0,001
	Etkisiz ya da 2 aydan uzun süreli oral antibiyotik kullanımı var	45	45,9	31	48,4	8	4	
Apse	Tekrarlayan derin deri veya organ apseleri yok	89	90,8	60	93,8	199	99,5	<0,001
	Tekrarlayan derin deri veya organ apseleri var	9	9,2	4	6,3	1	0,5	
Büyüme	Normal	61	62,2	29	45,3	197	98,5	<0,001
	Büyümede gerilik var	37	37,8	35	54,7	3	1,5	
Pamukçuk	Persistan pamukçuk veya deride fungal enfeksiyon yok	55	56,1	34	53,1	188	94	<0,001
	Persistan pamukçuk veya deride fungal enfeksiyon var	43	43,9	30	46,9	12	6	
İntravenöz (IV) antibiyotik	IV antibiyotik almadı	17	17,3	0	,0	170	85	<0,001
	IV antibiyotik aldı	81	82,7	64	100,0	30	15	
Sepsis	Septisemi dâhil olmak üzere 2 ya da daha fazla derin doku enfeksiyonu yok	88	89,8	55	85,9	200	100	<0,001
	Septisemi dâhil olmak üzere 2 ya da daha fazla derin doku enfeksiyonu var	10	10,2	9	14,1	0	0	
Ailede PİY	Yok	73	74,5	60	93,8	196	98	<0,001
	Var	25	25,5	4	6,3	4	2	
Otit	Yılda 4 den az otit geçirme	90	91,8	63	98,4	199	99,5	<0,001
	Yılda 4 veya daha fazla otit geçirme	8	8,2	1	1,6	1	0,5	
Sinüzit	Yılda 2 den az sinüzit geçirme var	89	90,8	63	98,4	198	99	<0,001
	Yılda 2 ve daha fazla sinüzit geçirme var	9	9,2	1	1,6	2	1	
Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE)	Yılda 2 den az ASYE geçirme	35	35,7	5	7,8	193	96,5	<0,001
	Yılda 2 veya daha fazla ASYE geçirme	63	64,3	59	92,2	7	3,5	

PİY grubunun JMF'in geliştirdiği 10 adet PİY uyarıcı işareti ile ilgili sorulara verdikleri yanıtlar, gözlenen (hastalardan elde edilen sonuçlar) ve beklenen (istatistiksel olarak olması gereken değer) değerler olarak hesaplandı. Aradaki farkın anlamlı şekilde yüksek olduğu kriterler; tekrarlayan derin deri veya organ apse oranlarında, kilo alamama veya normal büyüyememe oranlarında, IV antibiyotik alma oranlarında, septisemi dâhil olmak üzere 2 ya da daha fazla derin doku enfeksiyonu oranlarında, ailede PİY oranlarında, yılda dört veya daha fazla otit geçirme oranlarında, yılda iki veya daha fazla sinüzit geçirme ve yılda iki veya fazla alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme oranlarında anlamlı bir farklılaşma olduğunu göstermektedir.

Beklenen ve gözlenen değerler arasındaki farkın en az olduğu kriterler ise; etkisiz ya da 2 aydan uzun süreli oral antibiyotik kullanımı ve persistan pamukçuk veya deride fungal enfeksiyon geçirme öyküsüdür.

JMF'in PİY uyarıcı işaretleri içinde istatistiksel olarak farkın en yüksek olduğu kriterlerin yılda dört veya daha fazla otit geçirme oranlarında, tekrarlayan derin deri veya organ apseleri, yılda iki veya daha fazla sinüzit, septisemi dâhil olmak üzere 2 ya da daha fazla derin doku enfeksiyonu geçirme kriterleri olduğu görülmektedir. Bu dört uyarıcı işaret, istatistiksel yöntemle göre PİY açısından daha az yol gösterici gözükmemektedir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.3. incelenebilir.

**Tablo 4.3. PİY Grubunda En Yol Gösterici Bulgular**

<b>Kriterler</b>	<b>n</b>	<b>Fark</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>	
Oral antibiyotik	Etkisiz ya da 2 aydan uzun süreli oral antibiyotik kullanımı yok	53	4	0,653	0,419
	Etkisiz ya da 2 aydan uzun süreli oral antibiyotik kullanımı var	45			
Apse	Tekrarlayan derin deri veya organ apseleri yok	89	40	<b>65,306</b>	<b>0,000</b>
	Tekrarlayan derin deri veya organ apseleri var	9			
Büyüme	Normal	61	12	<b>5,878</b>	<b>0,015</b>
	Büyümede gerilik var	37			
Pamukçuk	Persistan pamukçuk veya deride fungal enfeksiyon yok	55	6	1,469	0,225
	Persistan pamukçuk veya deride fungal enfeksiyon var	43			
İntravenöz (IV) antibiyotik	IV antibiyotik almadı	17	32	<b>41,796</b>	<b>0,000</b>
	IV antibiyotik aldı	81			
Sepsis	Septisemi dâhil olmak üzere 2 ya da daha fazla derin doku enfeksiyonu yok	88	39	<b>62,082</b>	<b>0,000</b>
	Septisemi dâhil olmak üzere 2 ya da daha fazla derin doku enfeksiyonu var	10			
Ailede PİY	Yok	73	24	<b>23,510</b>	<b>0,000</b>
	Var	25			
Otit	Yılda 4 den az otit geçirme	90	41	<b>68,612</b>	<b>0,000</b>
	Yılda 4 veya daha fazla otit geçirme	8			
Sinüzit	Yılda 2 den az sinüzit geçirme var	89	40	<b>65,306</b>	<b>0,000</b>
	Yılda 2 ve daha fazla sinüzit geçirme var	9			
Alt solunum yolu enfeksiyonu	Yılda 2 den az ASYE geçirme	35	14	<b>8,000</b>	<b>0,005</b>
	Yılda 2 veya daha fazla ASYE geçirme	63			

\*Her bir kriter için beklenen değer: n= 49

JMF'in 10 uyarıcı işaret bulguları hem PİY, hem de SİY grubunda kontrol grubuna göre risk oranları hesaplandı. Oral antibiyotik kullanımı; PİY grubunda kontrol grubuna göre 20,37 kat artmış bulunurken, sensitivitesi %45,91, spesifitesi %96,00 olarak bulundu. SİY grubunda ise oral antibiyotik kullanımı 22,54 kat bulunurken sensitivitesi

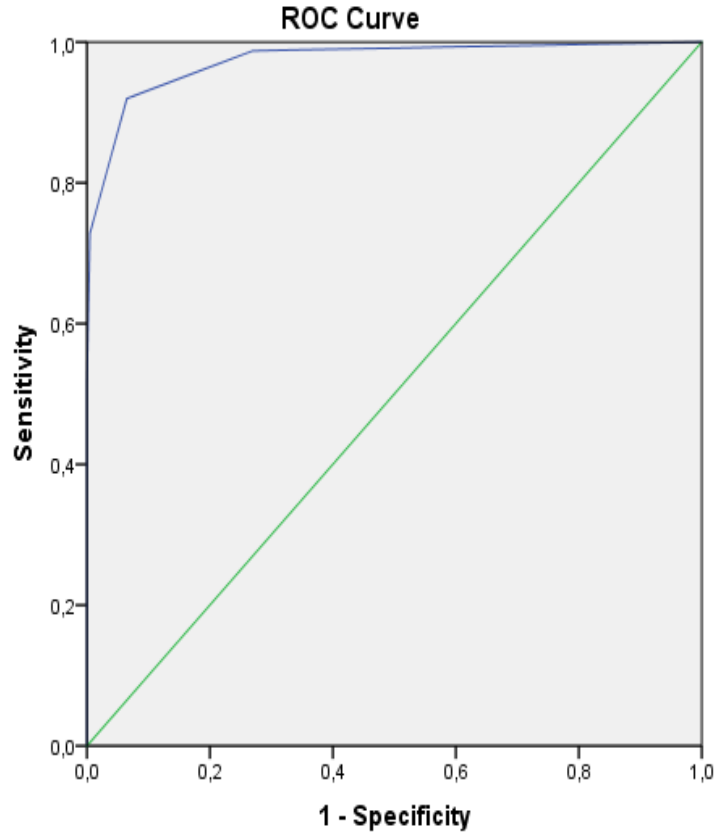
%48,43, spesifitesi %96,00 olarak bulundu. JMF'nin 10 uyarıcı işaret bulgularının OR, sensitivite ve spesifiteleri Tablo 4.4. de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** . JMF'nin 10 uyarıcı işaret bulgularının OR, sensitivite ve spesifiteleri

Kriterler		OR (%95 CI)	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV	Accuracy
Oral antibiyotik	PİY	20,37 (9,05-45,86)	45,91	96,00	84,90	78,36	79,53
	SİY	22,54 (9,53-53,30)	48,43	96,00	79,48	85,33	84,47
Apse	PİY	20,12 (2,51-61,24)	4,32	98,88	90,00	30,90	32,88
	SİY	13,26 (1,45-120,96)	6,25	99,50	80,00	76,83	76,89
Büyüme	PİY	39,83 (11,86-133,71)	37,75	98,50	92,50	76,35	78,52
	SİY	79,25 (22,89-274,37)	54,68	98,50	92,10	87,16	87,87
Pamukçuk	PİY	12,24 (6,04-24,83)	43,87	94,00	78,18	77,36	77,51
	SİY	13,82 (6,44-29,63)	46,87	94,00	71,42	84,68	82,57
IV antibiyotik	PİY	27,00 (14,07-51,78)	82,65	85,00	72,97	90,90	84,22
	SİY	31,13 (2,33-42,21)	100,00	85,00	68,08	100,00	88,63
Sepsis	PİY	47,57 (2,75-820,92)	10,10	100,00	100,00	69,20	70,23
	SİY	68,63 (3,93-197,78)	14,06	100,00	100,00	78,43	79,16
Ailede PİY	PİY	16,78 (5,64-49,86)	25,51	98,00	86,20	72,86	74,16
	SİY	3,26 (0,79-13,45)	6,25	98,00	50,00	76,56	75,75
Otit	PİY	17,68 (2,18-143,54)	8,16	99,50	88,88	68,85	69,46
	SİY	3,15 (0,19-51,23)	1,56	99,50	50,00	75,95	75,75
Sinüzit	PİY	10,01 (2,12-47,28)	9,18	99,00	81,81	68,99	69,46
	SİY	1,57 (0,14-17,62)	1,56	99,00	33,33	75,86	75,37
ASYE	PİY	49,62 (21,00-117,26)	64,28	75,39	50,00	84,64	72,31
	SİY	325,34 (99,56-1063,13)	92,18	96,50	89,39	97,47	95,45

OR: Odds ratio, PPV: Pozitif tahmin değeri, NPV: Negatif tahmin değeri

Yapılan ROC analizi sonuçlarına göre, PİY ile SİY örnekleminde JMF puanı için ön gördürücü ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değeri 0,974 (% 95 güven aralığı (CI), 0,959-0,989) olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). PİY ile SİY grubunda JMF puanı için ROC eğrisi şekil 4.7'de gösterilmiştir. PİY ile SİY örnekleminde JMF puanı için kesme noktası 1,5 olarak belirlendi. Belirlenen kesme noktasına göre elde edilen duyarlılık 0,920, özgüllük 0,935 değerleri elde edilmiştir.



Şekil 4.7. PİY ile SİY grubunda JMF puanı için ROC eğrisi

#### 4.2 Grupların Diğer Klinik Bulgu Özelliklerinin Karşılaştırılması

Grupların herhangi bir aşı sonrası komplikasyon görülme oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda 7 hastada (%7,1), SİY grubunda 1 hastada (%1,6) ve kontrol grubunda ise 3 hastada (%1,5) bir aşuya bağlı komplikasyon geliştiği ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.5).

Grupların BCG aşısı sonrası aşı yerinde olan akıntı oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda 3 hastada (%3,1), SİY grubunda 8 hastada (%2,2), kontrol grubunda ise 2 hastada (%1) BCG aşısı sonrası aşı yerinde olan akıntı geliştiği ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.5).

Grupların BCG aşısı sonrası LAP oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda 3 hastada (%3,1) BCG aşısı sonrası LAP görülmüştür. Kontrol grubunda ve SİY grubunda ise BCG aşısı sonrası LAP görülmemiştir. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); PİY grubundaki oran, hem SİY grubundan hem de kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.5).

Grupların tekrarlayan cilt problemleri oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda 44 hastada (%44,9), SİY grubunda 18 hastada (%28,1), kontrol grubunda ise 11 hastada (%5,5) tekrarlayan cilt problemleri görülmüştür. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); PİY grubundaki oran, hem SİY grubundan hem de kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca SİY grubundaki oran da kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.5).

Grupların süt dişini erken dökme oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda 12 hastada (%12,2), SİY grubunda 8 hastada (%12,5), kontrol grubunda ise 4 hastada (%2) süt dişlerini erken döktüğü görülmüştür. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); PİY ve SİY gruplarındaki oran, kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.5).

Grupların yara iyileşmesinde gecikme oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda 29 hastada (%29,6), SİY grubunda 13 hastada (%20,3), kontrol grubunda ise 6 hastada (%3) yaralarının geç iyileştiği görülmüştür. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); PİY ve SİY gruplarındaki oran, kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.5).

Grupların havale geçirme oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda 20 hastada (%20,4), SİY grubunda 25 hastada (%39,1), kontrol grubunda ise 6 hastada (%3) havale geçirmesi öyküsü olduğu görülmüştür. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); PİY ve SİY gruplarındaki oran, kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca SİY grubundaki oran da PİY grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.5).

Grupların konjenital kalp hastalığı oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda 21 hastada (%21,4), SİY grubunda 35 hastada (%54,7), kontrol grubunda ise 2 hastada (%1) konjenital kalp hastalığı görülmüştür. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); PİY ve SİY gruplarındaki oran, kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca SİY grubundaki oran da PİY grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.5).

Grupların kronik ishal öyküsü oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda 28 hastada (%28,6), SİY grubunda 20 hastada (%31,3), kontrol grubunda ise 6 hastada (%3) kronik ishal görülmüştür. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); PİY ve SİY gruplarındaki oran, kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.5).

Grupların yoğun bakımda yatış öyküsü oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda 43 hastada (%43,9), SİY grubunda 48 hastada (%75), kontrol grubunda ise 6 hastada (%3) yoğun bakımda yatış öyküsünün olduğu görülmüştür. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); PİY ve SİY gruplarındaki oran, kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca SİY grubundaki oran da PİY grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.5).

Grupların yüz görünümündeki farklılık oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda 33 hastanın (%33,7), SİY grubunda ise 47 hastanın (%73,4) yüz görünümünde farklılık olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda ise yüzünde farklılık olan katılımcı yoktur. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); SİY grubundaki oran, PİY grubundan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.5).

Grupların vücutta tekrarlayan kanama görülme oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda 11 hastanın (%11,2), SİY grubunda 4 hastanın (%6,3), kontrol grubunda ise 16 hastanın (%8) vücutta tekrarlayan kanama öyküsü görülmüştür. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır, ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.5).

Grupların öğrenme bozukluğuna göre dağılım oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda 41 hastanın (%41,8), SİY grubunda 52 hastanın (%81,3), kontrol grubunda ise 1 hastanın (%0,5) öğrenme bozukluğu tanısı vardır. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); PİY ve SİY gruplarındaki oran, kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca SİY grubundaki oran da PİY grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.5).

Grupların yürüme bozukluğuna göre dağılım oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda 27 hastanın (%27,6), SİY grubunda 43 hastanın (%67,2) ve kontrol grubunda ise 1 hastanın (%0,5) yürüme bozukluğu vardır. Grupların oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p<0,001$ ); PİY ve SİY gruplarındaki oran, kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca SİY grubundaki oran da PİY grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.5).

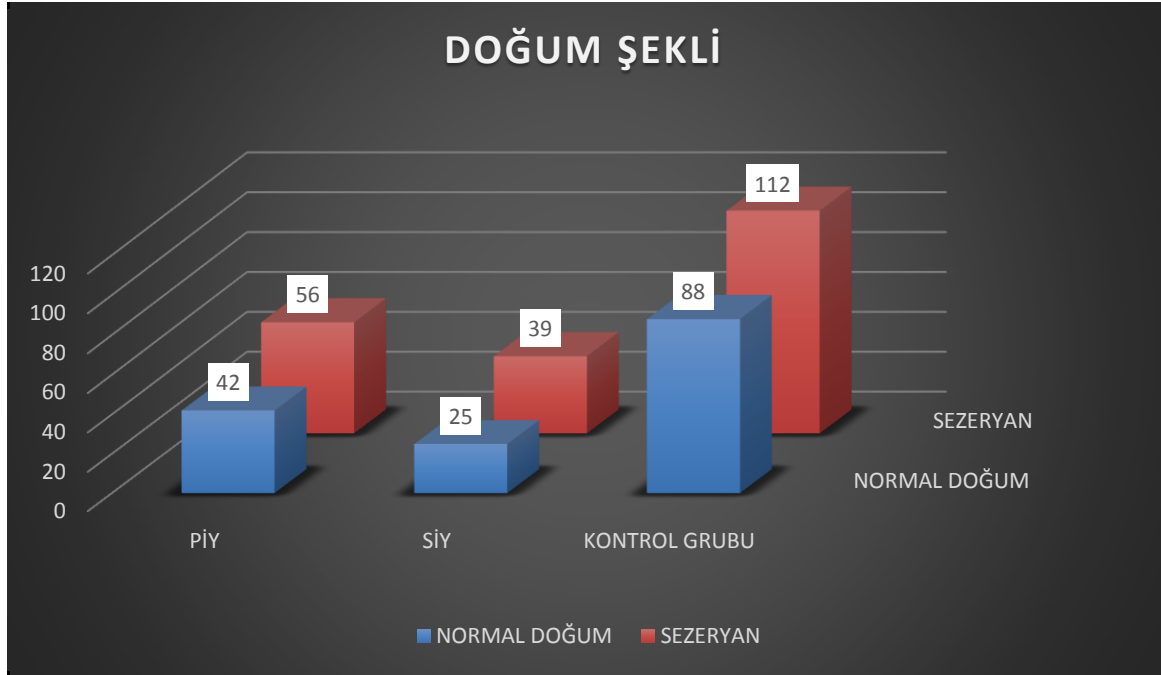
**Tablo 4.5** Grupların Diğer Klinik Bulgu Özelliklerinin Karşılaştırılması

Kriterler		PİY		SİY		Kontrol grubu		p
		n	%	n	%	n	%	
Herhangi bir aşıya bağlı komplikasyon	Yok	91	92,9	63	98,4	197	98,5	>0,05
	Var	7	7,1	1	1,6	3	1,5	
BCG aşısı sonrası akıntı	Yok	95	96,9	61	95,3	198	99,0	0,174
	Var	3	3,1	3	4,7	2	1,0	
BCG aşısı sonrası LAP	Yok	95	96,9	64	100,0	200	100,0	< 0,001
	Var	3	3,1	0	0	0	0	
Tekrarlayan cilt problemi	Yok	54	55,1	46	71,9	189	94,5	< 0,001
	Var	44	44,9	18	28,1	11	5,5	
Süt dişinin erken dökülmesi	Yok	86	87,8	56	87,5	196	98,0	< 0,001
	Var	12	12,2	8	12,5	4	2,0	
Yara iyileşmesinde gecikme	Yok	69	70,4	51	79,7	194	97,0	< 0,001
	Var	29	29,6	13	20,3	6	3,0	
Havale geçirme	Yok	78	79,6	39	60,9	194	97,0	< 0,001
	Var	20	20,4	25	39,1	6	3,0	
Konjenital kalp hastalığı	Yok	77	78,6	29	45,3	198	99,0	< 0,001
	Var	21	21,4	35	54,7	2	1,0	
Kronik ishal	Yok	70	71,4	44	68,8	194	97,0	< 0,001
	Var	28	28,6	20	31,3	6	3,0	
Yoğun bakım yatış öyküsü	Yok	55	56,1	16	25,0	194	97,0	< 0,001
	Var	43	43,9	48	75,0	6	3,0	
Yüz görünümünde farklılık	Yok	65	66,3	17	26,6	200	100,0	< 0,001
	Var	33	33,7	47	73,4	0	0	
Vücutta tekrarlayan kanama	Yok	87	88,8	60	93,8	184	92,0	0,495
	Var	11	11,2	4	6,3	16	8,0	
Öğrenme bozukluğu	Yok	57	58,2	12	18,8	199	99,5	< 0,001
	Var	41	41,8	52	81,3	1	,5	
Yürüme bozukluğu	Yok	71	72,4	21	32,8	199	99,5	< 0,001
	Var	27	27,6	43	67,2	1	,5	

### 4.3 Grupların Özgeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması

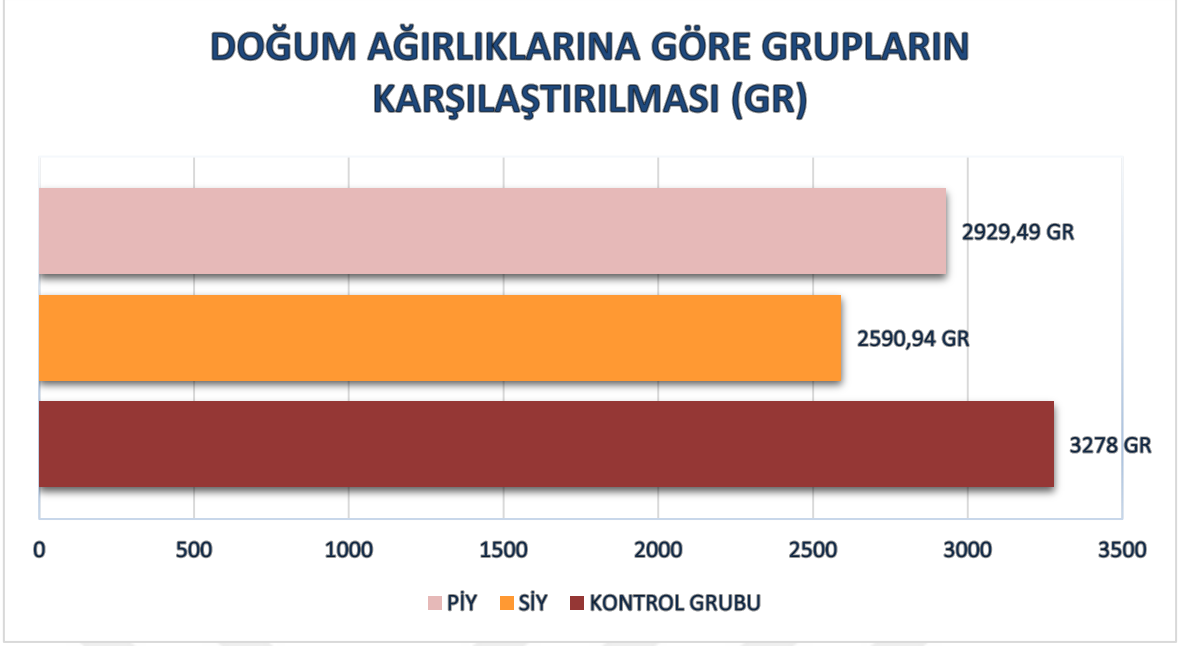
Grupların doğum şekilleri değerlendirildiğinde; PİY grubunda 42 hasta (%42,9) normal ve 56'sı (%57,1) sezaryen ile doğmuş, SİY grubunda 25 hasta (%39,1) normal ve 39'u (%57,2) sezaryen ile doğmuş, kontrol grubunun ise 88'i (%44) normal ve 112'si

(%56) sezaryen ile doğmuştur. Gruplar arasında doğum şekline göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır, ( $p>0,05$ ).



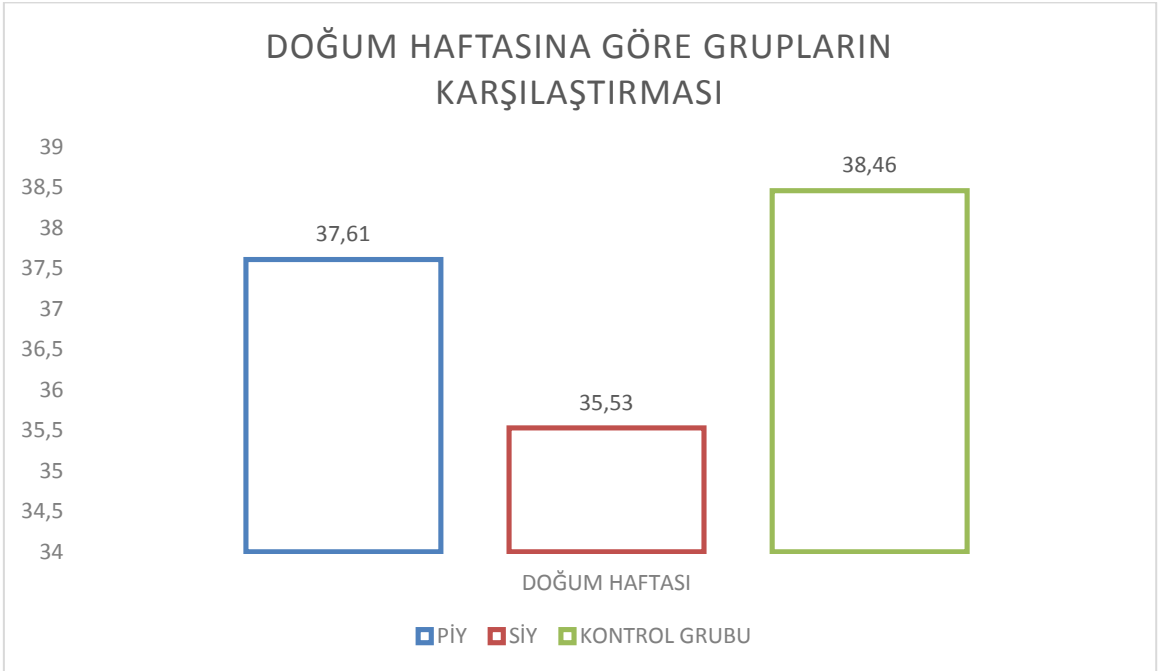
**Şekil 4.8.** PİY, SİY ve kontrol grubuna göre doğum şekli dağılımı

Grupların doğum kilolarının 570 ile 5000 gr (Ort±SD: 3062,18 ± 73,40) arasında değiştiği görülmektedir. PİY grubunda doğum ağırlığı ortalaması 2929,49±723,34 gr, SİY grubunda 2590,94±815,50 gr, kontrol grubunda doğum ağırlığı ortalaması 3278±619,09 gr'dır. Gruplar arasında doğum kilolarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur, ( $p<0,001$ ). Kontrol grubunun doğum ağırlığı ortalaması; PİY ve SİY grubundan daha yüksektir. Ayrıca PİY grubunun doğum ağırlık ortalaması, SİY grubundan daha yüksektir.



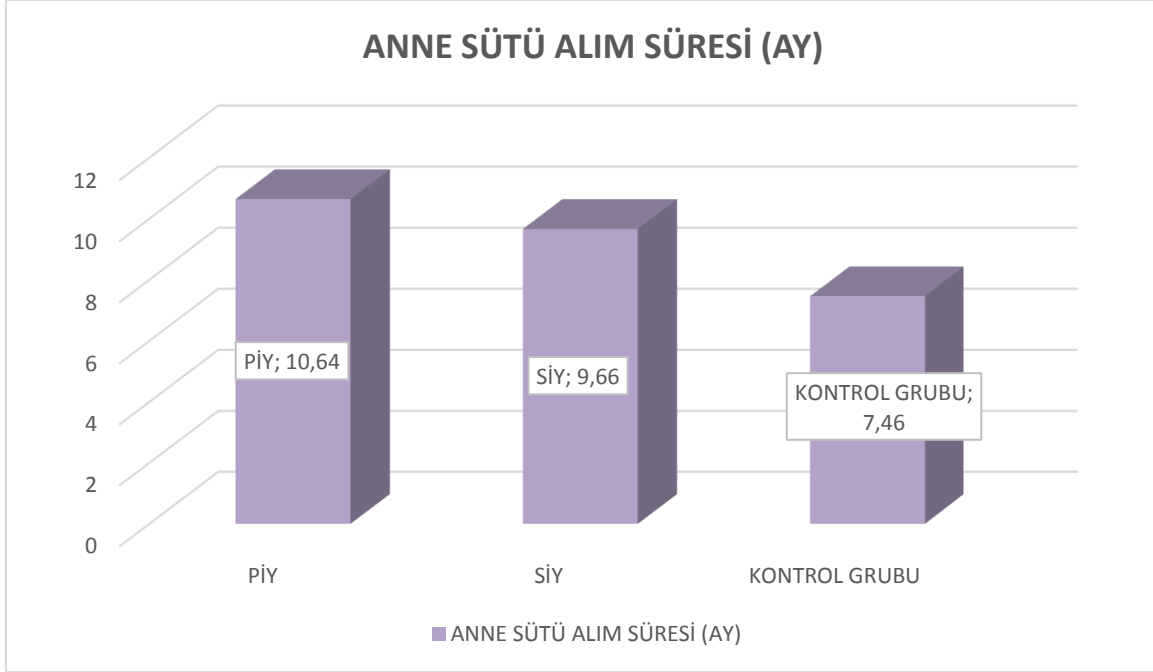
**Şekil 4.9.** PİY, SİY ve kontrol grubuna göre doğum ağırlığı dağılımı

Grupların doğum haftasının 23 ile 41 hafta (Ort±SD: 37,71±2,79) arasında değiştiği görülmektedir. PİY grubunun 37,61±2,81 hafta, SİY grubunun 35,53±4,06 hafta, kontrol grubunun ortalaması ise 38,46±1,73 haftadır. Gruplar arasında doğum haftasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur, ( $p<0,001$ ). Kontrol grubunun doğum haftası ortalaması; PİY ( $p<0,05$ ) ve SİY ( $p<0,001$ ) grubundan daha yüksektir. Ayrıca PİY grubunun doğum haftası ortalaması, SİY grubundan daha yüksektir, ( $p<0,001$ ).



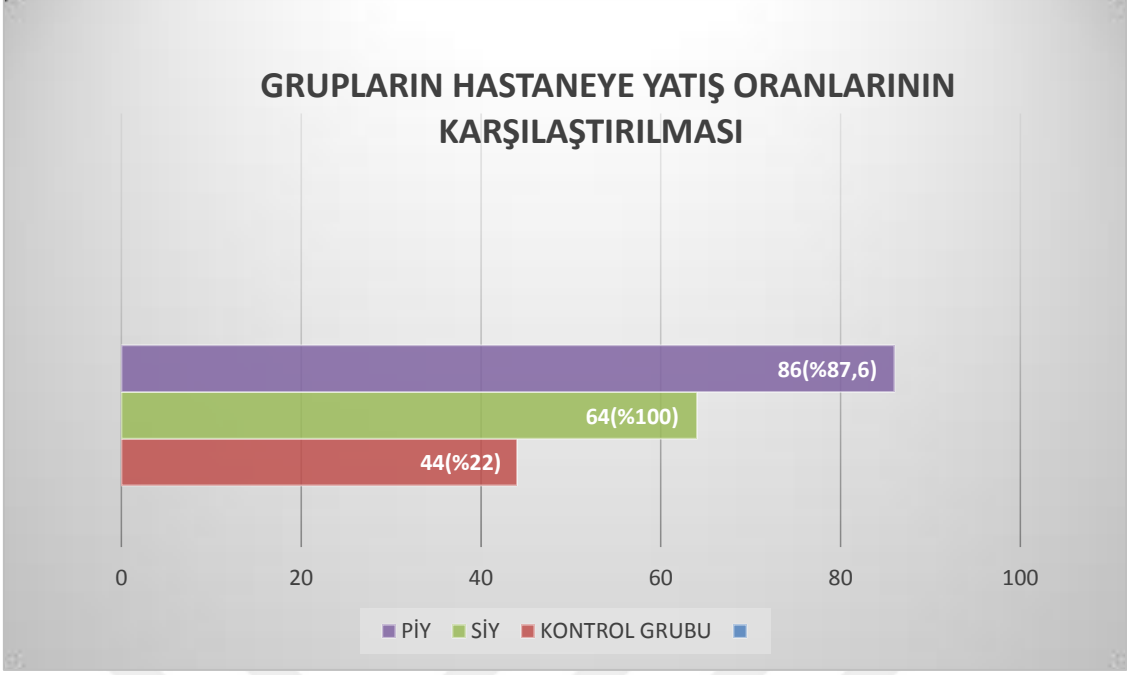
**Şekil 4.10.** PİY, SİY ve kontrol grubuna göre doğum haftası dağılımı

Grupların anne sütü alım süresinin 0 ile 48 ay (Ort±SD:12,12±8,87) arasında değiştiği görülmektedir. PİY grubunun 10,64±1,08 ay, SİY grubunun 9,66±1,21 ay, kontrol grubunun ortalaması ise 7,46±0,53 aydır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır, ( $p>0,05$ ).



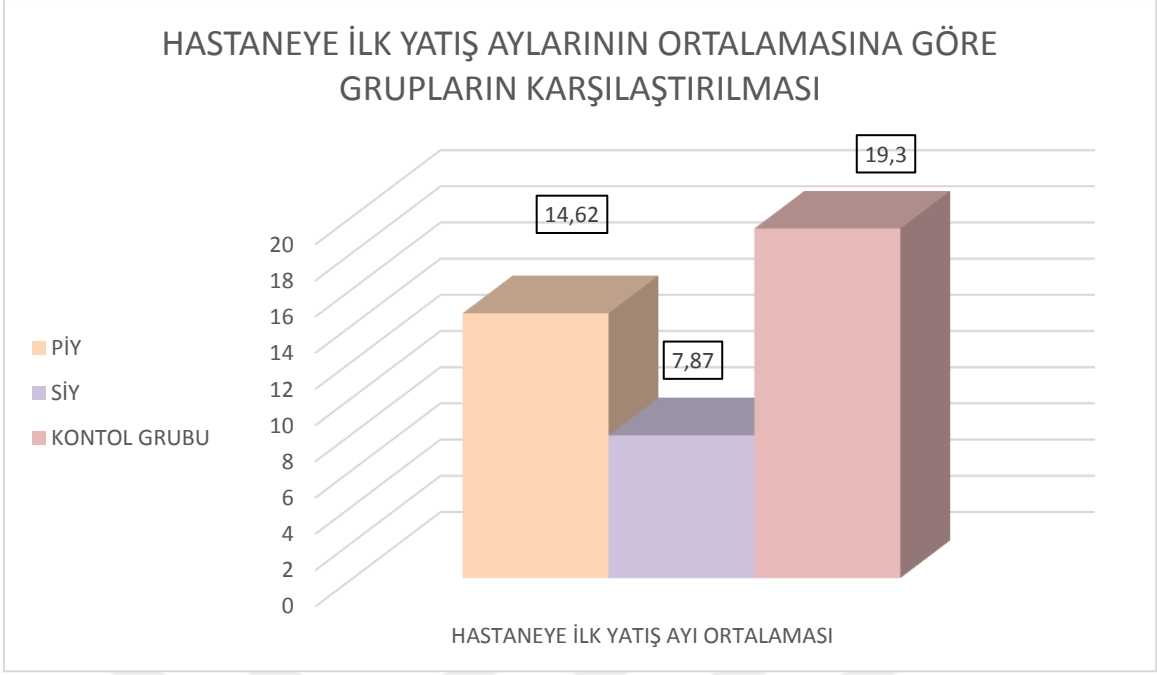
**Şekil 4.11.** PİY, SİY ve kontrol grubuna göre anne sütü alım süresi dağılımı

Grupların hastanede yatış oranları değerlendirildiğinde; PİY grubunun 86'sı (%87,6), SİY grubunun 64'ü (%100), kontrol grubunun ise 44'ü (%22) hastanede yatmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak hastanede yatış oranları açısından anlamlı bir fark bulunmuştur, ( $p<0,001$ ). SİY gruplarındaki oran; PİY ve kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca PİY gruplarındaki oran da kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir.



**Şekil 4.12.** PİY, SİY ve kontrol grubuna göre hastaneye yatış oranlarının dağılımı

Grupların hastaneye yatanların ilk yatış ayı ortalaması  $13,45 \pm 22,69$ 'dur. PİY grubunun ortalaması  $14,62 \pm 26,66$ , SİY grubunun  $7,87 \pm 13,80$ , kontrol grubunun ortalaması  $19,30 \pm 23,29$ 'dur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmalar olduğu görülmektedir, ( $p < 0,001$ ). PİY ve SİY grupları arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Kontrol grubunun ilk hastaneye yatış ayı ortalaması, SİY vakalarından anlamlı olarak daha yüksektir, ( $p < 0,05$ ).



**Şekil 4.13.** PİY, SİY ve kontrol grubuna göre hastaneye ilk yatış zamanının (aya göre) ortalaması

Grupların kronik akciğer hastalığı oranları değerlendirildiğinde; PİY grubunda 18 hastanın (%18,4), SİY grubunda ise 34 hastanın (%53,1) kronik akciğer hastalığı tanısı vardır. Kontrol grubunda kronik akciğer hastalığı tanısı olan katılımcı yoktur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmalar olduğu görülmektedir, ( $p < 0,001$ ). SİY grubundaki oran, PİY grubundan anlamlı olarak daha yüksektir.

#### 4.4 Grupların Soy geçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması

Üç grubun ebeveyn akrabalık öyküsü değerlendirildiğinde; PİY grubunda 41 hastanın (%41,8), SİY grubunda 16 hastanın (%25) ve kontrol grubunda ise 18 hastanın (%9) ebeveyninin akraba olduğu görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmalar olduğu görülmektedir, ( $p < 0,001$ ). PİY grubunun akrabalık öyküsü oranı, hem SİY grubundan ve hem de kontrol grubundan daha yüksekti. Akrabalık derecesi yönünden üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Grupların Akrabalık Derecesi Oranları

Gruplar		Birinci Derece	İkinci Derece	Üçüncü Derece	Dördüncü Derece	Toplam
Kontrol Grubu	n	14	1	1	2	18
	%	77,8	5,6	5,6	11,1	100
PİY	n	33	3	3	2	41
	%	80,5	7,3	7,3	4,9	100
SİY	n	10	1	4	1	16
	%	62,5	6,3	25,0	6,3	100
Toplam	n	57	5	8	5	75
	%	76,0	6,7	10,7	6,7	100

Grupların aile öyküsünde erken ölüm oranları değerlendirildiğinde; PİY grubunda 66 hastanın (%67,3), SİY grubunda 38 hastanın (%59,4) ve kontrol grubunda ise 11 hastanın (%5,5) ailesinde erken ölüm öyküsü vardır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmalar olduğu görülmektedir, ( $p<0,001$ ). PİY ve SİY gruplarındaki oran; kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.7).

Grupların ailedeki tüberküloz oranları değerlendirildiğinde; PİY grubunda 16 hastanın (%16,3), SİY grubunda 3 hastanın (%4,7) ve kontrol grubunda ise 5 hastanın (%2,5) ailesinde tüberküloz öyküsü vardır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmalar olduğu görülmektedir, ( $p<0,001$ ). PİY grubundaki oran, SİY ve kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.7).

Grupların ailede konjenital kalp hastalık oranları değerlendirildiğinde; PİY grubunda 11 hastanın (%11,2), SİY grubunda 9 hastanın (%14,1) ve kontrol grubunda ise 14 hastanın (%7) ailesinde konjenital kalp hastalığı öyküsü vardır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır, ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7).

Grupların ailede romatizmal hastalık oranları değerlendirildiğinde; PİY grubunda 28 hastanın (%28,6), SİY grubunda 22 hastanın (%34,4) ve kontrol grubunda ise 23 hastanın (%11,5), ailede romatizmal hastalık öyküsü vardır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmalar olduğu görülmektedir, ( $p<0,001$ ). PİY ve SİY gruplarındaki oran; kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.7).

Grupların ailelerinde alerjik hastalık oranları değerlendirildiğinde; PİY grubunda 31 hastanın (%31,6), SİY grubunda 19 hastanın (%29,7) ve kontrol grubunda ise 98 hastanın (%49) ailesinde alerjik hastalık öyküsü vardır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılaşmalar olduğu görülmektedir, ( $p<0,001$ ). Kontrol grubundaki oran, PİY ve SİY gruplarındaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.7).

Grupların ailelerinde malignite oranları değerlendirildiğinde; PİY grubunda 28 hastanın (%28,6), SİY grubunda 19 hastanın (%29,7) ve kontrol grubunda ise 24 hastanın (%12) ailelerinde malignite vardır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmalar olduğu görülmektedir, ( $p<0,001$ ). PİY ve SİY gruplarındaki oran; kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Grupların Soy Geçmiş Özelliklerine Göre Dağılımı

Kriterler	PİY		SİY		Kontrol Grubu		p	
	n	%	n	%	n	%		
Ailede erken ölüm	Yok	32	32,7	26	40,6	189	94,5	< 0,001
	Var	66	67,3	38	59,4	11	5,5	
Ailede tüberküloz	Yok	82	83,7	61	95,3	195	97,5	< 0,001
	Var	16	16,3	3	4,7	5	2,5	
Ailede konjenital kalp hastalığı	Yok	87	88,8	55	85,9	186	88,8	0,187
	Var	11	11,2	9	14,1	14	7	
Ailede romatizmal hastalık	Yok	70	71,4	42	65,6	177	88,5	< 0,001
	Var	28	28,6	22	34,4	23	11,5	
Ailede alerjik hastalık	Yok	67	68,4	45	70,3	102	51	< 0,001
	Var	31	31,6	19	2,7	98	49	
Ailede kanser hastalığı	Yok	70	71,4	45	70,3	176	88	< 0,001
	Var	28	28,6	19	29,7	24	12	

#### 4.5 PİY ve SİY Gruplarının Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

PİY ve SİY grupları arasında immün yetmezlik tanı ayı, tanıda gecikme süresi, tedaviye başlama ayı, tedavi süresi, tedavi kesme ayı, takip süresi yönünden fark olup olmadığı Bağımsız Gruplar için t-testi ile değerlendirildiğinde, PİY grubunun tedaviye başlama ayının daha geç, tedavi süresinin ve takip süresinin daha uzun olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu saptanmıştır (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** PİY ve SİY Takibi ile İlgili Parametreler

Değişkenler	Grup	n	Ort.	S	t	p
İmmün yetmezlik tanı yaşı (Ay)	PIY	98	48,58	53,74	1,534	0,127
	SIY	64	36,64	38,87		
Tanıdaki gecikme süresi (Ay)	PIY	98	21,04	32,71	-,130	0,897
	SIY	64	21,67	25,79		
Tedaviye başlangıç yaşı (Ay)	PIY	98	55,06	58,36	<b>2,267</b>	<b>0,025</b>
	SIY	64	37,73	38,92		
Tedavi süresi (Ay)	PIY	98	39,22	32,42	<b>2,460</b>	<b>0,015</b>
	SIY	64	28,89	21,03		
Tedavi kesme yaşı (Ay)	PIY	8	97,50	60,57	1,305	0,228
	SIY	2	39,00	4,24		
Takip süresi (Ay)	PIY	98	49,57	41,76	<b>2,724</b>	<b>0,007</b>
	SIY	64	34,00	22,95		

PİY ve SİY gruplarının IgG düzeylerine göre oranları değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmalar olduğu görülmektedir, ( $p<0,05$ ). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.9 incelenebilir. PİY grubunun Hipogammaglobulinemi/ agammaglobulinemi oranı, SİY grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

**Tablo 4.9.** PİY ve SİY Grubunun IgG Dağılımı

Grup		Normal	Hipogamag lobulinemi	Agamag lobulinemi	Toplam
PİY	n	29	57	12	98
	%	29,6	58,2	12,2	100,0
SİY	n	32	27	5	64
	%	50,0	42,2	7,8	100,0
Toplam	n	61	84	17	162
	%	37,7	51,9	10,5	100,0

PİY ve SİY gruplarının IgA düzeylerine göre dağılım oranları değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmalar olduğu görülmektedir, ( $p<0,001$ ). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.10 incelenebilir. PİY grubunda selektif eksiklik, SİY grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

**Tablo 4.10.** PİY ve SİY Grubunun IgA Dağılımı

Grup		Normal	Parsiyel	Selektif	Toplam
PİY	n	36	38	24	98
	%	36,7	38,8	24,5	100,0
SİY	n	39	23	2	64
	%	60,9	35,9	3,1	100,0
Toplam	n	75	61	26	162
	%	46,3	37,7	16,0	100,0

PİY ve SİY gruplarının IgM düzeylerine göre dağılım oranları değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmalar olmadığı görülmektedir, ( $p>0,05$ ). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.11. incelenebilir.

**Tablo 4.11.** PİY ve SİY Grubunun IgM Dağılımı

Gruplar		Normal	Parsiyel	Selektif	Toplam
PİY	n	20	72	6	98
	%	20,4	73,5	6,1	100,0
SİY	n	19	44	1	64
	%	29,7	68,8	1,6	100,0
Toplam	n	39	116	7	162
	%	24,1	71,6	4,3	100,0

PİY ve SİY gruplarının IgE düzeylerine göre dağılım oranları değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmalar olmadığı görülmektedir, ( $p>0,05$ ). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.12. incelenebilir.

**Tablo 4.12.** PİY ve SİY Grubunun IgE Dağılımı

Gruplar		Normal	Yüksek	Toplam
PİY	n	94	4	98
	%	95,9	4,1	100,0
SİY	n	64	0	64
	%	100,0	,0	100,0
Toplam	n	158	4	162
	%	97,5	2,5	100,0

#### 4.6 PİY Grubunun Tanısal Özelliklerinin Değerlendirilmesi

PİY grubundaki hastaların iki ayrı sınıflamaya göre tanısal özellikleri aşağıdaki tablolarda verilmiştir. Bu sınıflamalardan ilki klasik immün yetmezlik sınıflaması olup, buna göre PİY hastalıkları dört alt grupta değerlendirilmektedir. İkinci sınıflama ise, International Association of Immunology Societies (IUIS) sınıflaması olup, PİY hastalıkları on alt gruba ayrılmaktadır. Her iki sınıflamaya göre hastalarımıza en sık konulan PİY tanısı antikor eksikliğidir.

**Tablo 4.13.** Klasik PİY ve SİY Sınıflaması

Tanımlar	n	%
Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlik	51	31,5
Hücrel sistem defektleri	36	22,2
Fagositler sistem defektleri	9	5,6
Kompleman eksiklikleri	2	1,2
Sekonder immün yetmezlik	64	39,5
Toplam	162	100,0

**Tablo 4.14.** IUIS'a göre PİY Sınıflaması (2020) ve sınıfların JMF puanları

Tanımlar	n	%	Mean±SD	Median (Min-Max)
Hücre ve humoral immunitiyi etkileyen immün yetmezlik	18	18,4	3,28±1,60	3,00 (1-7)
Sendromik bulgulara eşlik eden kombine immün yetmezlik	21	21,4	3,90±1,44	4,00 (1-6)
Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlik	39	39,8	2,95±1,58	2,00 (0-6)
İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar	7	7,1	2,14±1,57	2,00 (0-5)
Fagosit sayı ve işlev bozukluğu	8	8,2	4,50±1,69	4,00 (2-7)
İntrinsik ve doğal immün sistem bozuklukları	1	1	7,00±0,00	7,00 (7-7)
Otoenflamatuvar hastalıklar	3	3,1	4,00±0,00	4,00 (4-4)
Kompleman eksiklikleri	1	1	3,00±0,00	3,00 (3-3)
Kemik iliği yetmezliği	0	0,0	.	.
Primer immün yetmezlik hastalıklarının fenokopileri	0	0,0	.	.
<b>Total</b>	<b>98</b>	<b>100,0</b>		

#### 4.7 Bulguların Özeti

1. PİY grubunun yaş ortalaması, kontrol ve SİY grubundan anlamlı derecede daha yüksektir,  $p < 0,001$ .
2. SİY grubunda erkek cinsiyet, PİY ve kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.
3. PİY ve SİY gruplarının JMF puanı, kontrol grubunun JMF puanından anlamlı derecede daha yüksektir.
4. PİY ve SİY gruplarındaki hastaların etkisiz veya iki aydan daha uzun süreli oral antibiyotik kullanımı, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.
5. PİY ve SİY gruplarındaki hastaların tekrarlayan derin doku veya organ apseleri geçirme oranı, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

6. SİY grubunda kilo alamama veya normal büyümememe oranı, PİY grubundan daha yüksektir. PİY grubundaki oran da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

7. PİY ve SİY gruplarındaki hastaların ağız içinde persistan pamukçuk veya deride fungal enfeksiyon geçirme oranı, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

8. SİY grubunda enfeksiyonun temizlenmesi için intravenöz antibiyotik kullanım oranı, PİY grubundan daha yüksektir. PİY grubundaki oran da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

9. PİY ve SİY gruplarındaki hastaların septisemi dâhil olmak üzere iki ya da daha fazla derin doku enfeksiyonu geçirme oranı, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

10. PİY grubundaki hastaların ailelerindeki PİY öyküsü oranı, kontrol ve SİY grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

11. PİY grubundaki hastaların yılda dört veya daha fazla otit geçirme oranı, kontrol ve SİY grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

12. PİY grubundaki hastaların yılda iki veya daha fazla sinüzit geçirme oranı, kontrol ve SİY grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

13. SİY grubunda yılda iki veya daha fazla alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme oranı, PİY grubundan daha yüksektir. PİY grubundaki oran da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

14. PİY, SİY ve kontrol gruplarının herhangi bir aşuya bağlı komplikasyon oranlarında gruplar arasında anlamlı fark elde edilmemiştir.

15. PİY, SİY ve kontrol gruplarının BCG aşısı sonrası aşı yerinde olan akıntı oranlarında gruplar arasında anlamlı fark elde edilmemiştir.

16. PİY grubundaki hastaların BCG aşısı sonrası lenfadenopati oranı, kontrol ve SİY grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

17. PİY grubunda tekrarlayan cilt problemi oranı, SİY grubundan daha yüksektir. SİY grubundaki oran da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

18. PİY ve SİY gruplarındaki hastaların süt dişini erken dökme oranları, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

19. PİY ve SİY gruplarındaki hastaların yara iyileşmesinde gecikme oranları, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

20. SİY grubunda havale geçirme oranı, PİY grubundan daha yüksektir. PİY grubundaki oran da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

21. SİY grubunda konjenital kalp hastalığı oranı, PİY grubundan daha yüksektir. PİY grubundaki oran da, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

22. PİY ve SİY gruplarındaki hastaların kronik ishal öyküsü oranları, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

23. SİY grubunda yoğun bakımda yatış öyküsü oranı, PİY grubundan daha yüksektir. PİY grubundaki oran da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

24. SİY grubunda yüz görünümünde farklılık oranı, PİY grubundan daha yüksektir. PİY grubundaki oran da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

25. PİY, SİY ve kontrol gruplarının vücutta tekrarlayan kanama oranlarında gruplar arasında anlamlı fark elde edilmemiştir.

26. SİY grubunda öğrenme bozukluğu oranı, PİY grubundan daha yüksektir. PİY grubundaki oran da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

27. SİY grubunda yürüme bozukluğu oranı, PİY grubundan daha yüksektir. PİY grubundaki oran da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

28. PİY, SİY ve kontrol gruplarının doğum şekilleri oranlarında gruplar arasında anlamlı fark elde edilmemiştir.

29. Kontrol grubunun doğum ağırlığı, PİY grubundan daha yüksektir. PİY grubunun doğum ağırlığı da, SİY grubundan anlamlı olarak daha yüksektir.

30. Kontrol grubunun doğum haftası, PİY grubundan daha yüksektir. PİY grubunun doğum haftası da SİY grubundan anlamlı olarak daha yüksektir.

31. PİY, SİY ve kontrol gruplarının anne sütü alım sürelerinde gruplar arasında anlamlı fark elde edilmemiştir.

32. SİY grubunda hastanede yatış oranı, PİY grubundan daha yüksektir. PİY grubundaki oran da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

33. SİY ve PİY grubundaki hastaların hastaneye ilk yatış ayı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür.

34. SİY grubunda kronik akciğer hastalığı oranı, PİY grubundan anlamlı olarak daha yüksektir.

35. PİY grubunun ebeveyn akrabalık oranı, kontrol ve SİY grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

36. PİY ve SİY gruplarının ailelerindeki erken ölüm oranları, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

37. PİY grubunun ailesindeki tüberküloz hastalığı oranı, kontrol ve SİY grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

38. PİY, SİY ve kontrol gruplarının ailesindeki konjenital kalp hastalığı oranlarında gruplar arasında anlamlı fark elde edilmemiştir.

39. PİY ve SİY gruplarındaki hastaların ailelerinde romatizmal hastalık oranları, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

40. Kontrol grubunun ailelerindeki alerjik hastalık oranları, PİY ve SİY grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

41. PİY ve SİY gruplarındaki hastaların ailelerindeki malignite oranları, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

42. IgG düzeylerine göre; PİY grubunda hipogamaglobulinemi ve agamaglobulinemi oranı, SİY grubundan anlamlı olarak daha fazla görülmektedir.

43. IgA düzeylerine göre, PİY grubunda selektif eksiklik SİY grubuna göre anlamlı olarak fazla görülmektedir.

44. PİY ve SİY grubunun IgM düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark elde edilmemiştir.

45. PİY ve SİY grubunun IgE düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark elde edilmemiştir.

46. PİY grubu sınıflamasında en fazla konulan tanı, antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlik tanısıdır.



## 5. TARTIŞMA

PİY hastalıkları, bugün için 450'den fazla genetik bozukluğun gösterildiği bir hastalık grubunu ifade eder. Her ne kadar PİY hastalıkları nadir hastalıklar olarak bilinse de, son yıllardaki modern teşhis yöntemlerinin kullanımıyla sanıldığından daha sık görüldüğü düşünülmektedir (Bousfiha ve ark., 2013). Son yapılan bir değerlendirmeye göre dünya nüfusunun en azından %1-2 kadarı PİY hastalıklarından etkilenmektedir (Modell ve ark., 2018). Ülkemizde gerçekleştirilmiş çalışmalar da, çocuklarda PİY sıklığının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda aile hekimleri, çocuk hekimleri ve özellikle enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının PİY konusunda bilgilendirilmesi, bu hastaların erken tanınmasına, tedavisine ve böylece erişkin yaşa ulaşmasına olanak sağlayacaktır (Yorulmaz, 2008), (Camcıoğlu, 2020).

Ülkemiz dâhil, tüm dünya ülkelerinde PİY hastalıklarının gecikmiş ve yetersiz oranda teşhisi önemli bir problem olarak kabul edilmektedir (Modell ve ark., 2017). Çünkü PİY hastalıkları, erken teşhis edilip etkin tedavi edilmezse ciddi enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, otinnflamatuvar hastalıklar, allerjik hastalıklar ve maligniteler ile seyredabilen bağışıklık sistemi kusurlarıdır. PİY'li birçok hastanın erken teşhis edilmemiş veya farklı tanımlar ile takip edilmiş olduğu bildirilmektedir (Modell ve ark., 2014). Hatta bazen PİY'li hastalar tanı alamadan ölmektedir veya eşlik eden hastalıkların sekel ve komplikasyonları nedeniyle geri dönüşümsüz organ hasarları ile takip edilmek zorunda kalmaktadır. Tüm dünyaya bakıldığında, semptomların başlaması ile teşhis arasındaki tanıda gecikme süresi ortalama 4,08 yıldır. Bu ise toplumda ve hekimler arasında PİY farkındalığının düşüklüğü ile açıklanmaktadır. Gerçekten PİY hastalıklarının tanısında geç kalınması ve semptomlar başladıktan sonra bazen tanının 8-10 yıl kadar gecikmesinde en büyük rol, hekimlerin bu hastalıklarla ilgili farkındalığının düşük olmasıdır (Modell ve ark., 2017). Öte yandan PİY'li hastaların 2/3'ü çocuk hekimine başvurduğu göz önüne alınırsa, tanıdaki gecikme ortalama 2 yıl olarak bulunmuştur (Ayvaz, 2017). Bizim çalışmamızda da PİY ve SİY gruplarının tanıdaki gecikme süreleri yaklaşık 21 aydır ve PİY ve SİY grupları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu durumun morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde artırdığı göz önüne alınacak olursa, bölgemizdeki hekimlerin PİY şüphesi indeksinin benzer olduğu kanaatine varabiliriz.

PİY hastalıklarının literatürde erkeklerde kızlardan daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Subarrayan ve arkadaşları PİY'li hastaların %65'i erkek cinsiyette

olduğunu bildirmiştir (Subbarayan ve ark., 2011). MacGinnite ve arkadaşlarının (2011) sık hastalanma yakınması olan 141 olguyu PİY açısından retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada da erkek cinsiyet kızlardan yüksek saptanmıştır. Reda ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında PİY'li hastaların %67,3'ü erkekti. Ülkemizden Yorulmaz ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları çalışmada E/K oranı 1,59 olup hastaların %61,4'ü erkektir. Kılıç ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında da PİY hastalarının %60,9'u erkek çocuklardan oluşmaktaydı. Erkek cinsiyet fazlalığı, otozomal resesif geçiş gösterenlerin yanı sıra X'e bağlı kalıtılan PİY'lerden kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda ise PİY'li hastalarımızın %49'u kız, %51'i erkek cinsiyette olup, istatistiksel olarak bir fark saptanmamış olup, çalışmamız bu yönü ile literatürden farklılık göstermektedir. Bu durumun çalışma grubumuzun özelliğinden kaynaklandığı düşünüyoruz.

Antikor eksiklikleri, PİY'in en yaygın görülen alt grubudur ve bu bozuklukların tedavisi esas olarak immünoglobulin replasman tedavisidir (Modell ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda da en sık görülen PİY grubu antikor eksikliği grubudur. Bu durum European Society for Immunodeficiencies (ESID) ve JMF veri tabanları, ülkemizde yapılan çalışmalar ve kliniğimizde yapılan çalışma ile uyumludur.

PİY hastalıkları genellikle erken çocukluk döneminde başlayıp, morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bu hastalıkların çoğunluğu tedavi edilebilir hastalıklardır. Erken tanı, prognoz ve aileye erken genetik danışma verilebilmesi yanında hastanın ve ailesinin yaşam kalitesinin artırılabilmesi yönünden önemlidir. PİY hastalıklarının ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin yapılması, erken tanı alabilmelerini sağlamaktadır (Ayvaz, 2017). Günümüzde hekimlerin ve sağlık çalışanlarının PİY hastalıklarına ilişkin farkındalık düzeyleri ve PİY'li hastaya yaklaşım hakkındaki deneyimleri halen yeterli değildir. Bu amaçla hastalardan elde edilen öykü özelliklerinden, yapılan fizik muayenelerdeki bulgular ve ortak uzman görüşleri bir araya getirilerek JMF tarafından ilk kez 1993 yılında yayınlanmış olan ve PİY tanısına önemli düzeyde katkısı bulunan "Primer İmmün Yetersizlik Hastalıkları İçin 10 Uyarıcı İşaret" tanımlanmıştır. PİY şüphesi uyandıran her hastadan öykü alınırken 10 uyarıcı işaret listesinde belirtilen bilgiler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. İki veya daha fazla uyarıcı işaretin varlığında, PİY araştırmak gerektiğini ileri sürülmektedir (O'Sullivan ve Cant, 2012). Bizim çalışmamızda da; PİY grubunun JMF puanları (3,36±1,65) ve SİY grubunun JMF puanları (3,72±1,12); kontrol grubunun JMF puanından (0,34±0,61) anlamlı derecede

yüksekti. JMF kriterlerinin, primer ve sekonder immün yetmezlik tanısı ile yol gösterici olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde 10 uyarıcı işaretin PİY tanısında belirleyici olup olmadığının değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmakta, bu çalışmalara göre 10 uyarıcı işaretin PİY tanısındaki etkinliği sorgulanmaktadır (Subbarayan ve ark., 2011). Klinikteki kullanımı ile ilgili çalışmalardan biri Subarrayan ve arkadaşlarının 2011 yılında İngiltere'de yaptığı çalışmadır. İngiltere'de 2 ayrı 3. basamak pediatrik immünoloji merkezinin katılımıyla yapılan bu çalışmada toplam 563 çocuk hasta çalışmaya alınmış ve PİY tanısı olan 430 çocuk hastanın başvuru yakınmaları PİY için 10 uyarıcı işaret yönünden değerlendirilmiştir (Subbarayan ve ark., 2011). Bu çalışmada aynı dönemde hastaneye başvuran ciddi, beklenmedik, tekrarlayan enfeksiyonu olan, fakat PİY saptanmayan 133 hasta kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Hastaların referans edildiği yerlere bakıldığında 1. basamak sağlık kuruluşlarından, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlarından ve 3. basamak uzmanlar tarafından yönlendirildiği saptanmıştır. Bu saptamalar bizlere farkındalık kampanyalarında her sağlık basamağının hedeflenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Eğitim kampanyaları, PİY farkındalığını artırmayı ve akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda PİY ile ilgili aile öyküsünü, ebeveyn akrabalıklarını ve ailede erken yaşta ki kardeş ölümlerini sorgulamayı yapabilecek hekimleri hedeflemelidir (Reda ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda da; PİY grubunun ebeveyn akrabalık oranı, kontrol ve SİY grubundan anlamlı derecede daha yüksektir. Ebeveyn akrabalığının PİY için uyarı olabileceği kanaatindeyiz.

Enfeksiyonların sık aralarla tekrarlaması, beklenenden ağır seyretmesi, uzun sürmesi, enfeksiyona bağlı beklenmedik veya ağır komplikasyon ortaya çıkması, antibiyotik tedavileri ile tam düzelmemesi, uzamış antibiyotik tedavilerine gereksinim duyulması ve enfeksiyon hastalıklarının kronikleşmesi, enfeksiyonların alışılmadık dışında bir etken ile (oportunistik mikroorganizmalarla) meydana gelmesi de PİY hastalıkları ile ilişkili olabilir (Camcıoğlu, 2020) (Woroniecka ve Ballow, 2000). İmmün sistemi normal olan ve başka risk faktörleri olmayan çocuklarda enfeksiyonların hızlı ve komplikasyonsuz düzelmesi beklenmektedir (Ballow, 2008). Bizim çalışmamızda PİY grubunda %45,9, SİY grubunda %48,4 ve kontrol grubunda ise %4 hastanın etkisiz veya iki aydan uzun süreli oral antibiyotik kullanımı söz konusudur. Kontrol grubunun oranı, hem PİY ve hem de SİY grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. PİY ve SİY grupları arasında ise

fark saptanmadı. PİY ve SİY için etkisiz veya iki aydan uzun süreli oral antibiyotik kullanım öyküsü tanıda yardımcı bir işarettir.

JMF kurulunca hazırlanan uyarıcı işaretlerin dışında; ilk veya tek enfeksiyonun bile immün yetmezlik düşündürebileceği de akılda tutulmalıdır. Ağır, fırsatçı bir enfeksiyon, BCG enfeksiyonu, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, herpes simplex ensefaliti bunlar arasındadır. PİY’li hastalarda enfeksiyonlar kronik, tekrarlayan, ağır formlarda görülür. Tedaviye iyi yanıt vermez veya komplikasyonlu seyreder. Enfeksiyonun sıklığı da önemli ancak tartışmalı bir konudur (Ayvaz, 2017). Bizim çalışmamızda grupların BCG aşısı sonrası aşı yerinde olan akıntı oranlarında; gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü. Grupların BCG aşısı sonrası lenfadenopati oranları ise; PİY grubunda (%3,1) görülmüştür. PİY grubundaki oran, hem SİY grubundan hem de kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir. BCG aşısı sonrası LAP, PİY açısından uyarıcı olabileceği kanaatindeyiz. İlave olarak çalışmamızda grupların yoğun bakımda yatış öyküsü oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda %43,9, SİY grubunda %75, kontrol grubunda ise %3 olarak yoğun bakımda enfeksiyon nedeniyle yatış öyküsünün olduğu görülmüştür. PİY ve SİY gruplarındaki oran, kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir. İmmün yetmezlik taranması için enfeksiyon nedeni yoğun bakım yatışının yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz.

Sık hastalanan çocuklara yönelik incelemeler, bu çocukların kabaca %50’sinin sağlıklı olduğu, %30’unda alerjik bir durum, %10’unda immünolojik olmayan ciddi hastalık belirlenmiş ve yalnızca %10’u primer veya sekonder immün yetmezlik tanısı almıştır (Camcıoğlu, 2020). Sık hastalanan çocukları olağan enfeksiyonlar geçiren sağlıklı çocuklardan ayırt etmek gerekir. Beş yaşın altındaki normal immün sisteme sahip sağlıklı çocuklar bile 4-9 kez/yıl üst solunum yolu enfeksiyonu geçirebilmektedir (Ballow, 2008). Çocukluk yaş grubunda, tekrarlayan enfeksiyonlar ve özellikle akut solunum yolu enfeksiyonları önemli bir morbidite ve mortalite nedenleridir (Woroniacka ve Ballow, 2000). Biz çalışmamızda grupların ailelerinde alerjik hastalık oranlarını değerlendirdik. PİY grubunda %31,6, SİY grubunda %29,7 ve kontrol grubunda ise %49 oranında grupların ailesinde alerjik hastalık öyküsü vardır. Kontrol grubundaki oran, PİY ve SİY gruplarındaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir. Bu oranın kontrol grubunda yüksek çıkmasının muhtemel nedeni, sağlıklı kontrol grubundakilerin çocuk allerji-immünoloj polikliniğe başvuran hastalar arasından alınmış olmasıdır.

Reda ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PİY olan hastaların tümünde 10 uyarıcı işaretin en az bir tanesi görülmüş iken, PİY olmayan hastaların %28'inde hiçbir uyarıcı işaret görülmemiştir (Reda ve ark., 2013). Başka bir çalışmada da PİY tanılı hastaların 1/3'ünde erken uyarıcı bulgu yoktur (Ayvaz, 2017). Bizim çalışmamızda ise PİY grubundaki hastaların %2'sinde uyarıcı bulgu yoktur. Bu 10 uyarıcı işaretin olmadığı hastaların başvuru yakınması kronik ishaldir. Bizim çalışmamızda hem PİY hem SİY grubundaki kronik ishal oranı, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek oranda saptanmış olmasına rağmen kronik ishahin önemli bir işaret olabileceği kanaatindeyiz. SİY grubundaki hastalarda uyarıcı işaret olmayan hasta yoktur. Bu durum bölgesel ve yaşam koşullarımız ile ilişkili olabilir.

Subbarayan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre PİY'in en güçlü tanımlayıcısından biri ailede immün yetmezlik öyküsüdür. Genel olarak, aile öyküsü PİY'li çocuklarda, tanımlanabilir PİY saptanamayan çocuklar ile kıyaslandığında 18 kat daha sıktır. Sepsis için intravenöz antibiyotik gereksinimi olan çocuklarda PİY'lerden özellikle de nötrofil defektleri akla getirilmelidir. Enfeksiyonu olan çocuklarda büyüememe, bir T-hücre kaynaklı immün yetmezlik olasılığını düşündürmelidir (Subbarayan ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda da; büyüme geriliği ve IV antibiyotik kullanım oranları, immün yetmezlik gruplarında, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Büyüme geriliğinin olduğu ve IV antibiyotik tedavisi gereksinimi görülen hastalarda immün yetmezlik mutlaka akılda tutulmalı ve immün yetmezlik hastalıkları yönünden tarama testleri yapılmalıdır.

Aile öyküsü ve klinik özelliklerin iyi değerlendirilmesi hastalığın erken tanısı için yol gösterici olabilir. Ancak ailede immün yetmezlik hikâyesi olmaması, hastada PİY olmadığını göstermez. Öte yandan PİY hastalıklarının birçoğunun kalıtsal oluşu nedeniyle benzer hastalık varlığı ve etkilenmiş bireylerin yaş ve cinsiyeti önemlidir (Ayvaz D, 2017). Yorulmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PİY'li hastaların %3,8'inin ailesinde PİY'li birey saptanmış olup, bu oran bizim çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur (Yorulmaz ve ark., 2008). PİY grubunda %25,5, SİY grubunda ise %6,3, kontrol grubunda da %2 kişinin ailesinde PİY öyküsü vardır. Çalışmamızda oranların yüksek olmasının nedeni; aile sorgulamasında sadece kardeş ve ebeveynin alınmayıp, ebeveynlerin kardeşleri ve onların çocuklarının da sorgulanması olabilir. Bizim çalışmamızda; ailelerdeki PİY öyküsü oranları değerlendirildiğinde; PİY grubundaki oran, hem kontrol hem de SİY grubundan anlamlı derecede daha yüksektir. Sık enfeksiyon geçirme öyküsü olan hastalarda, ailesinde

PİY öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Sık enfeksiyon geçirme öyküsü olan ve ailesinde PİY öyküsü olan hasta, PİY açısından değerlendirilmelidir.

Subarrayan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 10 uyarıcı işaretin görülme sıklığı yönünden en sık görülen uyarıcı işaret İV antibiyotik gereksinimidir. İV tedavi gereksiniminden sonra en sık görülen uyarıcı işaret ise ailede PİY öyküsü olmasıdır (%34) bunu üçüncü sıklıkla büyüme geriliği (%31) izlemektedir (Subbarayan ve ark., 2011). Reda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, en sık görülen uyarıcı işaret benzer olarak İV antibiyotik gereksinimidir (%92). İkinci sıklıkta görülen uyarıcı işaret büyüme geriliği olup PİY'lerde %59 oranındadır. Yılda ikiden fazla alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı %56 ile üçüncü sıklıktadır. Bizim çalışmamızda da yukarıdaki iki çalışma ile benzer olarak, en sık görülen uyarıcı işaret İV antibiyotik gereksinimidir (%82,9). İkinci sıklıkta yılda ikiden fazla alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme (%64,3) ve üçüncü sıklık ise; etkisiz veya iki aydan daha uzun süreli antibiyotik kullanımı bulunmuştur (%45,9). Bu bulgularımız literatürdeki sıralamadan farklı olmakla birlikte, 10 uyarıcı işaretin PİY tanısında kullanılabilceğini, çalışmalarda farklı sık oranları ile saptanabileceğini göstermektedir.

Ciltte tekrarlayan veya persiste eden kandida enfeksiyonları, mukokütanöz kandidiazis, kandidaya bağlı paronişiler, granülomatöz formasyonlar, eritroderma PİY'de görülebilecek hastalıklardır. Fagositer, hücre sel, kombine ve diğer birçok immün yetmezliklerde fungal enfeksiyonlara artmış eğilim vardır (Antachopoulos ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda da grupların ağız içinde persistan pamukçuk veya deride fungal enfeksiyon geçirme oranları değerlendirildiğinde; immün yetmezlik grubundaki oran, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. PİY ve SİY grupları arasında ise fark saptanmadı. Hem PİY hem de SİY grupları için tanıda yardımcı olabilecek bir kriter olduğu kanaatindeyiz.

Bronşiektaziler ve kronik akciğer hastalıkları PİY'li hastalarda tekrarlayan akciğer sorunlarının sonucunda bir sekel olarak gelişebilmekte ve PİY'li hastaların morbidite ve mortalitesinde artışa neden olmaktadır. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarının bronşiektazi gelişiminde en önemli etkenlerden biri olduğunu Singleton ve arkadaşları saptamıştır (Singleton ve ark., 2000). PİY grubunda %18,4, SİY grubunda ise %53,1 oranında kronik akciğer hastalığı tanısı vardır. SİY grubunda kronik akciğer hastalığı oranı, PİY grubundan anlamlı olarak daha yüksektir. Bu durumun SİY grubundaki hastalarımızın nörolojik ve sendromik özelliklerinde kaynaklandığını düşünüyoruz.

Tanıda sadece 10 uyarıcı işaret kullanıldığı takdirde allerji, otoimmünite, otoinflamasyon, malignite gibi başka semptomlarla prezente olan PİY hastalarının tanısı gecikebilir. Bu nedenle PİY tanısında erken tanıyı kolaylaştırmak için bazı ek uyarıcı işaretlere gereksinim duyulduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (Arkwright ve Gennery, 2011 Bahrami ve ark., 2020). Diğer yandan Arkwright ve Gennery (2011) JMF tarafından tariflenen 10 uyarıcı işaretin sensitivitesinin %56, spesifitesinin %16 olarak ifade etmişlerdir. Ek bulgular ve uyarıcı işaretler sağlık alanında çalışan herkesin ilgilendiği alanları kapsamakla birlikte başta gastroenterolojik, romatolojik, dermatolojik, hematolojik, onkolojik alanlar olmak üzere birçok spesifik alanı da ilgilendiren çok geniş bir skalaya dağılmış bulunmaktadır (Costa-Carvalho ve ark., 2014). PİY'ler kutanöz, gastrointestinal veya otoimmün belirtilerle ortaya çıkabilir veyatek bir invaziv enfeksiyon atağı potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir PİY'in habercisi olabilir. Uyarı işaretleri bu klinik sunumlar kapsamayabilir, ancak PİY'in erken teşhisi ve tedavisi kritik öneme sahiptir (O'Sullivan ve Cant, 2012). Deri bulguları birçok PİY hastalığı için uyarıcı olmaktadır. Al-Herz W. ve arkadaşları PİY'li hastaların üçte birinden fazlasında cilt bulgularının ilk başvuru şekli olduğunu saptamıştır (Al-Herz ve Nanda, 2011). Tekrarlayan viral cilt enfeksiyonları ve apselerle birlikte egzemanın, DOCK 8 eksikliği, OR Hiper IgE sendromu (HİES) ve WAS hastalarında görülebileceği literatürde bildirilmiştir (Szczerwinska-Poplonyk ve ark., 2011). Egzema ve yüksek serum IgE değerlerinin bir arada olması yaşamın ilk aylarında inek sütü proteini alerjisini ilk etapta akla getirirse de bu durumlar AKİY, IPEX, WAS, DOCK 8 eksikliği ve HİES gibi birçok PİY hastalığında da görülebilmektedir ve bu hastalıklar açısından erken dönemde uyarıcı olabilir (Ozcan ve ark., 2008). PİY tanısı için uyarıcı olabilecek JMF tarafından tanımlanan 10 uyarıcı işaretin dışında kalan, olası ek uyarıcı işaretler bakımından, PİY grubumuzda en sık görülen bulgu tekrarlayan cilt problemleridir (%44,9). Bu bulguyu ikinci sıklıkta yoğun bakım yatışı (%43,9) ve üçüncü sıklıkta öğrenme bozukluğu (%41,8) izlemiştir. Tekrarlayan cilt problemi olan, yoğun bakım yatışı gerektiren ve öğrenme bozukluğu olan hastalarda immün yetmezlik eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır ve bu hastalarda immün yetmezlik tarama testlerinin yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

PİY olan hastalarda birçok deri hastalığı görülebilmekte ve bu bulgular altta yatan hastalık türü açısından uyarıcı olabilmektedir. Gri saç, ciltte pigment kaybı, albinizm gibi cilt bulguları ise spesifik PİY hastalıklarının uyarıcıları olabilir (Smitt ve ark., 2005). Süt çocukluğu döneminde immün yetmezlik düşünülmesi gereken klinik bulgular içerisinde;

geniş boyutta cilt lezyonu (birincil tedavilere yanıtız eritroderma veya egzema), doğumsal kalp hastalığı (özellikle konotrunkal anomaliler), kronik diyare gibi klinik bulgular da yer almaktadır (Camcıoğlu, 2020). Bizim alışmamızda da; tekrarlayan cilt problemi, kronik ishal öyküsü ve konjenital kalp hastalığı oranları immün yetmezlik gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Kronik ishal, malabsorbsiyon, malnütriyon, organomegali, inflamatuvar barsak hastalıkları PİY ile ilişkili gastroenterolojik hastalıklardır. AKİY'li hastalarda ciddi ishaller yaşamın çok erken döneminde başlayabilmektedir (Fried ve Bonilla, 2009). Rezaei ve arkadaşlarının (2006) alışmasında PİY'li 930 hasta incelenmiş olup, bu hastaların %40'ında enfeksiyöz diyare saptanmıştır. Wood ve arkadaşları (2007) PİY'li hastaların %6-19'unda gastrointestinal enfeksiyonların başlangıç semptomu olabileceğini göstermişlerdir. Yorulmaz ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada 44 KİY'li hastanın %84'ünde kronik ishal saptanmıştır. Biz de çalışmamızda katılımcıları kronik ishal yönünden değerlendirdik ve hem PİY hem SİY grubundaki oran kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek oranda saptadık. PİY grubunda (%28,6), SİY grubunda (%31,3), kontrol grubunda ise (%3) kronik ishal görülmüştür. Kronik ishal ve malnütrisyonu olan hastalarda immün sistemin taranması gerektiğini düşünüyöruz.

Hastalıkların penetrans ve ekspresyon değişkenliği ve genetik-çevresel faktörlerle etkileşimi nedeniyle olabilecek fenotipik çeşitlilik nedeniyle erken doğum ya da nedeni bilinmeyen ani bebek ölümü öyküsü, erken yaşlarda enfeksiyonla kaybedilmiş kardeş öyküsü ve akraba evliliği olup olmadığı sorulmalı, kalıtım paternine ait bir ipucu yakalanmaya çalışılmalıdır (Ayvaz, 2017). Ülkemizde PİY'lerin insidansı halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak akraba evliliklerinin sık olduğu ülkelerde özellikle otozomal resesif (OR) hastalıkların insidansının artması üniversal bir gerçektir. Ülkemizde eř akrabalığı sıklığı bölgesel değişiklikler göstermekle birlikte Türk toplumunda akrabalık genel sıklık oranı %11,5 ile %46 arasında değişmektedir (Alper ve ark., 2004). Son TÜİK verisine göre ise; 2010 yılında gerçekleşen resmi evlenmelerin %5,9'unun akraba evliliği olduğu ve bu oranın sonraki yıllarda sürekli düşüş göstererek 2015 yılında %4,8, 2020 yılında ise %3,8 olduğu görüldü. 2020 yılında toplam resmi evlilikler içinde ise, son evliliğinde birinci dereceden kuzenleri ile akraba evliliği yapmış 16 ve üzeri yaştaki bireylerin oranı %8,4 olarak hesap edilmiştir (TUIK, 2020). Ülkemizde Yorulmaz ve arkadaşlarının (2008) alışmasında PİY'li hastalarda ebeveyn akrabalığı sıklığı %37,5 saptamıştır. Kılıç ve arkadaşlarının (2013) yaptığı ve 1435 hastanın yer aldığı çalışmada

ise hastaların %14,3'ünde ebeveyn akrabalığı saptanmıştır. Reda ve arkadaşlarının (2013) Mısır'daki çalışmasında PİY hastalarının %60' ında ebeveyn akrabalığı mevcuttur. Bizim çalışmamızda da PİY vakalarındaki akraba evlilik oranı %41,8'dir. Elde edilen sonuçlar PİY hastalarında akrabalık öyküsünün, hem SİY hastalarından hem de kontrol grubundan daha yüksek oranlarda olduğunu göstermektedir. Akraba evliliğinin çocuklarda PİY hastalıkları yönünden uyarıcı bir işaret olabileceği kanaatindeyiz. Ancak akrabalık derecesi yönünden PİY, SİY ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.

Yorulmaz ve arkadaşlarının (2008) Konya'da yaptıkları çalışmada KİY'lilerde kardeş ölümü oranı %7,5 saptanmıştır. Mısır'dan raporlanan çalışmada ise hastaların %21,7'sinde kardeş ölümü öyküsü mevcuttur. Mısır'da bu oranın üç kat fazla olması akraba evliliği sıklığının ülkemizdekinden yüksek olması, toplumsal ve ekonomik gelişmişlik düzeyi ile ilişkili olabilir. En yüksek kardeş ölümü %50 sıklıkta ve KİY'lerde saptanmıştır (Reda ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda da aile öyküsünde erken ölüm dağılım oranları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre PİY vakalarında 66 kişinin (%67,3), SİY vakalarında 38 kişinin (%59,4) ve kontrol grubunda ise 11 kişinin (%5,5) ailesinde erken ölüm öyküsü vardır. Bizim çalışmamızda ailede erken ölüm oranlarının yüksek olmasının nedeni aile sorgulamasında sadece kardeş alınmaması, ebeveynlerin kardeşleri ve onların çocuklarının da sorgulanması olabilir. Bununla birlikte immün yetmezlikli hastalarımızın saptanmasında ailede erken yaşta kardeş ölüm öyküsünün önemli bir uyarıcı işaret olabileceğini düşünüyoruz.

İmmün yetmezlikli hastalar ve ailelerinde, otoimmün, hematolojik hastalıklar ve malignitelerin insidansı yüksek olduğundan öykü bu yönden de irdelenmelidir (Ayvaz, 2017). Bizim çalışmamızda da; ailelerde malignite ve romatizmal hastalık oranları immün yetmezlik tanısı alan hastalarda daha yüksek oranda saptanmıştır. Çalışmamızda grupların ailede romatizmal hastalık oranları değerlendirildiğinde; PİY grubunda (%28,6), SİY grubunda (%34,4) ve kontrol grubunda ise (%11,5) oranında ailede romatizmal hastalık öyküsü vardır. PİY ve SİY gruplarındaki oran; kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir. Grupların ailelerinde malignite oranları değerlendirildiğinde; PİY grubunda (%28,6), SİY grubunda (%29,7) ve kontrol grubunda ise (%12) oranında ailelerinde malignite vardır. PİY ve SİY gruplarındaki oran; kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir. İmmün yetmezlikli hastaların sadece enfeksiyon hastalıkları ile değil

immüdisregülasyon hastalıkları ve malignitelerle de başvurabileceğini ve bu hastalıkların da immün yetmezlikler için bir uyarıcı işaret olması gerektiğini düşünüyoruz.

Çocukluk çağı rutin aşılama sırasında uygulanan aşılarından sonra görülebilecek aşıya bağlı yaygın hastalık tabloları da PİY işareti olabilir. B hücre bozukluğu veya AKİY olan hastalarda canlı oral polio aşısı ile aşılama sonrası parolitik poliomyelit görülebilmektedir. Özellikle AKİY, KİY ve interferon gama ve interlökin (IL)-12 sitokin ve reseptör ilişkili PİY'lerde BCG aşısı sonrasında lokal ve/veya dissemine mikobakteriyel enfeksiyonlar görülebilir (Marciano ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda grupların herhangi bir aşıya bağlı komplikasyon oranları değerlendirildiğinde; gruplar arasında anlamlı fark elde edilmemiştir. Fark olmamasının nedeninin, AKİY grubundaki hastalara erken dönemde tanı konulmuş olması ve etkin tedavi edilmiş olmalarıdır diye düşünüyoruz.

PİY'li hastalarda karşılaştığımız bir diğer durum lenfadenopatiler ve lenfoproliferatif hastalıkların sıklığının artmış olmasıdır. Özellikle kombine immün yemezliliklerde, immün disregülasyon sendromlarında, fagositer sistem defektlerinde ve antikor eksikliklerinde lenfadenopati ve lenfoproliferatif hastalıkların sıklığında artış mevcuttur (Di Renzo ve ark., 2004). Bizim çalışmamızda BCG aşısı sonrası LAP oranları incelenmiştir ve PİY grubundaki oran, hem kontrol hem de SİY grubundan anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Kronik lenfadenopati ve lenfoproliferatif hastalıklar ile başvuran çocuklarda immün sistemin taranması gerektiği kanaatindeyiz.

Nörolojik semptom ve bulgular PİY hastalıkları açısından uyarıcı işaret niteliği taşıyabilir. Hastaların kullandığı epilepsi ilaçları da immün yetmezliğe neden olabilir. Bu nedenle erken tanıda nörolojik semptomlar da yol gösterici olabilir (Lehman ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda grupların havale geçirme oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda (%20,4), SİY grubunda (%39,1), kontrol grubunda ise (%3) oranında havale geçirme öyküsü olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ilave olarak grupların yüz görünümündeki farklılık (sendromik görünüm) oranları karşılaştırıldığında; PİY grubunda (%33,7), SİY grubunda ise (%73,4) hastalarımızın yüz görünümünde farklılık olduğu görülmüştür. Çalışmamızda öğrenme bozukluğuna göre dağılım oranları karşılaştırıldığında da; PİY grubunda (%41,8), SİY grubunda (%81,3), kontrol grubunda ise (%0,5) öğrenme bozukluğu tanısı vardır. Bu üç verinin sonucuna göre; PİY ve SİY gruplarındaki oran, kontrol grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca SİY grubundaki oran da PİY grubundaki orandan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Sendromik bulgularla giden, havale geçiren, öğrenme bozukluğu tanısı olan hastalarda daha çok sekonder immün yetmezliğin düşünülmesi gerektiği kanaatindeyiz.



## 6. SONUÇLAR

PİY erken tanısı, bu hastalıkların etkin tedavisini mümkün kılacaktır. PİY hastalıkları açısından JMF tarafından tanımlanmış 10 uyarıcı işaret, PİY erken tanısı açısından bu 10 uyarıcı işarete eklenebilecek yeni uyarıcı işaretlere de ihtiyaç bulunmaktadır. PİY'ler sıklıkla tekrarlayan, tedaviye dirençli, ciddi ve kronik seyirli enfeksiyonlar yanında granülomatoz hastalıklar, otoimmün/otoiflamatuar hastalıklar, maligniteler, allerjik hastalıklar ile de başvurabilirler. Biz de bu çalışmamızın sonuçlarına göre ailede akraba evliliği varlığı, BCG aşısı sonrası lenfadenopati ve aile tüberküloz öyküsünün, PİY yönünden uyarıcı işaret olabileceğini düşünüyoruz. Ülkemizde farklı immünoloji merkezlerinden yapılacak çalışmalarla bu konunun daha iyi ortaya konulabileceği kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

- Agarwal, S. & Mayer, L. 2013. Diagnosis ve treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clinical gastroenterology ve hepatology*, 11, 1050-1063.
- Al-Herz, W. & Nanda, A. 2011. Skin manifestations in primary immunodeficient children. *Pediatric dermatology*, 28, 494-501.
- Alper, Ö., Erengin, H., Manguoğlu, A., Bilgen, T., Cetin, Z., Dedeoğlu, N. & Lüleci, G. Consanguineous marriages in the province of Antalya, Turkey. *Annales de génétique*, 2004. Elsevier, 129-138.
- Amaya-Uribe, L., Rojas, M., Azizi, G., Anaya, J.-M. & Gershwin, M. E. 2019. Primary immunodeficiency ve autoimmunity: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 99, 52-72.
- Antachopoulos, C., Walsh, T. J. & Roilides, E. 2007. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *European journal of pediatrics*, 166, 1099-1117.
- Arkwright, P. D. & Gennery, A. R. 2011. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1238, 7-14.
- Ayvaz D. Primer İmmün Yetmezliklere Yaklaşım. Yurdakök M, editör. Yurdakök Pediatri. Güneş Tıp Kitabevleri. 2017. s.2130-36
- Bahrami, A., Sayyahfar, S., Soltani, Z., Khodadost, M., Moazzami, B. & Rezaei, N. 2020. Evaluation of the frequency ve diagnostic delay of primary immunodeficiency disorders among suspected patients based on the 10 warning sign criteria: A cross-sectional study in Iran. *Allergologia et immunopathologia*, 48, 711-719.
- Ballou, M. 2008. Approach to the patient with recurrent infections. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 34, 129-140.
- Baştürk, B., Sari, S., Aral, A. & Dalgic, B. 2011. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *Turk J Pediatr*, 53, 364-368.
- Bojtor, A. E., Sárdy, M. & Maródi, L. 2018. Cutaneous manifestations in primary immunodeficiency diseases. *Orvosi hetilap*, 159, 937-947.
- Bousfiha, A., Jeddane, L., Picard, C., Al-Herz, W., Ailal, F., Chatila, T., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Franco, J. L. & Holland, S. M. 2020. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *Journal of clinical immunology*, 1-16.

- Bousfiha, A. A., Jeddane, L., Ailal, F., Benhsaien, I., Mahlaoui, N., Casanova, J.-L. & Abel, L. 2013. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *Journal of clinical immunology*, 33, 1-7.
- Camcıoğlu Y. Bağışıklık sistemi. Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editörler. *Pediyatri* (5. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2020. s.567-88
- Camcıoğlu Y., Yalçın I. Primer İmmün Yetersizlikler. Ertuğrul T, Darendeliler F, editörler. *Pediyatri* (5. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2020. s.589-611
- Chavoshzadeh, Z., Hashemitari, A. & Darougar, S. 2018. Neurological manifestations of primary immunodeficiencies. *Iranian Journal of Child Neurology*, 12, 7.
- Costa-Carvalho, B. T., Grumach, A. S., Franco, J. L., Espinosa-Rosales, F. J., Leiva, L. E., King, A., Porras, O., Bezrodnik, L., Oleastro, M. & Sorensen, R. U. 2014. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *Journal of clinical immunology*, 34, 10-22.
- Çalışkaner, A. Z., Reisli, İ., Arslan, Ş., Uçar, R., Ataseven, H. & Selcuk, N. Y. 2016. Common variable immunodeficiency in adults requires reserved protocols for long-term follow-up. *Turkish journal of medical sciences*, 46, 430-436.
- Di Renzo, M., Pasqui, A. & Auteri, A. 2004. Common variable immunodeficiency: a review. *Clinical ve experimental medicine*, 3, 211-217.
- Fried, A. J. & Bonilla, F. A. 2009. Pathogenesis, diagnosis, ve management of primary antibody deficiencies ve infections. *Clinical microbiology reviews*, 22, 396-414.
- Galal, N., Ohida, M., Meshaal, S., Abd Elaziz, D. & Elhawary, I. 2019. Targeted screening for primary immunodeficiency disorders in the neonatal period ve early infancy. *African health sciences*, 19, 1449-1459.
- Gupta, A. 2019. Primary Immunodeficiency Disorders: Where Do We Stand? *The Indian Journal of Pediatrics*, 86, 873-874.
- Kilic, S. S., Ozel, M., Hafizoglu, D., Karaca, N. E., Aksu, G. & Kutukculer, N. 2013. The Prevalances ve patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey—Two centers study. *Journal of clinical immunology*, 33, 74-83.
- King, J. R. & Hammarström, L. 2018. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current ve future practice. *Journal of clinical immunology*, 38, 56-66.

- Kobrynski, L. & Mayer, L. 2011. Diagnosis ve treatment of primary immunodeficiency disease in patients with gastrointestinal symptoms. *Clinical Immunology*, 139, 238-248.
- Kobrynski, L., Powell, R. W. & Bowen, S. 2014. Prevalence ve morbidity of primary immunodeficiency diseases, United States 2001–2007. *Journal of clinical immunology*, 34, 954-961.
- Lankisch, P., Schiffner, J., Ghosh, S., Babor, F., Borkhardt, A. & Laws, H.-J. 2015. The Duesseldorf warning signs for primary immunodeficiency: is it time to change the rules? *Journal of clinical immunology*, 35, 273-279.
- Lehman, H., Hernandez-Trujillo, V. & Ballow, M. 2015. Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist. *Current medical research ve opinion*, 31, 697-706.
- Macginnitie, A., Aloï, F. & Mishra, S. 2011. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. *Pediatric allergy ve immunology*, 22, 671-675.
- Marciano, B. E., Huang, C.-Y., Joshi, G., Rezaei, N., Carvalho, B. C., Allwood, Z., Ikinçiogullari, A., Reda, S. M., Gennery, A. & Thon, V. 2014. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, ve vaccination policies. *Journal of allergy ve clinical immunology*, 133, 1134-1141.
- Modell, V., Gee, B., Lewis, D. B., Orange, J. S., Roifman, C. M., Routes, J. M., Sorensen, R. U., Notarangelo, L. D. & Modell, F. 2011. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)—diagnosis, treatment, ve economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunologic research*, 51, 61-70.
- Modell, V., Knaus, M., Modell, F., Roifman, C., Orange, J. & Notarangelo, L. D. 2014. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, ve discovery. *Immunologic research*, 60, 132-144.
- Modell, V., Orange, J. S., Quinn, J. & Modell, F. 2018. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, ve physician reported outcomes. *Immunologic research*, 66, 367-380.

- Modell, V., Quinn, J., Ginsberg, G., Gladue, R., Orange, J. & Modell, F. 2017. Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management ve outcome measurement. *Immunologic research*, 65, 713-720.
- Nozaki, T., Takada, H., Ishimura, M., Ihara, K., Imai, K., Morio, T., Kobayashi, M., Nonoyama, S. & Hara, T. 2012. Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. *Clinical endocrinology*, 77, 628-634.
- O'keefe, A., Halbrich, M., Ben-Shoshan, M. & Mccusker, C. 2016. Primary immunodeficiency for the primary care provider. *Paediatrics & Child Health*, 21, e10-e14.
- O'sullivan, M. D. & Cant, A. J. 2012. The 10 warning signs: a time for a change? *Current opinion in allergy ve clinical immunology*, 12, 588-594.
- Orange, J. S., Seeborg, F. O., Boyle, M., Scalchunes, C. & Hernandez-Trujillo, V. 2016. Family physician perspectives on primary immunodeficiency diseases. *Frontiers in Medicine*, 3, 12.
- Ozcan, E., Notarangelo, L. D. & Geha, R. S. 2008. Primary immune deficiencies with aberrant IgE production. *Journal of Allergy ve Clinical Immunology*, 122, 1054-1062.
- Patel, N. C. 2018. Individualized immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary humoral immunodeficiency disease. *Pediatric Allergy ve Immunology*, 29, 583-588.
- Reda, S. M., El-Ghoneimy, D. H. & Afifi, H. M. 2013. Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in children. *Allergy, asthma & immunology research*, 5, 88.
- Rezaei, N., Aghamohammadi, A., Moin, M., Pourpak, Z., Movahedi, M., Gharagozlou, M., Atarod, L., Ghazi, B. M., Isaeian, A. & Mahmoudi, M. 2006. Frequency ve clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *Journal of clinical immunology*, 26, 519-532.
- Sánchez-Ramón, S., Bermúdez, A., González-Granado, L. I., Rodríguez-Gallego, C., Sastre, A., Soler-Palacín, P., Allende, L., Alsina, L., Bielsa, A. M. & Calleja-Antolín, S. 2019. Primary ve Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, ve Management. *Frontiers in immunology*, 10, 586.

- Singleton, R., Morris, A., Redding, G., Poll, J., Holck, P., Martinez, P., Kruse, D., Bulkow, L. R., Petersen, K. M. & Lewis, C. 2000. Bronchiectasis in Alaska Native children: causes ve clinical courses. *Pediatric pulmonology*, 29, 182-187.
- Smitt, J. H. S., Wulffraat, N. M. & Kuijpers, T. W. 2005. The skin in primary immunodeficiency disorders. *European Journal of Dermatology*, 15, 425-432.
- Stiehm, E. R., Niehues, T. & Levy, O. 2018. Recognition of immunodeficiency in the first three months of life. *UpToDate Retrieved from <https://www.uptodate.com>*.
- Subbarayan, A., Colarusso, G., Hughes, S. M., Gennery, A. R., Slatter, M., Cant, A. J. & Arkwright, P. D. 2011. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics*, 127, 810-816.
- Szabó, M. Z. 2018. Rheumatological manifestations in primary immunodeficiency diseases. *Orvosi hetilap*, 159, 919-928.
- Szczawinska-Poplonyk, A., Kycler, Z., Pietrucha, B., Heropolitanska-Pliszka, E., Breborowicz, A. & Gerreth, K. 2011. The hyperimmunoglobulin E syndrome-clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet journal of rare diseases*, 6, 1-11.
- Szegedi, M., Erdős, M. & Tar, I. 2018. Szájüregi manifesztációk primer immundeficientiákban= Oral manifestations in patients with primary immunodeficiencies. *Orvosi Hetilap*, 159, 2079-2086.
- Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Chatila, T., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C. & Morio, T. 2020. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of clinical immunology*, 40, 24-64.
- Ten Bosch, J. V. D. W. & Van Den Akker, M. 2016. Genetic predisposition ve hematopoietic malignancies in children: primary immunodeficiency. *European journal of medical genetics*, 59, 647-653.
- TUIK. (2020). İstatistiklerle Aile. Retrieved from file:///C:/Users/admin/Downloads/%C4%B0statistiklerle\_Aile\_06.05.2021%20(1)%20(1).pdf
- Wood, P., Stanworth, S., Burton, J., Jones, A., Peckham, D., Green, T., Hyde, C., Chapel, H. & Network, U. P. I. 2007. Recognition, clinical diagnosis ve management of

patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clinical & Experimental Immunology*, 149, 410-423.

Woroniccka, M. & Ballow, M. 2000. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatric Clinics of North America*, 47, 1211-1224.

Yorulmaz, A. 2007. Primer immün yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi.

Yorulmaz, A., Artaç, H., Kara, R., Keleş, S. & Reisli, İ. 2008. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji*, 6, 127-134.

(<http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>)

